

Opinnäytetyö (YAMK)

Kemiantekniikan ja bioteknologian koulutus, insinööri (ylempi AMK)

YKEBIS15

2018

Anne Krannila

MONOLIITTISEN KIINTEÄFAASIUUTTO- MATERIAALIN TUOTANTOPROSESSIN SIIRTO

OPINNÄYTETYÖ (YAMK) | TIIVISTELMÄ

TURUN AMMATTIKORKEAKOULU

Kemiantekniikan ja bioteknologian koulutus, insinööri (ylempi AMK)

2018 | 54 sivua

Raimo Pärssinen

Anne Krannila

MONOLIITTISEN KIIENTEÄFAASIUUTTO- MATERIAALIN TUOTANTOPROSESSIN SIIRTO

Laboratorioympäristö on tuttu kaikille laboratoriossa työskenteleville henkilöille, mutta laboratorion perustamisprosessissa työn kulku ja laboratorion aiottu käyttö käydään läpi pintaa syvemmältä sekä kokonaisuutta ymmärtäen.

Tämä opinnäytetyö tehtiin Thermo Fisher Scientificille, jossa opinnäytetyöprojektin tarkoitus oli laboratorion perustaminen sekä projektiin liittyvien asioiden huomioiminen. Laboratorion perustamisen tarkoituksena oli varmistaa kiinteäfaasiuuttomateriaalin (monoliitti-SPE-materiaalin) tuotannon jatkuvuus siirrettäessä tuotantolaboratorio Kaliforniasta Vantaalle. Tällöin perustettava laboratorio tuli varustaa täysin vastaavilla laitteilla kuin Kaliforniassa sijaitseva laboratorio, jotta voitaisiin varmistaa tuotannon jatkuvuus ja tuotteen tasalaatuisuus.

Laboratoriossa kemiallisella synteessä tuotettava monoliittinen kiinteäfaasiuuttomateriaali on vielä tuotekehitysvaiheessa, mutta lopullisessa tarkoituksessaan se sitoo itseensä näytteyhdisteitä ja toimii eräänlaisena esikäsittelemateriaalina.

Näytteen esikäsitteleminen on erittäin tärkeä vaihe ennen analysointia, sillä tällöin poistetaan näytettä häiritsevät epäpuhtaudet. Monoliittinen kiinteäfaasiuuttomateriaali pidättää itsessään halutut, tutkittavat molekyylit, minkä jälkeen halutut analysoitavat molekyylit jatkokäsitellään analyysilaitteistolla sopivan eluentin avulla.

Opinnäytetyössä käsitellään projektissa käytettävän kiinteäfaasiuuttomenetelmän teoria ja selvennetään laboratorion perustamisessa huomioitavat seikat sekä laboratoriolaitteiden tilaamisprosessi. Opinnäytetyössä seurataan projektin etenemistä sekä huomioidaan, kuinka asiat tehdään tehokkaammin tulevaisuuden projekteissa. Opinnäytetyön loppupuolella käsitellään myös laboratorion laatua sekä työturvallisuutta.

Tässä työssä selkeytetään myös kiinteäfaasiuuttomateriaalin elämänkaari; synteessä valmiiksi SPE-tipiksi. Tuotteistamisessa käytettävät laitteet, joilla monoliittimateriaali saatiin valmistettua ja prosessoitua valmiiksi laatukselle täyttäväksi tuotteeksi, selvitetään pääpiirteittäin.

ASIASANAT:

Teknologian siirto, Laboratoriosuunnittelu, SPE, Kiinteäfaasiuutto, Monoliitti, Laatu.

MASTER'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Master's Degree in Chemical Engineering and Biotechnology

2018 | 54 pages

Raimo Pärssinen

Anne Krannila

TECHNOLOGY TRANSFER OF MONOLITH SOLID PHASE EXTRACTION MATERIAL

Laboratory environment is familiar for the laboratory workers, but when building and facilitating laboratory it is important to see the picture from wider angle and understand the whole process.

This master's thesis was done to Thermo Fisher Scientific to ensure the continuing production of the monolithic solid phase extraction (SPE) material by transferring the technology from California to Vantaa and building a laboratory with similar facilities and equipment.

This manufactured solid phase extraction material is in R&D-phase, but as a product it will be used as a sample preparator to bind sample particles. The reader will be walked through the lifeline of SPE tip; from synthesis to a ready product; and all required actions to achieve a product with acceptable quality are explained on basic level.

In this thesis the laboratory facilitating and the process of building a laboratory are described and used solid phase extraction methods are gone through in general. The technology transfer process is described in detail and the problems in process are gone through as a learning experience to improve the laboratory facilitating processes in the future projects. And last, but not least, the quality aspects and work safety in laboratories are described in the end of this thesis.

The lifeline of production of solid phase extraction material is described from manufacturing of monolith material to ready-to-use SPE tip product. The used equipment and technologies will be explained and how our team succeeded to create a product that fulfills all necessary quality requirements are described in general.

KEYWORDS:

Technology transfer, Laboratory design, SPE, Solid phase extraction, Monolith, Quality.

SISÄLTÖ

| | |
|--|-----------|
| KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO | 6 |
| 1 JOHDANTO | 7 |
| 2 KIINTEÄFAASIUUTTO | 8 |
| 2.1 Kiinteäfaasiuuton toimintaperiaate | 8 |
| 2.2 Kiinteäfaasiuuttotekniikoita | 9 |
| 2.2.1 Käänteisfaasiuutto | 9 |
| 2.2.2 Normaalifaasiuutto | 10 |
| 2.2.3 Ioninvaihtouutto | 10 |
| 2.3 Kiinteäfaasimateriaalit | 11 |
| 2.3.1 Silikapohjaiset materiaalit | 11 |
| 2.3.2 Polymeerimateriaalit | 11 |
| 2.3.3 Pakatut kolonnit ja monoliittikolonnit | 12 |
| 2.4 Kiinteäfaasiuuttoon vaikuttavat parametrit | 14 |
| 2.5 Kiinteäfaasiuuton käytännön suoritus | 16 |
| 2.6 Kiinteäfaasiuuton automatisoinnin mahdollisuudet | 18 |
| 3 SYNTEESITUOTTEESTA VALMIIKSI TUOTTEEKSI | 19 |
| 3.1 Tuotteen syntetisointi | 20 |
| 3.2 SPE-tipin kokoaminen | 23 |
| 3.3 SPE-tipin laatu | 24 |
| 4 TEKNOLOGIAN SIIRRON TOTEUTUS | 26 |
| 4.1 Projektisuunnitelma | 26 |
| 4.2 Laboratoriotila | 27 |
| 4.2.1 Vetokaapit ja ilmanvaihto | 29 |
| 4.2.2 Pienlaitteet | 33 |
| 4.3 Knowhow – tietotaidon siirto | 39 |
| 4.4 Työturvallisuuden näkökulma | 40 |
| 5 LAATU | 43 |
| 5.1 Laadun määritelmä | 43 |
| 5.2 Jatkuva parantaminen | 44 |
| 5.3 ISO 9001 -standardi | 46 |

| | |
|--|-----------|
| 5.4 Laatu Thermo Fisher Scientificilla | 47 |
| 5.5 Ajatuksia laadusta | 48 |
| 6 PROJEKTIN LOPPUTULOS | 50 |
| 7 POHDINTA | 51 |
| LÄHTEET | 53 |

KUVAT

| | |
|--|----|
| Kuva 1. Polymeerin perusrakenne. | 13 |
| Kuva 2. Kiinteäfaasiuuton vaiheet (Camel 2003, 1179). | 16 |
| Kuva 3. SPE-tipin toiminnallinen sijoittuminen suhteessa analyysilaitteistoihin. | 19 |
| Kuva 4. SPE monolith synthesis procedure. | 21 |
| Kuva 5. Puoliautomaattinen kokoamislaite "Tip-O-Matic" | 24 |
| Kuva 6. Synteesilaboratorion pohjapiirros. | 28 |
| Kuva 7. Esco Ascent™ Opti vaakakaappi, kivitaso ja Mettler Toledon MT204-vaaka. | 30 |
| Kuva 8. Kansien eristeiden rikkoutuminen. | 35 |
| Kuva 9. Paul Lillrankin 6 eri näkökulmaa laatuun (Lillrank 1998, 29-38) | 44 |
| Kuva 10. Jatkuvan parantamisen prosessi. | 45 |

KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO

| Lyhenne | Lyhenteen selitys |
|---------|--|
| DVB | Divinyylibentseeni |
| GC-MS | Gas Chromatography-Mass Spectrometry, Kaasukromatografi-massaspektrometri |
| HEPA | High Efficiency Particulate Air - ilmansuodatin |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography, Korkean erotuskyvyn nestekromatografi |
| PEEK | Poly ether ether ketone, Polyeetterieetteriketoni |
| R&D | Research&Development, Tuotekehitys |
| SOP | Standard Operation Procedure |
| SPE | Solid Phase Extraction, Kiinteäfaasiuutto |
| TFS | Thermo Fisher Scientific |
| WI | Work Instruction |

1 JOHDANTO

Tämä opinnäyte tehtiin Thermo Fisher Scientificin tuotekehitysosaston tarpeeseen. Työn tarkoituksena oli siirtää tuotekehitysprojektissa tarvittavan monoliittisen kiinteäfaasiuuttomateriaalin (SPE-materiaalin) valmistus Thermo Fisher Scientificin Kalifornian Sunnyvalen toimipisteestä Vantaan toimipisteeseen.

Tämä opinnäytetyö käsittelee laboratorion perustamista, tuotekehitysvaiheessa olevan tuotteen tuotannonsiirtoa laboratorion toiseen sekä laadun merkitystä prosessituotteen näkökulmasta. Opinnäytetyössä esitellään myös tuotekehitysprojektia, johon laboratorion perustaminen liittyy, sekä siinä syntyvän tuotteen, SPE-tipin, elämänkaarta.

Työ aloitettiin tutustumalla Sunnyvalen toimipisteen laboratoriotiloihin sekä valmistusprosessiin, jotta saataisiin kokonaiskuva projektista, tuotantotilojen tarpeesta sekä synteessissä huomioitavista seikoista. Sunnyvalen toimipisteessä dokumentoitiin kirjallisesti ja kuvallisesti kaikki synteessissä tarvittavat laboratoriolaitteet ja -tarvikkeet, kiinnitettiin huomiota itse synteesiin sekä synteessin ympärillä oleviin asioihin ja myös opeteltiin valmistamaan monoliittimateriaalia synteesisprosessin avulla.

Vantaan toimipisteessä oli määritelty tila tulevaa laboratoriota varten, mutta tila olisi muokattava määriteltävää laboratoriotarvetta varten. Kaikki laboratoriossa ja synteessissä tarvittavat laitteet ja kulutustuotteet olisi hankittava erikseen, jotta synteessin valmistus saataisiin käynnistettyä ja todennettua tuotteen laadun vastaavan alkuperäisen laboratorion tuotantoa. Huomioitavaa tuotteen laadun ja tehtävän työn kannalta oli myös, että kaikki uuden laboratorion tuotanto- ja mittalaitteet on kvalifioitava ennen kuin itse tuotetta voitiin käyttää lopullisessa tarkoituksessaan.

2 KIINTEÄFAASIUUTTO

2.1 Kiinteäfaasiuuton toimintaperiaate

Kiinteäfaasiuutto (Solid Phase Extraction, SPE) on esikäsittelymenetelmänä käytettävää uuttotekniikka, jolla näyte voidaan puhdistaa ja/tai konsentroida myöhempää analyysiä varten.

Kiinteäfaasiuutossa erotus perustuu määritettävien yhdisteiden jakautumiseen kiinteään ja nestemäisen faasin kesken. Eroteltavilla yhdisteillä on erilaiset affiniteettiominaisuudet eri faaseihin, joiden perusteella yhdisteet voidaan erotella toisistaan. Kiinteäfaasimateriaali absorboi halutut näytemolekyylit itseensä sekä sopivalla liuottimella uuttaessa vapauttaa molekyylit liuokseen. (Thurman & Mills 1998, 1; Jaarinen & Niiranen 2000, 160.)

Kiinteäfaasiuutossa on 2 faasia; kiinteä- ja liikkuva faasi, joiden materiaaleja ja ominaisuuksia muuttamalla saadaan uutettua näytteestä halutut epäpuhtaudet ja analysoitavat molekyylit erilleen. Kiinteäfaasin (sorbentin) materiaalia, huokoisuutta ja tiheysominaisuuksia muuttamalla voidaan määrittää, millaisia molekyylejä siihen sitoutuu ja mahdollisesti halutaan tutkittavan. Sorbenttiin saadaan sitoutumaan halutut molekyylit tai yhdisteet liikkuvasta, nestemäisestä faasista. (Waters 2017.)

Yhdisteet ja/tai molekyylit voivat pidäytyä käytettävään sorbenttiin adsorptiolla, absorptiolla tai kemiallisella adsorptiolla kovalenttisten sidoksien avulla (Siren ym. 2009, 160). Sorptiossa, joka kattaa adsorption, absorption ja kemiallisen absorption, molekyylit kiinnittyvät sorbentin pintaan heikoilla vuorovaikutuksilla, kuten esimerkiksi van der Waalsin voimilla, dispersiovoimilla, vetysidoksilla tai dipoli-dipoli-vuorovaikutuksilla (Siren ym. 2009, 161).

Kiinteäfaasiuuton ja riittävän eluotumisen perusedellytyksenä on, ettei näytedyhdiste adsorboitu sorbenttiin liian voimakkaasti ja sorbentin on pystyttävä luovuttamaan halutut yhdisteet sekä pesuliuksen että uuttoliuottimen kuljetettavaksi (Sirén ym. 2009, 279).

Kiinteäfaasiuutto on kehitetty klassisen kromatografian pohjalle, jossa absorboivaa materiaalia käytetään sitomaan analyyttejä erilaisiin affiniteettiominaisuuksiin perustuen. Ensimmäisten kromatografisten menetelmien sanotaan syntyneen Tswettin työn tuloksena vuonna 1906. Sanana kiinteäfaasiuutto esiintyi kirjallisuudessa ensimmäisen ker-

ran vasta vuonna 1982, vaikkakin samaista tekniikkaa oli käytetty jo 1970-luvulla. (Thurman & Mills 1998, 199.) Kiinteäfaasiuuttotekniikan kehittymisen myötä SPE-materiaaleja alettiin tutkia enemmän, jolloin myös SPE-tekniikan käyttömahdollisuudet laajentuivat huomattavasti. SPE-materiaaleja voidaan käyttää moniin eri tarkoituksiin, sillä sen käytettävyys perustuu nopeaan ja yksinkertaiseen uuttomenetelmään sekä se on toteutettavissa hyvinkin pienessä mittakaavassa. Kiinteäfaasiuutto on dynaaminen menetelmä, jonka periaatteena on liuoksessa olevien yhdisteiden sitoutuminen valittuun sorbenttiin ja haluttujen yhdisteiden vapautuminen sorbentista sopivalla liuottimella (Sirén ym. 2009, 271).

2.2 Kiinteäfaasiuuttotekniikoita

Kiinteäfaasiuuttotekniikoita ovat mm. käänteisfaasiuutto, normaalifaasiuutto sekä ioninvaihtouutto. Opinnäytetyössäni käsiteltävä synteesisprosessi, jonka ympärille laboratorio perustettiin, tuottaa käänteisfaasiuuttotekniikkaa noudattavaa monoliittimateriaalia. Monoliittimateriaalia tullaan lopullisessa tarkoituksessaan käyttämään eräänlaisena erotus- ja puhdistuskolonnina.

Kiinteissä faaseissa käytettävät materiaalit ovat joko poolisia tai poolittomia. Tehtävän työn kannalta on tärkeää tietää, kumpaa materiaalia käytetään, sillä eri materiaaleihin käytetään eri liuottimia sitomaan sekä uuttamaan haluttuja yhdisteitä. Poolisista materiaaleista halutut yhdisteet uutetaan yleensä poolittomia tai poolisia yhdisteitä käyttäen. Poolittomien materiaalien kanssa käytetään yleisimmin poolisia tai keskipoolisia liuottimia.

2.2.1 Käänteisfaasiuutto

Käänteisfaasiuuttoa käytetään yleisimmin, kun halutaan uuttaa vesiliuoksista hydrofobisia tai poolittomia orgaanisia analyyttejä. Mekanismia kutsutaan usein myös hydrofobiseksi mekanismiksi, joka ei ole sanana täsmällisesti kuvaava, sillä ”hydrofobinen” tarkoittaa sanana vettähylkivää, eli aine työntäisi vesimassaa itsestään pois päin. Käänteisfaasiuutossa halutut analyytit ovat yleensä vesiliuoksissa ja reagoivat sorbentin pinnan kanssa. (Thurman & Mills 1998, 71–72, 77.)

Käänteisfaasiuutossa sorbentti on pooliton ja liikkuva faasi poolinen liuotinseos. Huomi-
oitavaa käänteisfaasiuutossa on, että liuottimen poolisuuden tulee olla huomattavasti
suurempi kuin sorbentilla (Riekkola & Hyötyläinen 2002, 168). Yleisimmin liuottimina
käänteisfaasiuutossa toimivat parhaiten asetonitrili, metanoli ja etyyliasettaatti, sillä ne
pystyvät muodostamaan vetysidoksia sorbentin kanssa (Thurman & Mills 1998, 45).

Käänteisfaasiuutossa erotuksen mekanismina on poolittomat interaktiot, kuten esimer-
kiksi van der Waalsin voimat ja dispersiovoimat (Thurman & Mills 1998, 39).

2.2.2 Normaalifaasiuutto

Normaalifaasiuuttoa kutsutaan normaaliksi, koska se oli aiemmin klassinen – ja ainoa –
muoto nestekromatografisesta erotuksesta (Thurman & Mills 1998, 106).

Normaalifaasiuutossa sorbentti on poolinen ja liuotin pooliton. Tällöin poolinen kiinteä-
faasi sitoo analyytit liuottimesta polaarisiin interaktioihin perustuen, kuten esimerkiksi ve-
tysidoksin, π - π - interaktioihin tai dipoli-dipoli-vuorovaikutuksiin. Normaalifaasiuutto ei toimi
poolisilla, vesipohjaisilla liuottimilla, mutta uutto toimii erittäin hyvin poolittomilla liuoksilla
kuten esimerkiksi heksaanilla ja eetteri-liuoksilla. (Thurman & Mills 1998, 106.)

2.2.3 Ioninvaihtouutto

Ioninvaihtouutto on keskeinen kromatografian muoto, jonka Adams ja Holmes kehittivät
vuonna 1935. He huomasivat, että synteettiset, orgaaniset polymeerit (ns. hartsit, *engl.*
resins) vaihtoivat ioneja liuoksen kanssa, joka myös sisälsi ioneja. Useimmiten ioninvaih-
touuton kiinteänä faasina toimii silika-geeli, mutta jossain tapauksissa myös styreeni-
divinyylibentseeni. (Thurman & Mills 1998, 123, 126.)

Ioninvaihtouuton perustana on, että hydrofiilinen ioniryhmä sorbentissa/hartsissa pystyy
vaihtamaan anioneja sekä kationeja liuoksessa olevien vapaiden anionien ja/tai katio-
nien kanssa (Thurman & Mills 1998, 123).

2.3 Kiinteäfaasimateriaalit

Kiinteäfaasimateriaalin valinta on tärkeää uutun onnistumisen kannalta. Mikäli sorbentti valitaan väärin perustein, on mahdollista, etteivät halutut näytemolekyylit sitoudu sorbenttiin lainkaan tai eluoituvat pois sorbentista jo pesuvaiheen aikana.

2.3.1 Silikapohjaiset materiaalit

Perinteisin sorbenttimateriaali on silika (SiO_2), jota on käytetty vuosia niin SPE- kuin nestekromatografiassakin. Kiinteäfaasiuutossa käytettävät silikapartikkelit ovat kooltaan noin 16–100 μm ja koska partikkelit ovat yleensä epäsäännöllisen muotoisia, voivat huokoskoot vaihdella 4–10 nm:n välillä (Suomi 2009, 101,103).

Useimpien silikapohjaisten sorbenttien reaktiivisuus perustuu silikan pinnassa olevien silanoliryhmien vuorovaikutussuhteisiin silikaan sitoutuneiden poolisten ja poolittomien ryhmien kanssa. Reagoinnille vapaiden silanoliryhmien määrää rajoitetaan ns. *endcapping*-tekniikalla, jossa vapaita silanoliryhmiä muutetaan hydrofobisemmiksi. (Suomi 2009, 102.)

Silikamateriaalien pH-kestävyys on välillä 2-8, kun taas polymeerien pH-kestävyys on laajempi (Suomi 2009, 101). Tämä on yksi syy, minkä takia polymeeripohjaiset sorbenttimateriaalit ovat nostaneet suosiotaan.

2.3.2 Polymeerimateriaalit

Makrohuokoiset polymeerimateriaalipartikkelit (16–40 μm) ovat yleensä polystyreeni-divinylibentseeni (PS-DVB) -polymeerejä. Polymeerirakenteet ovat verkkomaisia, jolloin ne sallivat molekyylien ja yhdisteiden liikkumisen polymeerirakenteen läpi ja täten diffuusion vaikutus yhdisteiden eluutioon on minimaalista. Liikkuvan faasin koostumuksen tai virtausnopeuden muutoksilla ei ole vaikutusta polymeerirakenteen partikkelien koon, eli ne eivät muuta muotoaan korkeissakaan virtausnopeuksissa (Riekkola & Hyötyläinen 2002, 148).

Styreeni-divinylibentseeni on nykyään suosittu sorbenttimateriaali, koska sillä on korkea pinta-aktiivisuus ($>1000\text{m}^2/\text{g}$) ja alhainen sulfonaatio. Korkean pinta-aktiivisuuden

myötä DVB soveltuu hyvin käytettäväksi vesipohjaisten eluenttiseosten kanssa sekä mahdollistaa polymeerien hyvät kuljetusominaisuudet (*engl. mass-transfer characteristics*). (Thurman & Mills 1998, 313.)

2.3.3 Pakatut kolonnit ja monoliittikolonnit

Pakatut kolonnit

Pakatut kolonnit ovat laboratoriokäytössä yleisempiä kuin monoliittikolonnit. Kun monoliittikolonne muodostuu yhdestä yhtenäisestä kokonaisuudesta, pakatut kolonnit koostuvat pienistä partikkeleista, jotka on pakattu tiiviisti haluttuun kokoluokkaan. Pakattuja kolonneja voidaan tehdä käyttökohteesta riippuen kaikissa eri kokoluokissa. (Unger ym. 2007, 395.)

Kolonnien yksi yleisimmistä täyttömateriaaleista on silika, sillä sen partikkelikokoa on helppo muokata esimerkiksi jauhamalla tai murskaamalla haluttuun kokoluokkaan. Haluttu täyttömateriaali pakataan yleisimmin onttoon, sylinterinmuotoiseen metalliputkeen, jonka pohjalle on asetettu fritti pitämään materiaalia paikallaan. Tarpeesta riippuen partikkelit voidaan pakata myös lasiseen tai muoviseen putkeen. Täyttömateriaalin pakkausessa on käytössä 2 eri menetelmää: kuiva pakkaustekniikka tai märkä pakkaustekniikka. Nykyään on enemmälti käytössä märkä pakkaustekniikka, jossa täyttömateriaali on ns. lietteenä (*engl. slurry*), jolloin se pakataan paineen avulla haluttuun kolonniin. (Unger ym. 2007, 398.)

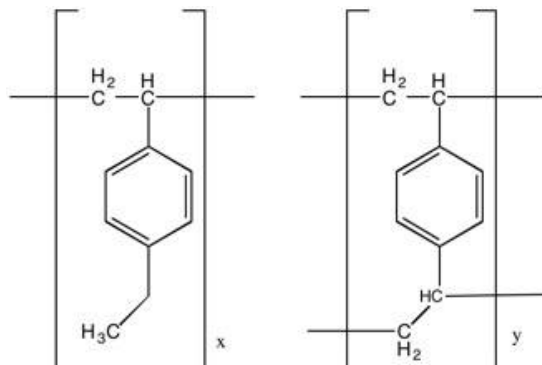
Partikkeleilla pakattujen kolonnien kehitystyö on yli 20 vuoden tulos. Tutkijat ovat tänä aikana kehittäneet kolonneja vastaamaan nykyajan laboratorioiden tarpeita, mutta myös niiden tuotannollisuuteen on kiinnitetty huomiota. (Unger ym. 2007, 394.)

Monoliittikolonnit

Monoliittimateriaali on kiinteäfaasi, joka muistuttaa huokoisia polymeeripartikkeleita. Monoliittimateriaali muodostuu yhtenäisestä, verkostomaisesta rakenteesta, jossa huokokset yhdistyvät toisiinsa kanavamaiseksi verkostoksi. Tämän rakenteen ansiosta huokosten partikkelien aktiivinen pinta-ala on suuri. Koska vastapaine on alhainen, voidaan käyttää suuria virtausnopeuksia (1-10ml/min), joka lyhentää analyysissä käytettävää ai-

kaa. Monoliitin voidaan sanoa soveltuvan materiaalina erinomaisesti nopeisiin analyysiin. Monoliitin hyvän käytettävyyden yhtenä haittapuolena on niiden valmistamisen vaikeus; monoliittimateriaali valmistetaan aina *in situ* eli suoraan haluttuun kolonniin. Monoliittikolonniin valmistamisessa ongelmana on myös valmistettavien kolonniin varsin huono toistettavuus (Riekkola & Hyötyläinen 2002, 148). Valmistuserän sisälläkin monoliittikapillaarit voivat poiketa tasalaatuisuudeltaan sekä vastapaineen osalta toisistaan merkittävässä määrin.

Yleisin monoliitin valmistuksessa käytettävä materiaali on polystyreeni-divinyylibentseeni (PS-DVB), joka muodostaa luonteeltaan melko poolittoman makrohuokoisen polymeerin. Polymeeripohjaisten sorbenttien etu on hyvä kemiallinen kestävyys laajalla pH-alueella (Suomi 2009, 106). Monoliitin valmistusprosessissa styreenin ja divinyylibentseenin polymeroinnin tuotteena syntyy ristisidottu polymeeri, jonka huokoskoko riippuu divinyylibentseenin (DVB) määrästä. Jos divinyylibentseeniä on vähemmän kuin 6 %, se ei kestä nestekromatografiassa käytettäviä paineita, mutta toisaalta yli 8 % DVB:n osuus ei ole rakenteeltaan optimaalisin (Riekkola & Hyötyläinen 2002, 148).



Kuva 1. Polymeerin perusrakenne.
X = etyylivinyylibentseeni ja Y = divinyylibentseeni

Kuvassa 1 on esitetty pääasialliset monomeerirakenteet: X = etyylivinyylibentseeni ja Y = divinyylibentseeni (cross-linker). Kuvassa ei ole esitetty styreeniä, sillä sen osuus esimerkiksi käyttämästämme monoliittimateriaalista on merkittävän vähäinen. Kuvassa hakasuluilla merkityt yksiköt ovat toistuvia yksikköjä ja hakasulkujen ylittävistä sidoksista polymeeriketju voi jatkua.

Polymeerimateriaalin muodostuminen on radikaali, kontrolloimaton polymerointireaktio. Polymeraatioketjun jatkuminen on satunnaista, vaikkakin se on lämpötilariippuvainen ja polymerisaation alkamista ohjataan lämpötilalla. (Svek ym. 2003, 79.)

2.4 Kiinteäfaasiuuttoon vaikuttavat parametrit

Kiinteäfaasiuuttomateriaali tulee valita siten, että analyysiin menevät komponentit pidäytyvät sorbenttiin sekä suurin osa epäpuhtauksista suodattuu pois sorbentista pesuliuoksen mukana (Sirén ym. 2009, 272). Oleellinen tekijä kiinteäfaasiuutossa on kapasiteetti, jonka sorbentti pystyy sitomaan itseensä. Sorbenttina toimiva materiaali saattaa myös ns. "täyttyä" eikä materiaali pysty sitomaan itseensä enempää näytettä tutkittavasta liuoksesta, jolloin tapahtuu ns. ylivuoto (*engl. breakthrough*). Sorbentin spesifisyys sekä selektiivisyys estävät kyseisen ilmiön tapahtumisen. Näyteliuoksen pH on myös tärkeä huomioida sorbentin ominaisuuksia tutkittaessa, sillä pH:lla on merkitystä uuton onnistumisen kannalta. (Sirén ym. 2009, 161.)

Uuttoliuoksen ominaisuuksiin tulee kiinnittää erityistä huomiota, jotta uutto (erotus) olisi mahdollisimman tehokas. Tehokkailla liuottimilla tai liuottimien yhdistelmillä saadaan sorbenttiin sitoutumaan sekä siitä uuttumaan mahdollisimman moni haluttu yhdiste (Sirén ym. 2009, 281). Sorbentin kostutus on yksi tärkeimmistä analyysin osista, sillä kostuttamaton tai huonosti kostutettu sorbentti ei absorboi itseensä tasalaatuisesti näyttemateriaalia, joka taas heikentää saadun tuloksen luotettavuutta.

Kun sorbenttiin sitoutumisesta ja uuttumisesta halutaan mahdollisimman nopeaa, käytetään erityisen lyhyitä kolonneja (Riekkola & Hyötyläinen 2002, 145). Analyysin tehokkuuteen voidaan vaikuttaa myös kolonnin pakkausmateriaalin partikkelikokoa muuttamalla. Analyysiä voidaan nopeuttaa lyhentämällä kolonnin pituutta ja pakkaamalla kolonni pienemmillä partikkeleilla, jolloin myös vähennetään liuottimien määrää ja alennetaan analyysikustannuksia sekä korostetaan menetelmän ympäristöystävällisyyttä. Reagenssitarpeen ollessa vähäinen orgaanisia liuottimia sekä muita mahdollisesti myrkyllisiä liuottimia käytetään myös vähemmän. (Sirén ym. 2009, 161.)

Kolonnin vastapaine on oleellinen vaikuttaja liuottimen läpimenoaikaan kolonnissa. Vastapaineeseen vaikuttaa kolonnin sisähalkaisija sekä pakkausmateriaalin (sorbentin) partikkelikoko. Mitä pidempi kolonni tai mitä pienempiä pakkauspartikkelit ovat, sitä suurempi vastapaine kolonnilla on. Kolonnit, joissa on pieni sisähalkaisija ja jotka on pakattu

pienillä sorbenttipartikkeleilla, aiheuttavat suuren vastapaineen. Vastapaineen lisäksi pienen sisähalkaisijan ja pienen partikkelikoon kolonnien pakkaaminen tasaisesti on haastavaa. (Riekkola & Hyötyläinen 2002, 145.) Tämä saattaa aiheuttaa painekohtaisia eroja kolonnien välille pakkauksen epätasaisuuden ja kolonnin hankalan täytön vuoksi.

Liuottimia valittaessa tulee huomioida, että esimerkiksi asetonitriliin vastapaine kolonnissa on alhaisempi verrattuna esimerkiksi metanoliin, joka tekee asetonitrilistä orgaanisista liuottimista suosituimman. Asetonitriliin määrää lisäämällä voidaan heikentää retentiota, ja liuottimen määrää vähentämällä voidaan retentioon vaikuttaa päinvastaisesti. (Riekkola & Hyötyläinen 2002, 169–170.)

Jos halutaan erottaa suuria molekyyliä näytematriisista, kiinteän faasin huokoskoon täytyy olla suurempi kuin tutkittavan analyytin. Pääperiaatteessa sorbentin huokoskoon tulisi olla noin kymmenen kertaa suurempi kuin tutkittavan analyytin halkaisijan. Tämän vuoksi esimerkiksi peptidien ja proteiinien erotuksissa käytetään 25–400 nm:n huokoskoon partikkeleita (Riekkola & Hyötyläinen 2002, 146). Mitä pienempiä partikkeleita käytetään, sitä parempi erotus saavutetaan. Toisaalta on myös huomioitava, että eri materiaalien valinta kiinteäksi faasiksi riippuu voimakkaasti käyttökohteesta.

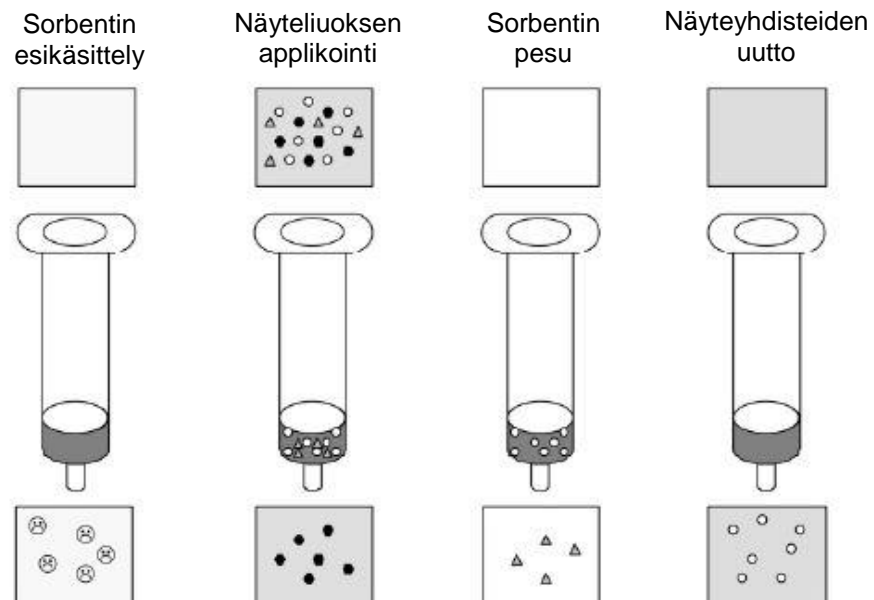
Kiinteäfaasiuuton hyvät puolet tulevat esiin käytännön työssä tekniikan helppoudessa, nopeudessa ja käytettävyydessä (Sirén ym. 2009, 285). Yleisesti ajatellaan, että laboratoriomenetelmien tulisi olla helposti muunneltavissa ja automatisoitavissa kilpailukykyä sekä kustannustehokkuutta ajatellen. SPE-tekniikan yhtenä merkittävänä etuna onkin juuri automatisoitavuus, sillä menetelmän nopea ja helppo tekninen suoritus on yksinkertaista siirtää automatiikan hoidettavaksi (Jaarinen & Niiranen 2000, 160).

Kiinteäfaasiuutossa näytteenkäsittelyssä erotetaan epäpuhtaudet analyyteistä, joita halutaan analysoida tai jatkokäsitellä. Näytteiden esikäsittely on useimmiten välttämätöntä ennen näytteen tutkimista analyttisin menetelmin. Mikäli näytettä ei puhdisteta analyysimenetelmää häiritsevistä epäpuhtauksista, saadut tulokset saattavat olla merkittävässä määrin epäluotettavia ylimääräisten molekyylien, häiritsevien taustamatriisien tai jopa laitteen likaantumisen vuoksi (Jaarinen & Niiranen 2000, 159).

2.5 Kiinteäfaasiuuton käytännön suoritus

Kiinteäfaasiuutto jakautuu neljään, uuton toteutumisen kannalta tärkeään, vaiheeseen. Uuton vaiheet on esitetty kuvassa 2.

- 1) Sorbentin esikäsitteily sopivalla liuottimella kostuttamalla;
Esikäsitteilyssä poistetaan mahdolliset epäpuhtaudet pakkauksen jäljiltä ja ”herätellään” sorbentin funktionaaliset ryhmät valmiiksi vuorovaikutukselle näytteessä olevien molekyylien kanssa.
- 2) Nestemäisen näytteen applikointi.
- 3) Kiinteän faasin ja näytteen pesu sopivalla liuottimella;
Pesuliuottimella saadaan ei-halutut analyytit uuttumaan sorbentista pesuliuoksen mukana, jolloin sorbenttiin jäävät vain halutut näyteryhdisteet. Vaihe voidaan toistaa tarvittaessa useamman kerran.
- 4) Näytteen uutto sopivalla liuottimella;
Uuttoliuoksella saadaan sorbentista uuttumaan halutut näyteryhdisteet jatkokäsittelyä tai analysointia varten. (Camel 2003, 1177.)



Kuva 2. Kiinteäfaasiuuton vaiheet (Camel 2003, 1179).

Sorbentin esikäsitteilyvaihe käänteisfaasiuutossa jakaantuu useimmiten kahteen osaan: sorbentti ensin ”kostutetaan” puhtaalla orgaanisella liuottimella, minkä jälkeen sorbenttimateriaali tasapainotetaan joko vedellä tai puskuriliuoksella. Tasapainotuksessa puskuriliuoksen pitäisi olla kemiallisesti samanlaista kuin missä näyte on. (Wells 2000, 4638.)

Mikäli halutaan näytteestä esiin useampi analysoitava komponentti, toistetaan kohta 4) eri liuottimella, liuosseoksella tai -konsentraatiolla tai ns. gradienttina. Gradienttina eluentin pitoisuussuhteita ja koostumusta vaihtelemalla kolonnista voidaan erottaa selektiivisesti eri molekyylejä ja niiden yhdistelmiä; tätä erotusta kutsutaan myös kromatografiseksi erotukseksi (Sirén ym. 2009, 162).

Uuton kaikissa vaiheissa on tärkeää muistaa, että kaikille käytettäville liuoksille tulee antaa riittävästi aikaa imeytyä sorbenttiin -sen halkaisija ja pituus huomioiden (Sirén ym. 2009, 278). Liian nopea eluointi, niin sorbentin esikäsitteily-, näytteen applikointi-, pesu- että uuttovaiheissa, saattaa heikentää sorbentin erotuskykyä. Liian nopea eluointi esikäsitteilyvaiheessa voi kostuttaa sorbentin epätasaisesti, jolloin näyteliuos ei imeydy sorbenttiin täydellisesti, ja pesu- ja uuttovaiheen liian nopea eluointi saattaa uuttaa kaikki sorbentissa olevat molekyylit ja/tai yhdisteet ulos yhtäaikaaisesti erotuskykyä heikentäen (Camel 2003).

Silikamateriaalin kuivuminen, minkä tahansa uuttovaiheen aikana, heikentää uuton onnistumisen mahdollisuuksia, sillä kuivunut silikamateriaali alkaa erottaa yhdisteitä eriaikaisesti. Huomioitavaa on myös, että kuiva silikamateriaali ei välttämättä myöskään pidätkä kaikkia näyteyhdisteitä sorbenttiin, vaan osa näytteestä saattaa valua ulos pesuliuoksen mukana. Polymeerimateriaalien kuivuminen uuton aikana ei luo ongelmaa. (Sirén ym. 2009, 285.)

Kiinteäfaasiuuton hyvistä puolista huolimatta on sillä myös muutamia käytännön työtä hankaloittavia ominaisuuksia. Pienen läpimitan omaavilla kolonneilla merkittävän käytännön haitan uuton aikana voi luoda sorbentin tukkeutumisriski, joka voi muodostua, mikäli näytteeseen on jäänyt isoja molekyylejä tai yhdisteitä. Toinen mahdollinen heikkous pienillä kolonneilla on sorbentin rajallinen kapasiteetti pidättää näytettä itseensä, jolloin adsorptiomäärä sekä uuttosaannot ovat pieniä ja analysaattoriin pääsevien haluttujen komponenttien määrä on mahdollisesti niin pieni, ettei voida tehdä luotettavasti näytteen varsinaista, haluttua analyysiä (Suomi 2009, 101). Kummassakin edellä mainitussa ongelmatilanteessa erityistä huomiota on kiinnitettävä kolonnin materiaalin ja koon

valintaan, sillä huokoisuudella sekä kolonnin kapasiteetilla on huomattava vaikutus uutun onnistumiseen. Oikean ja tarkkaan harkitun sorbentin, mutta myös liuottimen, valinnalla voidaan uutto tehdä tehokkaasti ja onnistuneesti.

2.6 Kiinteäfaasiuuton automatisoinnin mahdollisuudet

Kiinteäfaasiuuton automatisointi on helpottunut tekniikan kehittymisen myötä. SPE-tekniikoiden automaatio on tarjonnut monia hyötyjä kyseistä tekniikkaa käyttäviin laboratorioihin; näitä hyötyjä ovat mm. työturvallisuuden ja tulosten täsmällisyyden parantuminen sekä kustannusten aleneminen (Thurman & Mills 1998, 243). Robotiikka mahdollistaa ympäri vuorokauden toimivan näytteiden käsittelyn, kun näytteenkäsittely-yksikköön lisätään on-line-analysilaitteisto (esim. HPLC tai GC-MS). Tällöin robotiikka voi siirtää puhdistetun ja konsentroidun näytteen suoraan analyysiin, jolloin tulosten saaminen nopeutuu merkittävästi (Thurman & Mills 1998, 277).

Kiinteäfaasiuuttoa voidaan nopeuttaa helpoiten nopeuttamalla liuosten kulkua sorbentin läpi; tämä koskee yhtä lailla kunnostus-, näyte-, pesu- sekä uuttoliuoksia (Suomi 2009, 110). Esimerkiksi sentrifugilla tehty SPE-uutto tuo lisää kontrolloitavuutta esikäsitteilyyn, sillä kierrosnopeudella ja -ajalla saadaan säädeltyä ja vakioitua esikäsitteilyssä kuluvaa aikaa (Sirén ym. 2009, 289).

Yhtenä nopeuttavana menetelmänä on käytetty myös vakuumia, jolla luodaan yli- tai alipaine näyteastiaan. Paine ei kuitenkaan saa nousta liiallisesti, sillä tällöin riskiksi muodostuu virtausnopeuden kohoaminen liian korkeaksi, jolloin analyyttien sitoutuminen tai eluoituminen voi häiriintyä merkittävästi (Suomi 2009, 110).

Nykyään SPE-tekniikoita on kehitetty sairaaloiden ja terveydenhuollon käytettäväksi niiden helppouden, nopeuden ja yksinkertaisen käytön myötä mm. selvittämään potilaan veri-, virtsa- tai muusta näytteestä lääkkeitä tai muita mahdollisia haitallisia aineita (Thurman & Mills 1998, 197). Tulevaisuudessa SPE-tekniikoita tullaan varmasti valjastamaan enemmässä määrin lääketieteen ja teollisuuden käyttöön sekä tehostamaan kiinteäfaasiuuton automatisointia robotiikan avulla.

3 SYNTEESITUOTTEESTA VALMIIKSI TUOTTEEKSI

Tämän projektin päätavoitteena oli laboratorion perustaminen, teknologisen tietotaidon siirtäminen sekä monoliittimateriaalin tuotannon käynnistäminen. Kalifornian Sunnyvalesta Vantaalle tehtävän teknologian siirron perusteena oli tuotekehitysprojektin pääpainon siirtyminen Vantaan toimipisteeseen. Tämä loi tarpeen saada tuotettua monoliittista kiinteäfaasiuuttomateriaalia Vantaan toimipisteessä tuotekehityksen tarpeeseen.

Monoliittimateriaalia tullaan lopullisessa käyttötarkoituksessaan käyttämään näytemolekyylien sitomiseen sekä materiaali tulee toimimaan eräänlaisena esikäsitteilykolonnina. Monoliittimateriaali pidättää itseensä halutut, tutkittavat molekyylit ja/tai yhdisteet, jotka eluoidaan ja jatkokäsitellään analyysilaitteistolla sopivaa eluenttia käyttäen.

Kuvassa 3 on esitetty monoliitin sisältävän SPE-tipin sijoittuminen analyysilaitteistoihin nähden. Yksittäiset kuvat eivät ole mittakaavassa. SPE-tippi itsessään on noin 15 millimetrin korkuinen kappale, jossa monoliitti on kuvassa oranssina näkyvän PEEK-putken sisällä.



Kuva 3. SPE-tipin toiminnallinen sijoittuminen suhteessa analyysilaitteistoihin.

Laboratorion perustamisen jälkeen alettiin pikimmiten valmistamaan monoliittimateriaalia synteesiprosessilla, jonka jälkeen monoliittimateriaalin sisältävä PEEK-putki pilkottiin ja syötettiin polypropeenimuovista tehtyyn tippirunkoon. Tässä vaiheessa kokonaisuutta aletaan kutsua SPE-tipiksi. SPE-tipin kokoaminen tehtiin aluksi manuaalisesti, mutta tuotantomäärien kasvaessa oli selvää, että tähän prosessivaiheeseen olisi suunniteltava ja valmistettava laite, joka korvaisi runsaasti aikaa vievän manuaalisen prosessivaiheen.

SPE-tippien kokoamiseen suunniteltiin ja rakennettiin puoliautomaattinen kokoamislaite ”Tip-O-Matic”, joka korvasi manuaalisen kokoamisprosessin täydellisesti.

Monoliittimateriaalin laadun varmistaminen oli ja on edelleen yksi haastavimmista osuuksista projektissa, sillä tutkittavan monoliittikapillaarin pituus on vain muutamia millimetrejä ja halkaisija alle millimetrin. Monoliittimateriaalin laadunvalvontaprosessin, kuten myös tuotantoketjun kehittäminen, vaatii useiden eri aloihin perehtyneiden osaajien yhteistyötä ja uusien innovaatioiden kehittämistä.

Tässä luvussa selkeytetään monoliittisynteesiä sekä siihen olennaisesti liittyviä laitteita oman työni näkökulmasta, jotta projektin laajuus selkeytyisi lukijalle.

3.1 Tuotteen syntetisointi

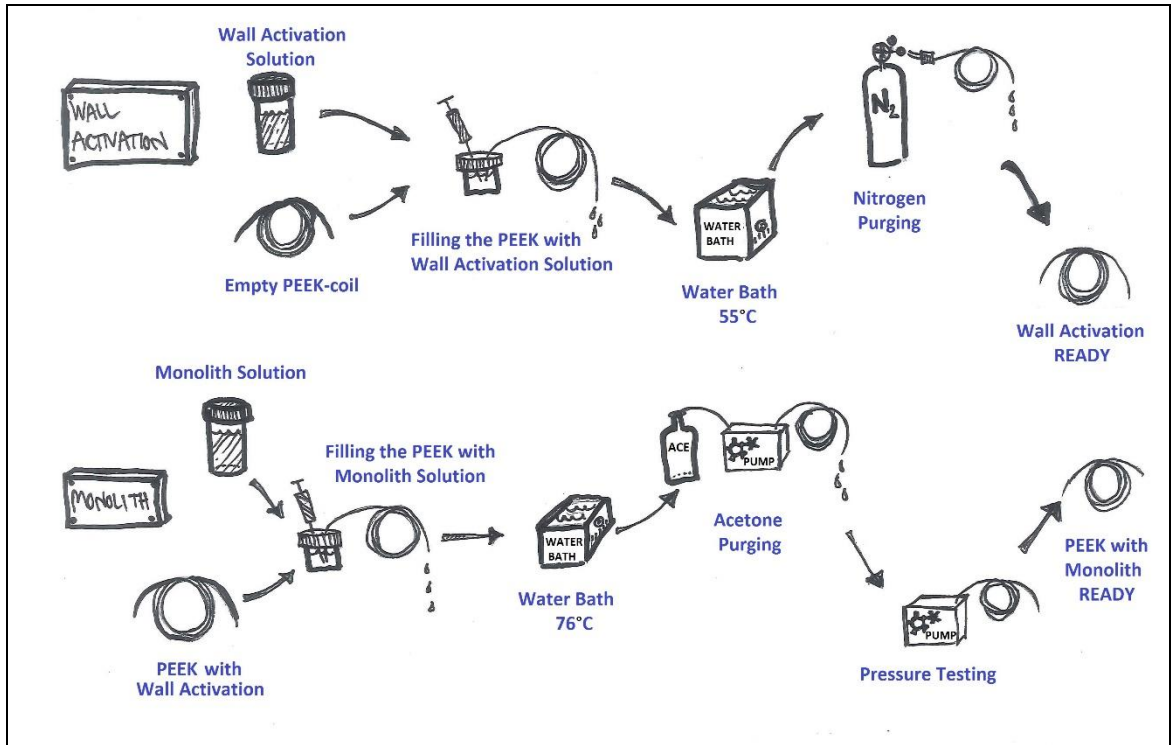
SPE-materiaalin valmistusprosessi koostuu kahdesta erillisestä vaiheesta, jotka on esitetty kuvassa 4 selkeyttämään prosessin kulkua;

- 1) luodaan PEEK-putken sisäpuolelle kiinnittymisen mahdollistava kalvo PEEK-putken ja monoliitin välille,
- 2) syntetisoidaan itse monoliittimateriaali.

Kemiallinen synteesi alkaa, niin kuin monet muutkin toimenpiteet laboratorioissa, punnituksilla. Punnittaviin aineisiin kuuluu niin nesteitä kuin kiinteitäkin aineita, joiden punnitus- ja sekoitusjärjestys on kriittinen. Äärimmäisen tärkeää on myös huomioida, että ensimmäisenä punnittujen aineiden tulee olla täysin liuenneita toisiinsa ennen kuin seuraava aine punnitaan reagenssiliuokseen mukaan. Syntetisointivaiheita on kaksi, joissa kummassakin tehdään erilliset syntetisointiliuokset (ns. täyttöliuokset), mutta kummasakin vaiheessa toimintatavat ja kapillaarin täyttötavat ovat samankaltaisia, tosin eri reagensseilla ja eri polymerisointiajoilla. Huomioitavaa on, että kumpikin täyttöliuoksista on nesteitä, jotka vaativat tiukoissa aikarajoissa pysymistä, sillä reaktiot ovat aika- ja lämpötilareaktiivisia. Polymerointivaihe alkaa kummassakin syntetisointivaiheessa heti synteesireaktion aloittavan reagenssin, initiaattorin, lisäämisen jälkeen.

Ennen kapillaarin täyttöä kummostakin täyttöliuoksesta poistetaan typpikuplituksen ja ultraäänien avulla liuoksiin sekoituksen yhteydessä liuennut ilma. Ilman poisto täyttöliuoksista on tärkeää, sillä kapillaarin täytön yhteydessä pienet ilmakuplat voivat siirtyä ka-

pillaariin. Mikäli ilmakuplia jäisi kapillaariin, ne saattaisivat vaikuttaa merkittävästi täyttöliuoksen tasaiseen jakautumiseen kapillaarin sisällä sekä valmistuneen monoliittimateriaalin tasalaatuisuuteen.



Kuva 4. SPE monolith synthesis procedure. Ylemmässä kuvauksessa on esitetty PEEK-putken seinämän aktivoinnin ja alemmassa kuvaajassa monoliitin syntetisointiprosessi.

Ensimmäisen polymerisointivaiheen jälkeen ylimääräinen reagoimaton synteessimateriaali poistetaan kapillaarista typen avulla, jolloin PEEK-kapillaarin sisäpinnalle jää kalvo, johon monoliitti sitoutuu kemiallisesti. Tästä syystä heti ensimmäisen vaiheen valmistuttua, tulee monoliittimateriaalin muodostava täyttöliuos tehdä hetimiten ja saada seuraava polymerisointireaktio käyntiin.

Synteesin polymerisointivaiheet ovat lämpötilareaktiivisia ja tarvitsevat eri lämpötilat polymerisoinnin onnistumiselle, joten synteesiprosessi vaatii kaksi erillistä vesihaudetta. Nämä tarvittavat lämpötilaolosuhteet luodaan vesihauteisiin, sillä tasainen vesikierto luo tasaiset olosuhteet polymerisaatiolle ja reaktion onnistumiselle. Polymerisaatio vesihauhteessa ensimmäisessä vaiheessa kestää alle tunnin ja toisessa vaiheessa lähemmäs vuorokauden.

Eniten muutoksia vaatinut sekä hankalin vaihe prosessin optimoinnin kannalta on PEEK-kapillaarin täyttö. Kapillaarin tasainen täyttö takaa monoliitin tasalaatuisuuden koko kapillaarin täyttömatkalta. Projektin alkuvaiheessa valmistettiin 5 metrin pituisia kapillaareja, mutta tehtyjen havaintojen ja painemittausten perusteella kapillaarien pituus muutettiin ensin 3-metrisiksi ja tämän jälkeen testattiin myös 1 metrin pituisia kapillaareja. Pidemmän kapillaarin täytön todettiin olevan epätasaista, sillä visuaalisella tarkastelulla pystyimme mikroskoopilla havaitsemaan monoliitissa reikiä ja suurempia ns. kanavia, joihin monoliitti ei ollut polymerisoitunut. Epäilimme täyttöliuoksessa olevan ilmakuplia, ilman poistosta huolimatta, jotka sitten jakautuivat epätasaisesti kapillaarin sisällä kapillaarin koko pituudelta. Kapillaarin läpimitta on alle 1 millimetrin, joten kapillaarin täyttöön vaikuttavat asiat voivat olla nano-mittaluokkaa.

Kapillaarin täyttö tapahtuu asettamalla PEEK-kapillaari kahden 4 ml:n näytepullon (*engl. "filling vial"* ja *"end vial"*) väliin; kumpaisenkin näytepullon korkin septa lävistetään ja PEEK-kapillaari viedään siitä läpi. Varsinainen täyttöpullo (*engl. "filling vial"*) ja ruisku täytetään halutulla täyttöliuoksella, jolloin varmistutaan täyttöpullossa olevan kapillaarin pään olevan nestepinnan alapuolella. Toinen näytepullo (*engl. "end vial"*) ei sisällä nestettä ja tämän pullon korkki lävistetään ruiskuneulalla ja neula jätetään kiinni korkkiin täytön ajaksi tasaamaan painetta (*engl. "vent"*). Haluttua täyttöliuosta työnnetään manuaalisesti ruiskun mäntää painamalla kapillaariin työntövoiman aiheuttaman ylipaineen avulla, jolloin näytepullo (*engl. "end vial"*) alkaa pikkuhiljaa täyttymään. Kun nestevirtaus näkyy kapillaarin toisesta päästä ja liuos täyttää näytepullon (*engl. "end vial"*) melkein kokonaan, lopetetaan nesteen työntäminen kapillaarin läpi ja irrotetaan ruisku täyttöpullost.

Yksi huolenaiheista liittyi kapillaarin aiheuttamaan vastapaineeseen täyttöliuosta puristettaessa kapillaariin. Kapillaarin toiseen päähän asetetussa lasisessa näytepullossa (*engl. "end vial"*) korkki oli lävistetty 18G-ruiskuneulalla paineen tasaamiseksi. Vaikka ilma pääsee poistumaan näytepullostä täyttöliuoksen tieltä ruiskuneulan läpi, paineentasaus ei siltikään tuntunut riittävän kapillaarin, näytepullojen ja täyttöliuoksen syöttöruiskun välisen ylipaineen tasaamiseksi. Tämä pystyttiin todentamaan vastapainemittauksilla.

Paineen tasaamiseksi testattiin myös paksumman, tyhjän PEEK-kapillaarin asettamista täyttö- ja näytepullon väliin koko polymerisoinnin ajaksi. Ylimääräisen PEEK-kapillaarin annettiin olla paikoillaan koko monoliitin polymerisoinnin ajan. Ajatuksena oli, että tähän

tyhjään tilavuuteen purkautuisi nesteen laajenemisen aiheuttama ylipaine polymerisoinnin aikana.

PEEK-kapillaarin täytössä huomionarvoinen ja erittäin tärkeä asia on työturvallisuus ja tarvittavien suojavälineiden käyttö. Ylipaine kapeassa kapillaarissa saattaa aiheuttaa roiskeita työskentelytasolle sekä mahdollisesti myös työntekijän päälle, joten työntekijän suojaus (työtakki, suojahanskat ja suojalasit) on ehdoton edellytys työn suorittamiselle. Tämä näkökulma pitää myös ottaa huomioon tulevaisuudessa, kun monoliittikapillaarien valmistusta tuotannollistetaan isompaan mittakaavaan.

Tulevaisuudessa itse valmistusprosessia tulee myös optimoida uusia tekniikoita innovoiden ja tehtyjä havaintoja hyväksikäyttäen, jotta monoliittimateriaalin tuotantomäärät saataisiin vastaamaan tulevaisuuden tuotantotarvetta.

3.2 SPE-tipin kokoaminen

Jotta valmista monoliittikapillaaria voidaan käyttää myöhemmin valmiina tuotteena ja halutussa tarkoituksessaan, se täytyy ensin leikata pienempiin paloihin ja palat tulee asettaa tippirunkoon, joka on eräänlainen suojakuori SPE-materiaalille. Tähän tarkoitukseen suunniteltiin ja valmistettiin ”Tip-O-Matic” (kuva 5), puoliautomaattinen leikkaus- ja syöttölaite.

Tämän prosessivaiheen jälkeen monoliittikapillaaria aletaan kutsuaan valmiiksi SPE-tipiksi, joka on käyttövalmis tuote. SPE-tipin toiminnallisuus testataan LC-laitteella sekä massaspektrometrillä. SPE-tippi muodostuu monoliitti-PEEK-kapillaarista sekä polypropeenista (PP) valmistetusta muovirungosta (ns. tippirunko). Tippirunko on erikseen suunniteltu ja valettu muovikappale, joka toimii monoliittimateriaalin pidikkeenä ja kuljetusvälineenä rikkomatta itse monoliittimateriaalia (SPE-tipin patentti).

Puoliautomaattinen SPE-tipin kokoamisessa käytettävä laite ”Tip-O-Matic” on ensimmäinen laite, joka yhdistää monoliitti-PEEK-kapillaarin sekä tippirungon ja valmistaa SPE-tippejä. ”Tip-O-Matic” leikkaa siihen syötetyn pitkän monoliitti-PEEK-kapillaarin muutamien millimetrin pituisiin pätkiin, jotka laitteen mekaniikka siirtää syötettäväksi tippirunkoon. Tippirungot taas siirtyvät vertikaalista kiskoa pitkin syöttöalustaan, jossa ne keskitetään ja monoliitti-PEEK-pätkä työnnetään tippirunkoon metallisen työntöneulan avulla. Valmista tuotetta kutsutaan SPE-tipiksi ja se on valmis käytettäväksi sellaisenaan kokoamisprosessin jälkeen.

Ennen ”Tip-O-Maticia” SPE-tippeihin laitettava monoliitti-PEEK-kapillaari leikattiin käsin muutamien millimetrin paloihin, jonka jälkeen tämä monoliittikapillaarin kappale asetettiin tippirunkoon pinsettien ja työntimen avulla. Tämä manuaalinen työvaihe vei suunnattoman paljon aikaa sekä työvoimaresursseja, joten ”Tip-O-Maticin” kehittäminen ja käyttöönotto tuli tarpeeseen.



Kuva 5. Puoliautomaattinen kokoamislaitte ”Tip-O-Matic”

”Tip-O-Matic” on mekaaninen laite, jonka toiminnallisuus voi olla joskus jopa puolen millimetrin tarkkuudesta kiinni. Laitteen mittateknisistä yksityiskohdista jokainen vaikuttaa välillisesti toisiinsa ja pienikin hienosäätö voi vaikuttaa merkittävästi laitteen toimintakykyyn tuottaa SPE-tippejä.

”Tip-O-Matic” on kvalifiointiprosessin läpikäynyt tuotantolaitte sekä laitteelle tehdään määrääjain toiminnallisuuden testauksia.

3.3 SPE-tipin laatu

Monoliitti, tippirunko sekä SPE-tippi käyvät yhdessä ja erikseen läpi laadun varmistusprosessinsa.

Monoliitin laadunvalvontaprosessi perustuu vastapaineeseen, joka mitataan LC-laitteistoja ja kolonniuunia käyttäen, sekä monoliittimateriaalin pidätyskapasiteettiin (*engl. binding capacity*), joka mitataan massaspektrometrilaitteistolla. Monoliitin huokoisuus ja

monoliittimateriaalin jakautuminen tasaisesti pitkin koko kapillaarin pituutta määrittävät monoliittikapillaarille mitattavissa olevan vastapaineen, joita tarkasteltaessa yhdessä monoliittimateriaalin pidätyskapasiteetin kanssa, on pystytty luomaan hyväksyttävät laatu-kriteerit monoliittikapillaareille. Kun tutkittu monoliittimateriaalierä on laatu-kriteereiltään hyväksyttävää, sen katsotaan täyttävän sille annetut laatuvaatimukset ja se voidaan syöttää hyväksytyyn tippirunkoon.

Tippirunko on ulkopuolisen valmistajan valmistama polypropeeni-muovista tehty muovi-osa, jonka jokainen mitta on mietitty tarkkaan sen loppukäyttökohteeseen sopivan funk-tionaalisuuden myötä. Rungon ylä- ja alapuoli eivät ole symmetrisiä keskenään. Tip-O-Matic syöttää monoliittikapillaarin rungon alapuolella sijaitsevaan ”PEEK-kaivoon” (*engl. ”PEEK cavity”*). Tippirungon laadullisesti tärkein ominaisuus on sisä- sekä ulkomittojen oikeellisuus, jolloin tippirunko tiivistyy oikein nestekromatografia-moduuliin sekä PEEK-monoliitti-kapillaari pysyy paikoillaan korkeankin paineen vaikutuksen alla eikä sinkoudu paineen voimasta ulos ”PEEK-kaivosta” (SPE-tipin patentti). Tämän takia tippirungon laadunvarmistukseen kuuluu ennen tuotantoerän käyttöönottoa tiivistymis- sekä paineis-tustestaukset LC-laitteistolla. Tippirungon mittojen oikeellisuus todennetaan mittaamalla sekä sisämittojen oikeellisuus varmistetaan paineistamalla SPE-tippejä noin 8 barin pai-neilmalla. Mikäli PEEK-monoliitti-kapillaari pysyy tippirungon sisällä ylipaineenkin alla, todetaan tippirungon mitat oikeiksi.

Valmiin SPE-tipin laatu varmistetaan vielä erillisesti varsinaisen käytön yhteydessä, jotta SPE-tippi tiivistyy ja monoliittimateriaali toimii halutulla tavalla. Tiivistyminen testataan LC-laitteistolla sekä monoliittimateriaalin pidätyskapasiteettia tarkastellaan massaspekt-rometrillä. Testitulosten SPE-tipin tiivistymisestä ja monoliittimateriaalin toimivuudesta täytyvät olla halutulla tasolla kummassakin erillisessä testissä, jotta SPE-tipin voidaan todeta täyttävän siltä vaaditut laatu-kriteerit.

4 TEKNOLOGIAN SIIRRON TOTEUTUS

Teknologian siirto aloitettiin tutustumalla tarvittaviin laitteisiin sekä monoliittia tuottavan synteesin kulkuun Kaliforniassa, Sunnynvalen toimipisteen laboratoriossa, jotta Vantaan toimipisteen toiminta ja töiden kulku voitaisiin saada käyntiin ja myöhemmin optimoida palvelemaan paremmin tarkoitustaan.

Sunnynvalen toimipisteen laboratorio oli suuri yleislaboratorio, jossa tehtiin synteesejä, elektroniikkatöitä sekä mm. HPLC-analysejä samassa tilassa. Tarvittavat välineet, laitteet, pöytätilat ja säilytys- sekä vetokaapit olivat eri puolilla suurta laboratoriotilaa, joten ylimääräistä aikaa kului liikkumiseen laboratoriossa. Ylimääräinen liikkuminen laboratoriossa vaikuttaa oleellisesti työn sujuvuuden lisäksi myös työturvallisuuteen sekä myös synteesireaktioon, joka on sekä aika- että lämpötilareaktiivinen. Vantaan toimipisteessä kiinnitettiin erityistä huomiota sujuvampaan työprosessiin ja pyrittiin minimoimaan ylimääräinen liikkuminen laitesijoittamisella sekä pöytien asettelulla.

4.1 Projektisuunnitelma

Projektisuunnitelma oli luotu vuonna 2015 ja siinä määriteltiin projektin tavoitteeksi siirtää monoliittimateriaalin tuotanto TFS:n Sunnynvalen toimipisteestä Vantaan toimipisteeseen. Siirtoprosessin perusteena oli tuotekehitysprojektin toimintojen keskittäminen Vantaalle, sillä mm. laitekehitys ja monoliittimateriaalin käytännön testaus olivat Vantaalla.

Budjetti laboratorion perustamiseen oli määritelty jo vuonna 2015 alustavien laitekartoitusten pohjalta, joten yllättäviä menoja tuli karsia huolellisella suunnittelulla.

Teknologian siirto -projektissa oli mukana useampi henkilö eri tuotekehitystiimeistä, operatiiviselta puolelta sekä hankintaosastolta. Useamman eri osaamisalueelta olevan henkilön mukana olo toi projektin suunnitteluun sekä ongelmien ratkaisuun tarvittavan ammattitaidon sekä osaamisen. Projektissa mukana olevien henkilöiden kanssa pidettiin viikoittain palaveri, jossa käsiteltiin projektin eteneminen sekä siinä ilmenneitä ongelmia.

SPE-tipin ympärillä toimivien tuotekehitystiimin vastuulla oli tuotekehitystuotannon ylösajo, ylläpito ja testaaminen sekä uusien tekniikoiden ideoiminen monoliittituotannon kehittämiseksi. Tuotekehitystiimin vastuulla oli myös seurata monoliittituotannon sekä

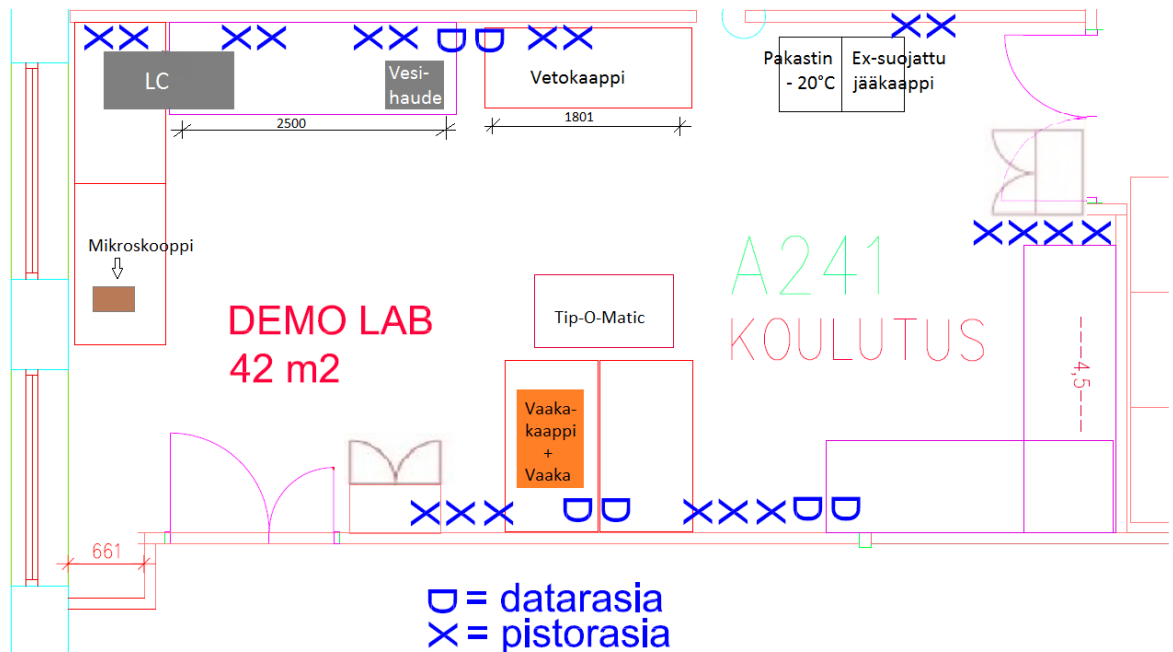
siihen liittyvien toimintojen kehittymistä. Tuotekehitystiimissä jouduttiin aika ajoin kysymään neuvoa mm. mekaniikkasuunnittelijoilta, automaatioinsinööreiltä, koodareilta sekä laatuvaastaavilta tarvittavan avun saamiseksi. Operatiivinen puoli vastasi tuotannon kehittymisen valvonnasta sekä tarvittavien tilojen järjestämisestä ja/tai hankinnasta, sillä tulevaisuudessa vastuu monoliitin tuotannosta siirtyy tuotekehitykseltä tuotannolle. Hankintaosasto vastasi tarvittavien tuotteiden ja laitteiden tilausten toimeenpanosta sekä hoiti yhteydenpidon toimittajien kanssa.

Opinnäytetyöntekijänä minun vastuullani oli laboratorion ylösajo sekä tarvittavien laitteiden ja tuotteiden tilaaminen laboratoriotilaan. Kun laboratorio oli toiminnassa, tehtävänäni oli monoliittisynteesin tekeminen sekä SPE-tippien riittävästä tuotannosta vastaaminen ja laadunvalvonta kollegoideni kanssa. Myöhemmin työtehtäviini kuului mm. ”Tip-O-Maticin” testaaminen, hienomekaaninen säätö ja kvalifiointiprosessi.

4.2 Laboratoriotila

Vantaalla laboratoriolle oli määritelty tila, jossa monoliitin valmistaminen tuotekehityksen käyttöön tulisi aloittaa. Alun perin kyseinen tila ei ollut tarkoitettu laboratorionkäyttöön, mutta Vantaan toimipisteen tilanpuutteen ja synteesissä käytettävien materiaalien osalta ei ollut mahdollisuutta siirtää laboratoriota muihin tiloihin. Suunniteltu tila on osittain muiden tiimien käytössä, joten huonetila oli jaettava järkevästi huoneessa tapahtuvien toimintojen ja synteesin kulun mukaan, sillä väliseinän rakentaminen ei olisi mahdollista projektin luonne ja aikataulu huomioon ottaen.

Suunnitteluvaiheessa käytiin tiimin kanssa läpi synteesissä tarvittavat laitteet ja niiden sijoittaminen kyseiseen tilaan. Kuvassa 6 on esitetty alkuperäisen suunnitelman mukaisen synteesilaboratorion laitesijoittelu. Laboratoriotilojen suunnittelun peruslähtökohtana tulisi olla laitteiden sijoittelu tehtävien töiden luontevan kulun kannalta (Yrjänheikki 1991).



Kuva 6. Synteesilaboratorion pohjapiirros.

Kuvassa 6 nähdään, kuinka yksi tarvikekaapeista on sijoitettu puolittain huoneen toisen uloskäynnin eteen. Kuvasta poiketen huoneen ovi on samanlainen kuin toinen huoneessa johtava ovi, jolloin tarvikekaapin taakse jäävä osa on kapeampi kuin varsinainen kulkuaukko. Oven avaaminen ja kulkeminen ovesta on esteetöntä. Ovien kohdalla on myös huomioitava, että vasemman alakulman ovi on huoneeseen vievä pääovi, jossa on kulkuoikeudet tarkistava sähköinen lukija. Oikeassa yläkulmassa oleva ovi toimii ainoastaan tilasta poiskulkemiseen, sillä oven ulkopuolella ei ole kulkuoikeuksia tarkistavaa lukijaa.

Sähköteknisesti merkittävä seikka oli, että laboratoriotila oli aikaisemmin toiminut neuvottelutilana, joten hyvin pian todettiin laboratoriotilan tarvitsevan lisää sähkövetoja. Työturvallisuuslain mukaan työtilan sähköjohdot ja -laitteet on rakennettava, asennettava, käytettävä ja hoidettava niin, että ne eivät aiheuta palon tai tapaturman vaaraa (Yrjänheikki 1991, 52). Talon teknisestä isännöinnistä vastaavan henkilön ja sähkömiehen kanssa käytiin läpi tilan mahdollisuuksia uusien sähkövetojen suhteen ja laskettiin tarvittavien sähköpistokkeiden määrä, jotta kaikki huonetilassa olevat ja tulevat sähkölaitteet olisi huomioitu. Sähkömies asensi kummallekin huoneen pitkälle seinälle noin 1,5 metrin korkeuteen kourut sähköjohtoille ja -pistokkeille, jolloin johdot saatiin pääasiallisesti pois

lattiatasosta. Tämä helpottaa sähkölaitteen johdon kiinnittämistä pistokkeeseen, työturvallisuutta sekä myös lattian siivoamista. Kourun asentaminen mahdollistaa myös myöhemmät sähköliitännöiden lisäykset sekä muutokset.

4.2.1 Vetokaapit ja ilmanvaihto

Laboratoriotilat tulisi pääasiallisesti sijoittaa monikerroksisen talon ylimpään kerrokseen hyvän ilmanvaihdon saavuttamiseksi (Pekkarinen 2006, 16). Thermo Fisher Scientificin Vantaan toimipisteen alkuperäisessä talosuunnittelussa näin on tehty ja suurin osa laboratoriotiloista sijaitsee rakennuksen ylimmässä, neljännessä kerroksessa. Talon käyttöaste on kuitenkin vuosien varrella noussut ja toimipisteessä toimii nykyään alkuperäiseen suunnitelmaan nähden useampi erillinen laboratoriotiloja vaativa projekti, joten mahdollisia käytettäviä tiloja on hyvin rajallisesti ja tarvetta olisi myös uusille laboratoriotiloille. Uuden erillisen siiven rakentaminen ei tule kyseeseen vielä hetkeen, joten laboratorioita on jouduttu sijoittamaan muihinkin kuin ylempiin kerroksiin. Suunniteltu synteettilaboratoriotila sijaitsee rakennuksen toisessa kerroksessa.

Vetokaappien tarve

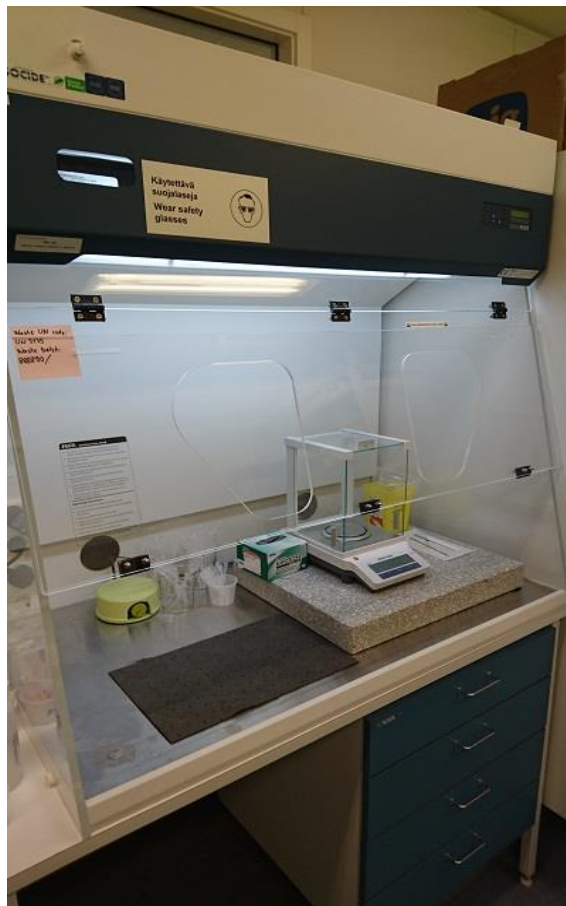
Laitetarvekartoitus aloitettiin vetokaappien tarkalla harkitsemisella, sillä niiden toimitusajat olivat kaikista pisimmät. Tiimin yhteisen pohdinnan ja päätöksen mukaisesti tilaukseen laitettiin 2 (kaksi) erillistä vetokaappia: toinen ns. vaakakaapiksi punnituksia varten ja toinen muuhun laboratoriotyöskentelyyn. Huonetilan sijoittelua arvioitaessa kiinteistö-vastaavan kanssa todettiin, ettei kahta vetokaappia voida liittää ilmanvaihdon poistoputkeen riittävän ilmanvaihdon takaamiseksi. Ilmanvaihdon poistoputki on liitetty vertikaalisesti talon läpi menevään ilmanvaihtokuiluun, joka päättyy talon katolla imuriin. Talon katolla oleva imuri varmistaa riittävän ilmanvaihdon poistoilmahormiin liitetyissä tiloissa. Tilanteen arvioinnissa todettiin, että toinen tilattavista vetokaapeista liitettäisiin ilmanvaihdon poistoputkeen ja toisessa tulisi olemaan oma itsenäinen ilmankierto tarvittavine suodattimineen.

Vaakakaapiksi punnituksia varten tilattiin suodatinvetokaappi *Esco Ascent™ Opti Ductless Fume Hood*, jossa on omat erilliset HEPA- ja aktiivihilisuodattimet, jolloin liityntää ilmanvaihdon poistoputkeen ei tarvita. Kyseinen *Esco Ascent™ Opti* on suunniteltu vaa-

kakaapiksi ja tarkkoihin punnituksiin käyttäjää suojaan. Kyseisen vaakakaapin ilmavirtaukset oli suunniteltu tarpeeksi tehokkaiksi ilmanpoistoon, mutta kuitenkin herkän vaa'an punnitustuloksia häiritsemättä.

Vaakakaappi on ns. *table-top-hood*, eli tarkoitettu pöydän päälle asetettavaksi. Kaappi asetettiin raskaan, metallisen pöydän päälle, sillä sen todettiin olevan tukevin käytettävissä oleva pöytävaihtoehto. Toinen pöytävaihtoehto olisi ollut tilata kivipöytä, joka pystyy eristämään vaa'an kaikesta talon rakenteista tulevasta tärinästä. Teknisiin tietoihin tutustuttaessa päätettiin, että noin 30 kilogrammaa painava kivitaso, joka asetettaisiin vaakakaapin sisään ja itse vaa'an alle, olisi riittävä vaihtoehto varmistamaan punnitustuloksemme. Kuvassa 7 on esitetty kivitason ja vaa'an sijoittuminen vaakakaappiin.

Vaakakaapin sisälle sijoitettaisiin *Mettler Toledon MT204*-punnitusvaaka, sillä synteesiä varten punnittavat kemikaalit ovat haitallisia hengitettynä. Vaakakaapin oli todettu olevan oivallinen paikka milligramman tarkoille punnituksille.



Kuva 7. *Esco Ascent™ Opti* vaakakaappi, kivitaso ja *Mettler Toledon MT204*-vaaka.

Poistoilmaputkeen liitettävä vetokaappi, *Pollab Q-optimal*, tulisi toimimaan ns. synteesivetokaappina, jossa suoritettaisiin kaikki synteessin kannalta oleelliset ja kemikaalien käsittelyä vaativat vaiheet. *Pollab Q-optimal* tultaisiin asennusvaiheessa liittämään ilmanvaihdon poistokuiluun, joten kiinteistövastaavan avustuksella tarkastettiin riittävä poistoilmamäärä 2. kerroksen laboratoriotilassa. Poistoilmamäärä todettiin laskelmien mukaan riittäväksi.

Pollab Q-optimal synteesivetokaappiin tultaisiin asettamaan mm. magneettisekoittaja, ultraäänivesihaude, tyypilinja sekä inhibiittorin poistossa käytettävä erotuspystykolonni. Vetokaapissa tultaisiin myös tekemään kaikki synteessin vaiheet, joissa työntekijä voisi altistua kemikaalihöyryille tai muille kemikaaliriskeille.

Vetokaapit ja ilmanvaihdossa ilmenneet ongelmat

Ensimmäiset ongelmat tilattavien tuotteiden kanssa ilmenivät vetokaappien tilausprosessin yhteydessä. Ongelmat liittyivät vetokaappien tilausaikatauluihin; alkuperäisistä muutamien viikon toimitusajoista huolimatta kaappien lopulliset toimitusajat tulisivat venymään jopa 3 kuukauden mittaisiksi. Toimitusajoista huolimatta kaapit oli kuitenkin tilattava ja valmistauduttava pitkään toimitusaikaan sekä aikataulun venymiseen projektin kannalta. Onneksemme - tai epäonneksemme - moni muukin prosessin osa olivat mm. aikataulujen suhteen haastavia, joten vetokaappien aikataulun venyminen ei ollut ainoa projektin kannalta huolta herättänyt aihe.

Ensimmäisenä vetokaapeista saapui vaakakaapiksi tarkoitettu suodatinvetokaappi *Esco Ascent™ Opti*. Suodatinvetokaappi koottiin ja asetettiin metallipöydän päälle ja käyttöasennuksen jälkeen kaapin todettiin toimivan moitteettomasti.

Muutaman kuukauden odottelun jälkeen *Pollab Q-optimal* -vetokaappi saapui ja asennettiin käyttöön. *Pollab Q-optimal* -vetokaapin käyttöönottestauksissa huomattiin poistoilman ilmavirtauksen olevan melkein olematon alkuperäisistä laskelmista huolimatta.

Paikalle tilattu LVI-huoltomies totesi ongelman syitä olevan mahdollisesti kaksi;

- 1) laboratorio oli liian kaukana poistoilmakuilusta, jolloin ilmahävikki ilmanpoistoputken liitoskohdista oli niin suuri, ettei vetokaappiin yksinkertaisesti riittänyt imutehoa;
- 2) poistoilmakuiluun oli kytketty liian monta ilmanpoistoa tarvitsevaa laitetta, jolloin poistoilmahormin katolla sijaitseva imuri ei pystynyt tuottamaan tarvittavaa imutehoa kaikkien vetokaappien imun turvaamiseksi.

Ongelman ratkaisemiseksi aloitettiin useampi samanaikainen selvitys

- 1) uuden ilmanpoistokuilun ja/tai ilmanvaihtoputken rakentamisesta ja sen kustannuksista
- 2) katolla sijaitsevan ilmanpoistoimurin vaihdosta tehokkaampaan ja sen vaikutuksista ilmanvaihtoon
- 3) uuden HEPA- ja aktiivihiihisuodattimilla varustetun suodatinvetokaapin tilauksesta.

Tämä selvitystyö vaati tiimin lisäksi kiinteistöstä vastaavan henkilön asiantuntemusta, LVI-asiantuntijoita sekä tiimin esimiehen mielipidettä.

Selvityksen aikana todettiin, että talon ilmanvaihdollisiin järjestelmiin puuttuminen ja uusien linjojen rakentaminen veisi huomattavan paljon aikaa sekä kustannuksia. Rakentamisprojektin aikana ei myöskään pystyttäisi laboratoriotiloissa työskentelemään, mikä aiheuttaisi lisää viivästyksiä projektin aikatauluun. Myöskään katolla olevan ilmapoistoimurin uusimisella ei laskennallisesti pystytty todistamaan olevan hyötyä, sillä ilmastointiputkien pinta-ala ja kapasiteetti eivät muuttuisi. Muutoksia olisi silti tehtävä, sillä synteesivetokaapissa ei voinut työskennellä altistumatta voimakkaan hajuisille ja terveydelle haitallisille kemikaalihöyryille.

Tiimin sisällä päädyttiin pitkällisen tarkastelun jälkeen toisen suodatinvetokaapin tilaamisen olevanärkevin ja ajallisesti nopein ratkaisu, ja pyrkisimme nykyisen *Pollab Q-optimal*-vetokaapin siirtämään projektin sisällä ylempien kerrosten laboratoriotiloihin. Tilaukseen laitettiin *Esco Ascent™ Max* –suodatinvetokaappi, joka on samalta valmistajalta kuin vaakakaappina toimiva ja hyväksi todettu *Esco Ascent™ Opti* -suodatinvetokaappi. Käytännön toimintoja laboratoriossa oli uudelleen järjesteltävä ja päätettiin, että kemikaalien käsittelyä vaativat toimenpiteet tultaisiin väliaikaisesti suorittamaan pienemässä *Esco Ascent™ Opti* -vaakakaapissa, jotta tuotekehitystuotanto pystyttäisiin pitämään käynnissä.

Vetokaappien työskentelyolosuhteiden työturvallisuusnäkökulmia pohdittiin tiimin sisällä tiedossa olevien laboratoriopuitteiden ja käytettävien kemikaalien näkökulmasta. Toisessa vaakakupissa painoi projektin paine tuloksista, joten kyseisen väliaikaisen ratkaisun todettiin olevan riittävä työntekijän turvallisuus huomioiden. Tiedossa kuitenkin oli, että valmistamamme SPE-materiaali on ainoastaan tuotekehityksen (R&D) käyttöön, ja myöhemmin tapahtuva tuotannollistaminen tehtäisiin suuremmissa mittakaavassa ja isommassa kemikaalisynteesille tarkoitettussa tilassa. Ja projektin kannalta oli tärkeää,

että monoliittisynteesin tuotekehitystuotanto ja optimointiprosessi saataisiin pysymään tavoiteaikatauluissa, vaikka moni muu asia ei pysyisikään.

4.2.2 Pienlaitteet

Laboratorion perustaminen alkupisteestä lähtien vaatii tarkan suunnitelman tarvittavista tuotteista sekä perinpohjaisen etsimistyön ja alan tuotekatalogeihin tutustumisen jokaisen laitteen ja tuotteen osalta. Pienlaitteiden ja -tuotteiden tilaaminen oli pääasiallisesti minun vastuullani.

Kyseiset valmistusprosessissa tarpeelliset pienlaitteet ja -tuotteet tilattiin pääsääntöisesti Thermo Fisherin, VWR:n ja Sigma Aldrichin tuotekatalogeja selaamalla niin sähköisinä kuin paperisina versioina. Kun vaihtoehtoja on useampia ja valmistajia vieläkin useampi, niin arvioitiin jokaisen laitteen tai tuotteen tilaamisen kohdalla valmistajan luotettavuus ja mahdolliset sertifikaatit. Myös mahdolliset toimitusajat vaikuttivat huomattavasti tuotteen tilauspäättöksen tekemisessä, jottei synteesivalmistuksen aloituksen ajankohta tulisi venymään huomattavasti nykyisestä aikataulusta

Laboratoriossa tarvittavat laitteet ja tuotteet:

- Vaaka
- Vesihaude (2 kappaletta)
- Ultraäänihaude
- Tyypipullo ja -linjasto
- Mikroskooppi
- Nestekromatografi ja kolonniuuni
- Magneettisekoittaja
- Pienkulutustuotteet
- Kemikaalit

Seuraavissa alaluvuissa selvitetään laboratorioon tilattavia laitteita ja tuotteita yksitellen kiinnittäen huomiota R&D-laboratoriomme tarpeeseen.

Vaaka

Vaakaa tarvitaan laboratoriossa kemikaalien punnituksiin. Vaa'an tilaamisessa kiinnitettiin huomiota vaa'an mittausalueeseen sekä tarkkuuteen, sillä tuotekehitysvaiheessa tul-taisiin punnitsemaan 0,001 mg:n tarkkuudella. Tarkkoja punnitustuloksia silmällä pitäen vaa'aksi valikoitui *Mettler Toledon MT204*. Punnitusalustan ympärillä olevat manuaali-sesti liu'utettavat lasiseinät varmistavat tarkat tulokset ja pienentävät vaakakaapin ilma-virtauksen häiriöitä tarkkoihin punnituksiin.

Vaa'an toimitusaika oli noin 6 viikkoa, jonka jälkeen vaa'an kalibrointi ja käyttöönotto tapahtuivat *Mettler Toledon* huoltomiehen toimesta. Huoltomies totesi käyttöönottokalib-rointia tehdessään, että laitteemme ei mennyt tarvittavista käyttöönottokalibroinneista läpi kalibroinnissa käytettävien 200 gramman punnuksilla, mutta pienemmillä testipun-nuksilla vaakamme oli toistettava. Pahvipakkausta tarkastettaessa asennusmies huo-masi pahvissa kolahduksen aiheuttaman painauman, joka oli voinut syntyä kuljetuksen tai siirron aikana. Tämä kolahdus, joka oli saanut aikaiseksi pahvissa näkyneen pai-nauman, oli aiheuttanut vaa'an herkän mittalevyn rikkoutumisen ja vaaka olisi vaihdet-tava uuteen. Vaa'an ollessa olennainen osa laboratoriotyöskentelyä ja synteesisproses-siamme, emme voineet aloittaa valmistusprosessin testausta alkuperäisessä aikataulus-samme. Vaa'an rikkoutuminen meni valmistajan kuljetusvakuuteen ja asennusmies lu-pasi järjestää meille mahdollisimman nopeasti uuden vaa'an.

Vesihaude

Vesihauteita tarvitaan uuteen laboratorioon 2 kappaletta, sillä synteessissä on kaksi eril-listä polymerisointivaihetta, joissa kumpaisessakin on eri lämpötilat (76 °C ja 55 °C). Kor-keat lämpötilat loivat vesihauteiden lämpötilakestolle ja -toistettavuudelle tarkat kriteerit. Jotta pystyttäisiin isossa vesihauteessa pitämään lämpötila tasaisena koko vesimas-sassa, vesihauteessa olisi oltava sisäinen sekoitin, joka sekoittaisi lämmintä vesimassaa koko ajan. Vesihauteen tasainen lämpötila on tärkeä lämpöreaktiivisen synteesisuot-teemme polymerisoinnin kannalta.

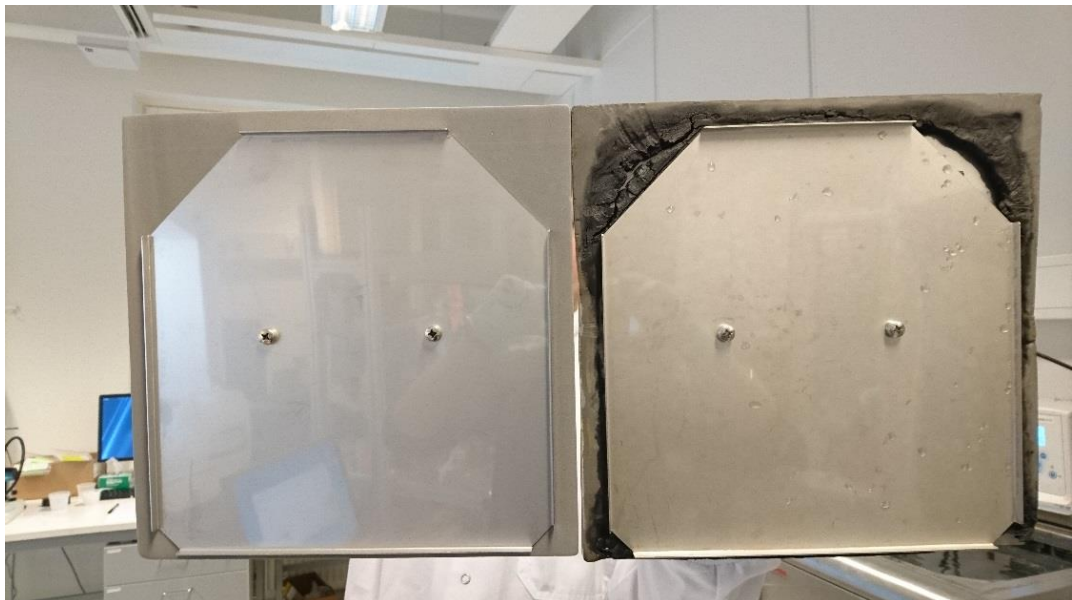
Vesihauteiksi valittiin 2 kappaletta *Thermo Fisherin* vesihauteita, joiden tilavuus on 41 litraa. Näiden toimitusaika oli lähempänä 6 viikkoa.

Kun vesihauteet saapuivat ja ne purettiin kuljetuspakkauksistaan, huomattiin ettei toimi-tus sisältänyt kansia hauteille. Tämä aiheuttaisi sen, että kuuma vesi haihtuisi nopeasti

pois vesihauteesta ja veden pinnan laskiessa laitteessa itsessään olevan turvarajan alapuolelle termostaatti lopettaisi veden lämmityksen. Nopean selvitystyön jälkeen löysimme kollegani kanssa tuotetiedoista pienellä merkityn informaation, että hauteiden kannet olisi tilattava erikseen. Valitettavasti tämä merkintä oli jäänyt huomiotta.

Metallikannet tarvittavilla eristyksillä laitettiin tilaukseen, mutta väliaikaiskansina tulisi toimimaan Thermo Fisherin omalla metallipajalla sahatut metalliset teräslevyt, jotka estäisivät veden ylimääräisen haihtumisen pois astioista. Metallisessa teräslevyssä valmiina olleet porausreiät teippasimme umpeen levyn kummaltakin puolelta nesteen haihtumisen estämiseksi.

Kun vesihautuille tarkoitetut kannet olivat saapuneet ja olleet käytössä muutamia viikkoja huomasimme kollegani kanssa kannen sisäpinnan eristeiden halkeilevan todennäköisesti korkean lämpötilan vuoksi. Kuvassa 8 on vesihauteiden kannet: vasemmalla uusi ja oikealla 2 viikkoa käytössä ollut kansi. Kansista tehtiin valmistajalle sekä toimittajalle valitus ja tilalle saimme uudet kannet, mutta näissäkin ilmeni sama ongelma halkeilun suhteen. Valitettavasti vesihauteiden ongelmat eivät rajoittuneet ainoastaan vesihauteiden kansiin, sillä jatkuvasta lämmityksestä ja veden sekoituksesta johtuen kummankin vesihauteen moottorit ylikuumenivat ja rikkoutuivat peräjälkeen.



Kuva 8. Kansien eristeiden rikkoutuminen.

Näiden vesihaudeongelmien jälkeen päätimme laittaa tilaukseen kilpailevan valmistajan vastaavat vesihautteet ja kokeilla näiden toimivuutta kyseisissä lämpötiloissa.

Ultraäänihaude

Ultraäänihautteen merkitys lopputuotteen kannalta on erittäin suuri, sillä ultraäänellä varmistetaan, ettei liuokseen ole jäänyt ilmaa häiritsemään synteesireaktiota sekä varmistetaan kemikaalien sekoittuminen toisiinsa. Kemikaalien punnitusten ja magneettisekoituksen jälkeen varmistetaan kemikaalien täydellinen liukeneminen toisiinsa sekä ennen PEEK-kapillaarin täyttöä täyttöliuokseen liennut ilma poistetaan ultraäänellä typpikuplituksen avulla, jotta synteesiliuos täyttäisi PEEK-kapillaarin tasaisesti ilman ilmakuplia.

Ultraäänihautteeksi valittiin *Fisherbrand™ Advanced Ultrasonic* digitaalisella näytöllä ja ajastimella varustettu laite, jonka todettiin toimivan moitteettomasti käytössä.

Typpipullo ja -linja

Typeä käytetään kemikaalien punnitusten ja sekoituksen jälkeen yhdessä ultraäänien kanssa ilmakuplien poistoon synteesiliuoksista ennen PEEK-kapillaarien täyttöä sekä PEEK-kapillaarien typpihuuhteluun polymerisointivaiheen jälkeen, kun kapillaarista on poistettava polymerisoitumaton liuos. Typpi valittiin käytettäväksi, sillä se on inertti kaasu, joka ei reagoi synteesituotteemme kanssa.

Typpipullo tilattiin AGAlta ja talon huoltomies kiinnitti typpipullotelineen laboratorion kantavaan seinäpilariin metalliketjuin ja pitkin ruuvein turvallisuusnäkökulmia noudattaen.

Typpilinjaston kokoamiseen synteesivetokaapin sisälle käytettiin nestekromatografisia liittimiä ja kapeita polymeeriputkia. Linjastoon tarvittiin 3 rinnakkaista ulostuloa, joista jokaiseen liitettiin sulkuventtiilit, joilla pystyttäisiin määrittämään, mitä linjan ulostuloa käytettäisiin kaasuvirtauksen ollessa päällä. Yksi kaasulinjan ulostuloista tehtiin ultraäänihautteen yläpuolelle, jolloin nesteen tyytety ultraäänihautteessa toimisi mutkattomasti; toinen ulostulo kapillaarien typpihuuhtelua varten ja kolmas ulostulo tehtiin nopeuttamaan inhibiittorin poistoa erotuspystykolonnia käytettäessä.

Mikroskooppi

Mikroskooppia tarvitaan osana monoliitin laadunvarmistusprosessia. Mikroskoopiksi valittiin Olympus SZX7 -malli ja mikroskoopin lisävarusteiksi tilattiin lisävaloiksi ns. hanhenkaulaiset led-valot, jotka kiinnitettiin mikroskoopin metalliseen runkoon. Mikroskoopin runkoon asennettiin kamera, joka liitettiin tietokoneeseen kuvien tallennusmahdollisuuden vuoksi.

Mikroskooppi ja kamera toimivat asennuksen jälkeen moitteettomasti.

Nestekromatografi ja kolonniuuni

Nestekromatografilaitetta (LC) käytetään monoliittisynteessissä kapillaarien nestehuuhteluun, jossa poistetaan kemiallisesti reagoimattomat molekyylit kapillaarien sisältä, sekä LC-laitetta käytetään myös osana synteessin lopputuotteen laadunvarmistusta kapillaarien vastapainemittauksissa. Nestevirtausnopeus on vain muutamia mikrolitroja minuutissa, joten laitteiston pitää pystyä tarkkoihin virtaustoistettavuuksiin alhaisissa virtausnopeuksissa.

Kolonniuunia käytetään monoliittikapillaarien vastapaineen tarkistuksen yhteydessä. Kolonniuunin tarkoitus on ylläpitää yhtenäistä vakiolämpötilaa (30 °C) vastapainemittausten aikana, jotta tulokset olisivat vertailtavia keskenään.

Sunnyvalessa Kaliforniassa oli käytössä nano-HPLC, mutta kommunikaatiovirheen vuoksi tilasimme 2 kappaletta normaaleja nestekromatografialaitteita (LC). Tämän seurauksena jouduimme laitteen toimittajan kanssa käymään keskusteluja laitteiden kohtalosta, sillä projektissa emme tarvitsisi kahta samanlaista laitetta. Laitteen toimittajan kanssa käytyjen sekä tiimin sisäisten keskustelujen jälkeen päätimme palauttaa toisen tilatuista LC-laitteista ja toinen LC-laitteisto otettiin käyttöön.

Magneettisekoittaja

Magneettisekoittajaa tarvitaan varmistamaan punnittujen kemikaalien täydellinen sekoittuminen toisiinsa.

Magneettisekoittajaksi käyttötarkoitukseen sopii sekoitin ilman lämmittäjiä tai nestehaihtumisen estäviä suoja. Tilatussa laitteessa "on/off"-katkaisin on yhdistetty kierrosnopeuden säätimeen, joten laitteemme oli yksinkertainen, mitä tilattavissa oli, mutta valitettavasti siltikin niin väärin toimitettavissa. Ongelma ilmeni, kun tilattu tuote saapui; siinä oli vääränlainen sähköpistoke. Tilauslistaa tarkastellessa totesin, että oli tilattu oikea laite, ja toimittaja oli lähettänyt meille oikean laitteen - tosin väärällä sähköpistokkeella. Tämä on mahdollista, sillä samalta toimittajalta lähtee tilauksia eri maihin, joten heillä on samasta laitteesta eri maiden jännitteisiin ja pistokkeisiin sopivat versiot.

Tilausprosesseista vastaavan henkilön kanssa keskusteltuamme emme päätyneet laitteen takaisin lähettämiseen, sillä laitteen toimitusaika oli ollut yli 2 viikkoa ja valitusmenettelyjen jälkeen toimitusaika olisi todennäköisesti vieläkin pidempi. Ongelma ratkaistiin adapterilla. Laitteen jännite sekä virtamäärät vastasivat meidän jänniteverkkoamme, joten pystyimme kytkemään laitteen adapterin välityksellä toimintakuntoiseksi.

Pienkulutustuotteet

Laboratoriossamme synteessin suorittamiseen tarvitaan useampia erilaisia mutta tarpeellisia pientuotteita eli ns. kulutustuotteita, jotka ovat pääasiallisesti kertakäyttöisiä. Näitä ovat mm. pipetit, ruiskut, neulat, muovipurkit, suljettavat näyteastiat sekä muut pientarvikkeet.

Ei-kertakäyttöisiä tuotteita olivat mm. lasiset erotuskolonnit sekä metalliset nesteiden tyyppikulutuksessa käytettävät neulat.

Näiden pienkulutustuotteiden tilausprosessi oli mielestäni erittäin haasteellista, sillä katalogien selaaminen ja oikean tuotteen löytäminen tuhansien tuotteiden joukosta ei ollut yksioikoinen valintaprosessi. Jokaisella valmistajalla oli omat vastaavat tuotteensa, mutta pienillä vaihtelevilla yksityiskohdilla. Nämä pienet yksityiskohdat vaikuttivat tuotteen käytettävyyteen sekä hintaan. Toisen haasteen pienkulutustuotteiden löytämiseen katalogeista tuotti osaltani tuotteiden englanninkieliset nimet sekä näiden muistaminen. Onnekseni tämä ongelma helpottui tilausprosessin edetessä.

Kemikaalit

Tässä monoliitin valmistussynteessissä käytettävät kemikaalit olivat tilattavissa sekä Thermo Fisherin että Sigma Aldrichin tilausvalikoimista yhtä poikkeusta lukuun ottamatta. Tämä poikkeus jouduttiin tilaamaan Aasiasta, ja koska kemikaalin luonne on sekä lämpötilaherkkä että räjähdysaltis, se täytyi kuljettaa Eurooppaan meriteitse.

Meriteitse tulevan kemikaalin toimitusaika oli 3 kuukautta, emmekä saaneet väliaikatie-toja kemikaalin sijainnista ja mahdollisesta toimituspäivästä Suomeen sen jälkeen, kun rahtilaiva oli lähtenyt satamasta. Tämä kyseinen kemikaali tehdään tällä hetkellä ainoastaan yhden valmistajan toimesta, joten suuri huolenaiheemme koko tuotannon kanalta nyt ja tulevaisuudessa liittyy kemikaalin säilymiseen kuluttajamarkkinoilla. Mikäli tuotteen valmistuksessa tulee viiveitä, katkoksia tai raaka-ainepulaa, vaikuttaa tämä ilmiselvästi monoliittimateriaalin valmistukseen.

4.3 Knowhow – tietotaidon siirto

Synteessin tuotekehitys oli alkanut Sunnyvalessa Kaliforniassa, josta tarkoitus oli siirtää projekti Vantaan toimipisteeseen. Tämä tarkoitti fyysisesti minulle ja kollegalleni Kaliforniaan matkustamista ja siellä synteessin valmistukseen tutustumista, kaikkien tarvittavien laitteiden ja kulutustuotteiden dokumentointia sekä konkreettista synteessin valmistamista ja käytännön kokemuksen hankkimista synteesiä itse tekemällä. Synteessin valmistaminen dokumentoitiin tarkkoja muistiinpanoja tekemällä sekä valokuvaamalla, jotta myöhemmin olisi helppo palata tehtyihin laboratoriotöihin.

Myöhempiä kysymyksiä ja tarkennuksia varten sovittiin säännöllisiä puhelinpalavereita sekä kiireellisimmät kysymykset lähetettiin sähköpostitse.

Puoli vuotta projektin aloituksen jälkeen amerikkalainen kollegamme tuli Suomeen katsomaan synteessiprosessin etenemistä. Tällöin käytiin läpi vanhat ja uudet tekniikat, sekä saatiin uusia ideoita ja havaintoja tulevaisuuden varalle.

4.4 Työturvallisuuden näkökulma

Työturvallisuuslaki

Turvallisuuteen liittyviin asioihin on aina kiinnitettävä huomiota, varsinkin laboratorion suunnittelussa sekä synteesisprosessin eri vaiheet huomioon ottaen. Työturvallisuuslaissa määritellään työnantajan ja työntekijän vastuut työturvallisuuden näkökulmasta sekä annetaan ohjeistus tilojen, suojauksen, rakenteiden ja työolosuhteiden suhteen.

”1 § Tarkoitus

Tämän lain tarkoituksena on parantaa työympäristöä ja työolosuhteita työntekijöiden työkyvyn turvaamiseksi ja ylläpitämiseksi sekä ennalta ehkäistä ja torjua työtapaturmia, ammattitauteja ja muita työstä ja työympäristöstä johtuvia työntekijöiden fyysisen ja henkisen terveyden, jäljempänä terveys, haittoja.” (Työturvallisuuslaki 738/2002)

Työturvallisuuslaissa ei anneta määräyksiä käytettävistä materiaaleista tai tarkoista mitta- ja mittamääräisistä etäisyyksistä kalusteiden ja rakenteiden välillä. Määräyksissä keskitytään työntekijän turvaamiseen ja riskien minimoimiseen. Työnantajan vastuulla on tehdä työolosuhteet mahdollisimman turvallisiksi työntekijälle ja kouluttaa työntekijä ymmärtämään työssä olevat mahdolliset riskit ja niiltä suojautumistoimenpiteet.

”10 § Työn vaarojen selvittäminen ja arviointi

Työnantajan on työn ja toiminnan luonne huomioon ottaen riittävän järjestelmällisesti selvitettävä ja tunnistettava työstä, työajoista, työtilasta, muusta työympäristöstä ja työolosuhteista aiheutuvat haitta- ja vaaratekijät sekä, jos niitä ei voida poistaa, arvioitava niiden merkitys työntekijöiden turvallisuudelle ja terveydelle.” (Työturvallisuuslaki 738/2002)

Laboratoriotilat tai muut tilat, joissa säilytetään, kuljetetaan tai käytetään kemikaaleja, saavat erikoishuomion työturvallisuuslaissa. Kemiallisille tekijöille altistuminen tulee lain mukaan pitää minimissään, jolloin vaaratilanteita ei pääsisi syntymään. Valitettavasti laboratorio-olosuhteet kemikaalikuormineen ovat otollisia mahdollisille vaaratilanteille, joten onnettomuuden varalta on oltava henkilösuojelutoimenpiteet helposti nähtävillä sekä ensiapuvälineet silmänhuuhteluineen ja hätäsuihkuineen ehdottomasti välittömässä läheisyydessä.

”38 § Kemialliset tekijät ja työssä käytettävät vaaralliset aineet

Työntekijän altistuminen turvallisuudelle tai terveydelle haittaa tai vaaraa aiheuttaville kemiallisille tekijöille on rajoitettava niin vähäiseksi, ettei näistä tekijöistä aiheudu haittaa tai vaaraa työntekijän turvallisuudelle tai terveydelle taikka lisääntymisterveydelle. Erityisesti on huolehdittava myrkytyksen, hapen puutteen tai muun vastaavan vakavan vaaran ehkäisemiseksi tarpeellisista suojelutoimenpiteistä.” (Työturvallisuuslaki 738/2002)

Käytännön näkökulmia työturvallisuuteen

Laboratorio-olosuhteissa työskentely luo aina tietynlaisen, mutta hallittavissa olevan, työturvallisuusriskin, ja näitä riskejä pyritään minimoimaan uuden työntekijän perehdytyksillä sekä tarvittavin suojavaatetuksin. Työnantaja tarjoaa työntekijöilleen työtakit sekä laboratorio-olosuhteisiin sopivat työkengät. Laboratorion toimintatapoihin, kemikaalien käyttö- ja hävitysohjeistuksiin sekä muihin laboratoriossa huomioitaviin asioihin perehdytetään laboratorion perehdytyksistä vastaavan henkilön opastuksella. Tästä perehdytyksestä jää kirjallinen dokumentti, joka arkistoidaan työpaikalla sovittuun tapaan.

Laboratorion suunnittelussa on useita huomioitavia asioita työturvallisuusnäkökulmasta sekä työntekijän fyysisen että henkisen jaksamisen näkökulmasta. Fyysisen terveyden näkökulma tulee ottaa huomioon niin altistuksien, mutta myös ergonomian kannalta. Työpöydän korkeuksien määrittämisessä tulee ottaa huomioon, tehdäänkö työtä seisten vaiko istuen. Työergonomian kannalta parhain ratkaisu työpöydälle on sähköinen työpöytä, jonka korkeutta voidaan säätää halutun työasennon mukaan. Laboratoriossa säädettävät sähköpöydät eivät ole paras vaihtoehto, sillä laboratorioissa käytettävät laitteet yleisimmin vaativat tasaisen ja tukevan alustan, jollainen säädettävä sähköpöytä ei ole. Työtuoleja on tarjolla useampiin erilaisiin laboratorio-olosuhteisiin, työntekijän toiveesta riippuen. Työtuolin asennolla ja korkeudella pystytään säätämään optimaalisin työasento kullekin työntekijälle ja näin ollen helpottaa työn fyysistä rasitusta.

Tässä laboratorion siirtoprojektissa suurimman riskin loivat muutamat kemikaalit, joiden säilytysolosuhteet olivat poikkeavat tai niiden käyttö loi erillisen riskin työntekijän turvallisuudelle.

Yksi käyttämistämme kemikaaleista loi erikoisen ongelman pelkästään kuljetuksellisten ja toimitusajallisen viivästymisen myötä. Aine tulee säilyttää -20 °C lämpötilassa koko kuljetus- ja säilytysketjun ajan, sillä aine on lämpöreaktiivinen. Thermo Fisherillä tuotteen alkuperäiset säilytysastiat säilytetään -80 °C lämpötilassa. Kontaminaation estämiseksi sekä ylimääräisen käyttäjäriskin minimoimiseksi kerralla käytettävä ainemäärä on punnittu 20ml:n korkillisiin näyteastioihin, joita säilytetään -20 °C asteen pakkasessa. Ja koska aine on määritelty räjähtäväksi, kyseistä ainetta ei voitu kuljettaa Suomeen lähtömaasta maa- eikä lentoteitse. Ainut mahdollisuus kemikaalin turvalliselle kuljetukselle oli merirahti, joka kesti noin 3 kuukautta tilauspäivästä. Kemikaalia käsitellessä tulee huomioida normaalit laboratoriotyöskentelyn varotoimenpiteet ja suojaukset.

Valitettavasti suuri osa huomiostamme keskittyi räjähdysalttiin kemikaalin säilytys- ja käsittelyolosuhteiden tarkasteluun, jolloin toinen tärkeä, mutta erityistä huomiota vaativa kemikaali jäi suuremmista huomioista. Kemikaalin käyttäjäriski tuli esille vasta kemikaalikortistoa päivittäessä, kun synteesiä oli tehty jo muutama kuukausi.

Kyseinen kemikaali on propionitriili (etyylisyanidi), jonka lyhytaikaisen ihoaltistumisen vaikutuksena voi elimistössä ilmentyä muutoksia raudan aineenvaihdunnassa, joka voi äärimmäisessä tapauksessa voi johtaa tajuttomuuteen, sydämen rytmihäiriöihin ja tukehtumiseen (Propionitriilin kemikaalikortti).

Propionitriili imeytyy herkästi ihon läpi, joten laboratoriosuojavälineet takkeineen ja hanskoineen vaativat välitöntä päivitystä. Välittömästi aloitettiin myös synteesiprosessin muutostutkimus, josko huomattavan käyttäjäriskin luoma kemikaali voitaisiin korvata toisella samankaltaisen kemiallisen reaktion luovalla kemikaalilla tai voitaisiinko synteesistä jättää pois osa, jossa kyseistä reagenssia käytetään. Toisen tärkeän huomion loi myös käyttämämme laboratoriotilan riittämätön ilmastointi suodatinvetokaapeista huolimatta, jonka seurauksena aloitettiin uuden laboratoriotilan kartoittaminen Thermo Fisher Scientificin Vantaan toimipisteen työturvallisuustyöryhmän kanssa.

Työturvallisuustyöryhmän kanssa käydyt keskustelut tuottivat nopeasti tulosta, sillä uusi, väliaikainen laboratoriotila löytyi Vantaan toimipisteen ylimmästä ns. laboratorio-kerroksesta. Jotta monoliitin tuotanto ei pysähtyisi, aloitettiin muutto-operaatio uuden tilan tyhjentämisen jälkeen pikimmiten. Kaikki synteesin valmistusprosessissa tarvittavat laitteet siirrettiin uuteen tilaan, mutta laadunvarmistustoiminnot jätettiin vanhaan laboratoriotilaan, sillä laadunvarmistusvaiheessa käytettäville kemikaaleille altistumisen riski on merkittävässä määrin alhaisempi kuin itse synteesivaiheessa.

5 LAATU

5.1 Laadun määritelmä

Määritteleekö tuote laadun vai laatu tuotteen? Mikäli tuote valmistetaan prosessilla, merkitseekö enemmän se, onko prosessi itsessään laadukas vai riittääkö se, että ainoastaan prosessissa tehtävä tuote täyttää laadun määritelmät? Laatu on laaja ja näkökulmasta riippuvainen käsite ja herättää monenlaisia kysymyksiä sekä tunnereaktioita. Mutta varmaa on, ettei yhdestä kulmasta katsomalla saa laadun koko kuvaa (Lillrank 1998, 19).

Laadun määritelmäksi sopii Lecklinin (1998, 19) mielestä parhaiten Joseph Juranin laatumääritelmä; hänen mukaansa laatu on soveltuvuutta käyttötarkoitukseensa (*"fitness for use"*). Pesosen (2007, 37) mukaan laatu on yksinkertaisuudessaan sitä, mitä asiakas haluaa. Nämä laadun määritelmät vahvistavat toisiaan, sillä asiakas määrittää tuotteen käyttötarkoituksen ja siltä haluttavat ominaisuudet. Tuotteen ollessa asiakkaan mielestä sopiva haluttuun käyttötarkoitukseen, tuote on tällöin oikealla tavalla laadukas sekä asiakas tyytyväinen.

Hyvin usein laadullisuutta kuvataan virheettömyytenä, joka itseasiassa on vanhin ja edelleen merkittävässä asemassa oleva näkökulma laatuun. Ennen teollistumisen aikakautta tuotteet tehtiin käsin ja virheellinen tuote todettiin yksittäiseksi poikkeamaksi. Jokainen tuote oli tällöin uniikki sattuman tuote, mutta käyttötarkoitukseensa sopiva, vaikkakin prosessin suoritus saattoi olla jokaisella tekijällä erilainen. Kun siirryttiin teolliseen tuotantoon, tuotteen virheettömyys ja prosessin sujuvuus korostuivat; tuotantolinjan laatuvirhe ei enää ollutkaan yksittäinen poikkeama vaan mahdollisesti kattoi suuren osan koko päivän tuotannosta. Laadullisen tuotantolinjan prosessin tulee olla aina samanlainen päivästä riippumatta sekä tuottaa samankaltaisia tuotteita olosuhteista huolimatta (Lillrank 1998, 29).

Kuvassa 9 on kuvattu Paul Lillrankin (1998, 29-38) näkökulmia laatuun. Tuotekehitystyössä kohdat *1. Valmistuslaatu* ja *2. Tuotelaatu* ovat pääasiallisesti edustettuina, mutta kohta *5. Asiakaslaatu* on tuotteen mahdollisen myynnin ja käytettävyyden kannalta hyvin oleellinen asia. Valitettavan usein tuotekehitystyössä paitsioon jää asiakkaan merkitys, kun unohdutaan mittaamaan prosessituotteemme mittaoikeellisuutta tai arvioimaan prosessin sujuvuutta tuotantolinjalla sekuntimittari kädessä. Pesosen (2007, 37) kirjassa

esitetään mielenkiintoinen ajatus: ”Prosessi tulee kehittää asiakaslähtöiseksi”, joka tarkemmin ajateltuna on yksi laadun määritelmien kulmakivistä. Kyllä, asiakas haluaa mitoitteellisen tuotteen, jonka tuotantokustannukset eivät nouse pilviin hitaan prosessin takia, mutta laadun määritelmä on moninainen ja antaa aihetta tarkastella asiaa kokonaisuutena. Yhtenäistä laadullista kokonaisuutta, joka tuo asiakkaalle positiivisen kokemuksen, voidaan pitää laadun määritelmänä.

Yksi tärkeä tekijä laadun kannalta on itse tuotteen hinta sekä valmistusprosessista aiheutuvat kustannukset. Asiakas suostuu maksamaan tuotteesta itselleen sopivan summan – summan, joka ei ole ali- eikä ylihinnoiteltu. Alihinnoiteltu koetaan huonon laadun merkiksi ja hieman kalliimpi tuote taas laadukkaaksi – tämä ajatusmalli on jokaisen kuluttajan mielessä. Alihinnoiteltu tuote on asiakkaalle edullinen, mutta alihinnittelulla valmistusprosessi tai itse tuote saattavat kärsiä, kun halutaan säästää tuotantomateriaaleissa tai prosessilaitteiden ylläpidossa. Ylihinnottelu taas karkottaa asiakkaan, sillä vaikka tuote olisi tehty parhaista tuotantomateriaaleista ja viimeisimmällä tekniikalla, mutta mikäli tuotteen laatu on liian hyvä aiottuun tarkoitukseensa, tuote ei ole käyttötarkoitukseensa sopiva. Asiakkaan silmissä juurikin *3.Arvolaatu* on tärkein laadullisuuden mitta, sillä parhaimman kustannus-hyötysuhteen tuova tuote on asiakkaalle laadullisesti korkeimmalla sijalla.

- | |
|--|
| <p>1. Valmistuslaatu <i>Keskittyy valmistusprosessiin ja varmistaa tuotteiden valmistuksen määritysten mukaan.</i></p> <p>2. Tuotelaatu <i>Korostaa suunnittelun osuutta tuotteen laadun määrityksessä.</i></p> <p>3. Arvolaatu <i>Korkein laatu on tuotteella, joka antaa parhaimman kustannus-hyötysuhteen sijoitetun pääoman suhteen.</i></p> <p>4. Kilpailulaatu <i>Laadun oltava samalla tasolla kuin kilpailijalla - ei yli eikä alle.</i></p> <p>5. Asiakaslaatu <i>Hyvän laadun määritelmä on tyytyväinen asiakas.</i></p> <p>6. Ympäristölaatu <i>Ympäristön ja yhteiskunnan merkitys korostunut tuotteen suunnittelussa.</i></p> |
|--|

Kuva 9. Paul Lillrankin 6 eri näkökulmaa laatuun (Lillrank 1998, 29-38)

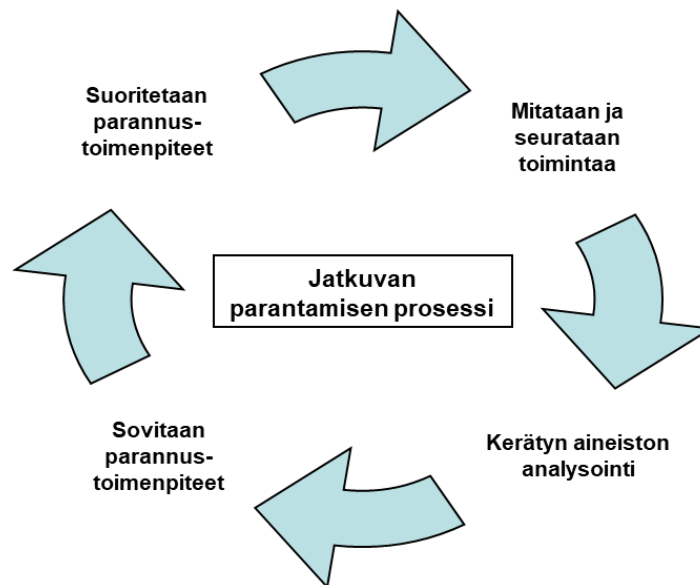
5.2 Jatkuva parantaminen

Kehittyminen on luontaista kaikille eläville organismeille, myös liikeyritysten kaltaisille organisaatioille (Lillrank 1998, 137). Kehittyminen voi tapahtua hitain, pienin askelin tai

nopein harppauksin – jokainen yritysjohto määrittää omat tavoitteensa ja tapansa tehdä jatkuvaa kehittämistä ja oman toimintansa parantamista.

Jatkuvan parantamisen periaate tulisi olla yrityksen toimintajärjestelmän ydin, joka pitää huolen siitä, että toiminnot, tuotteet ja henkilöstö kehittyvät. Parantamista tulee tehdä organisaation kaikilla tasoilla. Jatkuvan parantamisen prosessi on esitetty kuvassa 10.

Jatkuvan parantaminen vaatii selkeää johtajuutta, jolla on heijastusvaikutuksensa koko yrityksen toimintaan sekä työntekijöiden asenteisiin (Tuominen & Lillrank 2000, 15). Laadun johtaminen keskittyy laadullisen ajattelun sitouttamiseen ja levittämiseen yrityksessä sekä varmistaa laadun kehittymisen yrityksen tavoitteiden kannalta järkevällä tavalla.



Kuva 10. Jatkuvan parantamisen prosessi.

Jatkuvan parantamisen prosessiin kuuluu myös virheistä oppiminen. Jokaisessa yrityksessä tehdään virheitä sekä jokainen ihminen tekee virheitä, mutta virheiden tekemisestä ei pidä tehdä yrityksen sisäisessä kulttuurissa rangaistavaa, sillä virheistä rankaiseminen johtaa luovuuden ja innovaation kuihtumiseen. Työntekijöitä tulee kannustaa uusien asioiden keksimiseen ja niiden esittämiseen, mutta samalla virheistä oppimisen tulee olla organisaation luonteva käytäntö. (Lecklin & Laine 2006, 18.)

5.3 ISO 9001 -standardi

International Standards Organization (ISO) hyväksyi vuonna 1987 laadunhallintaan liittyvän ISO 9000-standardisarjan (Lecklin 1998, 309). Standardoimissarja oli alun perin listaus suoritusvaatimuksista, joiden avulla päästiin haluttuun laatuun. Nykyään suoritusvaatimukset ovat muuttuneet opastukseen suorituskyvyn parantamiseksi, jolloin standardeja käytetään joustavissa puitteissa. Joillain toimialoilla, joissa laatuvaatimukset ovat tiukkoja, voi olla käytössä muitakin standardeja, mutta pääasiallinen pohja useimpien vaatimusten ja standardien takana on ISO 9000-sarja.

ISO 9000-standardisarja on maailman yleisin laatuun liittyvä standardi (Lecklin & Laine 2006, 37). Suomessa olevista ajantasaisista ohjeistuksista vastaa Suomen Standardisoimisliitto SFS.

Lecklinin (1998, 308) mukaan standardoimiskäytännöt ja standardit ovat tulleet ensimmäisinä käyttöön sotilassovelluksissa, joissa korkeatasoinen ja tasalaatuinen tuote on ollut erityisen tärkeä - jopa poliittisessa merkityksessä. Poliittisten päätösten vaikutus sotateollisuuden laatuun on ollut merkittävä, sillä tällöin myös maan johto on saatu oleellisesti kiinnostumaan laadusta. Ase- ja sotateollisuuden laadun heikkeneminen vaikuttaisi merkittävästi minkä tahansa maan sotilaalliseen kykyyn puolustaa itseään ja sitä kautta myös poliittiseen tilanteeseen. Tämä on verrattavissa kaikkiin yrityksiin sekä yrityksen johdon sitouttamiseen laadulliseen johtamiseen, sillä yritys ilman laatua on altis kilpailevien yritysten hyökkäykselle markkinoilla ja markkina-alueen kapeneminen voi pahimmassa tapauksessa johtaa yrityksen ja sen johdon syrjäyttämiseen.

Yrityksen asiakkaalla on tarve varmistaa toimittajan tuotteiden laatu (Lecklin 1998, 309), jolloin toimittajan ja asiakkaan sopiessa yhteisesti laadulle asetettavista vaatimuksista, valvontaan käytettävät resurssit voidaan ulkoistaa ulkopuolisen tarkastajan (auditoijan) vastuulle. Ulkopuolisen tarkastajan tarkastaessa tuotantomenetelmien ja tuotantotilojen laatu, jää toimittajan resursseihin mahdollisuus toiminnan parantamiseen.

5.4 Laatu Thermo Fisher Scientificilla

Toimivan ja luotettavan laboratorion tärkein mittapuu on laadullisuus, joka pystytään toteamaan mitattavin testein. Laboratorion – oli se sitten tuotekehityslaboratorio tai mikrobiologisia näytteitä käsittelevä laboratorio – on kyettävä tuottamaan toistettavia tuloksia tiettyjen laatukriteereiden sisällä.

Opinnäytetyöni käytännön osuuteen on sisällytetty laatu ja laadullinen ajattelu, sillä TFS:n sisällä tapahtuvien toimenpiteiden täytyy noudattaa TFS:n laatu politiikkaa. Sisäiset toimintakäsikirjat antavat suuntaviivat laadulliselle työskentelylle standardien määrittäessä tarkemmat ohjeet.

Thermo Fisherin Scientificin Toimintakäsikirja määrittää laadullisen toiminnan periaatteet:

”Thermo Fisher Scientificillä suunnitellaan ja toteutetaan seuranta-, mittaus- ja analysointimenettelyjä, joita tarvitaan osoittamaan tuotteiden vaatimusten mukaisuus. Tuotteita sekä välituotteita mitataan sekä tuotekehitys- että valmistusprosesseissa. Näiden tarkastusten ja mittausten todisteina syntyy raporteja, joiden avulla voidaan jälkeenpäin osoittaa toiminnan ja tuotteen vaatimustenmukaisuus sekä periaatteiden ja päämäärien toteutuminen” (Toimintakäsikirja 2016).

Thermo Fisher Scientificillä on käytössä useita laatujärjestelmiä. Toimintajärjestelmä määrittää laatujärjestelmävaatimukset, joiden noudattaminen ei ole suositeltua vaan pakollista. Näihin standardeihin lukeutuu mm. Euroopassa laajalti käytössä oleva ISO 9001 -standardit, mutta käytössä on toimialasta riippuen myös muiden maiden standardeja; esimerkiksi FDA:n laatusäädökset.

Laadunhallintajärjestelmästä löytyy vaatimukset sekä ohjeistukset, joiden mukaan on toimittava Thermo Fisherin sisällä. Täten myös laboratorion kaikki toiminnot tulee dokumentoida, jotta niihin pystytään tarvittaessa palaamaan.

Laadullisen toiminnan ylläpitäminen ja laadullisten tuotteiden toimittaminen sekä tuotekehityksen että loppuasiakkaan tarpeeseen vaatii tuotannossa käytettäviltä laitteilta kva-
lifoointiprosessin läpikäymisen hyväksyttävästi. Kvalifioinnin tarkoituksena on osoittaa

laitteet soveltuviksi tarkoitettuun tuotantotarkoitukseensa. Teknologian siirron yhteydessä kvalifioinnit tehtiin kaikille laitteille, jotka ovat lopputuotteen kannalta kriittisiä. Jok näiden laitteiden sertifikaatit tarkastettiin tai ne kvalifioitiin käyttöön. Kvalifiointiprosessiin kuuluu useamman vaiheen lisäksi tarkka dokumentointi; kvalifiointisuunnitelma (qualification plan, QP), asennus- ja vastaanottotarkistus (installation qualification, IQ), käyttöön hyväksyntä (operational qualification, OQ) ja suorituskyvyn testaus (performance qualification, PQ).

Laboratorioon tilattujen laitteiden kvalifioinnin yhteydessä tuotantolaitteille sekä -tiloille laaditaan kirjalliset käyttö- ja toimintaohjeet (Standard Operating Procedures, SOP) sekä myös kunnossapitosuunnitelmat. Työohjeistukset (WI, Work Instructions) taas kertovat yksityiskohtaiset työohjeet esim. liuosten valmistamisesta bakteerien eristämiseen.

Ylintä laadunohjausta edustavat liiketoimen johtoryhmät, jotka nimittävät laatu- ja ympäristöjärjestelmästandardien mukaiset johdon edustajat. Johdon edustajat taas vastaavat siitä, että toimintajärjestelmää noudatetaan ja kehitetään. Ylin johto on sitoutunut henkilökohtaisesti laatutyöhön (Lecklin 1998, 26), joten he tällöin toimivat esimerkkinä koko henkilöstölle.

Laatujärjestelmävaatimusten noudattaminen perustuu johtamiseen ja työn ohjaamiseen laadulliseen suuntaan, mikä käytännössä tarkoittaa, että perehdytysten ja koulutusten avulla laadullinen ajattelu ja vastuu omasta työstä pyritään saamaan käytännön tasolle. Laadullisuuden toteutumista tarkastellaan auditoinnin, jotka antavat onnistumisen sekä myös toiminnan parantamisen mallin auditoinnin kohteelle sekä muille toimipisteille ympäri maailman.

5.5 Ajatuksia laadusta

”Mitä ei ole kirjoitettu, ei ole tehty”, tämä lause opetetaan jokaiselle laboratorioalan opiskelijalla ensimmäisellä opiskeluviikolla ja samaa lausetta toistetaan lukemattomia kertoja, niin että jokainen aivojen muistisolu osaa lauseen ulkoa. Ja tärkein huomio on se, että lause on tosi. Ilman dokumentaatiota ei voida osoittaa työn olevan kaikki laatustandardit huomioivaa sekä jäljitettävää. Tämä dokumentaatio on laboratorion toiminnan elinehto, mutta jossain määrin myös erittäin työlästä ja useampia tunteja vaativa prosessi.

Tässä tuotekehitysprojektissa kaikki vaiheet on dokumentoitava. Muutokset ja muuttomattomuudet; kvalifioinnit ja ympäristöolosuhteet. Tuotekehitysprojektia onkin leikkisästi

kutsuttu dokumentaatio-tehtaaksi, sillä datan määrä on valtava! Mutta ilman tätä dokumentaatiota Thermo Fisher Scientific ei pystyisi käyttämään tuotettua materiaalia lopullisessa käyttötarkoituksessaan.

Tuotekehitysprojekti elää kemiallisen prosessin ympärillä ja pienenkin asian muutos vaikuttaa koko projektiin. Tämä pieni muutos voi johtaa kemiallisen rakenteen muutokseen, laadunvalvontajärjestelmän uudelleen arviointiin sekä uusien laadunvalvontatapojen kehittämiseen, joka voi mahdollisesti johtaa uuden laitteen kehittämiseen. Asian voi sanoa lyhyemminkin; kaikki asiat vaikuttavat toisiinsa.

Haastavaa tuotekehitysnäkökulmasta on mielestäni juurikin tuo laadullinen dokumentaatio muutoksissa. Tuotekehitys on kokeilua, yritystä ja erehdystä, jotta päästäisiin haluttuihin tuloksiin ja uusiin innovaatioihin. Mutta voisiko dokumentaation tarvetta keventää tuotekehitysvaiheessa, sillä kaikki tuotekehityksen testailut ja kokeilut eivät kuitenkaan pääse koskaan käyttöön?

Kyllä, laatu on tärkeää. Laatu lääketieteessä voi pelastaa henkiä ja laaduttomuus voi taas turhaan riskeerata käyttäjän tai potilaan terveyden ja aiheuttaa ylimääräisiä kustannuksia.

On hyvä ajatella, että toisen prosessivaiheen loppu on toisen tutkimusprosessin alku. Joten annetaan kaikelle mahdollisuus parantua – myös laadulliselle ajattelulle.

6 PROJEKTIN LOPPUTULOS

Tämä opinnäytetyöprojekti tehtiin osana suurempaa tuotekehitysprojektia, jolloin työn onnistumisen merkitys oli hyvin oleellista koko tuotekehityksen kannalta. Projektilla oli selkeä tavoite; monoliittia tuottavan laboratorion perustaminen Vantaan toimipisteeseen.

Koska opinnäytetyöprojektin tavoite oli selkeästi määriteltävissä, on myös projektin lopputulos helposti arvioitavissa; projekti joko onnistui tai epäonnistui.

Tämä vuonna 2016 aloitettu opinnäytetyöprojekti onnistui ja eteni haluttuun päämäärään. Tarvittavat laitteet saatiin hankittua ja laboratorio perustettua – vaikkakin aikataulusta myöhässä. Laboratorion perustamisen myötä myös monoliitin valmistus saatiin käynnistettyä Vantaalla, jolloin teknologian siirron Sunnyvalesta Vantaalle voitiin sanoa onnistuneen erinomaisesti.

Monoliitin valmistuksen myötä kehittyivät myös SPE-tipin kokoamisprosessi sekä testausmenetelmät. Nykyisellään Vantaalla valmistettava SPE-tippi vastaa sille asetettuja vaatimuksia, joten projektin voidaan sanoa onnistuneen silläkin saralla.

7 POHDINTA

Ottaessani vastaan harjoittelupaikan Thermo Fisher Scientificillä en tiennyt minkälaisesta projektista oli kyse ja mitä opinnäytetyöni pitäisi sisällään, sillä näitä asioita ei voitu minulle kertoa haastattelutilanteessa projektin vaiheen takia. Eräs työtoverini kuvasi minulle annettua projektia lounaan äärellä: ”Tässä sinut heitetään kylmään veteen ja katsotaan, osaatko uida”. Tämä ajatus herätti pelonsekaisia tunteita ja alun räpiköinnit muuttuivat projektin edetessä sujuvammaksi uinniksi - välillä vastavirrassakin. Mutta minä osasin uida projektissa vaaditulla tavalla ja sain vietyä tehtäväkseni annetun opinnäytetyöprojektin loppuun vaikkakin aikataulu venyikin. Opin myös paljon tällä matkallani ja sain uusia työtehtäviä edellisten rinnalle - opinnäytetyöprojektini onkin siis jonkinlainen tarina oppimisesta, vastoinkäymisten hallinnasta, edistyksestä sekä kaiken opitun soveltamisesta.

Tämän opinnäytetyöprojektin läpi vieminen vaatikin paljon oppimista. Laboratorio on käyttäjälleen tuttu paikka, mutta kun sellainen luodaan tyhjästä, asioita joutuu katsomaan aivan eri näkökulmasta. ISO-standardien ja työsuojelun näkökulma tulee ottaa huomioon, unohtamatta kuitenkaan työntekijää ja luontevaa työnkulkua. Huomioitavaa on se, etten ole aikaisemmin ollut mukana perustamassa laboratoriota, joten koko prosessi piti pohtia täysin laboratoriossa työskentely- ja käyttökokemukseni perusteella.

Informaation ja tiedon määrä tässä projektissa oli erittäin huomattava, jolloin kokonaisuuden hallinta saattoi välillä olla itselleni haastavaa. Tämä tuli erityisen hyvin huomattua mm. käyttämiemme kemikaalien kanssa: kun keskityttiin toiseen kemikaaliin, niin toinen jäi täysin huomiotta. Erityisenä oppimisprosessina itselleni oli useamman asian yhtäaikainen hallinta samaan aikaan, joka tuntui alussa melko raskaaltakin, kun omat muistiinpanot olivat hyvinkin kevyet. Mitä enemmän tietoa tuli ja opin kirjaamaan asioita pienine yksityiskohtineen muistiin, niin useamman asian hallitseminen samanaikaisesti ei enää tuntunutkaan täysin mahdottomalta. Tässä myös auttoi moniosaava tiimi, jossa kaikilla on erilaiset taustat erilaisine vahvuuksineen, niin neuvon kysyminen oli helppoa.

Tätä pohdinta-osiota miettiessäni kysyin itseltäni, mikä oli tässä projektissa erityisen haastavaa tai hankalaa. Asiaa pohdittuani jouduin toteamaan, ettei mikään ole koskaan liian haastavaa tai hankalaa, kun päämäärä on kirkas – vaikkakin tie päämäärään on hyvinkin tuntematon. Ennemmin sanoisin, että törmäsimme projektin edetessä useampiin vastoinkäymisiin, mutta näin jälkiviisautena voisin todeta, että projektia taaksepäin

katsoessani muutaman asian olisi voinut tehdä toisin. Ja ehkä oma asenteenikin on muuttunut ja olen alkanut löytämään positiivisia asioita niistä vastoinkäymisistäkin – tähän toisaalta voi vaikuttaa tuotekehityksessä työskentely, jossa tuntuu aina tapahtuvan jotain ja vastavirta tuntuu melkein pä luonnolliselta kulkusuunnalta.

Kun mietin, mitä olisi voitu tehdä konkreettisesti toisin, olen sitä mieltä, että vetokaappien tilausprosessissa aloitettiin jo huomattavasti jälkijunassa, sekä kiinteistövastaavan kanssa olisi voinut aiemmin tarkistaa konkreettisesti laboratorion riittävän ilmanvaihdon eikä vain luottaa laskelmiin. Näin olisi välttytty väärän vetokaapin tilaamiselta, uuden suodatinkaapin odottamiselta sekä aikataulun venymiseltä. Myös käytettäviin kemikaaleihin olisi voinut kiinnittää huomiota aiemmin, jolloin laboratoriotila talon ylimmästä kerroksesta olisi ehkä voinut toteutua aiemmin. Valitettavasti näiden virhearvioiden takana oli useampikin syy: kokemattomuus, henkilöressurssien vähyyys, ainainen kiire sekä projektin tulos- ja aikataulupaine näin muutaman mahdollisen syyn mainitakseni. Mitään yksittäistä syytä projektin aikataulun venymiseen on vaikea nimetä.

Vastoinkäymisistä huolimatta laboratorio saatiin perustettua, sinne hankittua laitteet ja monoliitin tuotekehitysvalmistus käynnistettyä Vantaalla, joten projekti eteni haluttuun pisteeseen ja tällä hetkellä on käynnissä monoliitin optimointiprosessi toisen opinnäytetyöntekijän toimesta, joten projekti jatkuu edelleen.

Itse siirryin laboratorion perustamisen jälkeen SPE-tippiin liittyvien muiden laitteiden mm. Tip-O-Maticin kvalifointien pariin. Laitteiden kvalifointivaiheita tehdessä laatuvaatimukset tulivat hyvin tutuiksi. Laatuvaatimuksia ja -määritelmiä tehdessä olisi mielestäni hyvä ymmärtää kokonaisuus, sillä laatuvaatimusten maailmaan voi hukkaa ja kun keskittyy yhteen asiaan, voi useampi muu huomiota vaativa asia jäädä huomiotta.

SPE-tipin tuotanto on tällä hetkellä tuotekehitystuotantoa, mutta kaikkea tähän mennessä opittua ja nyt käynnissä olevan optimointiprosessin tuloksia tullaan tulevaisuudessa käyttämään SPE-tipin tuotannollistamisen tukena. Tuotannollistamisen tavoitteena on saada monoliitin että SPE-tipin valmistus automatisoitua ja siirrettyä suurempaan skaalaan. Jo tilatut laboratoriovälineet ja -laitteet varmasti kuitenkin jatkavat seuraavissa projektivaiheissa, sillä yhden kehitystyön pääseminen eteenpäin luo aina mahdollisuuksia ja ideoita seuraaville kehityksille.

LÄHTEET

Camel, V. 2003. *Solid phase extraction of trace elements. Spectrochimica Acta Part B, Vol 58, 1177–1233.*

Jaarinen, S. & Niiranen, J. 2000. *Laboratorion analyysitekniikka. 3. painos. Helsinki: Edita.*

Lecklin, O. 2006. *Laatu yrityksen menestystekijänä. 5. uudistettu painos. Helsinki: Talentum.*

Lecklin, O. & Laine, R.O. 2006. *Laadunkehittäjän työkalupakki. Innovatiivisen johtamisjärjestelmän rakentaminen. Helsinki: Talentum.*

Lillrank, P. 1998. *Laatuajattelu. Laadun filosofia, tekniikka ja johtaminen tietoyhteiskunnassa. 1.painos. Helsinki: Otava.*

Pekkarinen, A. *Suunnitellaan yhdessä toimiva laboratorio. Analyysi 2/2006.*

Pesonen, H. 2007. *Laatua! Asiantuntijaorganisaation laatuopas. Herkko Pesonen & Infor Oy.*

Propionitriilin kansainvälinen kemikaalikortti. 2011. Viitattu 4.3.2017. <http://kappa.ttl.fi/kemikaalikortit/khtml/nfin0320.htm>.

Riekkola, M-L & Hyötyläinen, T. 2002. *Kolonnikromatografia ja kapillaarielektromigraatiotekniikat, 2. painos. Helsinki: Yliopistopaino.*

Sirén, H., Perämäki, P. & Laiho, J. 2009. *Esikäsittelyn Käsikirja, Ohjeita vesi-, ympäristö- ja prosessitekniikan sekä lääketeollisuuden laboratorioille. Helsinki: Kemian Kustannus Oy.*

SPE-tipin patentti nr: WO2016198748. Viitattu 11.2.2018. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2016198748&recNum=1&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=&tab=PCT+Biblio>.

Suomi, J. 2009. *Kemiallisen näytteen esikäsittely. Helsinki: Otava.*

Svek, F., Tennikova, T. & Deyl, Z. 2003. *Monolith Materials -preparation, properties and applications. Journal of Chromatographic Library – vol 67. Amsterdam: Elsevier Science.*

Thermo Fisher Scientific Oy:n toimintakäsikirja, 2016.

Thurman, E.M. & Mills, M.S. 1998. *Solid-Phase Extraction Principles and Practise. Chemical Analysis: A Series of Monographs on Analytical Chemistry and Its Applications, Vol. 147. New York, USA: John Wiley & Sons.*

Tuominen, C. & Lillrank, P. Toim. Tuurna, S. 2000. *Laatukäsityksen suomalaisissa yrityksissä. Kauppa- ja teollisuusministeriön tutkimuksia ja raportteja 24/2000. Helsinki: Edita.*

Työturvallisuuslaki 738/2002, annettu Helsingissä 23.8.2002. Saatavilla: <http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2002/20020738>

Unger, K.K., Skudas, R. & Schulte, M. 2008. Particle packed columns and monolithic columns in high-performance liquid chromatography-comparison and critical appraisal. *Journal of Chromatography A*, Vol. 1184, 393-415.

Yrjänheikki, E. 1991. *Laboratorio kehittyvänä työympäristönä, ohjeita ja suosituksia 3*. Helsinki: Työterveyslaitos.

Waters - *Beginners Guide to SPE*. Viitattu 4.3.2017. https://waters.com/waters/en_US/Beginner's-Guide-to-SPE-%5BSolid-Phase-Extraction%5D/nav.htm?cid=134721476.

Wells, M.J.M. 2000. *Essential guides to method development in solid-phase extraction*. *Encyclopedia of Separation Science*, Vol. 10, 4636-4643. Academic Press, London.