

Opinnäytetyö (AMK)

Prosessi- ja materiaalitekniikka

2018

Sami Virta

**PINNOITETTUJEN
KUOPPALEVYJEN
VALMISTUKSESSA
KÄYTETTÄVÄN
MUOVILETKUMATERIAALIN
TESTAUS JA KVALIFIOINTI**

OPINNÄYTETYÖ (AMK)

TURUN AMMATTIKORKEAKOULU

Prosessi- ja materiaalitekniikka

2018 | 26 sivua

Sami Virta

PINNOITETTujen KUOPPALEVYJEN VALMISTUKSESSA KÄYTETTÄVÄN MUOVILETKUMATERIAALIN TESTAUS JA KVALIFIOINTI

Työn tarkoituksena oli testata uutta annostelutapaa käyttäen uutta letkumateriaalia vasta-aineliuoksen annostelussa Wallac Oy:ssä. Työ tehtiin yrityksen levyvalmistusosastolle, jossa valmistetaan vasta-aineella pinnoitettuja kuoppalevyjä. Testeillä haluttiin varmentaa, että uusi annostelutapa ja uusi letkumateriaali soveltuvat tuotannolliseen käyttöön.

Työn testaus suoritettiin tutkimalla, ratkaiseeko uusi letkumateriaali vasta-aineliuoksen annostelun aikaisempia ongelmia. Työssä tutkittiin liuoksen annostelua eri annostelunopeuksilla ja samalla tutkittiin vaikuttaako materiaalin vaihto annostelun tarkkuuteen ja annostelun jälkeen. Lisäksi testattiin letkumateriaalin kestävyyttä linjalla käytettäviin pesuliuoksiin. Letkumateriaalin toiminta tarkastettiin suorittamalla laitteen kvalifiointi.

Työn toteutuksesta laadittiin testisuunnitelma jokaista testiä kohden. Testeissä tutkittiin annostelunopeuden vaikutusta annosteluun. Testeissä tarkkailtiin myös uuden annostelutavan vaikutusta annostelutilanteessa. Teoriaa tutkittiin liuosten virtaustekniikasta, standardien vaatimuksista ja laadusta levyvalmistuksessa.

Uuden annostelutavan havaittiin soveltuvan käyttöön uudella letkumateriaalilla. Testauksen tulosten perusteella lisätestejä kuitenkin vaaditaan, ennen kuin materiaali voidaan ottaa tuotannolliseen käyttöön.

ASIASANAT:

vasta-aine, kvalifiointi, letkumateriaali

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Chemical and materials engineering

2018 | number of pages 26

Sami Virta

QUALIFICATION AND TESTING OF A PLASTIC MATERIAL FOR COATED WELL PLATE MANUFACTURING

The purpose of the thesis was to test a new method for dispensing antibody solution with new plastic tubing. The thesis was commissioned by Wallac Ltd, more specifically their coated plate manufacturing department, where well plates coated with antibody are manufactured. The purpose of the tests was to verify that the new method for dispensing the antibody solution and the new plastic tubing are suitable for use in production.

Testing was performed by studying if the new tubing material can solve previous problems encountered during dispensation of the antibody solution. The effect of dispensing the solution at different speeds was observed to see if the change of tubing material affects the dispensing precision and impression within the wells. The durability of the new tubing material was also tested with wash solution used during dispensing phase. The performance of the tubing material was checked by performing qualification for the device used in dispensing.

A test plan was produced for each test during the testing phase. The effect of the speed of dosing was examined. Also, the effects of new the dosing method were monitored and studied. Theory was studied concerning flow technology, the requirements of different standards, and quality control in coated plate manufacturing.

The new method of dispensing the antibody solution with new tubing material was shown to be suitable for the intended use. However further testing is required before using the new tubing material in production.

KEYWORDS:

antibody, qualification, tubing material

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	6
2 YRITYS	7
2.1 Vastasyntyneiden seulonta	7
2.2 Yrityksen valmistamat tuotteet	8
3 LEVYNVALMISTUSLINJAN TOIMINNOT	9
3.1 Ultraääni	9
3.2 Ultraäänilukija	9
3.3 Kvalifiointi	11
3.4 Laatu levynvalmistuksessa	12
4 LIUOSTEN VIRTAUSTEKNIikka	14
5 TYÖN SUORITUS	16
5.1 Alkuvalmistelut	16
5.2 Annostelunopeuden optimointi ja pumppujen toiminnantarkistus	16
5.3 Letkujen upotustestaus	18
5.4 Kvalifiointi	18
6 TULOKSET	20
6.1 Annostelunopeuden optimointi	20
6.2 Letkujen upotustestaus	21
6.3 Kvalifiointi	21
7 PÄÄTELMÄT	24
8 LÄHTEET	25

KAAVAT

Kaava 1. Bernoullin yhtälö.	14
Kaava 2. Jatkuvuusyhtälö.	14
Kaava 3. Jatkuvuusyhtälöstä johdettu kaava.	14
Kaava 4. Virtausnopeuden laskeminen.	15

KUVAT

Kuva 1: Ultraäänilukijan toimintaperiaate	10
Kuva 2: Etäisyyden mittaaminen vinosta liuospiinnasta	11
Kuva 3: Punnituskartta	19

TAULUKOT

Taulukko 1. Käytettyjen letkujen tiedot.	15
Taulukko 2. Annostelunopeudet ja tilavuudet.	17
Taulukko 3: Sarakkeiden 1-4 annostelutulokset	22
Taulukko 4: sarakkeiden 9-12 annostelutulokset	22
Taulukko 5: Sarakkeiden 9-12 annostelutulokset	22

1 JOHDANTO

Muoviletkuja käytetään paljon opinnäytetyön toimeksiantajan, Wallac Oy:n eri toiminnoissa. Vasta-aine pinnoitettujen kuoppalevyjen valmistuslinjalla muoviletkuja käytetään erilaisissa toiminnoissa ja esimerkkinä tästä on kuoppalevyjen pinnoituslinja. Eri muoveilla on erilaisia ominaisuuksia ja ne soveltuvat eri käyttötarkoituksiin eri tavalla kuin toiset.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli suunnitella ja toteuttaa erilaisia testejä vasta-aineliuoksen annostelussa ja näin varmistaa uuden muoviletkumateriaalin toimivuus ja soveltuvuus sille tarkoitettuun käyttöön. Uusien letkumateriaalien testauksella pyrittiin parantamaan linjan tuotettavuutta ja samalla ratkaisemaan nykyisin käytössä olevan letkumateriaalin mahdolliset saatavuusvaikeudet jatkossa.

Opinnäytetyössä käsitellään yrityksen taustaa ja toimintoja sen markkina-alueella. Teoriaosuudessa käsitellään muun muassa levynvalmistuslinjan toimintoja ja miten linjaa haluttiin kehittää. Osana teoriaa tutustuttiin myös yrityksen ja levyvalmistuslinjan laatuikäytäntöihin ja liuosten virtauksiin. Liuosten virtauksissa haluttiin selvittää, mitä annostelussa tapahtuu ja miten sen eri vaiheet vaikuttavat vasta-aineliuoksen virtauksiin. Annostelunopeuden vaikutusta annostelun tasaisuuteen ja laatuun haluttiin myös selvittää.

Lähdeaineistona työssä olivat erilaiset tieteelliset artikkelit ja kirjallisuus, lainsäädäntö ja säädökset sekä yrityksen omat raportit ja ohjeet. Näistä lähteistä lainsäädäntö ja erilaiset standardit ovat kaikkein luotettavimpia ja muuttumattomimpia, joten niitä voidaan pitää luotettavina. Lähteinä käytetyt artikkelit olivat kaikki vertaisarvioinnin läpikäyneitä, joten myös niitä voidaan pitää luotettavina. Lähdeartikkeleiksi pyrittiin kuitenkin valitsemaan mahdollisimman tuoreita julkaisuja. Yrityksen omat raportit ja ohjeet osoittautuivat hyviksi tiedon lähteiksi koskien käytännön testien suunnittelua ja toteutusta.

2 YRITYS

Wallac Oy on Turussa toimiva yritys, joka toimittaa reagensseja, laitteita ja ohjelmistoja muun muassa kliinistä diagnostiikkaa ja teollisuutta varten. Yritys on osa Perkin Elmer -teknologiakonsernia. Yrityksen tärkeimpiä asiakkaita ovat sairaalat, yliopistot ja alan yritykset. Yrityksen tärkeimpiin tuotteisiin kuuluvat vastasyntyneiden ja sikiön raskauden aikana ilmenevien sairauksien seulontaan tarkoitetut tuotteet, joiden markkina-alueella Perkin Elmer on markkinajohtaja. Näillä seulontaan tarkoitetuilla tuotteilla pystytään seulomaan erilaisia syntyperäisiä sairauksia ja kun ne havaitaan ajoissa, ne pystytään myös hoitamaan. Kun seulonnalla havaittuja sairauksia hoidetaan ajoissa, niin pystytään varmistamaan lapsen normaali kehitys ja estämään jopa kuolema. Yrityksen tuotteita myydään ympäri maailmaa ja sen valmistamilla tuotteilla seulotaan noin 50 miljoonaa vauvaa joka vuosi. (1)

2.1 Vastasyntyneiden seulonta

Seulonnoilla tarkoitetaan testejä, joissa käytetään vauvan verta ja joiden avulla pystytään määrittämään, onko vauvalla sairauksia, joita testeillä seulotaan. Vastasyntyneiden seulonnassa käytetään DELFIA -teknologiaa. DELFIA on lyhenne sanoista dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay. Kyseessä on teknologia, joka mittaa aikaerotteista fluoresenssia ja se perustuu lantanidikelaattien (europium, samarium, terbium) fluoresenssiin. DELFIA määritykset voidaan tehdä erilaisilla kuoppalevykijojilla ja ne on suunniteltu havaitsemaan yhdisteitä tai biomolekyylejä käyttämällä juuri edellä mainittuja lantanideja. Seulonnassa käytetään kilpailevia ja ei-kilpailevia määrityksiä. Kilpailevissa määrityksissä europium -merkityt analyytit kilpailevat näytteen mahdollisia analyyttejä vastaan. Se mitä enemmän tuntematonta analyyttiä tutkittavassa näytteessä on, sitä matalampi signaalitaso havaitaan mitattaessa. Vastaavasti mitä vähemmän tutkittavaa analyyttiä näytteessä on, sitä korkeampi signaalitaso on. Ei-kilpailevissa määrityksissä tutkittava aine tarttuu vasta-aineeseen kiinni. Näin ollen vasta-aine merkitään europiumilla. Jos näytteessä ei ole yhtään tutkittavaa analyyttiä, niin silloin signaalia ei saada lainkaan, koska näillä merkityillä vasta-aineilla ei ole mitään kiinni otettavaa. (2-4)

2.2 Yrityksen valmistamat tuotteet

Yritys myy näihin testeihin tarkoitettuja testauskokonaisuuksia, jotka sisältävät vasta-aineella pinnoitettuja kuoppalevyjä tai DELFIA express -kyniä ja näiden lisäksi analyysiin tarvittavia reagensseja. Yritys myy myös testeihin tarkoitettuja laitteita ja ohjelmistoja.

3 LEVYNVALMISTUSLINJAN TOIMINNOT

Yrityksen levyvalmistusosastolla valmistetaan vasta-ainepinnoitettuja kuoppalevyjä seulontatesteihin ja tutkimuskäyttöön. Levyjä tuotetaan kahdella eri osastolla, joissa molemmissa on omat linjastot. Molemmat osastot toimivat samalla tavalla, mutta toisen osaston uudemmilla laitteilla tuotanto on nopeampaa ja volyymiltaan suurempaa. Linjoilla on käytössä monia keinoja, jolla levyjen laatua valvotaan valmistuksen aikana, jotta mahdollisia huonoja tai viallisia levyjä ei pääse asiakkaalle asti.

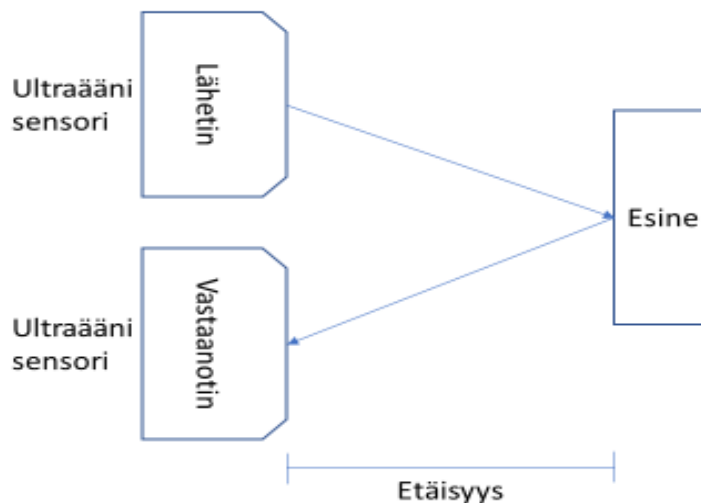
3.1 Ultraääni

Ultraääneksi kutsutaan ääntä, joka on taajuudeltaan korkeampi kuin 20 kHz. Ultraääni voidaan jakaa sen käyttökohteen mukaan kahteen ryhmään. Aktiivisen ultraäänien yleisimpiä käyttökohteita ovat muun muassa puhdistus, hitsaus ja poraus. Passiiviseksi ultraääneksi kutsutaan ääntä, joka on tuotettu huomattavasti matalammilla arvoilla kuin aktiivinen ultraääni. Tällaista ääntä voidaan käyttää mittaamaan etäisyyttä, havaitsemaan vikoja materiaaleissa, mittaamaan materiaalien paksuutta sekä mittaamaan liuosten tai kaasujen virtauksia. (5)

Ultraääntä käytetään yleisesti automaatioissa mittaamaan etäisyyksiä ja positioiden muutoksia. Niiden käyttö perustuu ultraääniaaltojen etenemisajan mittaamiseen. Ultraäänellä voidaan luotettavasti mitata esimerkiksi nesteitä, läpinäkyviä materiaaleja, irtotavaraa ja lasia. Laboratoriokäyttöön ultraäänilaitte voidaan rakentaa joko asettamalla lähetin ja vastaanotin samaan koteloon tai asettamalla ne omiin koteloihinsa. (5)

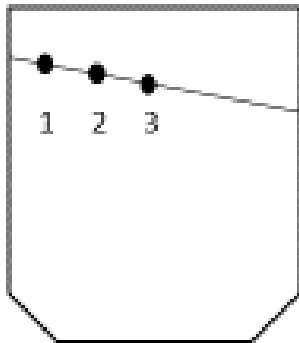
3.2 Ultraäänilukija

Ultraäänilukija toimii lähettimen ja vastaanottimen avulla. Lähetin lähettää ultraääniaaltoja mitattavaa esinettä tai kohdetta päin ja vastaanotin ottaa vastaan takaisin kimmonneen signaalin. Etäisyyden mittaamiseksi tarvitaan tieto ajasta, joka kuluu, kun ultraääni osuu mitattavaan kohteeseen ja aika, joka kuluu, kun ääni matkaa kohteesta kimmonneena vastaanottimeen. Koska äänennopeus on yleisesti tiedossa, pystytään laskemaan etäisyys. Kuvassa 1 on kuvattu yksinkertainen ultraäänilukijan toimintaperiaate.



Kuva 1: Ultraäänilukijan toimintaperiaate

Wallac Oy:n levyvalmistuslinjalla ultraääntä käytetään mittaamaan nestepintaa kuoppalevyjen vasta-aine pinnoitusvaiheessa. Ultraäänisensorit asetetaan lukemaan kuoppalevyyn jokaista yksittäistä kuoppaa ja mittaamaan nestepinnan etäisyyttä sensorista. Ultraäänilukijalle asetetaan raja-arvot jokaisen työkerran alussa, joihin mitattuja arvoja verrataan tuotannon aikana. Mikäli ultraäänen mittaama etäisyys nestepinnan ja sensorin välillä ei ole rajoissa, niin ultraäänilukija hälyttää ja ilmoittaa viallisen kuopan sijainnin, jolloin kuoppalevy poistetaan linjalta. Ultraäänilukija saa dataa jokaisesta sen lukemasta kuopasta. Jos laite ei saa sen lukemasta rivistä hyväksyttäviä tuloksia, se muuttaa luku-kohtaa ja mittaa etäisyyden uudestaan. Jos lukemat eivät ole rajoissa vielä kolmannen arvojen lukemisen jälkeen, lukija hylkää levyn. Arvojen ottaminen useammasta kohdasta tehdään siksi, että liuospinna eivät välttämättä ole aina tasaiset. Esimerkiksi jos liuos-pinta on vino, tilavuus voi silti olla oikea, jos arvojen lukeminen tapahtuu oikeasta kohdasta. Esimerkkinä kuva 3, jossa hyväksyttävät arvot vinosta liuospinnaasta saadaan vasta kolmannella lukukerralla.



Kuva 2: Etäisyyden mittaaminen vinosta liuospinnasta

Ultraäänilukija on herkkä havaitsemaan ja hylkäämään levyjä, joissa on ilmakuplia. Ilmakuplia voi syntyä pumpputornin letkuihin, jolloin ilmakuplat siirtyvät annosteltaessa kuopalevyille. Tämä johtaa siihen, että ultraäänilukija saattaa hälyttää levyistä joissa on vain ilmakuplia, eikä muuta vikaa. Ilmakuplat letkuissa voivat myös muuttaa annosteluvuutta, jos ilma jää pumpun sisälle. Ilmakuplien aiheuttamat hälytykset lisäävät hävikkiä, joten ongelmaa pyritään ratkaisemaan muuttamalla tapaa, jolla liuos annostellaan kuopalevyille.

3.3 Kvalifiointi

Kvalifiointi voidaan jakaa asennuksen kvalifiointiin (IQ), toiminnankvalifiointiin (OQ) ja suorituskyvyn kvalifiointiin (PQ). Asennuksen kvalifioinnilla varmistetaan, että laite on koottu ja asennettu valmistajan sille asettamien ohjeiden ja vaatimusten mukaisesti. Sillä varmistetaan myös, että kaikki laitteen osat vastaavat valmistajan niille ilmoittamia tietoja ja, että kaikki osat ovat toimintakunnossa. Toiminnankvalifioinnilla varmistetaan laitteen toimivuus sille tarkoitetulla tavalla laitteen toiminta-alueella sen spesifikaatioiden mukaisesti. Laitteesta voidaan toiminnankvalifioinnin aikana mitata erilaisia arvoja ja arvioida niiden perusteella laitteen toimivuutta. Suorituskyvyn kvalifioinnilla osoitetaan, että laite toimii sille tarkoitetussa käytössä ja käyttö on toistettavaa. Suorituskyvyn testauksen aikana laitetta on syytä käyttää sen käyttötarkoituksen mukaisessa tilanteessa aivan ääriarvoilla, jotta voidaan todeta laitteen toiminta ääriolosuhteissa. (6)

Vasta-aineliuoksen annostelun kvalifioinnissa keskitytään toiminnan- ja suorituskyvyn kvalifiointiin. Laitteen toimintaa haluttiin testata sen eri toiminta-alueilla, jotta pystyttiin

näkemään, tapahtuuko annostelussa muutoksia. Suorituksen kvalifioinnissa laitetta käytetään oikeaa käyttötarkoitusta vastaavassa tilanteessa. Pumpputornilla annostellaan tuotantolinjan maksimi erä koko kuoppalevyjä, eli 5000. Kvalifioimalla maksimi erä koko voidaan todeta laitteen toimivuus myös pienemmillä erä määrillä. Kvalifioinnin suorittamisesta oli aikaisemmin laadittu kvalifiointisuunnitelma, joka oli nimetty K-3310s:ksi.

3.4 Laatu levynvalmistuksessa

Tuotannon levynvalmistuksessa, kuten myös kaikissa yhtiön tuotannonvaiheissa noudatetaan monia laatustandardeja ja ohjeistuksia. Laatu onkin tärkeä osa työskentelyä, kun kyseessä on lääketeknologia ja vastasyntyneiden seulontatestit. Terveystuotteen laitteille on myös Suomen laissa asetettu vaatimuksia, jotka laitevalmistajan on täytettävä. Laissa 629/2010 terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista on annettu tarkat ohjeistukset, mitä vaatimuksia laitteiden ja tarvikkeiden tulee täyttää. Lain mukaan laitteen tulee käyttötarkoituksensa mukaisesti täyttää sille suunniteltu toimivuus ja suorituskyky ja sen tulee oikeinkäyttöturvata potilaan, käyttäjän ja muun henkilön terveys sekä turvallisuus. Valmistaja on myös velvollinen seuraamaan kuluttajien käyttökokemuksia laitteesta ja säilyttämään vaatimuksenmukaisuutta koskevat ja muut valvontaa edellyttävät tiedot. (7)

CE -merkinnällä laitteen valmistaja takaa, että terveydenhuollon laite täyttää sitä koskevat vaatimukset. Valmistaja on myös velvollinen ilmoittamaan laitteen turvallisuuteen liittyvistä tekijöistä ja riskeistä mitä voi tapahtua, mikäli laitetta käytetään väärin. Mikäli laitetta tai tuotetta halutaan myydä ja markkinoida EU:ssa, tulee sen täyttää myös direktiivin 98/79/EY mukaiset vaatimukset, jotka on asetettu *in-vitro* diagnostiikkaan tarkoitetuille lääkinnällisille laitteille. *In-vitro* diagnostiikalla tarkoitetaan yleisesti tutkimuksia, jotka tehdään elävänä solun ulkopuolella. Yhtiö täyttää myös standardin EN ISO 13485:2012 vaatimukset. Yrityksessä on myös käytössä sertifioidut ympäristö- ja työturvallisuus standardit OHSAS 18001 ja ISO 14001. OHSAS 18001:n tulee korvaamaan siihen pohjautuva standardi ISO 45001. Yrityksillä joilla tällä hetkellä on käytössä OHSAS 18001 on 3 vuotta aikaa päivittää järjestelmä uuteen ISO 45001: teen. (8-10)

Tuotannossa noudatetaan myös yhtiön omia laatusäädöksiä ja ohjeistuksia, jotka pohjautuvat erilaisiin standardeihin ja säädöksiin. Levynvalmistuksessa laatua tarkkaillaan

jokaisessa tuotannonvaiheessa tuotteen valmistuksen aikana. Valmistuksen jälkeen laadunvarmistustesteillä ja lopuksi loppulaadunvalvonnassa. Tuotteen tulee läpäistä kaikki työvaiheet, jotta se voidaan saattaa myyntiin asiakkaalle. Laaduntarkkailu on erityisen tärkeää myös siksi, että testejä käytetään vastasyntyneiden lasten ja raskaana olevien äitien seulontaan, joten testeillä saatujen tuloksien tulee olla jokainen kerta oikeita. Mikäli tuotteen laadussa havaitaan puutteita, kyseiselle tuotteelle tai tuote-erä voidaan tehdä lisätestejä tai se voidaan hävittää kokonaan. (11)

4 LIUOSTEN VIRTAUSTEKNIikka

Nesteiden virtauksista puhuttaessa käytetään yleisesti kahta tapaa niiden kuvantamisessa. Nämä kaksi tapaa ovat Eulerin ja Lagrangen yhtälöt. Eulerin yhtälö on yleisesti käytetympi tapa kuvata nesteiden virtauksia, mutta joissain tapauksissa Lagrangen tapaa voidaan myös käyttää. Nesteiden virtauksiin vaikuttavat myös kitkahäviöt. Bernoullin lain mukaan virtauksen kasvaessa putkessa, paine pienenee. Yleisin ilmiöstä käytetty esimerkki on venturiputki. (12)

$$\text{Bernoullin yhtälö: } p + \rho gh + \frac{1}{2} \rho v^2 = \text{vakio}$$

Kaava 1. Bernoullin yhtälö.

Bernoullin lakia voidaan käyttää kuvaamaan myös opinnäytetyössä käytettävää letkuyhdistelmää. Työssä käytettävän pumpputornin putket on asennettu siten, että letkujen imupuolella on käytössä halkaisijaltaan isompi letku ja annostelu puolella on käytössä ohuempi letku. Tällöin Bernoullin lain mukaan virtausnopeus kasvaa annostelussa ja paine pienenee. Tässä on kyse venturi-ilmiöstä. Tällä letkujen kokoerolla on pyritty saavuttamaan tarkempi ja terävämpi annostelu, mikä puolestaan johtaa vähempiin roiskeisiin ja pienempiin ilmakupliin kuoppalevyillä. Virtausnopeus voidaan laskea jatkuvuusyhtälöä käyttämällä. (13)

$$\text{Jatkuvuusyhtälö: } A_1 v_1 = A_2 v_2$$

Kaava 2. Jatkuvuusyhtälö.

$$\text{Jatkuvuusyhtälöstä saadaan kaava: } v_2 = \frac{A_1}{A_2} v_1, \text{ josta voidaan laskea virtausnopeus}$$

Kaava 3. Jatkuvuusyhtälöstä johdettu kaava.

Virtausnopeus voidaan myös laskea kaavalla:

$$V = \frac{4 \times Q}{\pi \times d^2}$$

Kaava 4. Virtausnopeuden laskeminen.

Q = Tilavuusvirta

d = sisäläpimitta

Kyseisiä kaavoja käyttämällä voidaan selvittää virtausnopeuksia ja tilavuusvirtoja eri ko-
koisilla letkuilla ja vertailla vanhojen ja uusien letkujen eroja.

Laskuissa käytettiin taulukon 1 tietoja.

Taulukko 1. Käytettyjen letkujen tiedot.

Letku	Sisähalkaisija (mm)
Uusi, kovempi letku	1,00
Pehmeämpi letku	1,55

Tilavuusvirta Q saatiin laskettua käyttämällä kierrosnopeuden ja yhden kierroksen an-
nostelun määrää. Yksi kierros pumpputornilta per pumppu on noin 50 μ l. Kertomalla luku
kierrosnopeudella ja 10^{-6} saatiin virtaus l/min. Laskukaavaan arvot asetettiin SI-järjes-
telmän mukaisesti läpimitta metreinä ja virtausnopeus kuutiometreinä sekunnissa. Seu-
raavissa laskuissa on käytetty kaava 4: ää.

Virtausnopeus 1mm letkussa:

$$V = \frac{4 \times 0,0000145}{\pi \times (0,001)^2} = 0,306 \text{ m/s}$$

Virtausnopeus 1,55mm letkussa:

$$V = \frac{4 \times 0,0000145}{\pi \times (0,00155)^2} = 0,128 \text{ m/s}$$

Virtausnopeus kasvaa pienempään letkuun mentäessä noin 239%.

5 TYÖN SUORITUS

Työn suoritus koostui suunnittelusta, testeistä ja raportoinneista. Kaikki vaiheet suunniteltiin yhdessä ohjaajan ja muiden työpaikan asiantuntijoiden kanssa. Raportoinnit suoritettiin jokaisen testin jälkeen, jotta kaikilla osallistuneilla oli käsitys testien etenemisestä.

5.1 Alkuvalmistelut

Vasta-aineliuoksen annosteluun käytettävään pumpputorniin suoritettiin letkujen vaihto pumppujen imupuolelle. Uudessa pumpputornissa annostustapaa muutetaan siten, pumppujen imupuolella on käytössä halkaisijaltaan isompaa letkua kuin annostelupuolella. Tällä uudella annostelutavalla haluttiin testata, että onko se parempi kuin jo käytössä oleva tapa. Annostelupuolella käytössä oleva letkumateriaali oli pehmeämpää letkumateriaalia. Kyseinen letku on läpinäkyvää, taipuisaa, jota on helppo käsitellä ja taittaa. Uusi letkumateriaali on puolestaan kovaa, läpikuultavaa ja jäykkää materiaalia. Letkua ei pysty taittamaan ilman letkun vahingoittumista ja sen käsitteleminen on vaikeampaa jäykän rakenteen takia. Uusi letku asetettiin paikoilleen pumppujen imupuolelle ja pumppujen toimivuutta testattiin ennen lisätestejä. Pumpuista ajettiin läpi vettä, jotta pystyttiin näkemään, olivatko kaikki letkujen kiinnitykset kunnossa ja että kaikki pumput annostelivat hyvin. Kun huomattiin, että kaikki pumput annostelivat hyvin, pumpputorni voitiin ottaa testiajoihin.

Ennen testien suoritusta tulostettiin jokaiselle testille oma työohje. Työohjeen perusteella valmistettiin kullekin viikolle suunniteltu vasta-aineliuos. Testien suorittaminen piti myös sovittaa linjan tuotantoon siten, että testissä käytettävällä linjalla ei ollut tuotantoa kyseisenä päivänä. Testeistä sovittiin erikseen ohjaajien, linjavastaavan ja linjan liuosvalmistajien kanssa.

5.2 Annostelunopeuden optimointi ja pumppujen toiminnantarkistus

Parhaan annostelunopeuden löytämisellä haluttiin saavuttaa mahdollisimman tasainen liuospinta jokaisessa kuopassa kuoppalevyllä. Annostelun aikana aiheutuvat roiskeet ja liuospintojen epätasaisuudet saattavat aiheuttaa levyn hylkäyksen ultraäänilukijassa,

vaikka levy olisi muuten kunnossa. Uusien letkujen ja optimoitujen annostelunopeuksien avulla haluttiin saada annostelun aikana aiheutuvat hukat minimaalisiksi.

Levyvalmistuksen vasta-aineliuoksen annosteluvaiheessa on käytössä useampi pumpputorni, joista jokaista voidaan käyttää annostelun suorittamiseen. Kyseisillä pumpputorneilla ja letkuilla on todettu hyväksi annostelunopeudeksi nopeus 290 rpm, mutta koska testeissä käytössä olevassa pumpputornissa on käytössä eri letkumateriaalia, haluttiin varmistua siitä, mikä on paras annostelunopeus kyseisillä letkuilla. Testiajoissa testattiin vasta-aine liuoksen annostelua eri kierrosnopeuksilla ja eri liuostilavuuksilla. Käytetyt kierrosnopeudet ja tilavuudet on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Annostelunopeudet ja tilavuudet.

Kierrosnopeus (RPM)	Annostelutilavuus (µl)	Kierrosnopeus (RPM)	Annostelutilavuus (µl)
350	100	350	200
300	100	300	200
290	100	290	200
250	100	250	200
200	100	200	200

Eri nopeuksilla oli tarkoitus tarkastella kuoppiin syntyvien ilmakuplien ja roiskeiden määrää. Neljän muun nopeuden lisäksi annostelua haluttiin testata tuotannossa käytössä olevalla nopeudella 290 rpm. Ultraäänilukijalla haluttiin varmistua annostelun tarkkuudesta.

Ensimmäiseen testiajoon valittiin Anti-hTSH -liuos. Työlle tulostettiin sen mukaiset työohjeet ja liuos valmistettiin niiden mukaan, paitsi vasta-ainetta ei lisätty liuokseen. Vaikka vasta-ainetta ei lisätty, oli se silti mahdollisimman lähellä tuotannossa käytettävää liuosta. Kyseisessä testissä haluttiin kiinnittää huomiota ilmakuplien määrään, mahdollisiin roiskeisiin ja mahdollisten ultraäänihälytysten määrään. Toisessa testiajossa käytettiin Anti-mouse IgG -liuosta. Kyseinen liuos valittiin siksi, että tuotannon aikana tällä liuoksella pinnoitettuja kuoppalevyjen on huomattu aiheuttavan paljon ultraäänihälytyksiä. Testien aloitus ja lopetustyöt tehtiin linjan ohjeistuksen mukaan. (14)

5.3 Letkujen upotustestaus

Uuden letkumateriaalin kestävyyttä pesussa käytettäville kemikaaleille testataan upottamalla pala letkusta jokaiseen pesussa käytettävään liuokseen. Pesussa käytettäviä liuoksia ovat 4% RBS-liuos, 2% rikkihappo ja 70% etanoli. RBS on pesuaine, joka on tarkoitettu käytettäväksi instrumenttien ja lääketeollisuudessa käytettävien materiaalien puhdistamiseen. Pesuaine poistaa tehokkaasti esimerkiksi proteiinit, biofilmit sekä rasva- ja verijäännökset (15). Vastaava upotustestaus on tehty kyseiselle letkumateriaalille aikaisemmin, mutta uudella kokeella halutaan todentaa aiemmat tulokset. Jokaiseen liuokseen upotetaan pala molempia pehmeämpää ja kovempaa letkua niille varattuihin astioihin. Letkua tarkastellaan 1h upotuksen, 24h upotuksen ja 72h upotuksen jälkeen. Letkusta tarkastellaan värin muutoksia, taipuisuutta ja mahdollista materiaalin irtoamista.

5.4 Kvalifiointi

Kvalifiointi suoritettiin erillisen kvalifiointi suunnitelman mukaan. Kvalifiointisuunnitelma (K-3310s) oli aiemmin hyväksytty toteutettavaksi myöhempänä ajankohtana, joten kvalifioinnin suorituksessa noudatettiin suunnitelman mukaisia ohjeita. Pumpputornin kvalifiointi uusilla letkuilla suoritettiin simuloimalla mahdollisimman oikeaa tuotantotilannetta. Annosteltavien levyjen määrä oli 5000, joka vastasi suurinta eräkokoja, jota valmistetaan käytetyllä annostelulinjalla. Kvalifioinnin tarkoituksena on osoittaa, että pumpputornilla voidaan annostella sama määrä liuosta jatkuvakäyttöisessä tilanteessa. Pumpputornin toiminta varmistettiin ottamalla irtokuppipunnituksia tietyissä aikapisteissä. Punnitukset suoritettiin seuraavan kuvan 2 mukaisesti.

Levynro	Aika (h ja min)	Aika (min)	Testataan			Erillislevy
			Sarake 1-4	Sarake 5-8	Sarake 9-12	
1	0.1	0.1	x	x	x	
200	20 min	20			x	
500	50 min	50		x		
1000	1 h 40 min	100	x			
1200	2 h 00 min	120			x	
1500	2 h 30 min	150		x		
2000	3 h 20 min	200	x			
2200	3 h 40 min	220			x	

2500	4 h 10 min	250		x		
3000	5 h 00 min	300	x			
3200	5 h 20 min	320			x	
3500	5 h 50 min	350		x		
4000	6 h 40 min	400	x			
4200	7 h 00 min	420			x	
4500	7 h 30 min	450		x		
4700	7 h 50 min	470	x			
5000	8 h 20 min	500	x	x	x	x

Kuva 3: Punnituskartta

Kvalifiointi suunnitelman mukaan tilavuuksien tuli olla 200 μ l / kuoppa. Rajat oli asetettu siten, että tulokset saivat poiketa $\pm 10\mu$ l tavoitellusta 200 μ l:sta. Kvalifioinnin hyväksymisen kannalta rajojen ylittäviä tuloksia sai olla yhteensä 3 koko testin aikana. Punnittujen kuoppien keskihajonta tulee olla $\leq 1,5\%$. (16)

6 TULOKSET

Tuloksissa on tarkasteltu annostelunopeuksien testauksien, upotuskokeen ja kvalifioinnin tuloksia. Tuloksien tarkastelussa on pyritty kiinnittämään huomiota erityisesti laitteen toimintaan uudella annostelutavalla ja uusilla letkuilla.

6.1 Annostelunopeuden optimointi

Ensimmäisessä testissä annostelunopeutta testattiin taulukossa 1 esitetyillä kierrosnopeuksilla ja tilavuuksilla. Annostelun alussa kuitenkin huomattiin, että kaikki pumput eivät annostele liuosta oikein, vaan kuoppiin tuli annostelussa vain vähäinen määrä sääde-tyistä arvoista. Suurin osa pumpuista kuitenkin annosteli hyvin, joten testi tehtiin loppuun ja annostelun tarkkuutta tarkasteltiin niistä kuopista, joissa liuosta oli oikea määrä. Kierrosnopeuksissa oli havaittavissa selkeitä eroja annostelun laadussa. Suuremmilla kierrosnopeuksilla kuoppiin syntyi isoja ilmakuplia ja roiskeita ja mitä alemmas kierrosnopeuksia laskettiin, sitä vähemmän kuplia ja roiskeita oli.

Testin jälkeen viallisia pumppuja lähdettiin huoltamaan ja syytä epätasaiseen annosteluun pyrittiin selvittämään. Epäilty vian syy korjattiin ja vialliset pumput kalibroitiin virallisen kalibrintihenkilön toimesta.

Seuraavassa testissä käytettiin eri annosteluliuosta ja eri annostelutilavuutta. Testissä haluttiin varmistua aiempien testien tuloksista ja varmistaa pumppujen toimivuus vikojen korjausten jälkeen. Testin alussa kuitenkin huomattiin, että osa pumpuista ei edelleenkään annostellut haluttua tilavuutta, vaan ensimmäisen testin ongelmat toistuivat. Tässä testissä osa viallisista pumpuista ei ollut samoja kuin ensimmäisessä testissä. Vian syyksi epäiltiin liian suurta painetta, mikä syntyi pumppuihin annostelun aikana, koska annostelupuolen letkut olivat halkaisijaltaan pienempiä. Ohjaajien ja muun henkilökunnan kanssa päätettiin tilata samaa letkua, mutta halkaisijaltaan suurempana.

Letkun saavuttua voitiin aloittaa suunnittelemaan seuraavaa testiä. Koska kaksi aiempaa testiä eivät olleet onnistuneita, aiemmat testit toistettiin uudella letkulla. Uusi letku toimi testissä hyvin ja aiemmin olleita ongelmia ei ollut havaittavissa. Annostelun jälki oli tasaista, eikä roiskeita ollut havaittavissa lainkaan. Ilmakuplien määrä ja koko pienenevät

annostelunopeuden laskiessa. Alimmilla testatuilla annostelunopeuksilla ilmakuplia ei ollut lainkaan havaittavissa.

Testi toistettiin toisella liuoksella, joka oli nykyisin tuotannossa käytössä olevilla pumpputorneilla ajoittain ongelmallinen. Kyseisen testin aikana haluttiin edelleen kokeilla erilaisia annostelunopeuksia, mutta myös seurata hälytyksen aiheuttaneiden levyjen määrää. Myöhemmin määrää verrattiin tuotannossa aiemmin olleiden saman nimikkeen hälyttäneiden levyjen määrään. Testien perusteella pystyttiin määrittämään optimaalinen annostelunopeus, jolla hälytyksen aiheuttaneiden levyjen määrä on alhainen ja linjan nopeus kuitenkin riittävän suuri. Testeissä käytetyt annostelutilavuudet olivat 100 ja 200 µl. Punnittujen levyjen cv% oli 0,8 ja 1,0 välillä kaikissa testeissä.

6.2 Letkujen upotustestaus

Letkujen ominaisuuksien mahdollisia muutoksia tarkasteltiin 1, 24 ja 72 tunnin kuluttua upotuksesta. Upotusliuoksina oli 4% RBS, 2% rikkihappo ja 70% etanoli. Jokaisen aiemmin päätetyn ajan jälkeen letkuja tarkasteltiin silmämääräisesti. Letkujen taipuisuudessa, värissä tai venymisessä ei ollut havaittavia muutoksia edes pisimmän upotusajan jälkeen, joten voidaan olettaa, että letkut kestävät käytössä olevia pesuliukuksia myös tuotannon aikana.

6.3 Kvalifiointi

Kvalifiointia suoritettiin kvalifiointisuunnitelman K-3310s mukaisesti. Testi suoritettiin OYS1 annostelulinjalla. OYS1 valmistajan käyttämä lyhenne annostelulinjasta. Pumpputornille suoritettiin ohjeiden mukainen alkupesä ja alkuvalmistelu. Annostelutilavuuksia aloitettiin tarkistamaan taulukon 3 mukaisesti. Ensimmäisestä levystä punnittiin kaikki kuopat, jonka jälkeen testi voitiin aloittaa. Näytteiden oton välissä liuosta ajettiin jäteastiaan ja punnitukset otettiin tietyissä aikapisteissä. Noin 1000 annostelun jälkeen otetussa punnituslevyissä havaittiin, että yksi pumppu annosteli huomattavasti enemmän liuosta kuin edellisessä punnituksessa. Taulukossa 3 voi nähdä, että yhden pumpun annostelu on muuttunut merkittävästi.

Taulukko 3: Sarakkeiden 1-4 annostelutulokset

1.1	1.2	1.3	1.4	1000.1	1000.2	1000.3	1000.4
202.0	201.8	201.7	202.8	200.5	201.3	201.8	201.2
198.9	199.2	199.8	198.5	197.6	196.4	197.4	196.8
206.0	205.8	206.0	204.9	215.1	215.5	215.5	215.2
196.8	196.7	196.9	197.5	197.0	197.4	197.3	198.1
198.2	197.6	198.7	196.9	198.6	199.8	198.5	198.8
196.8	197.2	196.0	198.3	199.2	198.4	198.0	198.0
199.9	199.7	199.8	199.6	201.1	201.2	201.2	201.3
200.6	200.6	200.5	200.1	200.4	200.4	200.0	200.0

Testiä jatkettiin ja 1200 annostelun jälkeen otetussa levyssä huomattiin poikkeavia tuloksia myös kahden muun pumpun annostelussa.

Taulukko 4: sarakkeiden 9-12 annostelutulokset

200.9	200.1	200.11	200.12	1200.9	1200.10	1200.11	1200.12
199.0	198.5	198.5	199.5	209.4	209.3	209.4	208.8
198.4	198.4	198.4	198.1	201.2	200.1	201.0	200.3
202.2	203.8	202.3	202.9	205.1	204.2	204.7	204.1
202.6	202.0	201.4	201.9	203.7	203.7	203.8	202.9
197.6	197.1	196.9	196.5	199.6	199.6	199.7	199.0
199.0	199.3	198.2	198.9	197.3	198.5	197.7	197.2
197.8	197.7	198.1	195.8	211.2	210.5	209.4	209.5
199.7	199.3	199.9	199.6	203.4	203.5	203.3	202.8

Tässä vaiheessa poikkeavia kuoppia oli jo huomattavasti enemmän kuin 3. Ongelmaa pyrittiin selvittämään, mutta sitä ei saatu ratkaistua testin aikana. Testiä päätettiin jatkaa vielä 1000 annostelun verran ja ottaa sen jälkeen punnituslevy. Tällä punnituksella haluttiin nähdä, että pysykö ongelma edelleen eikä se ole hetkellinen vika. Punnituksessa huomattiin, että useamman pumpun annostelema liuostilavuus oli muuttunut huomattavasti.

Taulukko 5: Sarakkeiden 9-12 annostelutulokset

2200.9	2200.10	2200.11	2200.12
216.3	216.2	216.8	216.4
205.5	203.2	203.4	202.8

208.6	207.4	207.8	208.1
210.9	209.3	208.9	207.4
200	200.4	199.6	198.1
200.1	199.8	199.3	199.5
205.4	205.8	205.5	204.9
205.5	205.4	205.3	205.8

Annostelu ei noussut kaikissa pumpuissa, mutta osassa annostelutilavuus ylitti sallitut rajat. Tilavuuden muutos kaikissa pumpuissa oli annostelutilavuuden nousu. Puissa ei havaittu annostelutilavuuden laskua. Kvalifiointia ei tästä syystä voitu saattaa loppuun.

7 PÄÄTELMÄT

Työn tavoitteena oli saada pumpputorni kvalifioitua uudella letkumateriaalilla ja annostelutavalla, jotta niitä voitaisiin käyttää myös tuotannollisesti. Letkuja aloitettiin testaamaan kierrosnopeuksien vaikutusta annosteluun tarkkaillen, jotta pystyttiin näkemään optimaalinen annostelu nopeus. Tarkoituksena oli suorittaa kvalifiointi, kun letkujen toiminnasta saatiin varmuus. Letkujen todettiin soveltuvan annosteluun hyvin ja annostelu tarkkuus ja jälki (roiskeettomuus, ilmakuplattomuus, nestepintojen tasaisuus ja määrä) olivat alustavissa testeissä hyviä. Kvalifioinnin aikana annostelun tarkkuus ei ollut halutulla tasolla.

Kvalifioinnin epäonnistuminen oli yllättävää, koska alustavien testien perusteella uusilla letkumateriaaleilla annostelun jälki kuopissa oli parempaa kuin aikaisemmin. Aikaisemmissa testeissä pienemmillä erillä annosteltaessa punnitustuloksissa ei ollut ongelmia ja pumpputornin pumput oli kaikki kalibroitu ennen kvalifioinnin aloitusta. Kvalifiointi testin perusteella pumpputorni uusilla letkuilla ei pysty tarkkaan annosteluun suurissa erissä jatkuvatoimisilla annosteluilla. On kuitenkin epäselvää, johtuiko annostelun muutos letkuista vai jostain muusta.

Uusi letkumateriaali on vanhaan verrattuna huomattavasti kovempaa, eikä pumppuja pysty ilmaamaan taittamalla letkua. Ilmaus on tärkeä osa prosessia, koska jos ilmaa jää pumppuun, annostelutilavuus voi muuttua. Ilmaus pystytään kuitenkin tekemään taittamalla liuosastian ja annostelulaipan välinen pehmeämpi letku, jolloin kaikki pumput pystytään ilmaamaan samanaikaisesti. Uuden annostelutavan, jossa imupuolella letku on paksumpaa kuin annostelupuolella, vähentää ilmakuplien määrää, joten ilmaus ei ole aina välttämätöntä. Teoria liuosten virtaustekniikasta tukee havaintoja, että virtausnopeus kasvaa, kun letkun halkaisija pienenee.

Ennen uuden letkumateriaalin ja annostelutavan käyttöönottoa tuotannossa, vaati se vielä lisäselvitystä ja testejä pumpputornin toimivuudesta. Syy annostelutilavuuden muutokseen täytyy selvittää ennen kuin testejä voidaan jatkaa. Syy annostelutilavuuden muutokseen voi olla pumpputornin pitkä seisotus ja pesuaineen kuivuminen pumppuihin. Kovempi letkumateriaali myös vaikeuttaa pumppujen ilmautuvuutta.

8 LÄHTEET

1. Solutions for newborn screening [Internet]. [cited 23.02.2018]. Available from: https://newbornscreening.perkinelmer.com/?qclid=EA1aIQob-ChMlvtvNuam82QIVhOcbCh3NVQ-ZEAYASAAEqLdHvD_BwE7.
2. DELFIA Immunoassays [Internet]. [cited 13.4.2018]. Available from: <http://www.perkinelmer.com/fi/lab-products-and-services/application-support-knowledgebase/delfia/delfia-immunoassays.html>.
3. DELFIA Time-resolved Fluorescence Assays [Internet]. [cited 13.4.2018]. Available from: <http://www.perkinelmer.co.uk/lab-products-and-services/application-support-knowledgebase/delfia/delfia-trf-assays.html#DELFIAtime-resolvedfluorescenceassays-Assayprinciple>.
4. MAKE THE CHANGE FOR BETTER NEONATAL SCREENING [Internet].; 2015 [cited 13.4.2018]. Available from: https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/BRO_AutoDELFIAPlate%20processor_lowres_22.6.2015_1599-9800.pdf.
5. Koval Ludvik, Vanus Jan, Bilik Petr. Distance Measuring by Ultrasonic Sensor. Science Direct. 2016;49(25):153-8.
6. Siintoharju T, Fagerström A. Kvalifiointimenettely. 2016.
7. Laki
terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (24.6., 2010).
8. EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVI (27.10., 1998).
9. Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes (2012).
10. BS OHSAS 18001 - Occupational Health and Safety Management (OHS) [Internet]. [cited 16.4.2018]. Available from: <https://www.bsigroup.com/en-GB/ohsas-18001-occupational-health-and-safety/>.
11. Peltonen L, Kiiskinen M. Loppulaadunvalvonta. 2013.
12. Mustonen Seppo, Kuusela Jaakko, Kuuskoski Mauri. Yleinen vesitekniikka. Helsinki: Suomen Rakennusinsinöörien Liitto r.y.; 1982.
13. Inkinen Pentti TJ. Momentti 1, Insinöörifysiikka. 2012th ed. Keuruu: Otava; 1999.
14. Tahtinen H, Kuvaja A. Hyväksymisrajojen ulkopuolella olevien (Out of specification, OOS) tulosten käsittely. 2017.

15. RBS M 410 [Internet]. [cited 25.06.2018]. Available from: http://www.rbs-cp.be/en/products.html?rbs_id=37.

16. Laitteen kvalifointisuunnitelma. 2016.