

Opinnäytetyö (AMK)

Bio- ja elintarviketekniikka

Elintarviketekniikka

2014

Toni Vehkalahti

PULLOTUSLINJAN ASENNUS- JA KÄYTTÖÖNOTTOKVALIFIOINTI



TURUN AMMATTIKORKEAKOULU
TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

OPINNÄYTETYÖ (AMK) | TIIVISTELMÄ

TURUN AMMATTIKORKEAKOULU

Bio- ja Elintarviketekniikka | Elintarviketekniikka

2014 | Sivumäärä

Mika Jokinen, yliopettaja (Turun Ammattikorkeakoulu), Minna Salo, Project Manager (Perkin Elmer, Wallac)

Toni Vehkalahti

PULLOTUSLINJAN ASENNUS- JA KÄYTTÖÖNOTTOKVALIFIOINTI

Työn tarkoituksena oli tehdä käyttöönottokvalifiointi Wallac Oy:n kemiantuotantoon investoidulle pulloituslinjalle. Kvalifioinnissa suoritettiin asennuksen kvalifiointi (IQ) ja toiminnan kvalifiointi (OQ). Linjan kvalifioinnin yhteydessä laadittiin linjalle ja oheislaitteille käyttö- sekä huolto-ohjeet. Linja on kvalifioitu, kun se on läpäissyt asennuksen (IQ), toiminnan (OQ) ja suorituskyvyn (PQ) kvalifioinnit, ja kun kaikki raportit on hyväksytty. Kvalifioinnissa todennetaan, että linja on asennettu oikein ja se toimii vaaditulla tavalla tuotannollisessa käytössä.

Linjan kvalifiointia suoritettiin yrityksen laatujärjestelmän mukaisesti. Siihen kuului kvalifiointisuunnitelma, joka sisältää IQ-, OQ- ja PQ-osuudet. Opinnäytetyössäni PQ-osuus jäi suorittamatta linjakokonaisuuden puutteellisuuden vuoksi.

Kvalifiointisuunnitelmat hyväksyttiin validointi- ja kvalifiointiasiantuntijoilla. Ennen varsinaista linjan kvalifioinnin aloittamista tuli kvalifioida linjaan kuuluvat oheislaitteet. Kvalifiointia suoritettaessa linjalla ajettiin testiajoja, joilla todennettiin linjan toimivuus kokonaisuutena vaadituilla parametreilla ja reagensseilla. Oheislaitteiden kvalifiointitulokset raportoitiin asiantuntijaryhmälle toimii/ei toimi -periaatteella, koska niitä kvalifioitaessa ei määritetty mitään, vaan todennettiin laitteiden toiminta käyttötarkoituksessaan.

Annostelupumpun annostelun tarkkuus oli hyvä kaikkien testiajojen aikana ja pysyi sille määritetyissä rajoissa. Mustesuihkutulostimen osoitettiin pystyvän tulostamaan useampaa erilaista merkintää pullojen korkkeihin. Tulostusjälki pysyi selkeänä läpi testien, eikä tulostuspää tukkeutunut musteesta. Muiden testien ohessa testattiin myös korkinkiristäjän toimivuus sekä pullojen tiiviyyttä. Korkit kiristyivät oikeaan momenttiin, eivätkä pullot vuotaneet alipainekaapissa. Korkinkiristäjä ja korkit todettiin toimiviksi.

Linjakokonaisuutta kvalifioitaessa suoritettiin useampi testiajo erikokoisilla sarjoilla. Testiajoilla simuloitiin oikeaa tuotantoajoa ja tarkkailtiin prosessin kriittisiä pisteitä. Näitä olivat liuosten suodatus, sekoitus, annostelu, liuoksen vaahtoaminen ja ampullipullojen pysyminen pystyssä läpi linjan. Testiajoissa kriittiset pisteet eivät aiheuttaneet ongelmia.

IQ-, OQ- sekä SAT-ajot suoritettiin vaatimusten mukaisesti todeten, että linja toimii kokonaisuutena ja on valmis PQ-ajoihin. Kyseisissä osuuksissa tehdyt tarkastukset ja toimenpiteet raportoitiin käyttäen kriteerinä toimii/ei toimi-periaatetta.

ASIASANAT:

kvalifiointi, käyttöönotto, laatujärjestelmä

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Biotechnology and Food Technology | Food Technology

2014 | Total number of pages

Mika Jokinen, Principal Lecturer (Turku University of Applied Sciences), Minna Salo, Project Manager (Perkin Elmer, Wallac)

Toni Vehkalahti

QUALIFICATION OF TRACER DISPENSING LINE

The aim of this study was to qualify and implement a new production line for Wallac Ltd. The qualification included an installation qualification (IQ) and an operational qualification (OQ) and creating instructions for maintenance and use. A line is qualified after all qualifications have been performed and reports are accepted. The qualification is performed to verify that the line operates as expected.

The qualification was performed according to the corporation quality system. It included qualifying a new dispenser line. The performance qualification was not executed because the line is incomplete.

The qualification plan was approved by validation and qualification specialists. After the approval the qualification could be started. During the qualification, multiple test runs were performed with the dispenser line to verify the functionality of the line with the correct parameters and reagents.

The qualification of peripheral equipment was reported to the expert team in as simple a form as possible because in these qualifications, nothing was determined. The accuracy of the dosing pumps remained high in all test runs. The purpose of qualifying the inkjet printer was to verify that the printer is able to print many different kinds of markings on the bottle caps. It is also important that the print quality is clear. During the tests the print remained clear and the printer head did not foul. Along with the peripheral qualification, the cap tightener and the sealing of the caps were tested. The cap tightener operated as expected and the caps did not leak in the negative pressure cabinet. The cap tightener and the cap sealing were found functional.

When qualifying the line in its entirety, several test runs were conducted for different lot sizes. The test runs simulated an actual production run in which all the critical points were observed. The critical points are filtration of solution, mixing, dosing, foam formation and keeping vials from falling over. The critical points did not produce any of the anticipated problems. IQ, OQ and SAT runs were performed as required whereby the line was found operational and ready for PQ runs. The reporting of the procedures was performed as in the qualification of the peripheral equipment.

KEYWORDS:

qualification, implementation, quality control system

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET (TAI SANASTO)	7
1 JOHDANTO	8
1.1 Perkin Elmer Wallac Oy	8
1.2 Opinnäytetyön tarkoitus	8
2 LAADUNHALLINTAJÄRJESTELMÄ	10
2.1 Muutostenhallinta	10
2.2 Dokumenttien hallinta	11
2.3 Tallenteiden hallinta	11
2.4 Sähköiset tallenteet	11
2.5 Riskienhallinta	12
2.5.1 Poikkeamat	13
2.6 Resurssien hallinta	13
2.7 Tuotehallinta	13
2.7.1 Tuotanto ja huolto	13
2.8 Prosessien validointi	14
2.9 Tuotteen valvonta ja auditointi	14
3 VALIDOINTI	16
3.1 Validoinnin perustaa	16
3.2 Prosessivalidointi	17
3.2.1 Kvalifiointi	17
3.2.2 Kvalifiointiluokat	18
3.2.3 Dokumentointi	18
4 INVESTOINTIPROJEKTIN DOKUMENTAATIO	20
4.1 Vaadittavat dokumentit	20
5 LAITEKVALIFIOINTI	22
5.1 Kvalifioinnin toteutus	22
5.2 Raportointi	23
5.3 Uudelleenqualifiointi	23

6 LEIMAVALMISTUS	24
6.1 Pullotuksen esivalmistelut	24
6.2 Pullotus	25
6.2.1 Tulpitus	26
6.2.2 Korkitus	26
6.2.3 Kylmäkuivaus	26
7 LAITTEISTO	28
7.1 Päälinja	28
7.2 Varalinja	29
7.3 Linjojen eroavaisuudet	30
7.4 Oheislaitteet	31
7.4.1 Annostelupumppu	31
7.4.2 Mustesuihkutulostin	32
8 LINJAN KVALIFIOINTI	33
8.1 Pumpun- ja mustesuihkutulostimen kvalifiointi	33
8.2 Korkinkiristäjän kvalifiointi	34
8.3 Korkin tiiviynen testaaminen	34
8.4 Liuosten suodatus ja sekoitus	35
8.5 SAT- ajot	36
8.6 IQ- ja OQ-testit	37
8.7 Käyttö- ja huolto-ohjeiden laatiminen	40
9 TULOKSET	41
9.1 Oheislaitteiden kvalifiointitulokset	41
9.2 Korkinkiristuksen tulokset	42
9.3 SAT- ajot	44
10 YHTEENVETO	46
LÄHTEET	48
KUVAT	
Kuva 1. Projektin vuokaavio.	9
Kuva 2. Riskinhallintaprosessin vaikutus muihin laadullisiin prosesseihin.	12

Kuva 3. Kylmäkuivauksen periaate. ¹³	27
Kuva 4. Peristalttisen pumpun periaatekuva.	31

TAULUKOT

Taulukko 1. IQ- osuudessa tehdyt testit ja tarkastukset.	37
Taulukko 2. OQ- osuudessa tehdyt testit ja tarkastukset.	39
Taulukko 3. ja 4. Korkinkiristäjän testin tulokset.	43

KÄYTETYT LYHENTEET

Lyhenne	Lyhenteen selitys
DQ	Suunnittelun kvalifiointi.
IQ	Asennuksen kvalifiointi.
OQ	Toiminnan kvalifiointi.
PQ	Suorituskyvyn kvalifiointi.
Kvalifiointi	Kirjallinen dokumentaatio teknisen järjestelmän asianmukaisesta asennuksesta ja oikeanlaisesta toiminnasta.
FAT	Toimittajan luona tehtävät testit laitteelle ennen kuin laite lähetetään asiakkaalle SAT- testeihin.
SAT	Asiakkaan luona tehtävät testit laitteelle, ennen kuin voidaan aloittaa IQOQ-testit (Site Acceptance Test).
QST	Kvalifioinnin ohjausryhmä (Qualification steering team).
ISO	Kansainvälinen standardisointijärjestö (International Organization for Standardization).
URS	Määrittelee teknisen järjestelmän vaatimukset. URS laaditaan uusille teknisille järjestelmille ennen hankintaa. Kvalifiointidokumenttien perusta.
MVP	Yrityksen validointitoiminnan yhteenvetodokumentti.
TIRA	Työkalu muutosten- ja riskienhallintaan.
FDA	Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto (Food and Drug Administration).

1 JOHDANTO

1.1 Perkin Elmer Wallac Oy

Wallac Oy on perustettu vuonna 1950 ja on nykyään osa suurempaa amerikkalaista yritystä Perkin Elmeriä. Perkin Elmer toimii yli 150 maassa ympäri maailmaa ja työllistää noin 7000 ihmistä, joista Turun pisteessä työskentelee 510 henkeä. Turussa sijaitseva Wallac Oy on yksi suurimmista tuotanto- ja tuotekehitysyksiköistä Perkin Elmerissä.¹ Wallacissa kehitetään ja valmistetaan tuotteita bioanalyttisen tutkimuksen, lääkekehityksen, kliinisen seulonnan ja kliinisen diagnostiikan tarpeisiin. Tuotevalikoimiin kuuluu tarvittavat reagenssit, laitteet ja niiden ohjelmistot, jotka voivat asiakkaan tarpeesta riippuen toimia itsenäisinä tuotteina tai integroituina systeemeinä.²

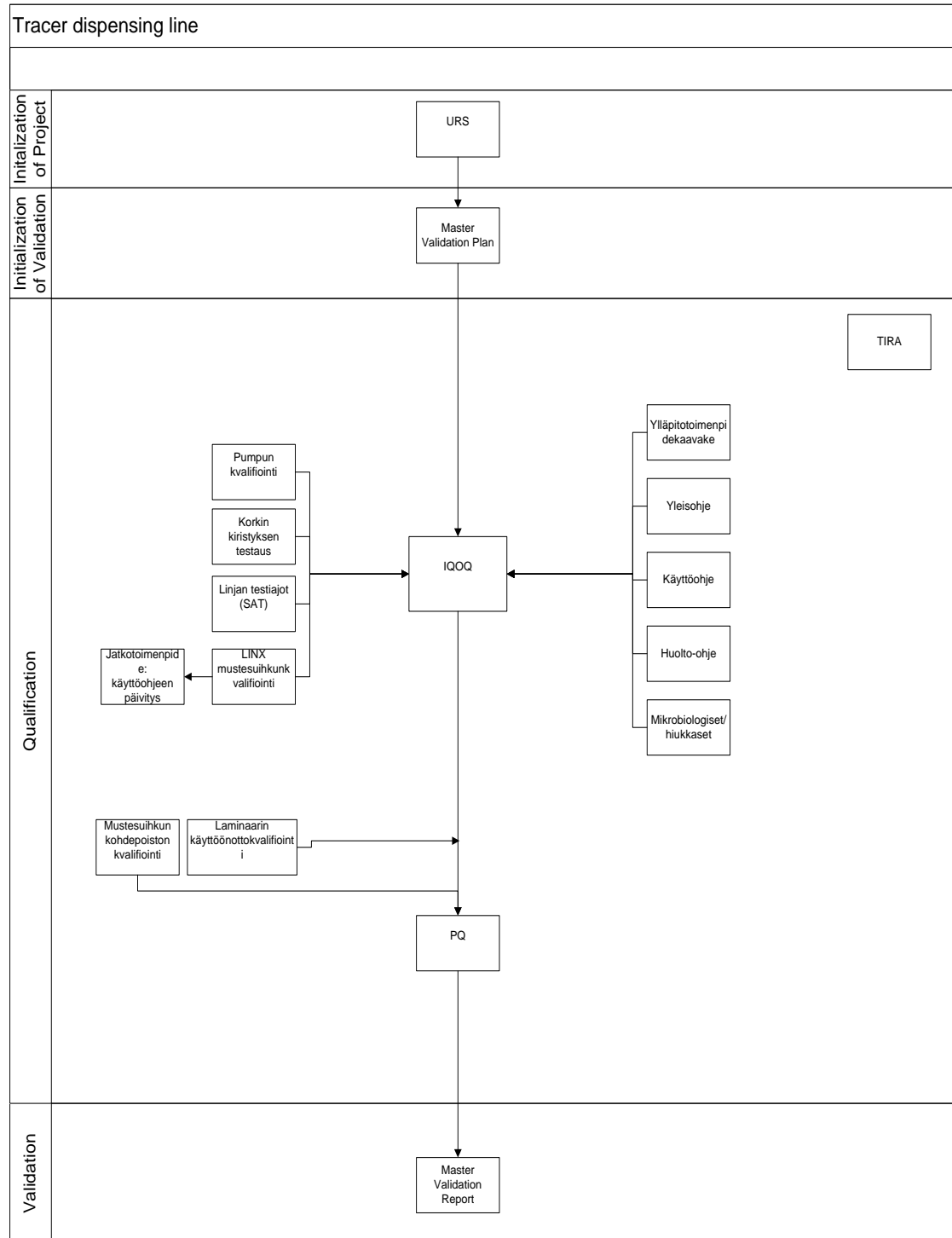
1.2 Opinnäytetyön tarkoitus

Työn tarkoituksena oli tehdä uuden leimavalmistukseen investoidun tuotantolinjan käyttöönottovalifiointi. Ennen kvalifioinnin aloittamista tuli perehtyä yrityksen laatujärjestelmään, jossa ohjeistetaan, miten kvalifiointi tulee suorittaa ja raportoida. Lisäksi selvitettiin minkä tasoinen kvalifiointi laitteelle ja laitteen yhteydessä oleville oheislaitteille tehdään. Tilan kvalifiointia ei vaadittu, koska tilassa oli jo samaan puhtausluokkaan kuuluva linja, johon uusi linja myös kuuluu.

Ennen kvalifioitavaan laitteeseen tutustumista tuli tutustua leimavalmistuksen pääpullotuslaitteeseen, joka oli periaatteeltaan samanlainen kuin tuleva varalinja. Opiskellessa päälinjan käyttöä oppi konkreettista tietoa ja taitoa tulevaa linjaa koskien. Tällöin oli helpompaa lähteä testaamaan ja tarkastamaan uuden linjan toimintoja.

Työhön kuului kvalifioinnin IQ- ja OQ-osuus, ei PQ-osuutta, koska aikataulu venyi joidenkin parametrien osalta pidemmäksi kuin oli suunniteltu. Tämän takia

sovimme työnantajan kanssa, että opinnäytetyön osuudeksi tulee IQ- ja OQ- osuudet sekä käyttö- ja huolto-ohjeiden laatiminen. Kaikesta tehdystä työstä tuli myös raportoida validointimenettelyjen mukaisesti. Kuvassa 1 on kuvattuna projektin vuokaavio.



Kuva 1. Projektin vuokaavio.

2 LAADUNHALLINTAJÄRJESTELMÄ

Wallacin laadunhallintajärjestelmä perustuu toisiinsa vaikuttaviin prosesseihin, joiden avulla varmistetaan, että asiakkaille toimitetut tuotteet ja palvelut ovat toimivia ja turvallisia sekä täyttävät viranomaisten ja asiakkaiden vaatimukset. Laadunhallintajärjestelmä noudattaa FDA:n laatujärjestelmäsäädöksiä, ISO 9001:2008- ja 13485:2003- laadunhallintajärjestelmästandardeja, CMDR (Canadian Medical Device Regulations) (SOR/98-282) CMDCAS (Canadian Medical Devices Conformity Assessment System)- säännöksen alla ja Euroopan IVD 98/79/EY- direktiiviä.² Yritykset, joissa käytetään diagnostiikan in vitro-menetelmää eli tehdään tutkimuksia solun tai elävän organismin ulkopuolella, esimerkiksi koeputkessa tai lasimaljassa, on laadunhallintajärjestelmä erityisen tärkeässä asemassa, koska ilman sitä yritys ei pysty todistamaan muiden maiden viranomaisille tuottavansa tiukkoja kriteereitä täyttäviä tuotteita. Tällöin ei myöskään pystyttäisi takaamaan potilaiden turvallisuutta tai testitulosten oikeellisuutta, mikä huonontaisi potilasturvallisuutta huomattavasti. Tämä johtaisi siihen, että yritys ei saa tuotteilleen myyntilupaa kyseisiin maihin.

ISO 13485:2003- standardi on tarkoitettu organisaatioille, joiden tulee osoittaa kykynsä tarjota lääkinnällisiä laitteita tai niitä koskevia palveluita sekä tulee säännöstenmukaisesti täyttää lääkinnällisiä laitteita ja palveluja koskevat asiakkaiden ja viranomaisten vaatimukset.³

2.1 Muutostenhallinta

Muutostenhallinta Wallacilla on tarkasti kontrolloitu prosessi, joka koostuu tehokkaasta muutoksien tiedottamisesta, hyväksymisestä ja käyttöönotosta, joiden avulla varmistetaan, että tehdyt muutokset eivät vahingoita yrityksen tuottamia tuotteita ja palveluja. Muutostenhallintaprosesseilla pitää myös osoittaa, että tulevat muutokset täyttävät liiketaloudelliset ja viranomaisten vaatimat vaatimukset. Nämä prosessit kattavat tuotteen koko elinkaaren, alkaen suunnitte-

lusta ja kehityksestä jatkuen läpi markkinointikaaren aina tuotteen jakeluun asti ja kunnes huoltotuki lopetetaan.²

2.2 Dokumenttien hallinta

Laatujärjestelmän yksi tärkeimmistä tehtävistä on dokumentointi, jonka avulla tallennetaan näyttö siitä, että yritys on toiminut viranomaisvaatimusten, kansainvälisten laatustandardien sekä Wallacin omien prosessi- ja toimintaohjeiden sekä työohjeiden mukaan. Kaikki dokumentit tarkastetaan säännöllisesti ja tarvittaessa päivitetään tai muokataan, jos on tarpeen. On tärkeää, että käytettävät dokumentit ovat selkeitä ja tunnistettavissa tarkoitukseensa sekä saatavilla käyttöpisteessä.²

2.3 Tallenteiden hallinta

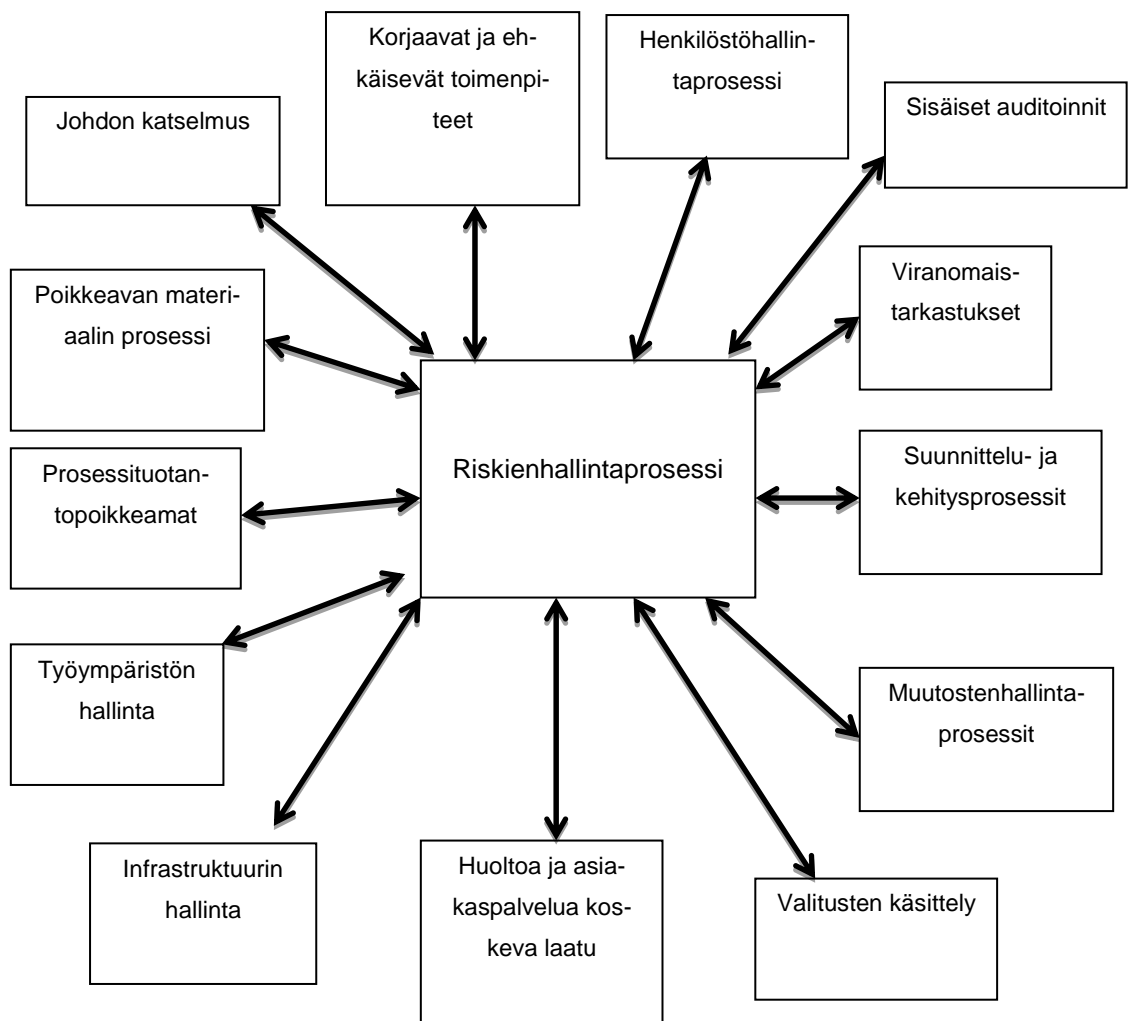
Laatutallenteet luodaan ja niiden ylläpitoa hallinnoidaan erillisen menettelyohjeen mukaisesti. Ohje noudattaa hyvän toimintatavan suosituksia, Suomen ja suurten maiden, kuten USA:n, Kanadan, Englannin ja Australian lakeja ja määräyksiä sekä kansainvälistä laadunhallintastandardia ISO 13485:2003. Vanhentuneet tallenteet hävitetään asianmukaisesti tietyn aikarajan täytyttyä.²

2.4 Sähköiset tallenteet

Sähköiset tallenteet pohjautuvat yrityksen ATK-järjestelmiin, joiden avulla luodaan, muokataan, ylläpidetään, arkistoidaan, etsitään ja/tai siiretään USA:n laatuvaatimuksen edellyttämiä tallenteita ja niihin liittyviä allekirjoituksia. Järjestelmiä kontrolloidaan noudattamalla FDA:n ohjeistusta: FDA 21 CFR Part 11- Electronic Records; Electronic signatures.²

2.5 Riskienhallinta

Riskienhallinta Wallacissa on koko laatujärjestelmän avainprosessi, joka pohjautuu ISO 14971-standardiin. Sen avulla pystytään luomaan prosessi, joka tunnistaa ja pystyy arvioimaan tuotteisiin liittyvät turvallisuus- ja tehokkuusriskit, sekä arvioimaan riskien merkitys. Tämän jälkeen riskit pyritään joko poistamaan tai vähentämään hyväksyttävälle tasolle. Kuvassa 2 on esitetty riskienhallintapro-



sessien ja muiden laadunhallintajärjestelmään liittyvien prosessien keskinäinen vuorovaikutus.⁴

Kuva 2. Riskienhallintaprosessin vaikutus muihin laadullisiin prosesseihin.

Tuotteisiin liittyviä riskejä tulee pystyä seuraamaan ja hallinnoimaan koko tuotteen elinkaaren ajan.

2.5.1 Poikkeamat

Prosessiriskiarviointien avulla säädellään poikkeavien materiaalien sekä prosessi- ja tuotantopoikkeamien hallinnan tyyppiä ja voimakkuutta. Riskinhallintatoimenpiteiden avulla ohjataan poikkeamien käsittelyä ja tärkeysjärjestykseen asetelua. Poikkeamien käsittelystä saadaan arvokasta tietoa riskienhallintamenettelyistä ja pitääkö menettelyt mahdollisesti uudelleen- arvioida. Korjaaville ja ehkäiseville toimenpiteille Wallacilla on oma järjestelmä CAPA (korjaavat ja ehkäisevät toimenpiteet), jonka avulla pyritään tunnistamaan ja määrittelemään laatuongelmat, sekä tarpeellisten korjaavien ja ehkäisevien toimenpiteiden toteuttaminen.²

2.6 Resurssien hallinta

Resurssien hallinnassa otetaan huomioon Wallac Oy:n sekä sisäiset että ulkoistetut toimenpiteet. Resursseiksi luokitellaan henkilöstö ja sen osaaminen sekä infrastruktuuri. Infrastruktuuriin sisältyy toimitilat, toimitiloissa olevat laitteet ja välineet, työympäristö, prosessilaitteet eli tuotannolliset laitteet sekä niiden sisältämät ohjelmistot ja tukipalvelut, kuten esimerkiksi kuljetus ja varastointi.²

2.7 Tuotehallinta

Tuotehallintaan sisältyy kaikki prosessit, toimenpiteet ja tehtävät, jotka liittyvät Wallacin tuotteiden suunnitteluun, kehittämiseen, tuotantoon, jakeluun ja tuote-tukeen.²

2.7.1 Tuotanto ja huolto

Tuotanto- ja huoltotoimintaa toteutetaan Wallac Oy:ssä kontrolloidusti. Tuotteista ja niiden tuotannollisista menettelytavoista, vaatimuksista ja referenssimateriaaleista on tarkat dokumentaatiot, sekä ohjeistuksessa että prosessikuvauk-

sisä. Kaikki laitteistot suunnitellaan ja valitaan siten, että ne vastaavat mahdollisimman tarkasti tuotteiden spesifisiä vaatimuksia sekä on todennettu tarkoitukseensa sopiviksi. Huolto- ja kalibrointitoimenpiteitä Wallac pystyy tekemään itsenäisesti, mutta käyttää myös ulkoistettua työvoimaa. Yrityksen käyttämät tuotannolliset laitteet tarkastetaan säännöllisesti, jolla varmistetaan niiden tuottamien tulosten oikeellisuus ja niihin liittyvät toimenpiteet dokumentoidaan ja arkistoidaan.²

2.8 Prosessien validointi

Prosessit, jotka liittyvät tuotteiden valmistukseen ja joita ei verifioida täydellisesti, tulee validoida. Täten varmistetaan siitä, että tuotespesifikaatioiden ja prosessin käyttötarkoituksen mukaiset vaatimukset pystytään toistuvasti täyttämään. Tuotantolaitteen kvalifointi on osa validointia.²

2.9 Tuotteen valvonta ja auditointi

Tuotteen laadunvarmistus ja valvonta on jaettu osiin siten, että tuotelaatu rakentuu tuotekehityksen ja tuotannon aikana. Laadunvalvonnan yksi erittäin tärkeä osa on näytteenotto tarkastusta varten varsinkin tuotannon aikana. Tarkastustaso määritellään tuotteelle tuotekehityksen aikana. Yleisesti käytetään Yleistarkastustasoa 2, jos ei ole mitään erityisiä vaatimuksia. Jos erityisvaatimuksia on, noudatetaan ISO 2859- standardia (Sampling for inspection by attributes).⁵ Tuotannon laadunvalvonta on toteutettu kirjallisten ohjeiden mukaisesti. Tarkastavan osapuolen koulutus pitää olla riittävä suorittaakseen tarkastuksia ja tulkitakseen ohjeita oikein.²

Sisäisen auditoinnin harjoittamisen tarkoituksena on tarkistaa onko yrityksen laatujärjestelmä ajan tasalla verrattaessa viranomaismääräyksiin. Auditoinneilla varmistetaan myös, että valideja menetelmiä käytetään ja noudatetaan. Lisäksi tuotantoprosessien seuranta on jatkuvaa parannustarpeiden kartoittamiseksi.

Tärkeimpänä on tarkistaa aikaisempien auditointien aikana havaittujen poikkeamien sen hetkinen tilanne.²

3 VALIDOINTI

”Validointipolitiikan periaatteena on, että kaikki tuotteiden valmistukseen liittyvät prosessit, joita ei täydellisesti verifioida, validoidaan, jotta varmistutaan siitä, että tuotteelle asetetut vaatimukset voidaan toistettavasti täyttää”.⁶ Verifiointilla tarkoitetaan testituloksien läpikäymistä ja verrataan niitä ennalta määriteltyihin vaatimuksiin. Validointi- ja kvalifointi kattavat kaiken tietovirran ja näytteenoton vaiheet. Näihin sisältyvät näytteenottojen, tallennettujen tietojen, toimintatapojen, henkilöiden, dokumenttien ja käytettyjen välineiden tietojen tallennus.⁷

3.1 Validoinnin perustaa

Validoinnin tarkoituksena on osoittaa, että menetelmä tekee sen mitä sen odotetaan tekevän, jotta saadaan todennettua tietoa omaan käyttöön, voidaan osoittaa asiakkaalle tuotteiden valmistustavan olevan validi, ja että tuotteet ovat korkealaatuisia. Nykyään validoinnit ovat standardivaatimus sekä viranomaisvaatimus. Tuotantolaitoksissa yleisesti validoidaan lähes kaikki; välineet, laitteet, prosessit, pesut, tietokoneet, tuotteet ja raaka-ainetoimittajat. Validointisanaa käytettäessä tarkoitetaan yleensä prosesseja sekä analyysimenetelmien validointia, kun taas kvalifioinnilla validoinnin osia (DQ, IQ, OQ ja PQ).⁸

Validointitarve voi johtua monesta syystä:

- uusi prosessi tai vanhan kehittäminen
- laaturaportoinnista, auditoinnista esiintyneestä puutteesta, ylläpitokatselmuksesta
- muutoksesta (esim. tuotannon eräkoon muutos, raaka-aine vaihtuu, asiakasvaalitukset tai prosessin parannustoimenpide)⁵

Validoinnissa on useita vaiheita: ensimmäisenä on suunnittelu, jossa kerrotaan mitä ollaan validoimassa (esim. prosessi, laite tai menetelmä), miten tuloksia käsitellään sekä vaatimukset, joiden pitää täyttyä. Suunnitelmat voivat aina

hieman muuttua, vaikkakin ne on huolella laadittu, joten siihen täytyy myös varautua. Toisena on työn tekeminen, jota tehdään suunnitellun suunnitelman mukaisesti. Kolmantena vaiheena on raportointi, jossa esitetään saadut tulokset ja annetaan lausunto siitä, oliko menetelmä tai prosessi validi.⁶

3.2 Prosessivalidointi

Prosessivalidointi toteutetaan olemassa olevalla laitteistolla, joka on käytössä normaalituotannon aikana. Validointi tapahtuu tuotannossa toimivien työntekijöiden toimesta, jotka tuntevat prosessin. Validointitestejä suoritetaan niin monta kertaa kunnes on varmistettu tulosten merkittävyys ja yhdenmukaisuus. Validointi pystytään suorittamaan myös muissa tiloissa, mutta tällöin pitää suorittaa vastaavuusverifiointi, ennen kuin prosessi voidaan hyväksyä tuotantokäyttöön.⁵

3.2.1 Kvalifiointi

Kvalifiointi on osa validointia. Se on kirjallinen todiste siitä, että tekninen järjestelmä on asennettu asianmukaisesti ja se toimii vaaditulla tavalla. Kvalifioinnissa keskitytään laitteeseen tai linjaan, eli laitekvalifioinnissa suunnitellaan ja testataan laitteen/linjan asennus ja toiminta, laaditaan kunnossapitosuunnitelma sekä kirjalliset käyttö- ja huolto-ohjeet. Kvalifioinnissa otetaan huomioon myös linjan yhteyteen tulevat apulaitteet, joiden tulee olla kvalifioituna ennen varsinaista linjan kvalifointia. Kvalifioinnin vaiheita ovat: asennuksen kvalifiointi (IQ), toiminnan kvalifiointi (OQ) ja suorituskyvyn kvalifiointi (PQ). Kvalifioinnissa noudatetaan GAMP (Good Automated Manufacturing Practise) ohjeistusta soveltavasti.⁹

GAMP-ohjeistus on tarkoitettu tukemaan hyviä tuotantomenetelmiä, joilla varmistetaan, että automatisoidut systeemit toimivat niille tarkoitetuissa tehtävissä sekä noudattavat määrättyjä säännöksiä. Tämä pohjautuu siihen, että prosessi ja tuote tunnetaan läpikotaisin. GAMP pyrkii suojaamaan potilaan turvallisuuden, tuotteen laadun ja tallennetun tiedon oikeellisuuden samalla, kun pyrkii

parantamaan organisaation tuottavuutta. Nämä kriittiset näkökohdat tulisi tunnistaa määrittää ja verifioida.¹⁰

Organisaatioiden, jotka kyseistä ohjeistusta käyttävät, pitää tunnistaa, että GAMP ei ole standardi, vaan pelkästään ohjeistus.¹⁰

3.2.2 Kvalifiointiluokat

Wallac Oy:n kvalifiointimenettelyn mukaan kvalifioitavat laitteet jaetaan kolmeen eri kvalifiointiluokkaan, A, B ja C. Jaottelussa otetaan huomioon laitteen käyttötarkoitus, tekninen toiminta sekä laitteen vaikutus toiminnon tai tuotteen laatuun. Luokkaan A kuuluvat laitteet ovat yleensä kokonaisia linjoja tai ovat ns. kertaluontoisia laitehankintoja käyttötarkoituksensa perusteella, eikä niille ole tehty kvalifiointipohjaa luokkaan B. B-luokan kvalifioinnit ovat ns. standardilaitteita, kuten esimerkiksi määrityslaitteet. C-luokan kvalifiointi on pienimuotoisin kaikista kolmesta kvalifiointiluokasta ja suoritetaan täyttämällä C-kvalifiointikaavake. Luokkien mukaan kriittisimmät laitteet kuuluvat luokkaan A tai B, ja ei-kriittiseksi määritellyt laitteet C-luokkaan. Kaavakkeeseen laitetaan kvalifioitavan laitteen perustiedot, jonka jälkeen sen hyväksyy tuotantotekniikan/kiinteistötekniikan edustaja ja validointiasiantuntija. A- ja B-luokan laitekvalifiointien hyväksymiseen vaaditaan kvalifioinnin ohjausryhmän (QST) hyväksyntä.⁹

3.2.3 Dokumentointi

Validoinnin peruspilarina toimivat viralliset dokumentointikaavakkeet, kuten suunnitelma- ja raporttipohjat. Jokaiselle osa-alueelle on tuotannossa oma raporttipohjansa.

Validointisuunnitelman kriteerien tulee täytyä yksityiskohtaisesti tai joudutaan tekemään ylimääräinen selvitys hyväksymisrajojen ulkopuolella olevien tulosten käsittelyohjeen ja/tai poikkeamahallinnan ohjeen mukaisesti. Validointisuunnitelma perustuu aikaisemmin tehtyihin karakterisointeihin ja verifiointeihin, joissa

prosessin parametrit on testattu ja todettu toimivaksi. Kun validointisuunnitelma on hyväksytty, päivitetään tieto MVP: hen.⁵

Master Validation Plan (MVP) on yrityksen validointitoiminnan yhteenvetodokumentti. Virallinen listaus valmistusprosesseista ja niiden validointitilasta mukaan lukien tilat, laitteet, laitteistot, hyödykkeet, testimenetelmät, ohjelmistot ja puhdistukset.⁸

Validoinnin hyväksynnän jälkeen voidaan hyväksyttää ja käyttöönottaa menettely-, käyttö, erä-, tai huolto-ohjeet.⁹

4 INVESTOINTIPROJEKTIN DOKUMENTAATIO

4.1 Vaadittavat dokumentit

URS, joka määrittelee teknisen järjestelmän vaatimukset, TIRA, on työkalu muutosten- ja riskienhallintaan, MVP, joka on yrityksen validointitoiminnan yhteenvedodokumentti, oheislaitteiden kvalifiointikaavakkeet (C-kaavake), riskianalyysi

Riskianalyysiä tehtäessä vaaditaan aluksi suunnitelma (Product Risk Plan, PRMP), joka tehdään erilliselle kaavakkeelle, jonka jälkeen tuotannossa seurataan riskienvalvontatallenteen (Risk Control Record, RCR) avulla mahdollisia riskitilanteita ja lopuksi laaditaan riskienhallintaraportti (Product Risk Management Report, PRMR), joka sisältää yhteenvedon riskienarvioinnin tuloksista, yksittäisten ja kokonaisjäännösriskien perustelut hyväksymiselle, tarvittavat tiedot ja/tai varoitukset sekä vahvistuksen siitä, että kaikki toimenpiteet liittyen riskienarvointiin ja valvontaan on toteutettu.³

URS on dokumentti, jossa todennetaan laitekvalifioinnin kriittisimmät käyttäjävaatimukset kohdelaitteelle, mm:

- materiaalivaatimukset
- annostelun vaatimukset
- tulpitus- ja korkitusvaatimukset
- etikettivaatimukset
- mekaaniset vaatimukset
- suorituskykyvaatimukset
- käyttöympäristön vaatimukset
- linjan puhdistusvaatimukset
- ohjelmistovaatimukset
- turvallisuusvaatimukset
- dokumentointivaatimukset⁶

TIRA on yrityksen käytössä oleva muutostenseuranta työkalu, johon dokumentoidaan vaikuttaako tulevat muutokset tuotteeseen tai prosessiin. Muutosten tuomat riskit analysoidaan samalla työkalulla.

MVP:n avulla hallinnoidaan koko validointia. Kyseisessä dokumentissa esitetään yrityksen lähestymistapa tarkoin määritetyille toimintatavoille.⁷ Oikeastaan MVP on suunnitelma aikaisemmin tehdystä validointisuunnitelmasta. MVP:ssä pitäisi käsitellä seuraavat asiat:

- Esitetään suunniteltu suunnitelma, systeemit, laite ja prosessi, joka on kyseessä.
- Validoinnissa mukana olevien vastuualueet.
- Koko prosessiin sisältyvät dokumentit.
- Tuotteet/prosessit, jotka validoidaan ja/tai kvalifioidaan.
- Validointi/ kvalifiointitavat.
- Riskien arviointi.
- Kvalifiointivaiheet välineille ja validointivaiheet tietokonesysteemeille, sekä tyypiesimerkit ja testien laajuus.
- Toimittaja-arviointi.
- Olemassa olevien systeemien hallinta.
- Hallintamenetelmien ja templaattien vaihto.
- Nykyisten instrumenttien tarkastus ja vanhentuneiden poisto.
- Koulutuksen suunnittelu.
- Templaatit ja suositukset toimintaohjeisiin.
- Asiasanasto.⁶

5 LAITEKVALIFIOINTI

5.1 Kvalifioinnin toteutus

Aivan ensimmäiseksi kvalifiointivastaavan pitää varata kvalifiointinumero, joka toimii kvalifioinnin tunnistenumeronä. Tunnistenumeron avulla kvalifiointitietokannasta löytyy projektin koko dokumentaatio. Kvalifiointivastaava laatii kvalifiointisuunnitelman linjalle kvalifiointiohjeiden mukaisesti. Suunnitelma tulee hyväksyttää kvalifioinnin ohjausryhmällä, jolloin varmistetaan, että suunnitelma sisältää kaiken vaadittavan. Suunnitelmasta tulee löytyä ainakin IQ- ja OQ-vaiheet, jotka hyväksytään samanaikaisesti, mutta PQ:n voi hyväksyttää myös myöhemmin. Kvalifioinnin suorituksessa voidaan hyväksikäyttää myös toimittajan luona tehtäviä testejä eli FAT-testejä ja asiakkaan luona tehtäviä laitetestien (SAT-testit) tuloksia.

Ennen laitekvalifioinnin aloittamista pitää kaikki asennukseen liittyvä työ olla tehtynä. Tämän jälkeen voidaan aloittaa asennuskvalifiointi (IQ). IQ:n hyväksymisen jälkeen voidaan aloittaa seuraava vaihe eli toiminnan testaus(OQ). OQ:ssa ilmentyneet mahdolliset poikkeamat tulee tarkastuttaa ja hyväksyttää tuotantotekniikka- ja validointiasiantuntijalla. OQ-osuuden hyväksymisen jälkeen voidaan aloittaa PQ-vaihe eli suorituskyvyn kvalifiointi.

DQ-vaiheessa laitteen ostaja suunnittelee laitteen valmistajan dokumentteihin pohjautuvan käyttäjävaatimuslistan, jonka tulevan laitteiston tulee täyttää. Tästä dokumentista käytetään nimitystä URS (user requirement specification). Samalla suunnitellaan minkälaisia hyödykkeitä laite tulee tarvitsemaan.⁶

IQ:ssa eli asennuksen tarkastuskvalifioinnissa todetaan, että investoitu laite on suunnitelman ja spesifikaatioiden mukainen sekä asennettu oikein ja oikeanlaiseen ympäristöön.¹¹

OQ:ssa eli toiminnallisen tarkastuksen kvalifioinnissa todetaan, että järjestelmä toimii sille asetettujen spesifikaatioiden mukaisesti asennuksen tai suurempien

korjaustöiden jälkeen. Tämän jälkeen järjestelmä vapautetaan säädeltyyn käyttöön.¹¹

PQ:ssa eli suorituskyvyn kvalifioinnissa osoitetaan, että laite toimii sille määritetyssä toimessa toistuvasti asetettujen spesifikaatioiden ja käyttäjävaatimusten mukaan.¹¹

5.2 Raportointi

Kvalifioinnista tehdään loppuraportti, jossa on todennettu käytännön toimilla kaikki IQ:ssa, OQ:ssa ja PQ:ssa vaaditut toimenpiteet, sisältäen luettelon toimenpiteistä, testien tulokset, yhteenvedon poikkeamista ja tuloksista, listan kvalifioinnin suoritukseen osallistuneista henkilöistä ja liitteet. Jos kvalifioinnin aikana saaduista tuloksista löytyy kohtia, jotka eivät ole täyttäneet hyväksymiskriteereitä, tehdään selvitys, mistä kyseiset tulokset voivat johtua. Selvityksen myötä kvalifioinnin ohjausryhmä tekee päätöksen tarvittavista korjaavista toimenpiteistä. Kaikkien kriteereiden täyttymisen jälkeen validointiasiantuntija kirjaa MVP:hen kvalifioinnin hyväksytyksi. Laite/linja lisätään yrityksen sisäiseen laitelistajärjestelmään, josta löytyy tarvittaessa kaikki siihen liittyvät tiedot.⁹

5.3 Uudelleenqualifiointi

Laatujärjestelmän avulla valvotaan laitteiden kvalifiointitilaa ja arvioidaan uudelleenqualifioinnin tarvetta muutosten yhteydessä. Arviointia pitää tehdä, kun laitetta tai järjestelmää huolletaan, uudelleen sijoitetaan tai siihen tehdään jonkinlainen muutos.⁹ Riippuen muutoksesta, tulee laitteistolle tai systeemille tehdä kvalifiointitestejä todentaen muutoksen toimivuus.⁷ Kvalifiointitilasta ylläpidetään pitämällä dokumentaatiot ajan tasalla ja tekemällä ennakkohuoltoja, kalibrointeja sekä muutostenhallinnalla.⁹

6 LEIMAVALMISTUS

Leimavalmistuksessa valmistetaan pullotettuja europiumilla ja samariumilla leimattuja vasta-aineita ja antigeenejä. Leimattujen antigeenien ja vasta-aineiden valmistusprosessin vaiheita ovat laimennusliuosten valmistus, antigeenin ja vasta-aineen laimentaminen, laimennosten testaus ja valinta sekä pullotus ja kylmäkuivaus osalle tuotteista. Korkean laadun takaamiseksi tuotteet käyvät läpi loppulaadunvalvonnan, jossa tarkastetaan, että tuotteet täyttävät niille ominaiset vaatimukset.¹²

Leimaproessi voidaan jakaa neljään osa-alueeseen, joista jokaiseen kuuluu osana valmistusprosessia tuotteiden laadunvalvonta. Valmistuksen vaiheita ovat Eu- tai Sm-kelaatin konjugointi vasta-aineeseen, leimattujen antigeeni- ja vasta-ainepariliuosten laimentaminen, Eu-, Sm-, Tb- ja Dy-standardien valmistus ja edellä mainittujen tuotteiden pullotus. Pullotuksessa tyypillisiä vaiheita ovat leimakannan laimennokseen tarvittavien liuosten valmistus, leimakannan laimentaminen, liuosten suodatus, pullotus ja etiketöinti.¹²

6.1 Pullotuksen esivalmistelut

Aluksi valmistetaan tarvittavat liuokset ja laimennetaan liuos pullotuspitoisuuteen. Liuokselle suoritetaan mikrobisuodatus steriiliin astiaan ennen sen pullottamista, jotta minimoidaan mikrobien kasvumahdollisuudet ja samalla poistetaan liukenemattomat partikkelit.

Linjaston käyttökuntoon saattamiseen kuuluu: laitteen valmistelut, käynnistys, pesu ja materiaalien tarkastus sekä niiden riittävyden tarkastaminen. Pullotukseen käytettävät korkit on autoklavoitava ennen käyttöä. Pullotukseen käytettävät pullot tarkistetaan visuaalisesti ennen käyttöönottoa viallisten karsimiseksi. Ennen työn aloittamista tulee tarkastaa työohjeesta mitä on tekemässä, jotta vältetään virheitä ja mahdollisilta tuoteromutuksilta.¹²

6.2 Pullotus

Ennen pullotuksen aloittamista käytettävää liuosta sekoitetaan magneettisekoittajan avulla määrätty aika, koska yön yli kylmässä säilytyksen jälkeen liuos on viskoosimpi kuin huoneenlämmössä normaalisti.

Linjalle on tehtävä alkupesä, jolla puhdistetaan annostelussa käytettävät letkut mahdollisista leima-ainejämmistä. Letkut täytetään annosteltavalla liuoksella, jonka jälkeen pumppu kalibroidaan ja säädetään oikeaan annostelutilavuuteen.

Annostelun oikeellisuus varmistetaan tehtävän sarjan aikana punnitsemalla noin joka 200. pullo ja kylmäkuivausprosessiin jatkavat pullot noin 100 pullon välein. Pulloja ei korkiteta ja etiketöidä heti, jos ne menevät kylmäkuivaukseen. Kylmäkuivattaviin pulloihin asetetaan kylmäkuivaustulppa, jonka päälle kierretään korkki ja kiinnitetään etiketti vasta kylmäkuivauksen jälkeen. Vajaita tai liian täysiä pulloja ei saa olla, joten nämä poistetaan tehtävästä sarjasta automaattisesti kameran avulla. Pullotus voidaan tarvittaessa myös tehdä käsin, jolloin annostelu suoritetaan pipetillä erillisessä laminaarikaapissa. Tällöin myös korkitus ja kylmäkuivaustulppien asetus tehdään käsin laminaarissa.

Etiketöinti tapahtuu linjan yhteydessä olevalla etiketöintikoneella. Etiketteihin painetaan tuotteen eränumero ja viimeinen käyttöpäivä työn yhteydessä tai etiketit ovat jo valmiiksi tulostettuja. Kone poistaa automaattisesti ne pullot, joissa on huono etiketti.

Pullojen korkkeihin merkitään sarjan tunniste mustesuihkutulostimella. Linjan lopussa pullot kulkevat pullopakkaajalle, joka siirtää pullot pullojarjottimelle. Pullojarjottimen ollessa täynnä se siirretään käsin hyllykköön, jossa pullot kuljeteaan joko kylmäkuivuriin tai suoraan varastoon. Lopuksi linjalle tehdään loppupesä, jossa annostelussa käytetyt letkut pestään ohjeiden mukaisesti, jotta niihin ei jää liuoksesta jäämiä sekä linjan pinnat puhdistetaan 70 % viinalla.

6.2.1 Tulpitus

Ainoastaan kylmäkuivattavat pullot tulpitetaan. Tulpitus linjalla tapahtuu annostelun jälkeen, jolloin laite asettaa tulpan pulloon. Tulppa jätetään kylmäkuivaus-asentoon, eli vähintään 20 % tulpan ilmaurasta on oltava auki, jotta kylmäkuivauksessa kosteus pääsee haihtumaan ja ennen tulpan painamista kiinni saadaan syötettyä suojakaasu pullon sisälle.

6.2.2 Korkitus

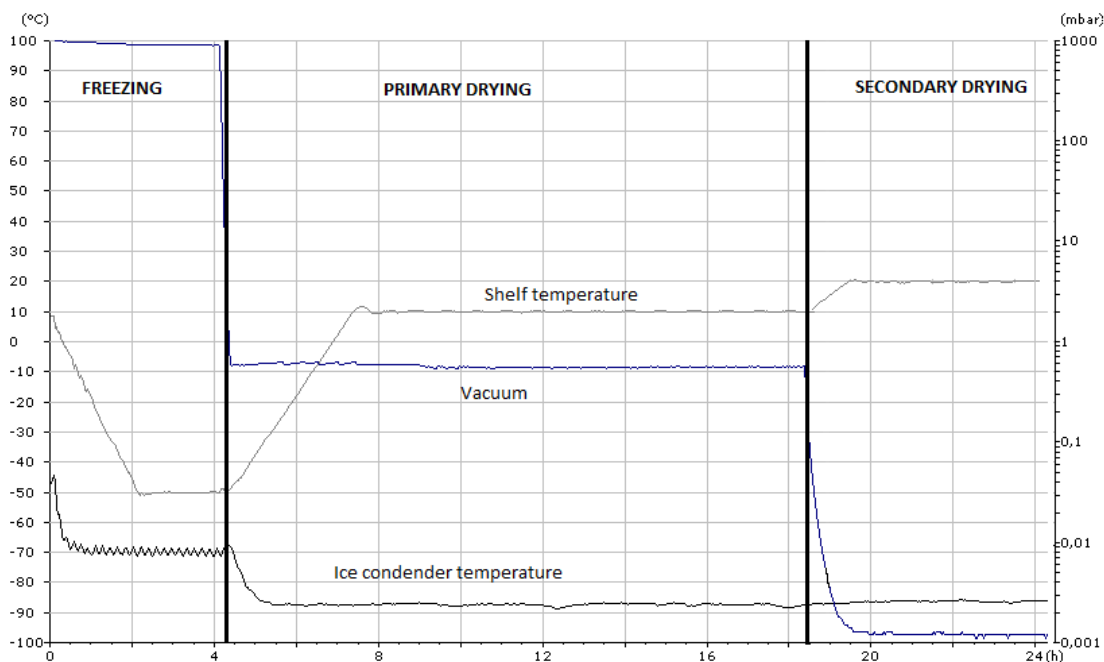
Korkitus tapahtuu linjalla heti annostelun jälkeen silloin, kun tulpan asetus ei ole käytössä. Korkituslaite asettaa korkin pullon suun päälle ja esikiristää sen, jonka jälkeen pullo kulkeutuu momenttikiristinlaitteelle, joka kiristää korkin 2,5-5,5 kg/cm kireyteen, jolloin se on asetettujen kriteerien rajoissa. Tulpallisena korkin kiristys vaatii suuremman momenttivoiman ollakseen tiivis, koska tulpan rakenne on hieman joustava.

6.2.3 Kylmäkuivaus

Kylmäkuivauksessa on kolme vaihetta: jäädytys, pääkuivaus ja jälkikuivaus. Kylmäkuivauksessa tulpan tulee olla kylmäkuivausasennossa ja suorassa, jolloin tasainen kosteudenpoisto ei kärsi. Kylmäkuivattavat pullot asetetaan niille tarkoitetuille tarjottimille, jotka asetetaan kylmäkuivaimessa oleville hyllyille. Kylmäkuivurin hyllyt jäähdytetään niiden sisällä olevan kylmäaineen avulla ohjeessa määritetyn ajan kuluessa vaadittuun lämpötilaan. Hyllyt ovat suoraan kosketuksissa kylmäkuivattaviin pulloihin, jolloin jäätyminen tapahtuu konvektion kautta. Osaan pulloista laitetaan PT-100 lämpötila-anturi, yksi joka hyllyllä, jolla seurataan pullon lämpötilan muutoksia eri kuivausvaiheissa.¹³

”Jäädytyksen tarkoituksena on jäädyttää tuotteessa oleva ylimääräinen vesi, joka sublimoituessaan nostaa kiinteän aineen konsentraation niin korkeaksi, että kylmäkuivattava aine kiteytyy tai muuntuu amorfiseen muotoon”.¹³

Pääkuivauksen aikana tuote on jäässä, jolloin sen sisältämä vesi (jää) höyrystetään tuotteesta sublimoimalla alipaineessa. Samaan aikaan nostetaan lämpötilaa varovasti välttämällä kiehumista. Samalla alkaa hyllyjen lämmitys kondensatorin jäähtymisen kanssa. Kuvassa 3 on kuvattu kylmäkuivauksen periaatetta.¹³



Kuva 3. Kylmäkuivauksen periaate.¹³

Jälkikuivauksessa tuotteessa ei ole enää jäätä, ja huokosiin absorboitunut vesi saadaan poistettua tehokkaan vakuumin avulla. Tuotteen jäännöskosteus pysytään tarkistamaan jälkikuivauksen aikana sulkemalla kondensatorin ja kammion välillä oleva venttiili ja samalla tarkkailemalla paineen muutosta. Pulloon jää jäljelle kuiva-ainekakku ja vielä ennen tulpan kiinnipainamista pulloon lisätään alipaineen avulla tyypeä, joka toimii suojakaasuna.¹³

7 LAITTEISTO

Kvalifioitava linja on suunniteltu varalinjaksi nykyisen linjan viereen. Linjasta on tehty mahdollisimman yhteneväinen päälinjan kanssa, jotta sillä pystytään valmistamaan täysin samoja tuotteita kuin päälinjalla ilman suuria muutoksia toimintatapoihin tai työohjeisiin. Molemmat linjat toimivat päätoimisesti paineilmalla eli pneumaattisesti. Linjoilla pneumaattinen paine-energia muunnetaan erilaisten sylintereiden ja ohjauselinten avulla mekaaniseksi liikkeeksi.¹⁴

7.1 Päälinja

Nykyinen käytössä oleva linja on saksalaisvalmisteinen pulloetuslinja, johon on jälkeinpäin asennettu (v.2009) suomalaisvalmisteinen pulloarjottimen täyttölinja. Tämä pulloetuslinja on pääasiallinen linja, jolla kaikki tuotantoajot suoritetaan. Linjan kapasiteetti on 6000 pulloa päivässä. Linja otettiin käyttöön vuonna 1990.¹⁵

Linja koostuu neljästä pääyksiköstä: pyöröpöytä/pullojen syöttöyksikkö, annostelu- ja korkitusyksikkö, ohjausyksikkö ja pullonkeräysyksikkö.¹⁵

Pyöröpöydälle laitetaan valmistettavassa erässä käytettäviä lasipulloja, jotka pyörimisliikkeen mukana liikkuvat kohti ulkoreunaa ja siitä ohjattuun kulkuväylään, joka kuljettaa pullot tähtipyörälle. Tähtipyörä on ajoitettu pyörähtämään siten, että liike tapahtuu samanaikaisesti linjan muiden toimintojen kanssa.

Annostelu tapahtuu pullon ollessa tähtipyörässä. Annostelupilli laskeutuu pullon suun sisälle, kun pullo on pillin alla. Annostelupillejä voi olla kaksikin kappaletta riippuen annoskoon suuruudesta. Tällöin pullot annostellaan kahdessa vaiheessa, puolet annostelumäärästä ensimmäisen pillin kohdalla ja loput toisen pillin kohdalla. Tämä johtuu siitä, että pumppu ei ehdi annostella koko määrää yhden linjan liikkeen aikana. Pumppu annostelee sille asetetun arvon verran liuosta pulloon, jonka jälkeen pullo siirtyy tulputukseen ja/ tai korkitukseen.

Tulppa asetetaan automaattisesti heti annostelun jälkeen tulpituslaitteella oikeaan korkoonsa. Korkitusta ei tällöin vielä tehdä, jos tulppa laitetaan pulloon, vaan pullot menevät kylmäkuivaukseen ensin. Korkitus tapahtuu myös automaattisesti korkituslaitteella, mutta korkin varsinaista kiristystä ei tässä kohdassa tehdä. Korkin kiristykseen on oma momenttiväännin heti korkin asetuksen jälkeen, joka kiristää korkin tiettyyn momenttiin. Laitteessa on sensorit, jotka tunnistavat pullot, ja jos tähtipyörän kolossa ei ole pulloa, annostelua, tulpitusta tai korkitusta ei tapahdu.

Korkituksen jälkeen pullot kulkeutuvat tähtipyörältä ohjattua linjaa pitkin kohti etiketöintiä. Etiketöintiä ennen tapahtuu korkin merkintä mustesuihkutulostimella. Etiketöinti tapahtuu automaattisesti laitteen tunnistaessa läsnä olevan pullon. Etiketöinnin jälkeen pullot kulkevat toisen tähtipyörän avulla pullonkeräysyksikölle, jossa pullot kerätään kuljetustarjottimelle, jonka jälkeen tarjotin nostetaan käsin kuljetuskärryyn. Laite ilmoittaa merkkivalolla, kun tarjottimella on maksimimäärä pulloja.

Ohjausyksiköllä ohjataan laitteen toimintoja. Ohjausyksiköstä näkee laitteen antaman virheilmoituksen, virhe poistetaan, kuitataan ja kone voi jatkaa normaalia toimintaa. Ohjausyksiköllä käynnistetään laite ja pysäytetään tarvittaessa sekä työn loppuessa.

7.2 Varalinja

Varalinja (uusi second hand- linja) on suomalaisvalmisteinen pulloituslinja. Linja on valmistettu toisen yrityksen käyttöön vuonna 2003 ja nyt 2014 linja siirrettiin Wallac Oy:lle. Linjaan investoitiin, jotta voitiin turvata tuotannon jatkuminen toisen linjan rikkoutumisesta huolimatta. Linja on käytännössä samanlainen kuin nykyisin jo käytössä oleva linja, mutta pienemmässä mittakaavassa. Tulevaisuudessa voisi olla mahdollista nostaa tuotantokapasiteettia tarpeen mukaan.

Annosteltavat pullot asetetaan linjan alussa olevalle pyöröpöydälle, josta ne kulkeutuvat hihnaa pitkin kolopyörälle. Kolopyörässä pulloon annostellaan liuos, tarvittaessa asennetaan kylmäkuivaustulppa, pullo korkitetaan ja kiristetään

momenttikiristimellä raja-arvot täyttävään kireyteen. Kolopyörän jälkeen pullo ohjataan takaisin hihnalle, jossa pullon korkkiin merkitään mustesuihkun avulla pulloitetun analyysin tunnistemerkintä. Merkkauksen jälkeen pullo etiketöidään, jonka jälkeen pullo siirtyy pullonkeräysyksikölle. Siirrin siirtää pulloja tarjottimelle, kun siihen on kerääntynyt tietty määrä pulloja. Tässä linjassa ei ole sensoria, joka ilmoittaa tarjottimen olevan täynnä, vaan sen täyttymistä pitää seurata.

Linjassa on erillinen annostelupumppu ja mustesuihkutulostin. Pumppua ohjataan omasta ohjainyksiköstä, jolla pumppuun asetetaan halutut parametrit ennen annostelun aloittamista ja viritetään vaakaa apuna käyttäen mahdollisimman lähelle annettua arvoa. Pumppu ja linja eivät ole yhteydessä toisiinsa, vaan ne toimivat omana yksikkönään. Pumpun yksi annostelukerta ja linjan yksi askellus on ajastettu siten, että ne toimivat samalla viiveellä, eli tekevät annostelun ja askelluksen samaan tahtiin.

7.3 Linjojen eroavaisuudet

Käytännön eroavaisuuksia linjojen välillä on joitakin. Vanhassa linjassa on pullon täyttöä tarkastava kamera, joka uudella linjalla tarkistetaan silmämääräisesti. Annostelussa vanhalla linjalla, kun annostellaan maksimimäärää, vaaditaan kaksi annostelupillia ja kaksi annostelukertaa yhteen pulloon, kun taas uudella linjalla tämä tapahtuu yhdellä pillillä ja yhdellä annostelukerralla.

Vanhalla linjalla osaan etiketeistä tulostetaan eränumero ja viimeinen käyttöpäivä, mutta uudella linjalla tähän ei ole mahdollisuutta, joten linjalla tullaan käyttämään vain valmiiksi tulostettuja etikettejä.

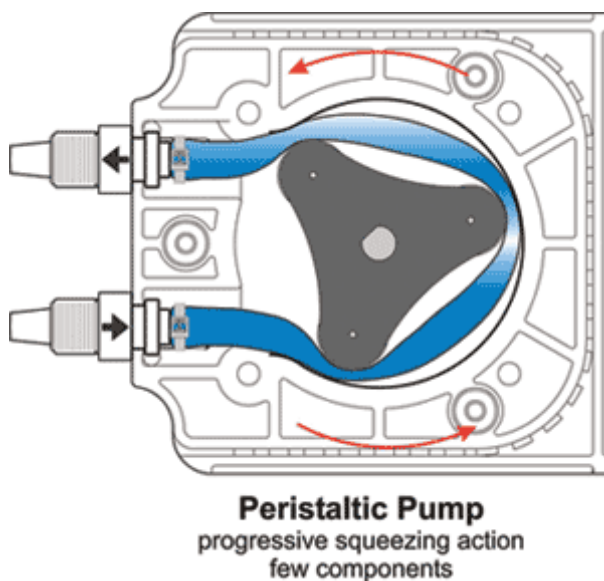
Vanhalla linjalla pullonkeräysyksikkö pysäyttää linjan automaattisesti, kun pulloja on kerääntynyt maksimimäärä (260 + 260) tarjottimelle ja puskuritilaan. Uudessa linjassa tällaista ominaisuutta ei ole, vaan käyttäjän on vaihdettava tarjottimen täyttymistä ja vaihdettava tarjotin heti uuteen, koska puskuritilaa ei ole.

7.4 Oheislaitteet

Linjan oheislaitteita ovat linjan yhteydessä olevat erilliset laitteet, jotka eivät suoranaisesti kuulu linjan yhteyteen, vaan toimivat omina yksiköinä yhdessä linjan kanssa. Näitä ovat annostelupumppu ja mustesuihkutulostin.

7.4.1 Annostelupumppu

Linjan yhteyteen on liitetty peristalttinen letkupumppu, jossa pumppu siirtää nestettä puristamalla mekaanisesti joustavaa tilaa. Liike saadaan aikaan letkuja puristavilla rullilla, jolloin neste ei ole kosketuksissa muiden laitteen osien kanssa. Tällä tavoin vältetään liuoksen kontaminoituminen. Kuvassa 4 On esitetty peristalttisen pumpun periaate.¹⁶



Kuva 4. Peristalttisen pumpun periaatekuva.¹⁷

Pumpun annostelutarkkuudeksi luvataan valmistajan mukaan +/- 0.5%. Annostelutilavuus 0.1-250 ml. Virtausnopeus voidaan säätää välille 80-4200 ml/min. Pumpussa käytettävät letkut ovat silikoniletkuja, jotka autoklavoidaan ennen käyttöönottoa.¹⁶

7.4.2 Mustesuihkutulostin

Mustesuihkutulostin käyttää mustetta merkkiaineenaan. Musteita voi olla erivärisiä, kuten esimerkiksi musta, punainen ja sininen. Kaikilla musteilla on hieman erilaiset käyttöominaisuudet, jolloin kaikki musteet eivät käy samoihin materiaaleihin. Muste tulee valita käyttötarkoituksen mukaan.

8 LINJAN KVALIFIOINTI

Ennen IQ/OQ:n aloittamista yrityksen validointiohjausryhmän kanssa pidetään kokous, jossa päätetään mitä kaikkea tulee tehdä ennen kuin päästään varsinaisesti aloittamaan laitteen kvalifiointia. Aivan ensimmäiseksi pitää suunnitella millä aikataululla prosessi aiotaan viedä läpi sekä millaiset ovat käytössä olevat resurssit. Tämän jälkeen tulee olla määritettynä teknisen järjestelmän vaatimukset eli URS. URS:n jälkeen voidaan tehdä MVP ja mahdollisesti TIRA, joka on työkalu muutosten- ja riskienhallintaan.

8.1 Pumpun- ja mustesuihkutulostimen kvalifiointi

Ennen varsinaista linjan kvalifiointia piti kvalifioida linjan annostelupumppu sekä mustesuihkutulostin, jotka eivät ole linjaan yhteydessä, vaan toimivat omina kokonaisuuksinaan, eli ovat linjan oheislaitteet. Oheislaitteiden kvalifiointi dokumentoidaan joko A-, B- tai C-kvalifiointikaavakkeella. Kyseisen linjan oheislaitteet kvalifioitiin C-kaavakkeella, koska samoja laitteita on yrityksessä jo ennestään, mikä tarkoittaa, että niille ei tarvitse tehdä laajaa eli A- tai B-kvalifiointia. Laitteet pitää kuitenkin kvalifioida, jotta todennetaan niiden oikeanlainen toimivuus käyttötarkoitukseensa. Kvalifioinnin tulokset löytyvät kappaaleesta 9.

Pumpun kvalifioinnista tehtiin suunnitelma C-kaavakkeelle, johon kirjoitettiin, mitä kvalifioinnissa tehdään. Samalle kaavakkeelle lisättiin lopuksi myös tulokset. Kvalifiointi suoritettiin annostelemalla kolmea eri tilavuutta 3 ml pulloon. Annostelutilavuudet, joita testatessa käytettiin, olivat 0,5 ml, 1,5 ml ja 3,6 ml. Jokaisesta tilavuudesta punnittiin 50 pulloa tyhjänä ja annosteltuna.

Pullot numeroitiin ja punnittiin ennen annostelua sekä kirjattiin niiden tyhjäpaino Excel-taulukkoon. Tämän jälkeen pumppu kalibroitiin annostelevaan haluttu tilavuus, jonka jälkeen voitiin suorittaa ensimmäiselle tilavuudelle kvalifiointiajo. Kvalifiointiajoissa ajettiin erikokoisia testisarjoja. Tämä tehtiin yhteensä kolme

kertaa, koska annostelutilavuuksiakin oli kolme. Annostelun jälkeen pullot punnittiin uudelleen, jolloin saatiin laskettua ja todennettua annostelun tarkkuus ja pysyvyys ajon aikana.

Mustesuihkutulostimen kvalifointi suoritettiin samalla periaatteella kuin pumpun kvalifointi, eli todettiin laitteen toimivuus testiajoilla. Testissä todennettiin, että laite tekee selvää tulostusjälkeä ja tulevien analyyttien tunnisteen pystytään sillä merkitsemään korkkiin. Tähän otettiin neljä eri analyyttimerkintää, joita tulostettiin pullojen korkkeihin ja seurattiin tulostusjälkeä. Pulloja ajettiin yhteensä 40 kappaletta mustesuihkutulostimen alta, vaihtaen merkintää 10 pullon välein. Laadittiin C-luokan kvalifointikaavake tuloksineen ja hyväksyttiin kaavake validointiasiantuntijoilla, jonka jälkeen mustesuihkutulostin sai käyttöluvan.

8.2 Korkinkiristäjän kvalifointi

Linjassa on myös korkinkiristys, joka tuli testata ennen varsinaista kvalifointia. Tällä testiajolla testattiin kiristykö korkki ohjeistuksen vaatimaan kireyteen ja samalla testattiin myös korkin tiiveyttä. Korkin tiiveys testattiin ajamalla tietty määrä pulloja linjan läpi. Tuotannossa käytettäviin pulloihin annosteltiin nestettä 1 ml, joka oli tässä tapauksessa vettä. Linja korkitti pullot ja kiristi momenttiin, jonka jälkeen pullot merkittiin numeroilla punnituksen helpottamiseksi ja tulosten kirjaamiseksi. Pulloista otettiin alkupaino, joka oli paino ennen alipaineakaappiin laittoa. Korkin tiiveyden testaamisesta lisää kohdassa 8.1.3. Kvalifioinnissa käytettiin kahdenlaista pullotyyppiä: normaalia 3 ml:n pulloa sekä ampullipulloa.

8.3 Korkin tiiviyn testaus

Korkin tiiveyttä testattiin alipaineakaapissa, johon pullot aseteltiin telineeseen korkki alaspäin. Kaappiin asetettiin 0,6 bar:n alipaine ja ajaksi 16 tuntia. Pullot asetettiin korkki alaspäin alipaineakaappiin, jotta tulokset olisivat korkin tiiveydestä mahdollisimman varmat. Jos pullot eivät vuoda niiden ollessa väärinpäin ja alipaineessa, voidaan olla melko varmoja, etteivät ne vuoda normaalissa tuo-

tantokäytössä lainkaan. Pulloissa oli alipainekaappiin laitettaessa annosteltuna 1 ml vettä. Alipainekaapista poiston jälkeen pullo punnittiin toiseen kertaan. Tällöin 1. punnituksen ja 2. punnituksen erotuksen perusteella nähtiin olivatko korkit vuotaneet.

Korkin momentin suuruus testattiin myös alipainekaapin jälkeen avausmomenttilaitteella. Tulosten tuli olla määrättyjen raja-arvojen välissä, jotka on esitetty kappaleessa 9. Kiristys- ja vuototesti raportoitiin kirjallisena selvityksenä testiajasta ja tuloksista.

Oheislaitteiden kvalifioinnin hyväksynnän jälkeen voitiin siirtyä linjan SAT-testeihin. SAT- testien yhteydessä kävimme läpi myös IQ- ja OQ-osuuksia, tällöin saatiin heti todennettua IQ- ja OQ-osuuksissa vaadittuja toimenpiteitä.

8.4 Liuosten suodatus ja sekoitus

Testiliuosten suodatus ja sekoitus ovat kriittisiä pisteitä kokonaisprosessia ajatellen. Suodatus suoritetaan mikrobisuodattimella, jonka huokoskoko on 0,22 µm. Liuokset sisältävät myös bakteerikasvua estäviä aineita. Suodatusvaiheessa tärkeimpänä on varmistaa suodattimen asentaminen oikein päin. Suodattimia käytetään tuotannossa pääasiallisesti useammin kuin kerran, koska ne likaantuvat melko hitaasti ja samalla rajoitetaan tuotantokuluja. Suodattimen asentaminen väärinpäin irrottaa sinne kerääntyneet partikkelit ja päästää ne liuoksen joukkoon. Jos tätä ei huomata ajoissa joudutaan valmistunut erä romuttamaan.

Liuosten sekoitus on kriittinen varsinkin vaahtoamisenestoainetta sisältävillä liuoksilla, koska sen partikkelit laskeutuvat vähitellen takaisin pohjaan. Liuosta pidetään homogeenisena sekoittamalla sitä tietyin väliajoin ja vielä lopuksi juuri ennen annostelua.

8.5 SAT- ajot

SAT-testeissä testattiin annostelun oikeellisuutta sekä annostelutarkkuuden pysyvyyttä ja muun linjan toimivuutta koko tuotantoerän ajan.

Testiajoissa käytettäviä liuoksia on yhteensä seitsemän ryhmää, jotka on jaoteltu kemiallisten ominaisuuksiensa perusteella neljään. Näistä neljästä ryhmästä otettiin jokaisesta yksi liuos testeihin, joka edustaa koko ryhmää. 1. testiin valittiin liuos, joka sisälsi vaahtoamisenestoainetta ja annosteltava tilavuus oli suurin mahdollinen, 3,5 ml. Vaahtoamisenestoaine vähentää ilman dispergoitumista liuokseen, jolloin vaahtoamista tapahtuu vähemmän. 2. testiin valittiin liuos kylmäkuivattavien liuosten ryhmästä. Tämä liuos valittiin, koska siinä on korkeampi viskositeetti kuin muissa kylmäkuivattavissa liuoksissa. 3. testiin valittiin myös korkeaviskoosinen liuos, mutta tämän ero oli, että se ei ollut kylmäkuivattava. 4. testiin otettiin liuos, joka sisälsi vaahtoamisenestoainetta, kuten 1. Testissä. Erona oli se, että annostelutilavuus oli minimi 0,5 ml ja käytettiin ampullipulloa. Liuokset olivat testiliuoksia, jotka eivät vielä sisältäneet varsinaista tuotannossa käytettävää leima-analyyttiä, koska leiman lisääminen ei olisi vaikuttanut liuoksen ominaisuuksiin, eikä olisi tuonut lisäarvoa kyseisille testiajoille.

SAT- ajoja testattiin maksimi- ja minimitilavuuksilla sekä erisuuruksilla sarjakooilla aina maksimisarjakokoon asti, jolloin todennettiin linjan kokonaisvaltainen toimivuus tuotantoajoa simuloiden.

Minimitilavuutta annosteltaessa oli käytössä ampullipullo, jonka painopiste on ylhäällä, mikä aiheuttaa pullon kaatumisen helposti linjalla. Tämä oli yksi tiedostettu ongelmakohta jo laitetta hankittaessa. Ampullipullo on erittäin herkkä kaatumaan linjasta kuljetushihnalle siirtyessään, jolloin se ei kulje mustesuihkupään alta oikein ja siihen ei tule mustesuihkumerkintää, eikä tämän jälkeen etikettiä. Tämä aiheuttaa pahimmassa tapauksessa ruuhkan linjalla ja pullot putoilevat lattialle, jonka jälkeen ne on romutettava. Ajon aikana linjalle tehtiin tarvittavia säätöjä kaatumisriskin minimoimiseksi.

Maksimimäärää annosteltaessa kriittisinä pisteinä olivat liuoksen vaahtoaminen ja pumpun annostelunopeus. Annostelunopeuteen pystyttiin vaikuttamaan sää-
tämällä pumpun arvoja ottaen huomioon sen vaikutus vaahtoavuuteen. Mitä
nopeammin pumppu annosteli liuoksen pulloon, sitä suurempi oli vaahtoamisen
riski kaikilla liuksilla.

8.6 IQ- ja OQ-testit

Kvalifiointitestit suoritettiin SAT-ajojen yhteydessä. Ensiksi suoritettiin asennuk-
sen tarkastus (IQ), jossa tarkastettiin kaikki asennukseen liittyvät kohdat. Tarvit-
tavat tiedot ja kuittaukset tarkastuksesta merkittiin viralliseen tarkastustauluk-
koon. Taulukossa 1 on kuvattu IQ-osuudessa suoritettut testit ja tarkastukset.

Taulukko 1. IQ-osuudessa tehdyt testit ja tarkastukset.

Tarkastukset nro	Tarkastuskohde	Tulos/Toimenpide
1	Laitteen tunnisteiden tarkas- tus	Tila, jossa laite sijaitsee, valmistaja, sarjanumero ja ID.
2	Dokumenttien tarkastus	Tarkastetaan, että löytyy käyttöohje, sähkökuvat, laitteen liitäntäkuvat sekä dokumenttien sijainti kirjataan.
3	Asennuksen tarkastus	Tarkastetaan, että asennus on suori- tettu valmistajan ohjeiden mukaises- ti.
4	Tilojen tarkastus	Tila, jossa laite on, valvotaan sähköi- sesti. Laitteella ei ole muita tilavaa- timuksia.
5	Kunnossapito ja huoltovälien tarkastus	Laite huolletaan Wallac Oy:n huolto- ohjelman mukaan.
6	Mikrobiologiset tarkastukset	Laminaaria ei ole asennettu, joten tämä siirretään jatkotoimenpiteeksi.
7	Käyttöohjeiden tarkastus	Käyttöohjeista tehty DRAFT- versio.
8	Puhdistus- ja voiteluaineet	Tarkastetaan ja kirjataan vaaralliset aineet käyttöohjeisiin.

9	Linjan komponenttien tarkastus	Tarkastetaan, että kaikki tarvittavat komponentit löytyvät.
10	Varaosat	Tarkastetaan määrät ja kirjataan mistä osat löytyvät.
11	Laiteturvallisuus	Linja tarkastettu ja linjasta löytyy CE-merkinnät.
12	Hyödykkeet	Tarkastetaan hyödykkeiden liitännät sekä kirjataan mitä hyödykkeitä linja käyttää.
13	Käytetyt materiaalit	Eivät ole suoranaisesti yhteydessä tuotteeseen.
14	Käyttöpäiväkirja	Linjalla oma käyttöpäiväkirja.
15	Ohjelmisto	Valmistajan asentama.
16	Linjan yleinen kunto	Tarkastetaan, että linja on valmis kvalifiointiajoon.

IQ-osiossa tehtyjen testien ja tarkastusten jälkeen raportit hyväksyttiin kvalifiointiasiantuntijoilla, jonka jälkeen voitiin siirtyä OQ-osuuteen. OQ-testeissä tärkeimpänä asiana oli tarkkailla kriittisiä pisteitä, jotka olivat annostelunopeus suurimmalla liuostilavuudella, liuoksen vaahtoaminen ja ampullipullon pystyssä pysyminen sen siirtyessä hihnakuljettimelle.

Kriittiset pisteet määritellään prosessin toimivuuteen ja lopputuotteen laatuun vaikuttaviksi tekijöiksi, mikäli ne aiheuttavat poikkeaman tuotteen laadussa eli spesifikaatiossa. Tässä tapauksessa kriittiset pisteet ovat prosessivaiheita eli jokin vaihe voi aiheuttaa tuotteessa ei-sallitun poikkeaman, mitä ei pystytä enää myöhemmässä vaiheessa poistamaan tai tuotetta ei tämän vuoksi voida palauttaa spesifikaatioon. Kriittisten pisteiden tarkastelun avulla pyritään takaamaan prosessin ja tuotteen toimivuus.¹⁸

Annostelunopeus on kriittinen piste, joka pitää säätää oikealle nopeudelle, jotta on mahdollista annostella suurinta käytettävää tilavuutta tuotantoajossa. Annostelunopeus vaikuttaa suoraan myös liuoksen vaahtoamiseen. Liian nopealla annostelulla vaahtoa kertyy pulloon liikaa, mikä ei täytä vaaditun annostelun kriteereitä, ja mahdollisesti tulvii pullosta linjalle. Seurauksena voi olla, ettei pullossa ole oikeaa määrää liuosta.

Ampullipullo on erittäin herkkä kaatumaan hihnakuuljettimelle siirtyessään korkean painopisteensä vuoksi. Tähän ominaisuuteen pystyttiin vaikuttamaan vain säätämällä hinnan nopeutta sopivaksi. OQ-osuuden testit ja tarkastukset on kuvattu taulukossa 2.

Taulukko 2. OQ-osuudessa tehdyt testit ja tarkastukset.

Tarkastukset nro	Tarkastuskohde	Tulos/Toimenpide
1	Linjan käynnistyksen tarkastus	Linja valmiustilassa käynnistyksen jälkeen.
2	Linjan kalibrointi	N/A
3	Toiminnalliset testit	Linjalla ajettiin testiajoja, joissa tarkkailtiin kriittisiä pisteitä.
4	Linjan antamat hälytykset	Tarkastetaan että linjan antamat hälytykset toimivat oikein.
5	Hätä-seis painikkeet	Tarkastetaan painikkeiden toimivuus.
6	Haitalliset materiaalit ja kemikaalit	N/A
7	Ohjelmiston eri toiminnot	Tarkastetaan salasanan suojaamat toiminnot.
8	Työntekijöiden koulutus	Kaikki työntekijät koulutetaan ennen linjan käyttöä.
9	Laitteiston identifiointi ja sen päivitys laitelistaan	Päivitetään.

Linja ei tarvitse kalibrointia, koska siinä ei ole kalibrointia vaativia osia. Tuotannossa ei käytetä haitallisia materiaaleja tai kemikaaleja, jotka olisivat vaaraksi työntekijöille tai tuotteelle. OQ-osiossa tehtyjä toiminnallisilla testeillä simuloitiin varsinaista tuotantoajoa, jolloin niistä saatiin myös osia PQ-osioon. PQ-vaihe suoritetaan loppuun vasta myöhäisemmässä vaiheessa, kun linjan yläpuolelle on asennettu laminaarivirtauslaite ja suoja-verho. Näillä lisäyksillä linjan päälle ja ympärille luodaan puhdastila, joilla ehkäistään tuotteiden kontaminoitumista.

8.7 Käyttö- ja huolto-ohjeiden laatiminen

Uudelle leimalinjalle tuli laatia käyttö- sekä huolto-ohje, mikä on oleellinen osa linjan käyttöönottoa. Linjan mukana tullut käyttöohje ei ollut riittävä, vaan käyttöohje kirjoitettiin uusiksi käytännön työn ohella käyttäen apuna vanhan linjan käyttöohjetta.

Huolto-ohje uudelle linjalle on käytännössä sama kuin vanhalle linjalle, mutta hieman suppeampi, koska uudessa linjassa ei ole kaikkia samoja osia kuin vanhassa.

Uudelle mustesuihkutulostimelle laadittiin myös käyttöohje, joka perustuu vanhempien mustesuihkutulostimien pohjaan. Ohje vain päivitettiin uudelle tulostimelle sopivaksi. Huollot mustesuihkutulostimelle tekee maahantuoja.

9 TULOKSET

9.1 Oheislaitteiden kvalifiointitulokset

Oheislaitteiden kvalifioinnit suoritettiin kvalifiointisuunnitelmien mukaan ilman ongelmia. Kvalifioinneista tehtiin suunnitelmat C-kaavakkeelle, joihin myös raportoitiin tuloksista.

Annostelupumppu annosteli asetettujen parametrien mukaan, kuten oli suunniteltu ja liuos pysyi pullon sisällä tarkoituksenmukaisesti. Pumpun kvalifioinnissa käytettiin liuosta, joka oli testeissä käytettävistä liuoksista hankalin. Tämä liuos oli helposti vaahtoava ja siksi se otettiin testikäyttöön jo pumpun kvalifiointiajoihin, eikä vasta SAT- ajoissa, kuten muut testeihin valitut liuokset. Kyseinen liuos valittiin, jotta nähtäisiin jo ennen varsinaisia testiajoja, miten annostelu onnistuu. Liika vaahtoaminen aiheuttaisi liuoksen pääsyn linjan tähtipyörän alle, jolloin se vaikeuttaisi tähtipyörän liikettä hidastaen sitä. Tällöin linja ei enää liikkuisi yhteisesti kokonaisuutena ja saattaisi aiheuttaa ongelmia myös linjan muissa liikeradoissa.

Pumpussa on automaattinen annostelutilavuuden kompensointi, joka pyrkii taasoittamaan annostelun mahdollisimman lähelle annettua tilavuutta pumppua kalibroitaessa. Pumppu kalibroidaan ennen varsinaista ajoa, jotta tilavuus pysyisi mahdollisimman lähellä oikeaa tilavuutta. Annostelupumpun annostelutilavuus ei muuttunut merkittävästi kvalifiointiajon aikana, vaan pysyi vaadittujen rajojen sisällä.

Mustesuihkutulostimen kvalifioinnissa piti osoittaa, että tulostus olisi toistuvasti selkeää, ja että tulostimella voidaan tulostaa useampaa erilaista merkintää. Mustesuihkutulostimessa on ominaisuutena, että mustesuihkupää voi tukkeentua pikkuhiljaa, kun pieniä määriä mustepisaroita kuivuu suihkun ympärille. Tällöin merkintä on suttuista ja merkintä jää vajaaksi. Pää pitää puhdistaa ja sen voi tehdä myös tuotannon aikana, kunhan linja on pysäytetty. Kvalifiointiajossa merkkkaus oli siistiä, sekä osui korkin keskelle, jolloin se toimii hyväksyttävästi ja

kvalifiointiasiantuntijat hyväksyivät kvalifiointiraportin testeistä. Näillä testeillä todettiin, että laitteet toimivat tarkoituksenmukaisesti ja ovat valmiita linjan testiajoihin. Oheislaitteiden kvalifioinneilla piti vain todentaa, että laitteet toimivat, kuten niiden on tarkoitus. Raportointi suoritettiin, laite toimii/ei toimi- periaatteella.

9.2 Korkinkiristysten tulokset

Korkkien kireys mitattiin momenttiavaajalla, raja-arvot olivat oikealle momentille 2,5- 5,5 kg/cm. Kahdelle testatuista 50 pullosta, ei momenttiavaaja saanut mitattua avausmomenttia. Mitatut arvot osuivat raja-arvoihin, jolloin todettiin, että korkinkiristäjä toimii juuri niin kuin pitääkin. Mittaamatta jääneissä pulloissa oli mahdollisesti korkki asettunut kiristäjässä hieman vinoon, jolloin se ei ole kiristynyt vaadittuun momenttiin, tai korkit ovat voineet olla viallisia. Mahdollista on myös, että momenttiavaaja ei ole saanut kunnon otetta korkista, jolloin se antaa virheilmoituksen momentin puuttumisesta. Testissä ei määritetty mitään, vaan todennettiin vaatimuksia, joten raporttiin kirjattiin tulokset, toimii/ei toimi- periaatteella. Taulukossa 3 ja 4 on kuvattu korkinkiristäjän tulokset. Taulukossa 3 on ampullipullon momentin tulokset ja taulukossa 4 on 3 ml:n pullon momentin tulokset.

Taulukko 3. ja 4. Korkinkiristäjän testin tulokset.

avausmomentti (kg/cm)	
nro.	
1	4,94
2	3,42
3	3,26
4	3,3
5	3,9
6	3,41
7	3,77
8	2,97
9	2,93
10	3,5
11	2,88
12	3,57
13	3,15
14	3,78
15	2,79
16	3,49
17	3,42
18	3,52
19	3,09
20	3,43
21	2,86
22	3,23

avausmomentti (kg/cm)	
nro.	
1	2,87
2	3,15
3	3,54
4	N/A
5	3,46
6	3,32
7	3,7
8	3,86
9	3,71
10	4,13
11	4,13
12	3,2
13	3,83
14	4,11
15	4,51
16	3,83
17	3,51
18	3,7
19	N/A
20	3,35
21	4,83
22	3,63
23	3,21
24	3,56
25	4,28

Alipaineakaapissa olon jälkeen punnitut pullot eivät olleet menettäneet painoaan siinä määrin, että olisi todettu korkkien vuotavan. Raja-arvoksi oli asetettu ± 20 mg/tilavuus. Todella pientä eroavaisuutta painoissa oli, mutta ne eivät olleet merkittäviä tulosten kannalta. Painoerotusten perusteella todettiin, että todennäköisimmin heitot painoissa johtuivat satunnaisvirheistä, jotka voivat muodostua vaa'an näytön tai mittauspiirin huojunnasta, satunnaistyyppisistä lukuvirheistä, väärästä mittaustavasta, olosuhteiden muutoksista, kuluneesta tai viallisesta

mittalaitteesta, kalibrointiepävarmuudesta sekä näytteistä ja näytteenotossa esiintyvistä virheistä.¹⁹

9.3 SAT- ajot

SAT-ajoissa simuloitiin normaalia tuotantoajoa, jossa pulloon annostellaan työohjeessa määrätty määrä liuosta, pullo korkitetaan ja kiristetään momenttiin, mustesuihkumerkkaus korkkiin ja lopuksi etiketöidään pullo. Kylmäkuivattavia tuotteita käytetään vasta PQ- ajoissa. Ainoat erot tuotannolliseen ajoon oli, ettei liuoksissa ollut mukana vielä analyyttiä ja riippuen sarjakoon suuruudesta, seurattiin annostelun pysyvyyttä useiden tarkastuspunnitusten avulla. Esimerkiksi 3500 pullon ajossa otettiin 18 pullon välein tarkastuspunnitus, jolloin punnituksia tuli yhteensä noin 200, mikä on paljon tiheämpi tarkastusväli kuin normaalissa tuotantoajossa. Erisuuruisia ajoja tehtiin neljä kappaletta; 750 pullon, 1000 pullon, 3500 pullon ja 5000 pullon yhtäjaksoinen ajo. Jokaisessa sarjassa punnittiin sille määrätty määrä tarkastuspunnituksia.

Ajojen jälkeen todettiin, että kriittisinä kohtina pidetyt annostelu maksimitilavuudella ja ampullipullon toimivuus linjalla eivät tuottaneet ongelmia, kuten ei liuosten suodatus ja sekoituskaan.

Linjan ja oheislaitteiden säädöt oli saatu sellaisiksi, että ampullipullot eivät kaatuneet kuin hyvin satunnaisesti, jolloin ei tule suuria tuotannollisia menetyksiä. Annostelussa vaahtoavin liuos ei vaahdonnut liikaa, vaan pysyi hyvinkin maltillisena. Testiajoissa ei määritetty mitään, joten linjan toimivuuden todentaminen toistettavasti testiajoilla oli riittävä URS:n vaatimuksia katsoen.

Ajojen jälkeen kaikkien sarjojen pullo tarkastettiin visuaalisesti, jotta jokaisessa pullossa oli liuosta. Tällä haluttiin varmistaa, että pumppu oli varmasti annostellut jokaiseen pulloon liuosta ja näin ollen tarkasteltiin myös pumpun luotettavuutta. Jos vajaita pulloja olisi löytynyt, olisi aloitettu selvittää mistä kyseinen virhe olisi voinut johtua. Mahdollisia virhelähteitä olisivat itse pumppu tai annostelupaikan sensori. Pumpulla olisi tehty lisää toiminnallisia testejä, jotta nähtäisiin onko virheen aiheuttaja juuri itse pumppu. Sensorista olisi ensimmäiseksi

tarkastettu sen puhtaus, sillä jos sensori on likainen, se ei näe pulloa. Toinen mahdollisuus olisi, että sensori on rikki, jolloin se olisi pitänyt vaihtaa. Sensorille pitäisi joka tapauksessa tehdä toiminnallisia testejä, joilla vika olisi paikannettu. Testiajoilla saatiin hyvää tietoa pumpun toimivuudesta suuremmissakin ajoissa. Annostelutilavuus pysyi kaikissa ajoissa sallituissa rajoissa. Linja todettiin toimivaksi kokonaisuudeksi, joten linja on valmis PQ- ajoihin.

10 YHTEENVETO

Opinnäytetyön tarkoituksena oli suorittaa käyttöönottoqualifiointi yritykseen investoidulle linjalle sekä sen oheislaitteille. Opinnäytetyöhöni sisältyi kvalifioinnista IQ- ja OQ-osuudet sekä linjan käyttöohjeen kirjoittaminen ja mustesuihkutulo-
stimen ohjeen päivittäminen. PQ-osuus jäi opinnäytetyöni ulkopuolelle, koska linjasta puuttui laminaari, jolloin tuotannollisia ajoja ei voida suorittaa.

Linja koostuu kuudesta pääkomponentista, pyöröpöydästä, annostelusta, korki-
tuksesta, mustesuihkutulostuksesta, etikettikoneesta ja pullosiirtimestä. Näiden
kaikkien osien tulee toimia yhtenäisesti, jotta linjan toiminta kokonaisuutena on
mahdollista. Tämän tekee mahdolliseksi useat liikesensorit, joita linja käyttää
apunaan toiminnoissaan.

Kvalifioinnissa noudatettiin yrityksen laadunhallintajärjestelmän määrittelemiä
toimintatapoja, joiden noudattamista valvovat validointi- ja kvalifiointiasiantunti-
jat. Linjan kvalifiointi koostuu kvalifiointisuunnitelmien tekemisestä, niiden esit-
tämisestä asiantuntijoille, jonka jälkeen ne hyväksytään ja kvalifiointi voidaan
toteuttaa. Tämän linjan kvalifiointiin tuli lisäksi oheislaitteiden kvalifiointia, vaikka
samassa tilassa oli jo samanlaisia laitteita. Uusina laitteina ne tuli kuitenkin kva-
lifioida todentaen niiden oikeanlainen toimivuus. Tämä kuului osana yrityksen
omaan kvalifiointipolitiikkaan, jossa kaikki uudet laitteet on kvalifioitava.

Oheislaitteiden kvalifioinneissa todennettiin onnistuneesti niiden toimivuus käyt-
tötarkoitukseensa. Pumppu pystyi annostelevaan sille asetetut tilavuudet aina
minimitilavuudesta maksimitilavuuteen riittävällä nopeudella ja tarkkuudella.
Mustesuihkutulo-
stimen merkinnät olivat selviä sekä tulostuivat korkin keskelle
vaatimusten mukaisesti. Linjan korkinkiristäjän toimivuus todennettiin onnistu-
neesti yhdessä korkin tiiviyden testauksen yhteydessä. SAT-ajoilla testattiin lin-
jan kokonaisvaltaista toimivuutta. Testiajot osoittivat linjan toimivuuden erilaisilla
liuos- ja pullotyypeillä, joita tuotannossa tullaan käyttämään. Testit suoritettiin
hyväksytysti, jolloin näyttö oli riittävä, jotta voitaisiin siirtyä PQ- ajoihin.

Tällä hetkellä linja odottaa laminaaria yläpuolelleen, joka estää hiukkasten pääsyä tuotteeseen ja tuotteen kontaminoitumista. Laminaarin asennuksen jälkeen vielä testataan, että laminaari soveltuu ja toimii kyseisessä tilassa. Kun laminaari on hyväksytty käyttöön, voidaan suorittaa PQ-ajot, jonka jälkeen linja on valmis tuotantoon.

LÄHTEET

-
- ¹ PerkinElmer Turku Site- esitys 2013.
 - ² Wallac Oy, Laatukäsikirja.
 - ³ SFS- verkkokauppa, SFS-EN ISO 13485, Teveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet, 29.04.2014
 - ⁴ Wallac Oy, Tuoteriskien hallinta.
 - ⁵ Wallac Oy, Näyteotantataulukoiden käyttö.
 - ⁶ Wallac Oy, Validointipolitiikka ja- menettelyt.
 - ⁷ Validation and Qualification in Analytical Laboratories, 2nd Edition, Ludwig Huber, 2007 by Informa Healthcare USA, Inc.
 - ⁸ Taina Hovinen, Laatu ja metrologia 2014 ppt.
 - ⁹ Wallac Oy, Kvalifiointimenettelyt.
 - ¹⁰ GAMP 5, A Risk Based Approach to Compliant GxP computerized Systems. 2008. ISPE USA.
 - ¹¹ Pharmaceutical Engineering, January/February 2014, Volume 34, Number 1, page 49.
 - ¹² Wallac Oy, Leimavalmistuksen menettelyohje.
 - ¹³ Wallac Oy, Kylmäkuivureiden käyttöohje.
 - ¹⁴ Lennart Kördel, Peter Bengtsson ja Liber Utbildning AB, Ohjaustekniikka 2000 peruskurssi.
 - ¹⁵ Wallac Oy, Pullotuslinjan dokumentit.
 - ¹⁶ <http://www.finnosalo.fi/thermofisher>.
 - ¹⁷ <http://blue-white.com/confessions-of-a-chemical-feed-pump-manufacturer>.
 - ¹⁸ Bioprosessitekniikka, E. Aittomäki, T. Eerikäinen, M. Leisola, H. Ojamo, I. Suominen, N. von Meyrman ja Werner Söderström Osakeyhtiö 2002, WS Bookwell Oy.
 - ¹⁹ Laboratorioalan analyttinen kemia, Pekka O. Lehtonen, Marja-Liisa Sihvonen, Opetushallitus 2004.