

Opinnäytetyö (AMK)

Prosessi- ja materiaalitekniikka

2018

Mervi Salminen

LÄÄKINNÄLLISEN LAITTEEN APPLIKAATTORIN KOMPONENTTIEN MATERIAALISPESIFIKAATIOT

OPINNÄYTETYÖ (AMK) | TIIVISTELMÄ

TURUN AMMATTIKORKEAKOULU

Prosessi- ja materiaalitekniikka

2018 | 54,4

Johan Sangder (Production Manager, Bonalive Biomaterials Ltd), Mika Jokinen (Turku AMK)

Mervi Salminen

LÄÄKINNÄLLISEN LAITTEEN APPLIKAATTORIN KOMPONENTTIEN MATERIAALISPESIFIKAATIOT

Opinnäytetyön toimeksiantajana toimi, Turussa vuonna 2009 perustettu Bonalive Biomaterials Ltd. Bonaliven tuotteet (Bonalive® granules, Bonalive® putty ja Bonalive® putty MIS) ovat bioaktiivisesta lasista valmistettuja lääkinnällisiä laitteita luun regenerointiin. Bioaktiivisella lasilla S53P4 on tutkitusti todistettu olevan bakteereita inhiboiva vaikutus, minkä vuoksi Bonalive-tuotteet ovat maailmanlaajuisesti erittäin käytettyjä luun uusiutumista vaativissa leikkauksissa. In vitro-tutkimuksissa on osoitettu Bonalive® granuloiden inhiboiva vaikutus yli 50 bakteerilajiin, jolloin paikallisten antibioottien tarve leikkausten yhteydessä vähenee.

Opinnäytetyön toimeksianto koski applikaattorien komponenttien materiaalspesifikaatioiden päivittämistä. Tavoitteena oli materiaalspesifikaatioiden järkevöittäminen sisääntulotarkastusten osalta. Aineistoa tutkittiin komponenttien sisääntulotarkastuksiin ohjeistavien materiaalspesifikaatioiden, voimassa olevien viranomaisvaatimusten sekä standardien osalta. Komponenttikohtaisesti arvioitiin sisääntulotarkastuksien menetelmiä niiden tarkoituksenmukaisuuteen perustuen. Lisäksi huomioitiin muutosehdotusten aiheuttamat riskit niin potilaaseen kuin käyttäjään nähden. Kaikesta arkistoidusta materiaalista suoritettiin mittausdatan koonti komponenttikohtaisesti, jolloin saatiin luotua komponenttikohtainen laadunvalvontakortti.

Tutkimuksen aikana päivitettiin komponenttien sisääntulotarkastuksiin uudet viranomaisvaatimusten sekä standardien mukaiset menetelmät. Lisäksi laadunvalvontaan liittyen tuotettiin yritykselle automatisoitu Excel -ohjelmisto mittausdatan luotettavaan laadulliseen analysointiin ja seurantaan.

ASIASANAT:

materiaalspesifikaatio, bioaktiivinen lasi, lääkinnällinen laite, viranomaisvaatimukset

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Chemical and Materials Engineering

2018 | 54,4

Mervi Salminen

MATERIAL SPECIFICATIONS FOR MEDICAL DEVICE APPLICATOR COMPONENTS

This Bachelor's Thesis was commissioned by Bonalive Biomaterials Ltd, founded in Turku in 2009. Bonalive products, such as Bonalive® granules, Bonalive® putty and Bonalive® putty MIS, are bioactive glass medical devices for bone regeneration. Bioactive glass S53P4 has been studied for its inhibitory effect on bacteria, and Bonalive products are globally used in surgery requiring bone regeneration. In in vitro studies with Bonalive® granules, their inhibitory effect has been shown to be effective against more than 50 species of bacteria, thus diminishing the need for local antibiotics in surgery.

The thesis set out to update the material specifications of the applicator components. The aim was to rationalize the material specifications for the inspection of incoming materials. During the thesis the data was evaluated in order to clarify the instructions for the incoming inspection tests of component material specifications and current regulatory requirements and standards. The measurement data was compiled from archived material in order to create a component quality control card based on individual component data. The appropriateness of incoming inspection methods was evaluated for every component individually. The risks caused by the proposed changes were evaluated per component, relative to both the patient and the user.

During the research new methods that meet the relevant regulatory requirements and applicable standards were introduced for the incoming inspection of the components. In addition, a reliable quality analysis and monitoring tool for measurement data was developed and introduced to the company in the form of a set of automated Excel software.

KEYWORDS:

materials specification, bioactive glass, medical device, regulatory requirements

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET JA SANASTO	8
1 JOHDANTO	9
2 BONALIVE BIOMATERIALS OY	10
3 BIOMATERIAALIT JA LÄÄKINNÄLLISET LAITTEET	11
3.1 Biomateriaalien tutkimus	12
3.2 Bioaktiivisen lasin valmistusmenetelmät	13
3.3 S53P4	13
4 BONALIVE® -TUOTTEET	16
4.1 Bonalive® granules	16
4.2 Bonalive® putty	17
4.3 Bonalive® putty MIS	18
5 APPLIKAATTORI	19
6 VIRANOMAISVAATIMUKSET JA STANDARDIT	21
6.1 Terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen vaatimustenmukaisuuden arviointi	21
6.1.1 Lääkinnällisten laitteiden luokitus	22
6.2 Standardi ISO 9001:2015	23
6.2.1 Vastuut	24
6.2.2 Riskien huomioiminen	25
6.2.3 Dokumentointi	25
6.2.4 Vaatimusten määrittäminen	26
6.2.5 Ulkoisesti tuotettujen tuotteiden vaatimustenmukaisuus	26
6.2.6 Jäljitettävyys	26
6.2.7 Tuotteiden ja palveluiden vaatimuksenmukaisuus	26
6.2.8 Sisäinen auditointi	27
6.2.9 Poikkeamat ja korjaukset	27
6.2.10 Jatkuva parantaminen	27
6.3 Standardi ISO 13485:2016	28
6.4 Standardi SFS 4787	28
6.5 Standardi SFS 4015	30

6.6 Standardi ISO 14971:2012	31
6.6.1 Riskiprosessi	31
6.7 Standardi ISO 2859-1:1999	32
6.7.1 Näytteenottosuunnitelma	32
6.7.2 Otokoko	33
6.7.3 Hyväksytty laatutaso	34
6.8 Standardi ISO 2768	34
7 LAADUNVALVONTA	36
7.1 Prosessin tilastollinen valvonta, SPL, Statistical Process control	36
7.2 Tulosten analysoinnin automatisointi	37
7.2.1 Laadunvalvontakortti	37
7.2.2 Spesifikaatorajat / toleranssi	39
7.3 Mittausepävarmuus	39
7.3.1 Grubbs-testi	40
7.4 Validointi uudelle menetelmälle	41
7.4.1 Uuden ohjelmiston vaatimukset validoinnissa	41
7.5 Jatkuva parantaminen	41
8 MATERIAALISPESIFIKAATIOIDEN PÄIVITTÄMINEN	42
8.1 Menetelmät	43
8.2 Riskiarviointi	44
8.3 Analyysimenetelmien päivittäminen	45
9 TULOKSET JA PÄÄTELMÄT	49
10 LOPUKSI	51
11 LÄHDELUETTELO	52

LIITTEET

Liite 1. Laadunvalvonta, mittausdatan kerääminen ja analysointi.

Liite 2. Hyväksymisrajat. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Liite 3. Luottamukselliset tiedot ja taulukot listattuna

KAAVAT

Kaava 1. Ympyrälieriön tilavuus. (Tammertekniikka, 2015)	19
Kaava 2. C_{pk} -indeksi.	36
Kaava 3. Valvontarajat.	39
Kaava 4. Grubbs-testi, G-arvo.	40

KUVAT

Kuva 1. Hydroksiapatiitin muodostuminen. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	14
Kuva 2. Luun muodostuminen. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	15
Kuva 3. Luun muodostuminen Bonalive-granuloiden avulla. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	15
Kuva 4. Bonalive® granules. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	16
Kuva 5. Na_2O :n hydrolyysireaktio.	17
Kuva 6. Osmoottinen paine ja pH. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	17
Kuva 7. Bioaktiivisen lasin S53P4 inhihoiva vaikutus. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	17
Kuva 8. Bonalive® putty. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	18
Kuva 9. Bonalive® putty MIS. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	18
Kuva 10. Applikaattori. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	19
Kuva 11. Mittausepävarmuuden arviointi.	40
Kuva 12. Mittauskerta 1, hyväksymisrajojen huomioiminen.	46
Kuva 13. Mittauskerta 2, hyväksymisrajojen huomioiminen.	46
Kuva 14. Ohjatut toiminnot.	47
Kuva 15. Esimerkki laadunvalvontakortista.	48

TAULUKOT

Taulukko 1. Lääkinnällisten laitteiden käyttötarkoitus. (Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2011)	12
Taulukko 2. Bonalive applikaattorin komponentit. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	20
Taulukko 3. Kansainväliset hyväksyntämenettelyt / direktiivit. (Eurofins Expert Services Oy, 2018; Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2011)	22
Taulukko 4. Luokitukset. (European Commission DG Health Consumer, 2018)	23
Taulukko 5. Invasiivisuus. (Euroopan neuvosto, 2018)	23
Taulukko 6. Käyttöaika. (Euroopan neuvosto, 2018)	23
Taulukko 7. Riskinhallintatoimenpiteet.	25
Taulukko 8. Spesifikaatiotasot. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS 4787, 1982)	29
Taulukko 9. Standardin mukaiset tarkastustasot. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2859.1:1999, 1999)	33
Taulukko 10. Standardin mukaiset AQL-hyväksymis- / hylkäämisarvot, kaksoisnäytteenottosuunnitelma. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2859.1:1999, 1999)	34

Taulukko 11. Sallitut poikkeamat millimetreinä pituusmitoille. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2768, 1993)	35
Taulukko 12. Sallitut poikkeamat millimetreinä halkaisijoille. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2768, 1993)	35
Taulukko 13. C_{pk} -indeksi. (Salomäki, 2003)	37
Taulukko 14. Laadunvalvontakortin polut. (Salomäki, 2003)	38
Taulukko 15. Mahdollisen riskin vaikutus. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	45
Taulukko 16. Riskin mahdollisuus. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)	45
Taulukko 17. Ruiskun runko, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 18. Ruiskun runko, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 19. Korkki, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 20. Korkki, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 21. Korkin sisäosa, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 22. Korkin sisäosa, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 23. Kädensija 1, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 24. Kädensija 1, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 25. Kädensija 2, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 26. Kädensija 2, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	1
Taulukko 27. Männänvarsi, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 28. Männänvarsi, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 29. Männänvarsi siivekkeillä, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 30. Männänvarsi siivekkeillä, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 31. Mäntä, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 32. Mäntä, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 33. Suutin, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 34. Suutin, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 35. Lapio, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 36. Lapio, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 37. Tarjotin, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2
Taulukko 38. Tarjotin, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.	2

KÄYTETYT LYHENTEET JA SANASTO

Ac/Re	Accepted / Rejected, Hyväksytty / Hylätty
AQL	Accepted Quality Limit / Hyväksyntäraajat
CL	Kontrolli / tavoite arvo
C _{pk}	Suorituskykyindeksi
FDA	Food and Drug Administration, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto
Granules	Rakeet
LSL	Alempi spesifikaatoraja
Putty	Kitti / tahna
USL	Ylempi spesifikaatoraja

1 JOHDANTO

Opinnäytetyön toimeksiantajana oli vuonna 2009 perustettu, Bonalive Biomaterials Ltd. Toimialana yrityksellä on bioaktiivisen lasin S53P4 tuotanto ja siihen perustuen lääkinällisten laitteiden (Bonalive® granules, Bonalive® putty ja Bonalive® putty MIS) valmistus. Bonalive®-tuotteet ovat maailmanlaajuisesti merkittävässä asemassa lääkinällisten laitteiden alalla. Tuotteet ovat turvallisia, biologisesti hajoavia, sekä kudosten kanssa yhteensopivia. Tutkimukset ovat osoittaneet Bonalive® granules tuotteiden vähentävän paikallisten antibioottien tarvetta ja näin ollen edesauttavan luukasvain-, selkäranka- ja traumaleikkauspotilaiden tervehtymistä leikkausten jälkeen.

Laadullisten lääkinällisten laitteiden valmistukseen liittyy useampi säädelty osa-alue, joista tässä opinnäytetyössä perehdytään lääkinällisten laitteiden applikaattorikomponenttien materiaalispesifikaatioihin. Lääkinällisten laitteiden valmistuksessa pitää huomioida komponenttien viranomaisvaatimukset ja voimassa olevat standardit. Laadullinen ja vastuullinen valmistus seuraa tarkasti voimassa olevien vaatimusten mukaisten ehtojen täyttymistä.

Nykyinen käytäntö on, että jokaisesta komponenttierästä otetaan otos sisääntulotarkastuksiin mm. komponenttien mittaamiseksi. Komponenttien mittausdata dokumentoidaan ja analysointi on eräkohtainen. Eräkohtaisten näytteiden määrä pohjautuu standardiin ISO-2859-1:1999 ja komponenttien mittausdatan analysoinnissa otetaan huomioon odotusarvo, ylempi- ja alemispesifikaatoraja sekä C_{pk} -indeksi.

Komponenttisarjojen materiaalispesifikaatioiden mukaiset alkutestaukset sisältävät osin mittauksiin liittyviä epävarmuustekijöitä ja lisäksi ne tuottavat valtavasti mittausdataa. Tarkoituksena on päivittää materiaalispesifikaatioiden menetelmät tarkoituksen ja vaatimusten mukaisiksi, sekä automatisoida mittausdatan analysointia. Tutkimuksen tavoite on tuottaa yritykselle laadullinen käytäntö komponenttien luotettavaan mittausdatan tuottamiseen, sekä käytäntö laadullisesti luotettavaan mittausdatan analysointiin. Mittausdatan analysoinnin automatisointi toteutetaan Excel -tilastolaskentaohjelmistolla.

2 BONALIVE BIOMATERIALS OY

Nykyinen Bonalive Biomaterials Oy aloitti toimintansa vuonna 2009. Yrityksen päätoimipiste sijaitsee Turussa, jossa tuotteet valmistetaan. Lisäksi yrityksellä on toimitila Helsingissä ja tytäryhtiö Saksassa. Suomessa yritys työllistää yli 30 henkilöä tutkimus ja tuotekehityspuolella, tuotannossa, laadunvalvonnassa, markkinoinnissa sekä myynnissä. Tämän lisäksi maailmalla työllistyy välillisesti ihmisiä jakelussa. Yrityksellä on sertifikaatti ISO 13485:2016, sekä CE-merkinnät tuotteille Bonalive® granules, Bonalive® putty ja Bonalive® putty MIS. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

3 BIOMATERIAALIT JA LÄÄKINNÄLLISET LAITTEET

Biomateriaalit voivat olla synteettisiä tai luontoperäisiä tuotteita, jotka ovat vuorovaikutuksessa kudoksen, veren ja kudoksenesteiden kanssa, elävän organismin toimintaa häiritsemättä. Synteettisiin biomateriaaleihin luokitellaan metallit, keraamiset aineet, polymeerit ja komposiitit, sekä luontoperäisiin mm. ihmisestä tai eläimestä lähtöisin olevat kuten luu, rusto, sidekudos, keuhkot sekä iho. (Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2011)

Biomateriaalien käyttökohteen ja käyttötarkoituksen mukaan ne ovat joko stabiileja tai hajoavia. Hammashoidossa ja ortopediassa käytettävien implanttien on tarkoitus säilyä muuttumattomina mahdollisimman pitkään, joten niiden kohdalla on haettu stabiilisuutta. Biohajoavia materiaaleja käytetään, kun halutaan tuotteen luovuttavan esimerkiksi lääkeainetta hallitusti tietyn ajan kuluessa. (Seppälä ;Vallittu ;Närhi;Aho;& Yli-Urpo, 2004)

Biomateriaalit mahdollistavat useita vaihtoehtoja hoidollisiin toimenpiteisiin tapaturmien ja sairauksien hoidossa. Biomateriaaleista on kehitetty mm. silmäkuoppien, nenän väliseinämän ja kallon implantteja. Biomateriaaleilla on pystytty korvaamaan erilaisten operaatioiden täyttömateriaalit, kuten luu, rusto, rasva, lihaskudos ja veri. Biomateriaaleja käytetään myös kroonisten otsaontelotulehdusten hoitoon otsaontelon täyttöaineena. (Aitasalo & Peltola , 2004)

Lääkinnällisiin laitteisiin kuuluvat instrumentit, laitteistot, välineet, materiaalit, laitteet, tarvikkeet ja ohjelmistot, joita on tarkoitus käyttää ihmisen hoidollisissa toimenpiteissä. (Taulukko 1) Lääkinnällisiä laitteita ovat käytännössä kaikki laastarista, vaativiin leikkaustoimenpitein asennettaviin sydämentahdistimiin. (Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2011)

Taulukko 1. Lääkinnällisten laitteiden käyttötarkoitus. (Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2011)

	Sairaus	Vamma tai vajavuus	Anatomia tai fysiologinen toiminto	Hedelmöitys
Diagnosointi	X	X		
Ehkäisy	X			
Tarkkailu	X	X		
Hoito	X	X		
Lievitys	X	X		
Kompensointi		X		
Tutkiminen			X	
Korvaaminen			X	
Muuntelu			X	
Säätely				X

3.1 Biomateriaalien tutkimus

Bioaktiivisen lasin tutkiminen aloitettiin 1960-luvulla. 1970-luvulla tutkijat L.Hench ym. kiinnittivät huomiota lasin ja kudosten väliseen reaktioon ja siihen, että se oli kudosten kanssa yhteensopiva ja turvallinen. Bioaktiivisen lasin avulla pystyttiin tuottamaan uudisluuta ja estämään paikallista bakteerien kasvua. Luun muodostumiseen vaikuttivat sekä kalsium että fosfori, kun ne vapautuessaan muodostivat yhdessä kalsiumfosfaattikerroksen ("CaP-kerroksen" Kuvassa 1). Kerroksen muodostuminen mahdollisti uudisluun ja solujen välisen yhteyden. Muodostunut kalsiumfosfaattikerros muuntui hydroksiapatiittikerrokseksi, joka muistutti luun mineraalia. (Aitasalo & Peltola , 2004)

Suomessa 1970-luvun lopulla biohajoaviin materiaaleihin perehtyi Pertti Törmälä yhdessä Pentti Rokkasen kanssa. 1980-luvun alussa he keskittyivät kehittämään biomateriaali-implantteja, jotka eivät liukenisi liian nopeasti. Luunmurtumaleikkauksissa käytettävät biohajoavat pinnit otettiin käyttöön 1984. Luunmurtumien hoitoon kehitetyt biohajoavat istukkeet patentoitiin vuonna 1986. (Kovasiipi, 2010; Jokinen, ym., 2008) Samalla 1980-luvulla Turussa Åbo Akademiassa Kaj Karlssonin ja yliopiston hammaslääketieteen

laitoksella Antti Yli-Urpon johdolla kehitettiin bioaktiivista lasia. Ensimmäinen myyntilupa bioaktiiviselle lasituotteelle saatiin vuonna 2004, jolloin Turun yliopiston korva- nenä- ja kurkkutautien klinikan tutkimusryhmän toimesta käytettiin Karlssonin ja Yli-Urpon kehittämää bioaktiivista lasia. Tutkimusryhmän tutkimuksessa tuotettiin tuotteita kasvojen ja kallon alueen kirurgiaan. (Turun yliopisto, 2004)

Turun yliopistollisen keskussairaalaan (TYKS) korvaklinikalla aloitettiin bioaktiivisen lasin S53P4:n (kappaleessa 3.3) tutkimukset vuonna 1991. Tutkimuksissa keskityttiin mm. vaikeisiin pitkäaikaisiin tulehduksiin. Pitkäaikaisiin korvatulehduksiin on todettu S53P4:n lasirakeiden yhdessä fibriiniliiman kanssa olevan hoitokeinona erittäin tehokas. (Aitasalo & Peltola, 2004; Turun yliopisto, 2017) Bioaktiivisen lasin mahdollisuudet luutulehdusten hoidossa on tutkitusti osoitettu toimivaksi osa-alueeksi hoitoa. Bioaktiivisen lasin avulla pystytään vähentämään leikkausten yhteydessä paikallisten antibioottien käyttöä. (Bonalive Biomaterials Ltd., 2017; Trishala & Jacob, 2016)

3.2 Bioaktiivisen lasin valmistusmenetelmät

Bioaktiivista lasia voidaan valmistaa sula- ja sooli-geeli -menetelmillä. Sulamenetelmässä raaka-aineet homogenisoidaan sulattamalla korkeassa lämpötilassa koostumuksesta riippuen esimerkiksi 1350-1500 °C:ssa. Sula lasimassa voidaan valaa muotteihin tai jäähdyttää nopeasti vedessä tai öljyssä. Lasi jauhetaan tai murskataan ja on valmis käyttöön. Sulamenetelmää voidaan käyttää erilaisten koostumusten valmistuksessa. Sooli-geeli-menetelmässä raaka-aineiden sekoittamisella saadaan aikaiseksi hydrolyysi, jolloin muodostuu sooli, kolloidinen suspensio. Polykondensaation jälkeen muodostuu silikaattiverkko ja geelin muodostuessa verkon lujuus ja viskositeetti kasvavat. Tämän jälkeen geeli kuivataan ja stabiloidaan lämpökäsittelyssä, 600-800 °C:ssa. (Netti, 2014)

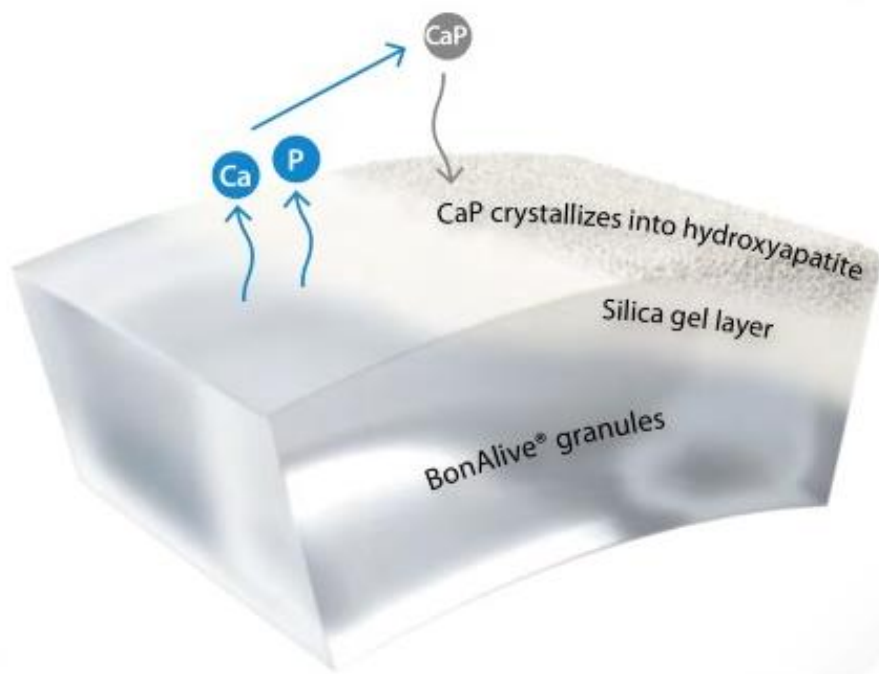
3.3 S53P4

Bioaktiivisen lasin S53P4 toimintaperiaate perustuu lasin koostumukseen ja aktiivisuuden mahdollistaa aineiden SiO_2 , Na_2O , CaO ja P_2O_5 -seos oikeissa mittasuhteissa. Bioaktiivinen lasi muodostaa elimistössä hydroksiapatiittia kehon nesteiden kanssa reagoitessaan ja ionien vapautuessa. (Kuvat 1-3) Muodostuma muistuttaa luun mineraalin rakennetta ja huokoisen rakenteensa ansiosta kehon nesteet pystyvät virtaamaan luunkorvikkeessa. Tämä on erittäin tärkeä ominaisuus luun regeneroinnin kannalta ja yksi

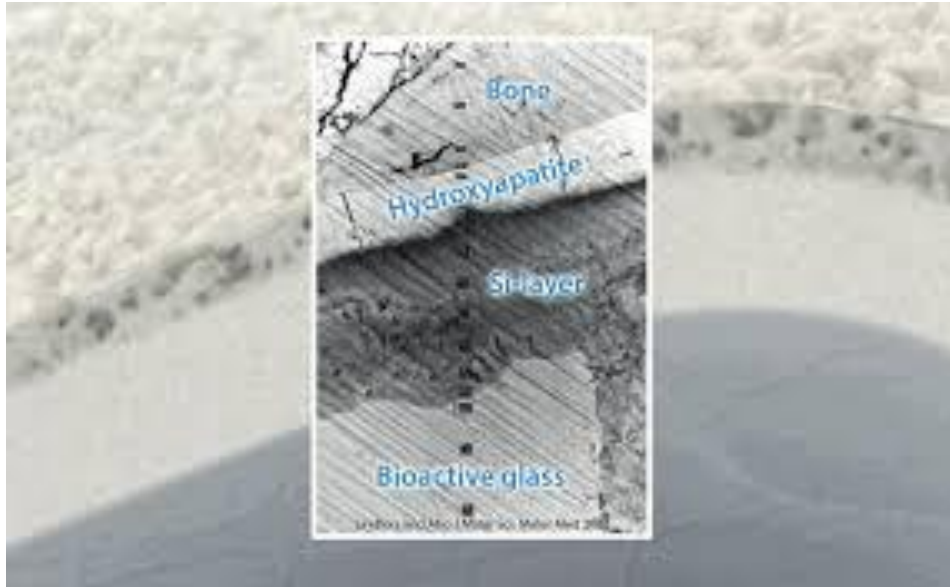
sen mahdollistaja. Bioaktiivisen lasin avulla voidaan määrittää mihin muotoon uudisluku kasvaa, ja samalla bioaktiivinen lasi hajoaa elimistössä, eli sitä ei tarvitse erikseen poistaa uuden luun kasvettua. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

Bioaktiivinen lasi S53P4 on monipuolinen ja sitä käytetään mm. kroonisten otsaontelotulehdusten hoitoon, luunottoalueiden täyttöön kallon alueella, silmäkuopan korjaustoimenpiteissä, nenän väliseinämän leikkauksissa ja poskiluiden sekä poskikaaren korjausleikkauksissa. (Aitasalo & Peltola , 2004)

Formation of natural hydroxyapatite

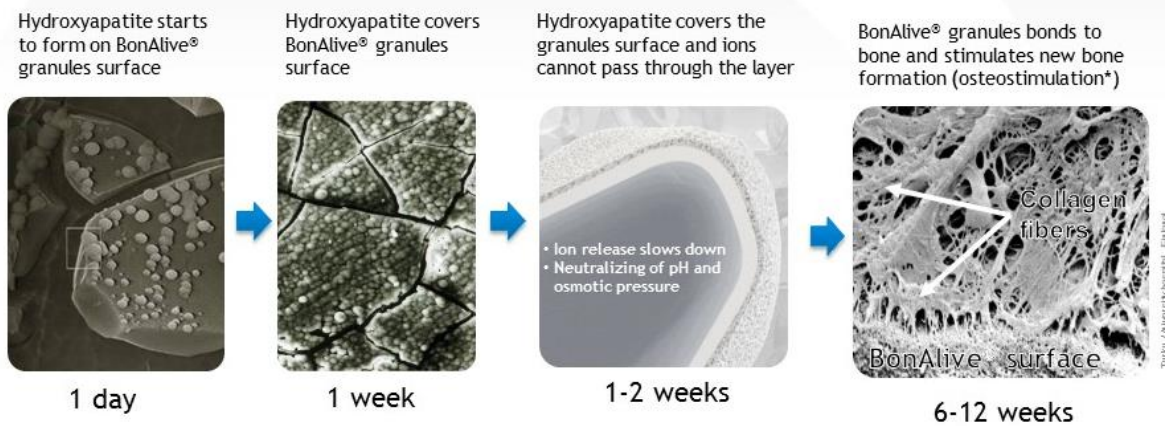


Kuva 1. Hydroksiapatiitin muodostuminen. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)



Kuva 2. Luun muodostuminen. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

Bone formation cascade with BonAlive® granules



Kuva 3. Luun muodostuminen Bonalive-granuloiden avulla. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

4 BONALIVE® -TUOTTEET

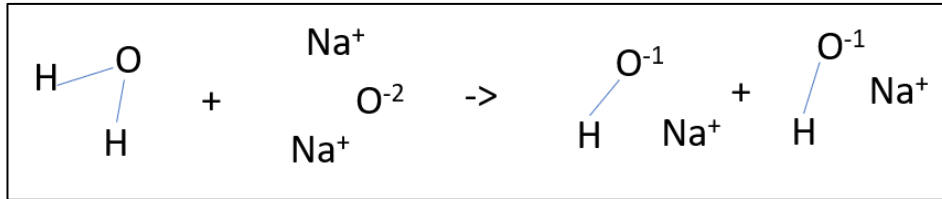
Bonalive-tuotteet ovat bioaktiivisesta lasista valmistettuja lääkinällisiä laitteita luun regenerointiin, Bonalive® granules, Bonalive® putty ja Bonalive® putty MIS. S53P4 bioaktiivisella lasilla on tutkitusti todistettu olevan bakteerikasvua inhiboiva vaikutus, minkä vuoksi Bonalive-tuotteet ovat maailmanlaajuisesti erittäin suosittuja ja käytettyjä luun uusitumista vaativissa leikkauksissa. (Drago, ym., 2015)

4.1 Bonalive® granules

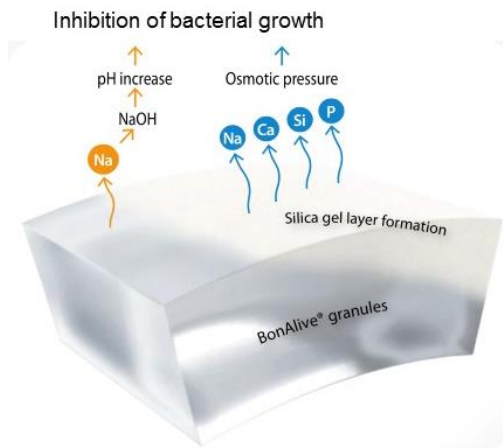
CE-merkitty III-luokan lääkinällinen laite Bonalive® granules (Kuva 4.), regeneroi luun kasvua ja inhiboi samalla bakteerien kasvua leikkausalueella. In vitro tutkimuksissa on osoitettu Bonalive® granules:n inhiboiva vaikutus yli 50 bakteerilajiin, jolloin paikallisten antibioottien tarve leikkausten yhteydessä vähenee (Kuva 6.). Inhibitio perustuu kahteen samanaikaiseen toimintoon ionien vapautuessa. Ensimmäinen on Na_2O :n hydrolysoituminen, jolloin vapautuva happi ottaa vedeltä yhden vedyn muodostaen OH-ionin. OH-ionit nostavat paikallisesti pH:n bakteereille epäsuotuisan korkeaksi. Toiseksi ionit nostavat vapautuessaan suolapitoisuutta, joka vaikuttaa osmoottiseen paineeseen, jonka vuoksi bakteereilla ei ole elinkelpoisia olosuhteita (Kuva 5.). (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018; Drago, ym., 2015)



Kuva 4. Bonalive® granules. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)



Kuva 5. Na₂O:n hydrolyysireaktio.



Kuva 6. Osmoottinen paine ja pH. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)



Kuva 7. Bioaktiivisen lasin S53P4 inhiboiva vaikutus. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

4.2 Bonalive® putty

Bonalive® putty valmistetaan erittäin pienistä granuloista (Kuva 7.). Puttyn valmistukseen käytetään sideaineena polyeteeniglykolia (PEG), sekä glyserolia. Sideaine absorboituu leikkauksen jälkeisinä päivinä ja luun regeneroituminen pääsee vapaasti etene-mään. Erityisominaisuuksina ovat muovailtavuus ja granuloiden hallinnassa pysyminen

leikkauksen aikana. Bonalive® putty ei inhiboi bakteerien kasvua, koska puttyssä olevat granulat eivät pääse välittömästi kosketuksiin kehon nesteiden kanssa, jonka vuoksi vaikutus viivästyy. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)



Kuva 8. Bonalive® putty. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

4.3 Bonalive® putty MIS

Bonalive® putty MIS eli minimally invasive surgery (Kuva 8.). Tuote on pakattu pieniin kohteisiin ja tähystysleikkauksiin suunniteltuihin applikaattoreihin. Tämä mahdollistaa käytön esim. selkäleikkauksissa ja muissa erittäin ahtaasti suoritettavissa operaatioissa. Ruiskuosan pituus mahdollistaa työskentelyn jopa 16 cm:iin asti, ruiskun halkaisijan ollessa kuitenkin vain 8 mm. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)



Kuva 9. Bonalive® putty MIS. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

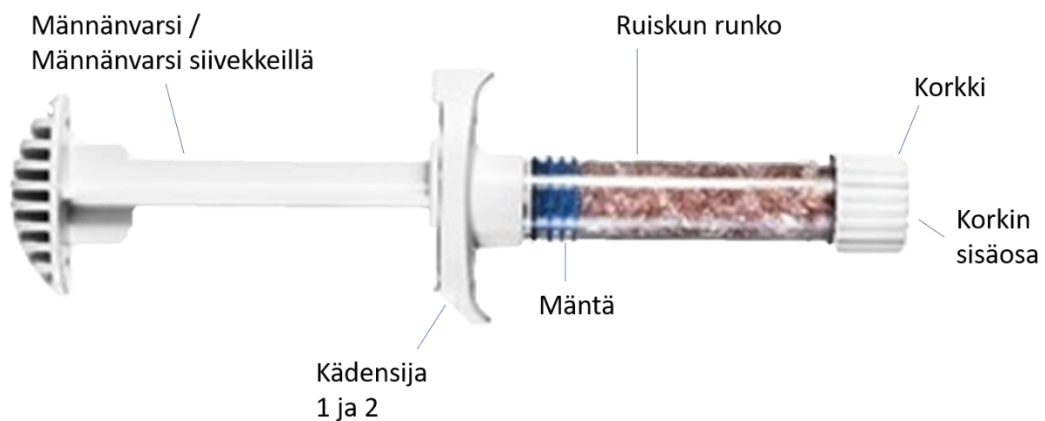
5 APPLIKAATTORI

Applikaattori voi olla mm. asetin, lasta, levitin tai ruisku. Tutkimuksessa applikaattorina on ruisku, joka koostuu useasta komponentista (Kuva 9. Taulukko 2). Komponenttien tulee olla hyvin yhteensopivia, jotta applikaattorin toiminta on tavoitteen mukainen. Applikaattorin runkona toimii sylinteri, ympyrälieriö, jossa mäntä liikkuu. Männän tulee olla tiiviisti sylinterissä, jotta applikaattori toimii ja paineella voidaan männänvarren avulla liikuttaa mäntää ja työntää tuote ulos applikaattorista. Ympyrälieriölle voidaan laskea tilavuus, jolloin tiedetään mahdollinen täyttömäärä erikokoisille applikaattoreille (Kaava 1.).

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot h$$

Kaava 1. Ympyrälieriön tilavuus. (Tekniikan kaavasto)

Tilavuuden laskemisessa huomioidaan lieriön pohjaympyrän säde ja korkeus. Applikaattorissa tulee olla hyvän otteen takaava kädensija, jolloin applikaattoria on kätevä käyttää. Applikaattoriin voidaan liittää erilaisia suulakekappaleita käyttötarkoituksen ja käytettävän tuotteen mukaan.



Kuva 10. Applikaattori. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

Taulukko 2. Bonalive applikaattorin komponentit. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

Tunniste	Komponentin nimi	
S1	Large Syringe Body	Iso ruiskun runko
S2	Large Cap	Iso korkki
S3-1	Large Handle 1	Iso kädensija 1
S3-2	Large Handle 2	Iso kädensija 2
S4	Large Plunger Rod	Iso männänvarsi
S5	Large Stopper	Iso korkin sisäosa
S6	Large Plunger	Iso mäntä
S9	Large Shovel	Iso lapio
S10	Large Tray	Iso tarjotin
S11	Large Plunger Rod with flanks	Iso siivekkeellinen männänvarsi
S13	Large Nozzle	Iso suutin
S14	Small Syringe Body	Pieni ruiskun runko
S15	Small Cap	Pieni korkki
S16-1	Small Handle 1	Pieni kädensija 1
S16-2	Small Handle 2	Pieni kädensija 2
S17	Small Plunger Rod with flanks	Pieni männänvarsi siivekkeillä
S18	Small Stopper	Pieni korkin sisäosa
S19	Small Plunger	Pieni mäntä
S20	Small Tray	Pieni tarjotin
S21	Small Shovel	Pieni lapio
S22	Small Nozzle	Pieni suutin

6 VIRANOMAISVAATIMUKSET JA STANDARDIT

Terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen vaatimustenmukaisuuden arviointi tulee suorittaa voimassa olevien määräysten mukaisesti. Suomessa Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto Valvira määrittää mm. terveydenhuollon laitteiden lupahallintoon liittyvät vaatimukset. (Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2011)

6.1 Terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen vaatimustenmukaisuuden arviointi

Valvira esittää määräyksessä 1/2011 eri tuoteluokille menettelytavat ja määräyksessä 2/2011 CE-merkintää koskevat menettelytavat. Määritysten mukaan valmistajan on osoitettava vaatimustenmukaisuus. Määrityksen perusteena toimii laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 629/2010, joista § 7 koskee luokituksia ja § 13 vaatimuksenmukaisuuden osoittamista, sekä § 9 CE-merkintää. Teknisissä asiakirjoissa on esitettävä toimenpiteet, joilla on arvioitu vaatimustenmukaisuus, lisäksi asiakirjat on säilytettävä valvontaa varten. Kansainvälisessä toiminnassa on lisäksi huomioitava tällä hetkellä voimassa olevat määräykset (Taulukko 3). (Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2011)

Taulukko 3. Kansainväliset hyväksyntämenettelyt / direktiivit. (Eurofins Expert Services Oy, 2018; Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2011)

Alue	Direktiivit / asetukset / valvontavirastot		
Eurooppa	AIMD	90/385/ETY	Aktiiviset implantoivat lääkinälliset laitteet
	IVD	98/79/EY	In-vitro -diagnostiikkaan tarkoitett lääkinälliset laitteet
	MD	93/42/ETY	Läkinälliset laitteet
		2017/745	Läkinällisten laitteiden asetus
		2017/746	In-vitro -diagnostisten lääkinällisten laitteiden asetus
USA	FDA, Food and Drug Administration		
Kanada	Health Canada		
Australia	TGA, Therapeutic Goods Administration		
Japani	JPAL-laki		
Kiina	The China Food and Drug Administration		
Brasilia	ANVISA, Brazilian Health Surveillance Agency		

6.1.1 Lääkinällisten laitteiden luokitus

Läkinälliset laitteet luokitellaan riskiperusteisesti I, II a, II b ja III-luokkiin (Taulukko 4) laitteen käyttötavasta, käyttöajasta ja vaikutuksesta riippuen. EU-direktiivi 93/42/ETY määrittää luokituksen lääkinällisille laitteille invasiivisuuden (Taulukko 5), potilaskontaktin keston (Taulukko 6) ja potilaskontaktin vaikutuksen mukaan. Invasiiviseksi laitteeksi luokitellaan laitteet, jotka laitetaan kokonaan tai osittain kehon sisään, joko luontaisen kehon aukon tai kehon läpi. (Euroopan neuvosto, 2018)

Taulukko 4. Luokitukset. (European Commission DG Health Consumer, 2018)

Luokitus			
I-luokka	II a-luokka	II b-luokka	III-luokka
Sairaalasängyt	Piilolinssit	Luusementit	Biohajoavat tikit
Tekohampaat	Hammaspoteesit	Luunaulat	Biohajoavat implantit
Laastarit	Kuulolaitteet	Luulevyt	Keinosydänläpät
Silmälasit	Ruiskujen neulat	Kondomit	Ehkäisykierukat
Kuumemittarit	Leikkauskäsineet	Veripussit	Tekolonkanivelet

Taulukko 5. Invasiivisuus. (Euroopan neuvosto, 2018)

Invasiivisuus			
Invasiivinen laite	Invasiivinen, kehon aukon kautta	Kirurginen, Invasiivinen laite	Implantoitava laite

Taulukko 6. Käyttöaika. (Euroopan neuvosto, 2018)

Käyttöaika		
Tilapäinen käyttö / alle 60 minuuttia	Lyhytaikainen käyttö / enintään 30 vuorokautta	Pitkäaikainen käyttö / yli 30 vuorokautta

6.2 Standardi ISO 9001:2015

Laadunhallintajärjestelmät. Vaatimukset

Standardissa keskitytään kasvattamaan luottamusta organisaation tuotteisiin ja palveluihin. Uudistettu standardi noudattaa samankaltaista rakennetta, avaintermejä ja määritelmiä kuin muut kansainväliset johtamisen standardit. Tämä lisää rinnakkain käytettävyyttä muiden standardien kanssa. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

- Laatujärjestelmä
- Vastuut
- Riskien ja mahdollisuuksien käsittelytoimenpiteiden vaikuttavuus
- Dokumentointi
- Vaatimusten määrittäminen
- Ulkoistettujen prosessien ja ulkoisesti tuotettujen tuotteiden ja palveluiden ohjaus
- Tunnistettavuus ja jäljitettävyys
- Tuotteiden ja palveluiden vaatimusten mukaisuus
- Sisäinen auditointi
- Poikkeamat ja korjaukset
- Jatkuva parantaminen

Laatujärjestelmä

Yrityksen on luotava käyttöön standardin mukainen laadunhallintajärjestelmä, joka käsittelee yrityksen keskinäiset prosessit ja niiden vaikuttavuudet. Laatujärjestelmän tulee sisältää kriteerit eri prosessien toimille ja menetelmät, joilla varmistetaan toiminta ja ohjaus. Prosessien vastuiden ja valtuuksien jakaantuminen tulee määrittää ja on varmistettava määriteltujen resurssien saatavuus. Laatujärjestelmässä otetaan huomioon prosesseihin liittyvät riskit ja huolehditaan asianmukaisesta ajan tasaisesta ja saatavilla olevasta dokumentoinnista ja sen säilyttämisestä. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.1 Vastuut

Vastuut ja valtuudet tulee määrittää niin, että ne ymmärretään yrityksessä ja niiden jakaantuminen on selvää. Vastuulliseen toimintaan kuuluu raportointi laadunhallintajärjestelmän toimivuudesta ja sen kehitystarpeista. Lisäksi tulee varmistaa, että muutostoi-
menpiteet säilyttävät laadunhallintajärjestelmän ehjän rakenteen. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.2 Riskien huomioiminen

Yrityksen on laadunhallinnan suunnitteluvaiheessa huomioitava mahdolliset riskit ja niiden vaikutukset. On kiinnitettävä huomiota riskien mahdollisuuteen ja ehkäiseviin sekä vähentäviin toimenpiteisiin, joilla riskejä minimoidaan. Tavoitteena on varmistaa laadunhallintatoimien toimivuutta ja vaikuttaa positiivisesti toimintojen vaikutuksiin, sekä parantaa toimintaa. Riskinhallintatoimien (Taulukko 7) tulee olla tarkoituksen mukaisia, mahdollisten riskien vaikutuksiin nähden. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

Taulukko 7. Riskinhallintatoimenpiteet.

Toimenpiteitä, riskien käsittelyyn	
Torjuminen	Ottaminen, hyödyntämisen takia
Lähteen poistaminen	Tietoinen säilyttäminen
Todennäköisyyden poistaminen	
Seurausten muuttaminen	
Jakaminen	

6.2.3 Dokumentointi

Yrityksen on tuotettava tuotannon jokaisesta vaiheesta yksilöityä, jäljitettävää dokumentointia. Dokumentointi on tallennettava ja sen on oltava käytössä katselmuksissa, sekä muissa tarkistustoimenpiteissä. Tiedon keräämisessä on huomioitava mm. kieli, ohjelmistoversiot, tallennusväline, ja lisäksi on määriteltävä sen soveltuvuus kyseiseen käyttötarkoitukseen ja hyväksyttävä valinta esim. validoimalla luotu tallennus järjestelmä. Dokumentoidun tiedon tuottamisessa ja tallentamisessa tulee huomioida suojaustoimenpiteet tietojen muuttumattomuuden takaamiseksi. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.4 Vaatimusten määrittäminen

Vaatimusten määrittämisessä on otettava huomioon voimassa olevat lait ja viranomaisvaatimukset. Varmistetaan laadunhallintajärjestelmien luominen standardien mukaisesti. Otetaan huomioon prosessien seuranta ja vaatimustenmukaisuus huolehtimalla dokumentoinnista tuotannon kaikissa vaiheissa. Tavoitteena on dokumentoitu ja arkistoitu tuotteiden vaatimustenmukaisuuden määrittäminen viranomaisvaatimusten mukaisesti. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.5 Ulkoisesti tuotettujen tuotteiden vaatimustenmukaisuus

Yrityksen ulkoisesti tuottamien tuotteiden vaatimustenmukaisuuden täyttymisen varmistaminen kuuluu yrityksen toimenkuvaan. Yrityksellä on oltava määritetyt hallintakeinot ja kriteerit, joilla suoritetaan toimittajien arviointi, valinta ja suorituskyvyn seuranta. Yrityksen tulee antaa varmistettuja, tarkoituksenmukaisia vaatimuksia tuottajalle tuotettavasta tuotteesta. Yrityksen on suoritettava kriteerien mukaista arviointia tuotteiden vaatimustenmukaisuudesta, ja dokumentointi seurannasta tulee säilyttää. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.6 Jäljitettävyys

Yrityksen on pystyttävä varmistamaan jäljitettävyys kaikissa tuotannon vaiheissa. On luotava toimenkuvat, joilla voidaan yksilöidä tuotetut tuotteet. Jäljitettävydestä on säilytettävä dokumentit. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.7 Tuotteiden ja palveluiden vaatimuksenmukaisuus

Noudatetaan voimassa olevia lakeja ja viranomaisvaatimuksia tuotteiden valmistuksessa. Lisäksi yrityksellä on mahdollisuus asettaa omat tarpeellisiksi katsomansa vaatimukset tuotannon jokaiseen vaiheeseen noudattaen lisäksi viranomaisvaatimuksia. Vaatimusten noudattamisella yritys varmistaa asiakkaille lupaamansa valmistetun tuotteen ominaisuudet ja toimivuuden. Yritys suorittaa kelpuutustoimenpiteitä, joilla voidaan

varmistaa tuotteiden vaatimuksenmukaisuus käyttötarkoituksen mukaan. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.8 Sisäinen auditointi

Yrityksen tulee suorittaa sisäisiä auditointeja, jolloin voidaan varmistaa laadunhallintajärjestelmän standardin- ja vaatimustenmukaisuus. Auditoinnissa kiinnitetään huomiota laadunhallintajärjestelmän käyttöön ja ylläpitoon. Suunnittelussa tulee huomioida mm. kulloisenkin auditoinnin menetelmät, vaatimukset, raportointi ja auditointikriteerit, sekä huomioida aikaisempien auditointien tulokset. Auditoinnit on dokumentoitava ja dokumentointi on säilytettävä todistuksena suoritetusta toimenpiteestä ja tuloksista. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.9 Poikkeamat ja korjaukset

Poikkeamiin on puututtava, kun poikkeama havaitaan. Poikkeamat on korjattava ja hallittava. Poikkeamien syyt on selvitettävä ja lisäksi on määriteltävä, tuleeko poikkeamien syyt poistaa. Mahdolliset muutostoimenpiteet tulee arvioida niiden tarkoituksenmukaisuuden perusteella. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.2.10 Jatkuva parantaminen

Yrityksen on ajankohtaisesti seurattava ja uudistettava vaatimustenmukaisia menetelmiään, jotta pystytään täyttämään vaatimukset valmistettavien tuotteiden osalta. On huomioitava tarpeet ja odotukset tuotteille, sekä niihin liittyvät mahdolliset riskit. On ryhdyttävä tarpeen vaatiessa korjaaviin toimenpiteisiin, jotta voidaan täyttää odotukset ja tuottaa turvalliseen käyttöön tuotteita. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 9001:2015, 2015)

6.3 Standardi ISO 13485:2016

Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet. Laadunhallintajärjestelmät. Vaatimukset viranomaisvaatimuksia varten.

Standardi on laadittu mm. standardin ISO 9001:2015, EU direktiivin 90/385/ETY, EU direktiivin 93/42/ETY ja EU direktiivin 98/79/EY vaatimukseen pohjautuen. Standardissa määritetään lääkinnällisen laitteen suunnitteluun, kehittämiseen, tuotantoon, varastointiin, jakeluun, asennukseen, huoltoon, purkamiseen ja hävittämiseen liittyen vaatimukset laadunhallintajärjestelmälle sekä viranomaisvaatimukset. Vaatimuksia voidaan soveltaa myös lääkinnälliseen laitteeseen liittyen mm. raaka-aineiden, komponenttien, steriloinnin ja jakelun osalta. Teknisten tuotevaatimusten täyttymistä standardin mukaisesti on valvottava erittäin tarkasti turvallisuutta ja suorituskykyä koskien.

Yrityksen on seurattava ja varmistettava komponenttikohtaisesti olemassa olevan riskin laajuuteen nähden sovelletuin menetelmin, että viranomaisvaatimukset täyttyvät. Lisäksi ulkoistettujen prosessien vaatimuksenmukaisuuden täyttymistä on seurattava ja valvottava. Komponenttitoimittajien kanssa tulee laatia kirjalliset laatusopimukset.

Lisäksi tärkeää laadunhallintajärjestelmässä on laadunvalvontaan käytettävien tietokonekoneohjelmistojen validointi, joka tulee suorittaa ennen käyttöönottoa. Suoritettavien toimenpiteiden tulee olla tarkoituksenmukaisia mahdollisen riskin laajuuteen nähden. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 13485:2016, 2016)

6.4 Standardi SFS 4787

Laatutekniikka. Yleinen spesifikaatorakenne

Standardissa määritetään yleisesti teknisten spesifikaatioiden laatiminen; järjestelmä-, laite-, palvelu-, suunnittelu-, hankinta-, valmistus-, käyttö- ja huolto-osioihin liittyen. Spesifikaation laatimisessa tulee käyttää standardisoituja kuvausmenetelmiä, lisäksi on käytettävä SI-järjestelmän mukaisia yksiköitä ja suureita. Spesifikaatiossa käytettävä kieli valitaan tarkoituksenmukaisesti. Tekninen spesifikaatio on asiakirja, jossa on käsitelty tuotteen tai palvelun osalta laatu, toimivuuskyky, turvallisuus ja mitat. Spesifikaatio kohdistetaan tuotteeseen, tekniseen järjestelmään, laitteeseen tai palveluun.

Spesifikaatorakenteeseen on annettu tasoja (Taulukko 8), joiden avulla on tarkoitus eritellä spesifikaatioiden tarkoitus ja kohde. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS 4787, 1982)

Taulukko 8. Spesifikaatiotasot. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS 4787, 1982)

Spesifikaatiotasot	
Metaspesifikaatio	Spesifikaatiojärjestelmän kohde. Ryhmittelytapa, spesifikaation fysikaalinen muoto, spesifikaation ylläpitojärjestelmä.
Perusspesifikaatio	Terminologia, dokumentointimuoto, tuotteen yleiset ominaisuudet ja menetelmät. Tietokoneohjelma, komponentti, rakenne, mekaniikka, mikäli nämä eivät liity tiettyyn tuotteeseen, tuoteryhmään tai tuoteperheeseen.
Lajispesifikaatio	Tuotteesta riippumaton, tuotelaji.
Ryhmäspesifikaatio	Tuotelajin alajoukko.
Tuotespesifikaatio	Järjestelmä, laite tai palvelu.

Spesifikaatiot ryhmitellään käytön mukaan tuotteen ominaisuus- ja teknisiin tehtäväspesifikaatioihin. Ominaisuuksina huomioidaan toimivuus, rakenne, valikointi, liitettä ja tuotetieto. Menettelytapaohjeet ja testaus kuuluvat tehtäväspesifikaatioihin. Spesifikaatioiden laatimisessa tulee huomioida tunnistusmerkinnät asiakirjan jokaisella sivulla ja revisiot on huomioitava järjestyksessä. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS 4787, 1982)

6.5 Standardi SFS 4015

Teknisten spesifikaatioiden laadintaohje

Standardissa ohjeistetaan spesifikaation laatimista. Spesifikaation sisällysluettelon runko on annettu spesifikaation asiasisällön varmistamiseksi. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS 4015, 1977)

1. Spesifikaation otsikko
2. Sisällysluettelo
3. Johdanto
4. Spesifikaation tarkoitus
5. Spesifikaation merkitys
6. Määritelmät
7. Viranomaiset
8. Muut asiakirjat ja viiteaineisto
9. Tavarán tai materiaalin asennus-, käyttö-, valmistus- ja varastointiolosuhteet
10. Fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet
11. Elinikätekijät
12. Luotettavuus
13. Laadunvalvonta
14. Pakkaaminen ja suojaus
15. Lisätiedot
16. Myynninjälkeispalvelu

Spesifikaatio tulee nimetä niin, että vältetään väärinymmärryksiltä ja käännettävyys muille kielille tulee huomioida. Spesifikaatiossa tulee ilmetä spesifikaation tarkoitus, kuka spesifikaation on laatinut ja julkaissut. Tuotekuvaus, käyttöalue, koko, koostumus, luokat, koodaus, nimet ja nimikkeet tulee kirjata selkeästi. Spesifikaation koskiessa vain tiettyä toimintoa tulee se kirjata hyvin selkeästi. Spesifikaatiossa käytettävä termistö tulee määritellä tarkasti ja niiden merkitykset tulee olla selviä. Termistön, käytettävien symbolien, lyhenteiden ja mittajärjestelmän on suositeltavaa olla standardisoituja, jolloin asiayhteydet ovat selkeästi ymmärrettävissä. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS 4015, 1977)

6.6 Standardi ISO 14971:2012

Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet. Riskinhallinnan soveltaminen terveydenhuollon laitteisiin ja tarvikkeisiin

Standardissa määritetään vaatimukset, joiden mukaan arvioidaan kokemuksen, näkemysten ja harkinnan mukaan riskien hallintaan liittyvät kysymykset. Standardissa erotellaan riskikäsitteisiin kaksi osiota, vahingon todennäköisyys sekä vahingon seuraukset. Lääkinnällisten laitteiden valmistuksessa ja käytössä on käsitettävä, että laitteen käyttöön liittyy aina riskin mahdollisuus. Riskien arvioimisessa onkin huomioitava, kuinka todennäköinen riskin mahdollisuus on ja minkä asteista vahinkoa mahdollisesta riskistä voi seurata. Riskiarvioinnissa pitää huomioida myös voiko riski olla aiheutettu vai tahaton, voidaanko riski välttää ja johtuuko riski huolimattomuudesta tai väärinkäsityksestä. Standardissa käydään läpi mahdolliset menetelmät, riskien tunnistamiseen, valvontaan ja tarkkailuun. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 14971, 2012)

6.6.1 Riskiprosessi

Riskinhallintasuunnitelman luomisella valmistaja varmistaa, tuotteen koko elinkaaren käsitteävät menettelyt dokumentoituina, ja määrittää miten mahdolliset riskit on arvioitu, huomioitu ja valvottu. Riskiprosessi koostuu eri osa-alueista, joita ovat riskianalyysi, riskien arviointi, riskin valvonta, mahdollisten jäännösriskien hyväksyttävyyden arviointi, tuotantotieto ja tuotannon jälkeinen tieto.

Riskianalyysissä huomioidaan lääkitä llaisten laitteiden käyttöön ja turvallisuuteen vaikuttavat asiat koko tuotteen elinkaaren ajan. Analyysin tarkoituksena on tunnistaa mahdolliset vaarat ja vastuut. Analyysissä huomioidaan laitteen käyttötarkoituksen ja mahdollisen väärinkäytön mahdollisuus. Mahdolliset vaarat on kirjattava analyysiin ja tuotetta koskeviin asiakirjoihin. Vaaratilanteiden tunnistamisen jälkeen analyysiin sisällytetään vaaran suuruuden arviointi. Riskin arviointi suoritetaan riskianalyysin pohjalta ja riskien mahdollisuutta pienennetään niin pieneksi kuin mahdollista. Riskin valvonnassa otetaan huomioon analyysi ja riskikohtaisesti määritetään valvontatoimenpiteiden suunnittelu ja toteutus. Otetaan huomioon turvallisuus, turvatoimet ja turvallisuustiedon jakaminen. Jäännösriskin hyväksyttävyyden arviointi suoritetaan riskiarviointitoimenpiteiden jälkeen. Arvioinnissa katsotaan, onko määritetyt kriteerit täytetty ja onko tarpeellista täydentää

turvaselosteita. Valvontatoimenpiteiden aiheuttamat mahdolliset riskit otetaan huomioon. Yhteenvetona suoritetaan riskinhallintaraportti, joka sisältää hyväksytyyn riskinhallintasuunnitelman, jäännösriskit, tuotannon aikaista tietoa sekä tuotannon jälkeistä tietoa tuotteesta. Tuotantotieto ja tuotannon jälkeinen tieto sisältää toimintatavat tuotannosta ja sen jälkeisistä vaiheista. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, SFS-EN-ISO 14971, 2012)

6.7 Standardi ISO 2859-1:1999

Näytteenottomenettelyt ominaisuuksien tarkastelemiseksi

Kansainvälisessä standardissa määritetään otoskoko saapuneille komponenttierille, sekä eräkoon että kriittisyyden mukaan. Lisäksi standardi määrittää hyväksymisrajat tutkituille otoksille. Rajojen mukaan erä hyväksytään, suoritetaan uusintaotos tai hylätään. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2859.1:1999, 1999)

6.7.1 Näytteenottosuunnitelma

Standardissa on vaihtoehtoisesti yksittäis-, kaksois- ja moninäytteenottosuunnitelmat. Yksittäisellä näyteotoksella noudatetaan hyväksyntäarvoja hyväksytty/hylätty (Ac/Re), joiden mukaan erä joko hyväksytään tai hylätään. Kaksoisnäyteotoksella voidaan ensimmäisen otoksen jälkeen ottaa erästä uusi otos näytteitä, jos otoksen hyväksyntäarvo sijoittuu hyväksytyyn ja hylätyn arvon väliin. Ensimmäisen ja toisen otoksen tulokset laskeaan kumulatiivisesti ja hyväksyntäarvo määräytyy toisen otoksen arvon mukaan. Moninäytesuunnitelman mukaan, voidaan toistaa uuden otoksen tutkiminen kumulatiivisesti viisi kertaa.

Standardin mukaan voidaan kerryttää vaihtopisteitä, jolloin voidaan vaihtaa pienempään otoskokoon tarvittaessa. Pisteitä kertyy aina onnistuneesta hyväksytystä erästä. Toisaalta hylätty erä myös laskee pistetason aloitustilanteeseen. Standardin mukaan aloitetaan tarkastustasolta normaali, ja kun pisteitä on kertynyt 30, voidaan siirtyä pelkistettyyn tarkastustasoon, jolloin näytteiden otoskoko pienenee. Normaali tarkastustasolle palaudutaan heti, jos tulee hylätty erä. Normaalitasolta edetään myös tihennettyyn tarkastustasoon, jos tarkastuseristä 2 viidestä on hylättyjä. Takaisin

normaalitarkastustasolle nousee, kun on viisi hyväksyttyä näyte-erää. Pelkistetyltä tarkastustasolta voi tippua alimmalle tarkastustasolle, joka kieltää toiminnan. Toiminnan jatkaminen kyseisen kohteen kanssa on mahdollista, kun valmistaja suorittaa tarvittavat muutokset omassa toiminnassaan ja laadun parantamisessa. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2859.1:1999, 1999)

6.7.2 Otokoko

Standardin mukaan määräytyy general inspection level II, eli yleinen tarkastustaso 2 (Taulukko 9). Tätä tasoa suositellaan käytettäväksi aina, ellei ole erikseen mainittavia kriittisiä tai lieventäviä ehtoja tarkastustason valinnalle. Taso 1 tulisi ottaa käyttöön vähemmän kriittisille kohteille ja taso 3 kriittisille kohteille. Saapuvan eräkoon mukaan määräytyy kirjainkoodi, jota sovelletaan AQL-taulukossa tulosten hyväksyntään tai hylkäämiseen. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2859.1:1999, 1999)

Taulukko 9. Standardin mukaiset tarkastustasot. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2859.1:1999, 1999)

Yleiset tarkastustasot			
Erä koko	I	II	III
2-8	A	A	B
9-15	A	B	C
16-25	B	C	D
26-50	C	D	E
51-90	C	E	F
91-150	D	F	G
151-280	E	G	H
281-500	F	H	J
501-1200	G	J	K
1201-3200	H	K	L
3201-10000	J	L	M
10001-35000	K	M	N
35001-150000	L	N	P
150001-500000	M	P	Q
500001 <	N	Q	R

6.7.3 Hyväksytty laatutaso

Hyväksytty laatutaso (AQL) määräytyy riskiperusteisesti ja tuotekohtaisesti. Standardi antaa useita eri tasovaihtoehtoja (Taulukko 10), joita yrityksen tulee harkita ja soveltaa käyttöön omaan toimialaan nähden oikealle tasolle. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2859.1:1999, 1999)

Taulukko 10. Standardin mukaiset AQL-hyväksymis- / hylkäämisarvot, kaksoisnäytteenottosuunnitelma. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2859.1:1999, 1999)

Eräkoko Koodi kirjain	Näyte Kerta	Otoskoko	Kumulatiivinen otoskoko	AQL, hyväksymisrajat		
				0,40	1,0	4,0
				Ac/Re	Ac/Re	Ac/Re
J	1	50	50	0 / 2	0 / 3	3 / 6
	2	50	100	1 / 2	3 / 4	9 / 10
K	1	80	80	0 / 3	1 / 3	5 / 9
	2	80	160	3 / 4	4 / 5	12 / 13
L	1	125	125	1 / 3	2 / 5	7 / 11
	2	125	500	4 / 5	6 / 7	18 / 19
M	1	200	200	2 / 5	3 / 6	11 / 16
	2	200	400	6 / 7	9 / 10	26 / 27

6.8 Standardi ISO 2768

Yleiset toleranssit mitoille

Standardissa on mittauksille ja mittauskohteille asetettavat hyväksymisrajat eri mittauskohteiden mukaan (Taulukot 11-12). Standardi on laadittu koneistetuille ja metallilevyistä valmistetuille kappaleille, mutta sitä voidaan käyttää myös muille materiaaleille. Standardi soveltuu pituusmitoille, kuten ulko- ja sisämitat, jonomitat, halkaisijat, säteet, etäisyydet, ulkopuoliset säteet ja reunojen viisteet. Standardissa huomioidaan myös valmistarkkuus ja sen myötä on mahdollista käyttää myös toleranssiarvoja pienempiä tai suurempia mittoja, jolloin ne on merkittävä erikseen kyseisten nimellismittojen viereen. Toleranssiluokka tulee kirjata selvästi esim. ISO 2768-m. Toleranssiluokkia on neljä; f =

fine / hieno, m = medium / keskikarkea, c = coarse / karkea ja v = very coarse / erittäin karkea. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2768, 1993)

Taulukko 11. Sallitut poikkeamat millimetreinä pituusmitoille. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2768, 1993)

Pituusmitta (mm)	ISO 2768-m
0,5 – 3	± 0,1
3 – 6	± 0,1
6 – 30	± 0,2
30 – 120	± 0,3
120 – 400	± 0,5
400 – 1000	± 0,8
1000 – 2000	± 1,2
2000 – 4000	± 2,0

Taulukko 12. Sallitut poikkeamat millimetreinä halkaisijoille. (Suomen Standardisoimisliitto SFS, ISO 2768, 1993)

Säde (mm)	ISO 2768-m
0,5 – 3	± 0,2
3 – 6	± 0,5
> 6	± 1,0

7 LAADUNVALVONTA

Laadullisen ajattelun tavoitteena on yritysmaailmassa asiakastyytyväisyys, laadukkaiden tuotteiden valmistus ja laadun varmistaminen. Laadunvarmistukseen käytettävät menetelmät mm. prosessin ohjaus tilastollisin menetelmin mahdollistaa tuotantoprosessin aineiston nopean käsittelyn. Käytettävissä olevat erilaiset räätälöidyt tilastolliset ohjelmistot laadunvalvontaan puolestaan vähentävät myös inhimillisten virheiden määrää. Tuotantoprosessin sekä mahdollisten eräkohtaisten vaihteluiden seuranta ja mahdollisuus huomioida kehittymässä olevia ongelmia ajankohtaisesti parantavat laadunvalvontaa. (Salomäki, 2003)

7.1 Prosessin tilastollinen valvonta, SPL, Statistical Process control

Tilastollinen valvonta mahdollistaa viallisten tuotteiden havaitsemisen tuotantoerästä, jolloin poikkeava tilanne havaitaan nopeasti ennen tuotantoon etenemistä. Valvonta perustuu aina joukkoon, ei yksittäiseen näytteeseen. Spesifikaatioiden rajoihin sijoittuminen kuvaa erinomaisesti prosessin suorituskykyä, joka ilmaistaan C_{pk} -indeksinä (Taulukko 13). Prosessin suorituskyvyn laskemiseen on eri vaihtoehtoja, mutta silloin kun tavoitearvo sijaitsee toleranssiarvojen keskellä, lasketaan kaavalla 2. C_{pk} -indeksiksi huomioidaan pienempi arvo, kun lasketaan ylemmän spesifikaatorajan (USL) tai alemman spesifikaatorajan (LSL) ja keskiarvon välinen erotus suhdetta jaettuna kolmella keskihajonnalla.

$$C_{pk} = \min\left(\frac{USL - \bar{X}}{3\delta}; \frac{\bar{X} - LSL}{3\delta}\right)$$

Kaava 2. C_{pk} -indeksi.

C_{pk} -indeksi kuvaa suorituskykyä mittaustulosten keskiarvoon suhteutettuna. Tavoitearvo on yleensä $>1,33$. (Salomäki, 2003)

Taulukko 13. C_{pk} -indeksi. (Salomäki, 2003)

C_{pk}	Kuvaus
<1,00	Heikko tilanne, jatkuvia toleranssin ylityksiä
1,00-1,33	Huono tilanne, pienikin muutos johtaa toleranssin ylityksiin
1,33-1,50	Kohtuullinen tilanne, pienet muutokset mahdollisia
>1,50	Luotettava prosessi, muutokset havaittavissa herkästi

Tärkeimmäksi tilastolliseksi työkaluksi määritellään valvontakortti, jonka avulla voidaan ohjata prosessin päätöksentekoa luotettavasti. Valvontakortti mahdollistaa suuren joukon arvioinnin nopeasti ja tehokkaasti, jolloin tarvittaviin muutostoimenpiteisiin voidaan ryhtyä välittömästi tarpeen vaatiessa. (Salomäki, 2003)

7.2 Tulosten analysoinnin automatisointi

Automatisointi tulosten käsittelyssä vähentää huomattavasti inhimillisten virheiden mahdollisuutta. Automaatio lisää prosessitehokkuutta, sekä luotettavuutta tulosten nopeaan käsittelyyn. Automaatiolla varmistetaan tulosten esittäminen keskenään samalla tavalla ja näin tuloksia eri mittauskerroilta on myös helppo verrata toisiinsa. (Salomäki, 2003)

7.2.1 Laadunvalvontakortti

Laadunvalvontakortilla automatisoitu tiedon siirto ja analysointi poistaa epävarmuustekijöitä analysointipuolelta. Huomioitavaa on valvontarajojen oikea määrittely ja mittaustulosten jakautuminen. Erityistoimenpiteisiin on ryhdyttävä, jos tulokset muodostavat seitsemän sarjassa polun samalle puolelle tavoitearvoa tai keskiarvoa. Polku on huolestuttava ja sen syy on tutkittava, koska yleensä se kertoo prosessin mahdollisesta siirtymästä. On mietittävä mahdollisuuksia muutoksen poistamiseksi tai uusien valvontarajojen asettamiseksi. Huomioidaan seitsemän tuloksen nouseva tai laskeva trendi, joka kertoo prosessin mahdollisesta liukumasta. Liukumaan voivat olla aiheuttajina muotin

kuluminen tai muu komponentin kokoon olennaisesti vaikuttava tekijä valmistusprosessin aikana tai sisääntulotarkastuksessa mittausvaiheessa. Lisäksi huomioidaan trendit (Taulukko 14), joissa määriteltynä tietty lukumäärä (n) tuloksia kokonaistuloksesta samalla puolella tavoite- tai keskiarvoa. (Salomäki, 2003)

Taulukko 14. Laadunvalvontakortin polut. (Salomäki, 2003)

tulosta	tuloksesta
9	10
10	11
11	12
11	13
12	14
13	15
13	16
14	17
15	18
15	19
16	20
16	21
17	22
18	23
18	24
19	25
19	26
20	27
21	28
21	29
22	30

Valvontarajojen määrittäminen voidaan suorittaa monin eri laskentatavoin. Valvontarajojen laskenta voidaan suorittaa luonnollisen vaihtelun perusteella (Kaava 3. Valvontarajat.).

$$UCL/LCL = \bar{X} \pm 3 \cdot \delta$$

Kaava 3. Valvontarajat.

Kaavan avulla saadaan prosessin seurantaan ylempi ja alempi seuranta-arvo. (Salomäki, 2003)

Valvontarajat voivat määräytyä myös standardin ISO 2768 mukaan (Taulukot 11-12), jolloin standardissa on määritelty erilaisille mittauskohteille omat rajat. Määriteltyjen spesifikaatorajojen sisällä pysyminen on erittäin tärkeää, jotta pysytään standardin mukaisissa toleransseissa.

Valvontakortin tulkintaan liittyy monia osa-alueita ja muutoksiin on ryhdyttävä toisinaan välittömästi ja toisinaan harkiten. Ennen laadunvalvontakorttiin tehtäviä muutoksia olisi suositeltavaa kerätä 20:n sarjan mittausdata, jolloin tuloksia voidaan tarkastella tilastollisesti tarkemmin. (Hovind;Magnusson;Krysell;Lund;& Mäkinen, 2006) Valvontarajojen päivittäminen kannattaa suorittaa pidempiaikaisen seurannan perusteella, jos prosessin suorituskyky on muuttunut.

7.2.2 Spesifikaatorajat / toleranssi

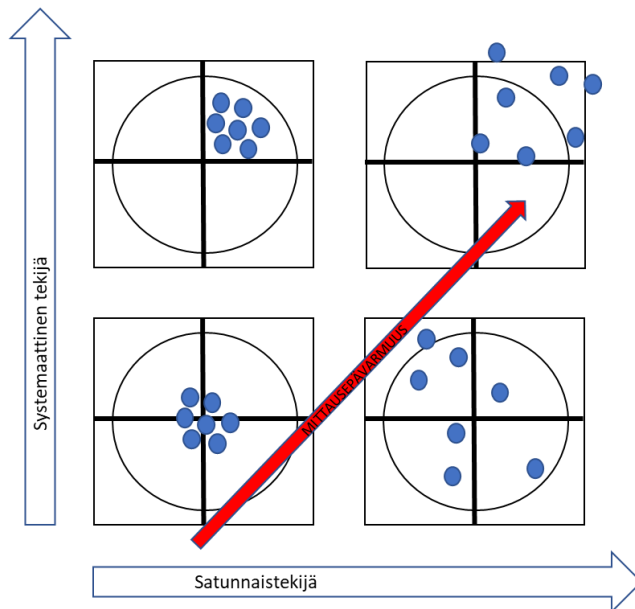
Spesifikaatorajat määrittävät sallitut rajat mitattavien komponenttien teknisille ominaisuuksille. Spesifikaatorajoille on olemassa standardi, jonka mukaan määräytyy erilaisille mitoille suunnatut toleranssiarvot.

7.3 Mittausepävarmuus

Mittaaminen erilaisilla menetelmillä ja muuttuvilla mittaajilla sisältää aina mittausepävarmuuden (Kuva 10.). Suorituskykyä arvioimalla on mahdollista selvittää prosessin luotettavuus, sekä mahdollinen mittausepävarmuus. Mittaustulosten perusteella on mahdollista määrittää mittausmenetelmän suorituskyvyn rajat mm. 95 %:n ja 99 %:n varmuudella. (Salomäki, 2003)

Mittausepävarmuuden arvioimisessa on hyvä hahmottaa, onko kyseessä satunnaisvirhe vaiko systemaattinen virhe. Systemaattisen virheen normaalijakaumassa yleensä keskijajonta on pieni ja uusittavuus hyvä, kun taas satunnaisen virheen kohdalla

normaalijakaumasta tulee yleensä leveä, jolloin uusittavuus on huono ja keskihajonta kasvaa. Satunnaisvirhe voidaan poistaa Grubbs-testillä, kun taas systemaattinen virhe vaatii toimenpiteitä, joilla muutetaan esim. mittaustapaa tai -menetelmää tai jopa asetetaan mittaukselle uudet tavoiterajat. (Hovind;Magnusson;Krysell;Lund;& Mäkinen, 2006)



Kuva 11. Mittausepävarmuuden arviointi.

7.3.1 Grubbs-testi

Poikkeavien mittaustulosten poistaminen on erittäin tärkeää kokonaistuloksen kannalta. Satunnaisesta virheestä johtuva epäily virheellinen tulos muuttaa kokonaistuloksen keskiarvoa ja vaikuttaa keskihajontaan vääristävästi. Grubbs'n testi on tilastollinen testi, jolla voidaan havaita poikkeamat normaalijakautuneesta aineistosta. Grubbs-kaavan (Kaava 4.) avulla lasketaan epäilyttävän arvon kohdalta G-arvo, jota verrataan taulukkoarvoihin. Testillä voidaan havaita yksi epäilyttävä arvo kerrallaan.

$$G = \frac{|\text{epäilty arvo} - \bar{x}|}{s}$$

Kaava 4. Grubbs-testi, G-arvo.

Mikäli saatu G-arvo vastaa tai on suurempi kuin taulukoitu G-arvo kyseiselle otosmäärälle, on epäilty arvo syytä poistaa mittaustuloksista.

7.4 Validointi uudelle menetelmälle

Validointiprosessi alkaa suunnitelmasta, jossa käsitellään validoinnin kohde ja tavoite, näyteaineisto, validointiin osallistuvat henkilöt ja vastuut, aikataulu ja laajuus validoinnille sekä vaatimusten asettaminen. Validointiprosessi etenee suunnitelman mukaisesti ja sen aikana todennetaan toimivuus ja epäkohdat. Validoinnista kirjataan loppuraportti, mistä ilmenee tulokset ja mahdolliset poikkeamat. Validointidokumentit arkistoidaan vähintään yhtä pitkäksi aikaa kuin validoitu menetelmä on käytössä ja tämän jälkeen vielä säilytetään määritellyn arkistointiajan. (Hägg, 2016)

7.4.1 Uuden ohjelmiston vaatimukset validoinnissa

FDA:n mukaisesti luodun ohjelmiston pitää olla validoitavissa ja siitä pitää olla huomioitavissa virheelliset tai muutettavat alueet. Ohjelmiston on kyettävä tuottamaan tarkat dokumentit, sekä tallenteet näistä ja lisäksi dokumentoitujen tietojen on oltava helposti saatavissa. Ohjelmiston käyttöoikeus on rajoitettava ja käyttäjä varmistettava. Ohjelmiston on kirjattava päivämäärä ja kellonaika merkintöihin ja arkistoituihin dokumentteihin. Ohjelmistossa tehdyt muutokset eivät saa vaikuttaa arkistoituihin dokumentteihin. Ennen ohjelmiston käyttöä tulee järjestää dokumentoitu koulutus ohjelmistoa käyttäville työntekijöille. Ohjelmistoon pääsy, käyttö ja ylläpitoasiakirjat on oltava valvottavia. Lisäksi on noudatettava virallista muutoksenvalvontamenettelyä järjestelmädokumentaatioista, sisältäen muutosten seurannan. (Madge Tech, 2018)

7.5 Jatkuva parantaminen

Jatkuva parantaminen on toimintatapa, jossa hyödynnetään mahdollisuuksien mukaan erilaisia laatutyökaluja. Virheiden tunnistaminen, käsittely sekä toimintatapojen muokkaaminen tarpeen mukaan mahdollistaa yrityksen kilpailukykyisen kehittämisen. (Salomäki, 2003)

8 MATERIAALISPESIFIKAATIOIDEN PÄIVITTÄMINEN

Applikaattoriin käytettävien komponenttien valmistus on ulkoistettu ja yrityksellä on jokaiselle komponentille tuotettuna omat muotit. Komponenteilla on yksityiskohtaiset materiaalispesifikaatiot, joissa määritellään sisääntulotarkastustoimenpiteet, sekä materiaalien ominaisuudet. Jokaiselle komponentille on määritelty oma materiaalispesifikaatio, jota seuraamalla suoritetaan komponenttikohtaisesti sisääntulotarkastukset ostetun tuotteen oikeellisuuden varmistamiseksi. Materiaalispesifikaatioissa on jaoteltuina sisääntulotarkastukset määriteltyihin osioihin. Komponenttikohtaisesti niitä ovat mm. materiaalin tunnistus, säilytys, viimeinen käyttöpäivä, otoskoko erästä, mittausmenetelmät ja yhteensopivuustestaus. Toimeksianto koski materiaalispesifikaatioiden päivittämistä mittausten osalta, sekä viranomaisvaatimuksia että standardeja noudattaen ja sisääntulotarkastuksia järkevöittäen.

Tutkimus aloitettiin tutustumalla yrityksen arkistoimaan mittausdataan vuodesta 2009 alkaen. Mittausdata koostettiin arkistosta ja erillisistä Excel-tiedostoista ja luotiin jokaiselle komponentille oma valvontakortti (Kuva 14. s.47), jolloin vertailtiin eri vuosien ja mittauskertojen tuloksia keskenään valvontakorttimallin mukaan. Valvontakortti antoi komponenttikohtaisesti graafisen kuvaajan siitä, miten mittauksien tulokset ovat sijoittuneet asetettuihin spesifikaatorajoihin nähden ja minkälaisen C_{pk} -arvon kukin mittauserä oli saanut. Kiinnitettiin huomiota mittauksien laadunvalvontakortille muodostamaan polkuun komponenttikohtaisesti. Polkuja tutkimalla arvioitiin myös pitäisikö komponentin spesifikaatiota muuttaa myös spesifikaatorajojen suhteen.

Tutkimuksessa huomioitiin eri standardien vaikutukset mahdollisiin muutoksiin, jolloin voitiin pois sulkea mahdolliset vaatimusten ja standardien vastaiset muutosehdotukset. Laatustandardissa ISO 9001:2015 oli määriteltynä yleisesti muutoksessa huomioitavat asiat kuten riskien vaikutukset, vaatimusten määrittäminen ulkoisesti tuotettujen tuotteiden osalta. Tutkimuksessa perehdyttiin näihin osioihin tarkemmin spesifisempien standardien avulla. Lisäksi huomioitiin tunnistettavuus ja jäljitettävyyys sekä erinäiset dokumentointiin liittyvät vaatimukset mm. uuden ohjelmiston luomisessa ja eri osa-alueiden suorittamisen osoittamisessa. Tutkimuksen aikana perehdyttiin standardiin ISO 13485:2016, josta tutkimuksen kannalta oleellisin osuus liittyi ostettuihin tuotteisiin ja niiden teknisiin ominaisuuksiin. Tavoitteena on ostetun tuotteen varmistaminen oikeelliseksi, joka on sisääntulotarkastusten päätarkoitus. Standardin mukaan

varmistusmenetelmiä valittaessa tulisi niiden olla tarkoituksenmukaisia testattavan komponentin käyttötarkoitukseen liittyvien riskien laajuuteen nähden. Lisäksi arvioitiin komponenttikohtaisesti tarkoituksenmukaiset toimenpiteet ja mahdollisiin muutoksiin liittyviä riskejä. Ennen muutosehdotusten antamista perehdyttiin riskianalysointiin yrityksen oman riskiarvioinnin ja standardin ISO 14971:2012 pohjalta, jolloin pystyttiin osoittamaan ja dokumentoimaan vaatimusten mukainen toiminta myös riskien arvioinnin suhteen. Riskit ovat oleellinen osa terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden valmistuksessa ja ne on huomioitava jokaisessa vaiheessa koko tuotteen elinkaaren ajalta. Muutosehdotusten luomisessa on huomioitu kaikki mahdolliset riskit ja niiden mahdolliset vaikutuksen aina tuotteen loppukäyttöön asti.

Yrityksellä on käytössä standardin ISO 2859-1:1999 mukainen kaksoisnäytteenotto-suunnitelma, jolloin uusintaotoksen kerääminen saapuneesta komponenttierästä on mahdollinen. Yritykselle saapuvat eräkoot ovat vaihtelevat 500 ja 35000 välillä, joten standardin mukaisesti koodikirjaimet ovat J, K, L ja M (Taulukko 9). AQL-taulukosta komponenttien mittaamiselle standardin mukaiset Ac/Re-rajat eli hyväksymisrajat yritys on määrittänyt riskiperusteisesti tasolle 1,0 (Taulukko 10). Käytössä on osittain standardin ISO 2768 mukaan määräytyneet spesifikaatorajat, sekä tarkoituksenmukaisesti sovelletut yrityksen asettamat spesifikaatorajat standardista poiketen (Liite 2.). Käytössä olevat standardin ulkopuoliset spesifikaatorajat on yritys todennut vuosien aikana tarkoituksenmukaisiksi ja laadulliseen tavoitteeseen tähtääviksi arvoiksi. Näytteenottosuunnitelma sekä hyväksymis- ja spesifikaatorajat huomioitiin uuden Excel-ohjelmiston luomisessa. Ohjelmisto luotiin automaattiseksi, jolloin saapuneen eräkoon mukaisesti ohjelmisto antaa standardien mukaisesti otoskoon ja asettaa hyväksymis- ja spesifikaatorajat komponenteille. Standardit SFS 4787 ja SFS 4015 ohjeistavat spesifikaatioiden rakenteessa ja sisällössä huomioitavat asiat, sisältöön ja rakenteeseen liittyvät asiat yrityksessä oli huomioitu jo aiempien materiaalispesifikaatio versioiden laadinnassa.

8.1 Menetelmät

Mittaus

Sisääntulotarkastusten mittaukset suoritetaan työntömitalla mittaamalla, jolloin mitataan rakennepiirustusten mukaiset mitat. Mittauskohteiden arvioinnissa otetaan huomioon mahdollinen mittausepävarmuus eri mittaajasta, mitattavasta materiaalista, välineestä ja

mittaustavasta riippuen. Mittausepävarmuuteen vaikuttaa huomattavan paljon mitattavan komponentin materiaali, koska materiaalin ollessa pehmeää ja venyvää, voi mittaus tulokset mittaajasta riippuen vaihdella suuresti.

Mittaustulkki

Mittauskäytäntöihin sisällytetään uutena käytäntönä tulkin käyttö sisähalkaisijoiden mittaamiseen. Tulkin käytön etuina huomioidaan mittausepävarmuuden huomattava väheneminen, koska halkaisijan mittauksessa on todettu vaikeuksia tuottaa toistettavia mittaus tuloksia. Tulkin käytöllä on positiivinen vaikutus tulosten luotettavuuteen, analysointiin ja seurantaan.

Sovitustesti

Lisätään sovitustestien määrää työntömitalla suoritettavien mittausten tilalle. Sovitustestein voidaan luotettavasti mittaajasta riippumatta tuottaa toistettavia tuloksia. Hankalan muotoiset muodot, joustava materiaali ja mittaamisen paikannus eivät näin pääse jatkossa vaikuttamaan tuloksiin.

Tarkistusmittaus

Spesifikaatioihin lisätään pienen otoksen (30 kpl) tarkistusmittaaminen työntömitalla, sovitustestein, sekä tulkilla mitattaville osille. Tarkistusmittauksella pystytään seuraamaan, miten eri komponenttien ulkoistetun valmistuksen tuotannossa olevat muotit mahdollisesti kuluvat. Mahdolliset muutokset huomataan nopeasti tarkistusmittauksissa ja ongelmia päästään ratkaisemaan heti, jos niitä ilmenee. Tarkistusmittausten otoskoko määriteltiin luotettavan tuloksen saamiseksi, ei standardin mukaan. Edustavana otoskokona pidetään yleisesti keskeisen raja-arvolauseen mukaisesti 30 kpl otosta.

8.2 Riskiarviointi

Riskiarvioinnissa huomioidaan kaikki mahdolliset muutosehdotuksen aiheuttamat vaikutukset (Taulukko 15) tuotteen turvalliseen käyttöön, tehokkuuteen sekä käytettävyyteen.

Lisäksi arvioidaan riskikohtaisesti riskin esiintymisen mahdollisuuksia (Taulukko 16). Riskiarvioinnissa käytetään yrityksen luomaa riskiarviointipohjaa, jolloin arviointi on suoraan verrannollinen yrityksen aikaisempien riskiarviointianalyyysien kanssa.

Taulukko 15. Mahdollisen riskin vaikutus. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

Mahdollisen riskin vaikutus / Impact			
1-Merkityksetön	3-Vähäinen	4-Tärkeä	5-Kriittinen
Vaara ei aiheuta vahinkoa tai toiminnan heikkenemistä, mutta se voi aiheuttaa haittaa tai epämukavuutta.	Vaara aiheuttaa elimistön toiminnan tilapäistä vaurioitumista tai tilapäistä vaurioitumista rungon rakenteeseen, eikä vaadi lääketieteellistä tai kirurgista toimenpidettä pysyvien vaurioiden estämiseksi.	Vaara on hengenvaarallinen tai vaatii lääketieteellistä tai kirurgista toimenpidettä, estämään elimistön pysyvän heikkenemisen tai pysyvän ruumiinrakenteen vaurioitumisen. Hoidon epäonnistuminen.	Vaara aiheuttaa kuoleman tai pysyvän vajaatoiminnan kehon toimintaan tai pysyvän vaurion kehon rakenteeseen. Hoidon epäonnistuminen.

Taulukko 16. Riskin mahdollisuus. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2018)

Riskin mahdollisuus / Frequency			
1-Harvoin	2-Joskus	3-Usein	4-Jatkuvasti
Epäonnistumisia esiintyy harvoin	Epäonnistumisia esiintyy satunnaisesti	Epäonnistumisia on usein odotettavissa	Epäonnistumisia tapahtuu koko ajan

8.3 Analyysimenetelmien päivittäminen

Yhtenä tavoitteena oli luoda yritykselle uusi Excel-ohjelmisto (Liite 1.) mittausdatan kirjaamiseen ja tulosten analysointiin, sekä jatkuvaan seurantaan. Vaatimusten mukaisesti ohjelmisto suojataan kaavojen ja taulukoiden osalta, joten tulokset ovat luotettavia ja nopeasti saatavilla.

Tietojen syöttö

Ohjelmistossa on huomioitu FDA:n mukainen allekirjoitus- ja käyttöajankohdan kirjaaminen. Käyttäjakohtainen salasana mahdollistaa allekirjoituksen henkilökohtaisesti. Kirjautumisen jälkeen käyttäjä kirjaa käytettävän mittavälineen, saapuneen komponenttierän koon ja LOT-tiedot. Tämän jälkeen ohjelma ilmoittaa standardin ISO 2859-1:1999 mukaisen otoskoon erälle, jonka jälkeen näytteet noudetaan ja mittaus voidaan suorittaa. Mittaustulokset kirjataan taulukkoon ja samalla voidaan seurata kuvaajista mittauksen kohdentumista tavoitteeseen nähden. Grubbs-testin mukainen epäilyttävän tuloksen poistaminen on mahdollista, mikäli laskuri ilmoittaa tuloksen olevan poistettavissa. Samalla seurataan spesifikaatorajojen sisällä pysymistä, jolloin standardi ISO 2859-1:1999 määrittää AQL-rajat hyväksytyille otokselle. Ohjelmisto huomioi kirjatun datan ja vertailee sitä automaattisesti asetettuihin rajoihin, jolloin rajan ylityksestä tulee välittömästi ilmoitus Ac/Re-rajoihin. Ac/Re-rajat määräytyvät otoksen mukaan ja eri määrät on huomioitu ohjelmistossa automaattisesti. Kun otoksen näytteet on mitattu ja mittausdata kirjattu, ohjelmisto ilmoittaa onko otos hyväksytty, uudelleensuoritettava vai hylätty (Kuva 11. Kuva 12.).

Lisätietoja näyte-erästä; Mittauskerta: 1

	AC/RE I	AC/RE II
A	Suorita uusinta_Ac/Re_1	
B	Hylätty_Ac/Re_3	
C	Hvaksytty_Ac/Re_0	

HUOM Jos suoritat uusinta mittauksen, kirjaa I kierroksen lukemat taulukkoon			
	AC/RE (A)	AC/RE (B)	AC/RE (C)
I			

Kuva 12. Mittauskerta 1, hyväksymisrajojen huomioiminen.

Lisätietoja näyte-erästä; Mittauskerta: 2

	AC/RE I	AC/RE I	AC/RE II
A	Suorita uusinta_Ac/Re_1		Hvaksytty_Ac/Re_2
B	Hylätty_Ac/Re_3		
C			Hvaksytty_Ac/Re_0

HUOM Jos suoritat uusinta mittauksen, kirjaa I kierroksen lukemat taulukkoon			
	AC/RE (A)	AC/RE (B)	AC/RE (C)
I	1	3	0

Kuva 13. Mittauskerta 2, hyväksymisrajojen huomioiminen.

Tietojen siirto tulosteelle ja tulostaminen arkistoon

Mittausdatan kirjaamisen jälkeen tiedot siirretään tulosteelle ohjatulla toiminnolla (Kuva 13.) erän otoskoon mukaisesti. Ohjelmisto siirtää komponenttikohtaisesti tulokset ja tarvittavat tiedot erästä, mittaajasta ja mittausdatasta tulosteelle. Mikäli otos sisältää rajojen ylittäviä tuloksia tai Grubbs-testin mukaan poistettavia tuloksia, kirjautuvat näistä tiedot myös tulosteelle huomiovärein. Tämän jälkeen voidaan tuloste automaattisesti tulostaa. Mikäli käyttäjä vallitsee tulosteelle siirrettävän otoskoon väärin, voi tulosteen tyhjentää ohjatusti ja oikea otoskoko voidaan valita uudelleen.

5. Valitse tulosteelle siirrettävä n

n= 50
n= 80
n= 125
n= 200

HUOM, jos tulosteelle väärä n, voit tyhjentää tulosteen tästä

Tyhjennä tuloste

6. Print

Print

7. Laadunvalvontakorttiin

Laadunvalvontakorttiin

8. Arkistoi ja tyhjännä taulukko

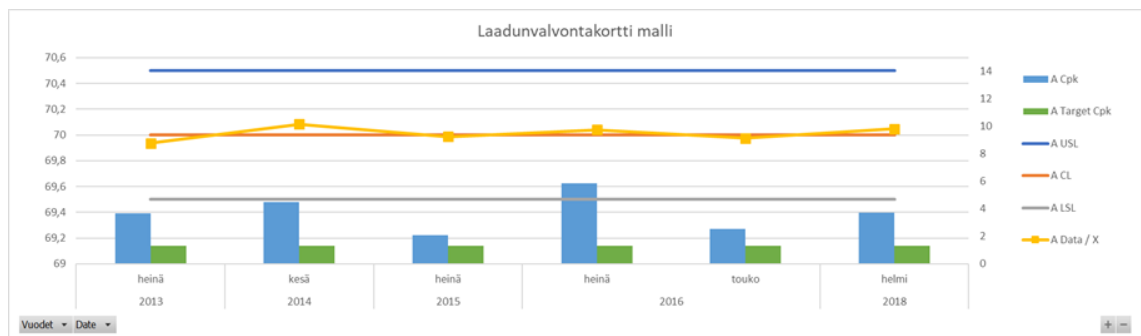
Arkistoi ja tyhjännä

Kuva 14. Ohjatut toiminnot.

Tietojen siirto laadunvalvontakortille

Kuvassa 13 kuvataan ohjattu toimenpide, joka siirtää tarvittavat tiedot data-aulukkoon ja siitä edelleen valvontakortille. Valvontakortilta voidaan tarkastaa ja verrata eräkohtaisesti mittaustulosten asettumista tavoitearvoihin nähden. Tarkoituksena on seurata erilaisten polkujen kehittymistä ja tarpeen mukaan ryhtyä vaadittaviin muutostoimenpiteisiin.

Laadunvalvontakortilla (Kuva 14.) seurataan trendiä, mikä muodostuu eri mittauskertojen tuloksista. Laadunvalvontakortissa tulee graafisesti esiin USL (Upper Specification Limit) eli ylempi spesifikaatoraja, sekä LSL (Lower Specification Limit) eli alempi spesifikaatoraja. Excel-ohjelmistoon on ohjelmoitu komponenttien mittauskohteiden mukaisesti omat toleranssiarvot jokaiselle komponentille. Käytössä voi olla myös standardin ulkopuolisia spesifikaatorajoja, jotka on todettu yrityksen toimesta vuosien aikana tarkoituksenmukaisiksi ja laadulliseen tavoitteeseen tähtääviksi arvoiksi.



Kuva 15. Esimerkki laadunvalvontakortista.

Tietojen siirto arkistoon

Arkistoi ja tyhjennä on automaattinen ohjattu toimenpide (Kuva 13.), jolla siirretään mittausdata ja eräkohtaiset tiedot arkistoon. Samalla ohjelmisto tyhjentää täydennettävät alueet ja mittausdatataulukon seuraavaa mittauskertaa varten.

9 TULOKSET JA PÄÄTELMÄT

Muutosehdotusten laadinnassa perehdyttiin laajaan aineistoon mm. standardeihin, viranomaisvaatimuksiin sekä lakiin terveydenhuollon laitteista. Perehtymisellä varmistettiin annettujen muutosehdotusten olevan vaatimusten ja standardien mukaisia ja näin ollen käyttöön otettavissa. Tutustuttiin voimassa oleviin materiaalispesifikaatioihin, jolloin tarkasteltiin komponenttikohtaisesti sisääntulomittausten tarkoituksenmukaisuus. Huomioitiin, että yrityksellä on käytössä esimerkiksi mittausmenetelmiä komponenteille, joissa mittausepävarmuus kasvaa huomattavasti mm. komponentin materiaalista, muodosta ja mittaajasta riippuen. Mittausmenetelmien tarkastelu ja menetelmien päivittäminen oli mittausepävarmuuden ja ylimääräisten mittausten vähentämiseksi suositeltavaa. Mittausmenetelmien muutosehdotuksissa tuli huomioida komponenttien ominaisuuksien lisäksi voimassa olevat viranomaisvaatimukset ja niihin liittyvät ohjeistavat standardit. Laadunvarmistuksen parantamiseksi suoritettiin mittausdatan koonti. Mittausdatan koonnilla pystyttiin luomaan komponenteille vuodesta 2009 alkaen valvontakortit. Mittausdatan koonti suoritettiin yritykselle luodulla Excel-ohjelmistolla, jonka laatimisessa oli huomioitu vaatimustenmukaisuus ja sen myötä mahdollisuus ohjelmiston validointiin. Ohjelmistolla koostettujen valvontakorttien perusteella pystyttiin osasta tuloksia tulkitsemaan, että mittausdata sisälsi systemaattisen virheen. Tämän arvioitiin olevan seurausta siitä, että spesifikaatorajat oli asetettu teknisten piirustusten mukaan, ja näin ollen tuotettu komponentti oli aina hieman pienempi kuin tavoitemitat, kuitenkin toleranssiarvojen sisällä. Valmistusmuotin valmistuksessa oli huomioitu valmistettavan kappaleen kutistuma, jolloin muotti oli valmistettu sen mukaan laskelmien perusteella isommaksi. Komponenttien tavoitteellisten arvojen asettaminen olisi kannattanut vakioida tasolleen vasta muutaman komponenttivalukierroksen jälkeen, jolloin mitat olisi tarkastettu ja käytettävissä olisi ollut todellinen arvo. Mittausdataa ei ole kuitenkaan kerätty vielä 20:n sarjan polkua, joten spesifikaatorajojen muuttamiseen pitäisi suhtautua varauksella. Toisaalta pohdittiin, että systemaattisen virheen syy oli ilmeinen ja rajojen tarkastaminen olisi järkevä suorittaa samalla, kun materiaalispesifikaatiot päivitetään. Muutosehdotukset listattiin komponenttikohtaisesti ja otettiin huomioon riskit suorittamalla riskianalyysi jokaisen komponentin mitattaville ja muutostarpeen omaaville kohteille.

Muutosehdotukset materiaalispesifikaatioille komponenttikohtaisesti, tarkoituksenmukaisuus ja riskit muutostoimenpiteille huomioiden.

Muutosehdotuksessa arvioitiin mittausten tarkoituksenmukaisuutta jokaiselle komponentille ja komponentin eri kohdille. Pohdittiin jokaisen komponentin osalta riskien laajuuteen liittyen muutosehdotukset. Tarkoituksena olisi siirtyä ylimääräisistä mittauksista sovitustestihin, sekä tulkin käyttöön mahdollisuuksien mukaan näin vähentäen mahdollista mittausepävarmuutta. Sisääntulotarkastuksen menetelmiä ovat; mittaaminen työntömitalla, tulkin käyttö ja sovitustestit. Muutosehdotukset sisältävät yrityksen luottamukSELLISTA tietoa 12 sivua, joten ne on poistettu julkaistavasta opinnäytetyöstä. LuottamukSELLISET tiedot listattuna liitteessä 3.

Analysointityökalu

Opinnäytetyön aikana laadittiin tulosten kirjaamiseen ja analysointiin Excel-ohjelmisto, jonka aloitus näkymä kuvataan liitteessä 1, jolla saatiin nopeasti tuloksia graafiseen muotoon yrityksen laadunvalvontaan. Ohjelmistossa oli huomioitu luotettavuus suojaamalla kaikki käytössä olevat taulukot ja kaavat, joiden perusteella tuloksia käsiteltiin. FDA:n vaatimusten mukaisesti työntekijän tunnistautuminen henkilökohtaisella salasanalla varmisti henkilökohtaisen allekirjoituksen ja sen jälkeen oli mahdollisuus kirjata tarpeelliset tiedot kuten väline, päivämäärä, komponenttierän koko ja mittaustulokset otokselle. Yritykselle tuotetussa ohjelmistossa työntekijä ei voi muokata muita kuin tiedon syöttöön tarkoitettuja soluja, koska suojaukset varmistavat ohjelmiston käytettävyyden ennalta määrättyin osin. Tiedon siirto suoritettiin automaattisesti ohjattuna laadunvalvontakortille ja tulokset olivat luotettavasti ja nopeasti saatavilla graafisessa muodossa.

Tutkimuksen aikana koostettiin aiemmin tuotettu mittausdata ja komponenteista tuotettiin uutta mittausdataa yrityksen sisääntulotarkastuksissa, joita pystyttiin seuraamaan automatisoidulla ohjelmistolla erittäin nopeasti ja luotettavasti. Tulosten analysoinnissa pystyttiin hyvin havainnoimaan poikkeamat ja mahdolliset mittausepävarmuuden vuoksi epäilyttävät tulokset ennen komponenttien etenemistä tuotantoon. Ohjelmiston käyttö mahdollistaa graafisen ja havainnollisen mittausdata-analysoinnin koko mittausdatahistorian ajalta. Ohjelmisto todettiin yrityksessä erittäin tarpeelliseksi uudeksi työkaluksi sisääntulotarkastuksiin.

10 LOPUKSI

Materiaalispesifikaatioiden päivittäminen muutosehdotusten pohjalta etenee yrityksessä muutoshallinnan kautta käytäntöön. Yritykselle tuotettu mittausdataohjelmisto on päivitetty ja otettu käyttöön komponenttikohtaisesti. Laadunvarmistuksen osa-aluevalidointi suoritetaan tulevaisuudessa. Validoinnilla varmistetaan yritykselle tuotetun ohjelmiston luotettavuus, tietojen oikeellisuus, ohjelmiston vaatimustenmukaisuus sekä osoitetaan ohjelmiston toistettava toiminta. Validoinnissa otetaan huomioon kaikki mahdolliset ohjauksen alla olevat toimenpiteet ja tarkastetaan kaikkien ohjattujen toimintojen toimivuus ja soveltuvuus kyseiseen tarkoitukseen.

Kiitokset

Työn ohjaajana Turun ammattikorkeakoulussa toimivat yliopettaja Mika Jokinen ja 2. tarkastajana lehtori Jani Pelkonen, kiitokset ohjauksesta ja ohjeista opiskelun ja opinnäytetyön aikana.

Opinnäytetyö teetettiin Bonalive Biomaterials Ltd. yrityksen toimesta, kiitokset mielenkiintoisesta aiheesta ja mahdollisuudesta työn toteuttamiseen. Työn ohjaajana toimi Johan Sangder, jolle haluan osoittaa erityiskiitokset opinnäytetyön ohjaamisesta, avustuksesta ja mielenkiintoisista kehittävästä ohjauspalavereista.

Lisäksi haluan kiittää opinnäytetyön edistymiseen vaikuttaneita ystäviä tuestanne matkan varrella.

Rakkaudella suuret kiitokset aviomiehelleni Esalle sekä lapsilleni Millalle, Markukselle ja Matiakselle. Kaikesta tuesta, kärsivällisyydestä, iloista ja piristävästä hetkistä opintojen aikana.

Kaarinassa 17.12.2018

Mervi Salminen

11 LÄHDELUETTELO

Aitasalo , K.; Peltola , M. (2004). Biomateriaalit. *Duodecim*.

Bonalive Biomaterials Ltd. (2018). Haettu 2018

Bonalive Biomaterials Ltd. (19. Tammikuu 2017). *Bonalive Biomaterials Ltd. tiedote*.
Noudettu osoitteesta Bioaktiivinen lasi vähentää antibioottien tarvetta
luutulehduksen hoidossa: https://www.bonalive.com/wp-content/uploads/2018/06/om-study-press-release-fi-16.1.2017_published-19.1.2017-1.pdf

Drago, L.; De Vecchi, E.; Birtolin, M.; Toscano, M.; Mattina, R.; & Romano, C. (2015).
Research article. *Antimicrobial activity and resistance selection of different
bioglass S53P4 formulations against multidrug resistant strains*. Future
microbiology.

Eurofins Expert Services Oy. (2018). *Eurofins*. Haettu 2018 osoitteesta
Terveydenhuollon tuotteet:
<https://www.eurofins.fi/expertservices/palvelut/sertifiointi-ja-tuotehyvaeksyntae/terveydenhuollon-tuotteet/>

Euroopan neuvosto. (14. Kesäkuu 2018). *Neuvoston direktiivi 93/42/ETY*. Noudettu
osoitteesta Neuvoston direktiivi 93/42/ETY, annettu 14 päivänä kesäkuuta 1993,
lääkinnällisistä laitteista: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/HTML/?uri=CELEX:31993L0042&from=fi>

European Comission DG Health Consumer. (Kesäkuu 2018). *MEDICAL DEVICES:
Guidance document-Classification of medical devices*. Noudettu osoitteesta
MEDICAL DEVICES: Guidance document–Classification of medical
devices, MEDDEV 2.4/1, 2010, 51
s. Saatavissa: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf

Hovind, H.; Magnusson, B.; Krysell, M.; Lund, U.; & Mäkinen, I. (2006). *NT technical
report, Nordtest raportti TR 569*. Helsinki: Suomen ympäristökeskus.

Hägg, M. (2016). *Validoinnin suunnittelun opas*. Teknologian tutkimuskeskus VTT Oy.

- Jokinen, M.; Kangasaho, M.; Karhi, T.; Liesivuori, J.; Tuusa, S.; Vallittu, P.; & Ylanen, T. (30. Marraskuu 2008). *Biomateriaalitutkimuksen tuotteistaminen*. Haettu 2018 osoitteesta [Suomalaisen biomateriaalitutkimuksen taustaa: http://biomaterials.utu.fi/tuotteistaminen/](http://biomaterials.utu.fi/tuotteistaminen/)
- Kovasiipi, K. (2010). Biohajoavia ihmisen varaosia. *Niveltieto* , 18.
- Madge Tech. (2018). *FDA 21 CFR PART 11*. Haettu 2018 osoitteesta www.madgetech.com
- Mäkelä; Soininen; Tuomola; & Öistämö. (2015). *Tekniikan kaavasto*. Tampere: Tammertekniikka.
- Netti, A. (2014). Biomedical Foams for Tissue Engineering applications. Teoksessa A. Netti. Woodhead Publishing.
- Salomäki, R. (2003). *Hyödynnä SPC*. Helsinki: Metalliteollisuuden Kustannus Oy.
- Seppälä , J.; Vallittu , P.; Närhi, T.; Aho, A.; & Yli-Urpo, A. (2004). Uudet polymeeripohjaiset biomateriaalit. *DUODECIM*.
- Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto. (2011). *Terveystieteiden laitteen ja tarvikkeen vaatimustenmukaisuuden arviointi*. Valvira.
- Suomen Standardisoimisliitto SFS. (5. Syyskuu 1977). SFS 4015. *Teknisten spesifikaatioiden laadintaohje*. Suomen Standardisoimisliitto SFS.
- Suomen Standardisoimisliitto SFS. (30. Kesäkuu 1982). SFS 4787. *Laatutekniikka. Yleinen spesifikaatorakennelma*. Suomen standardisoimisliitto SFS.
- Suomen Standardisoimisliitto SFS. (1993). ISO 2768. *General tolerances for linear and angular dimensions*.
- Suomen Standardisoimisliitto SFS. (1999). ISO 2859.1:1999. *Sampling procedures for inspection by attributes*.
- Suomen Standardisoimisliitto SFS. (2012). SFS-EN-ISO 14971. *Terveystieteiden laitteet ja tarvikkeet. Riskinhallinnan soveltaminen terveystieteiden laitteisiin ja tarvikkeisiin, 4.painos*. Suomen standardisoimisliitto SFS.

Suomen Standardisoimisliitto SFS. (2015). SFS-EN-ISO 9001:2015. *Laadunhallintajärjestelmät. Vaatimukset, 5. painos.* Suomen Standardisoimisliitto SFS ry.

Suomen Standardisoimisliitto SFS. (2016). SFS-EN-ISO 13485:2016. *Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet. Laadunhallintajärjestelmät. Vaatimukset viranomaisvaatimuksia varten, 4. painos.* Suomen standardisoimisliitto SFS.

Trishala, A.; & Jacob, C. (2016). Research article. *The anti-bacterial activity of bioactive glass.* International journal of advanced research.

Turun yliopisto. (19. Lokakuu 2004). *Turun yliopiston tiedote.* Noudettu osoitteesta <http://www.utu.fi/fi/Ajankohtaista/mediatiedotteet/arkisto/864b052a.html>

Turun yliopisto. (17. Marraskuu 2017). *Turun yliopiston tiedote.* Noudettu osoitteesta <https://www.utu.fi/fi/Ajankohtaista/mediatiedotteet/vaitostiedotteet/Sivut/bioaktiivinen-lasi-ja-fibriinikudosliima-sopivat-hyvin-pitkaaikaisesti-tulehtuneen-korvalokeroston-tayttomateriaaleiksi.aspx>

Laadunvalvonta, mittausdatan kerääminen ja analysointi

Kuva yritykselle luodun mittausdataohjelmiston aloitusnäkyvästä.

Normal Inspection STD 2859-1:1999

BonAlive

Date	29.10.2018 10:49	Väline	
User			

Component	LOT
Kirjaa saapuneen erän lukumäärä	

Lisätietoja näyte-erästä; Mittauskerta: **2**

AC/RE I AC/RE II

A _____

B _____

C _____

HUOM Jos suoritat uusinta mittauksen, kirjaa I kierroksen lukemat taulukkoon

AC/RE (A)	AC/RE (B)	AC/RE (C)

n	0,00	0,00	0,00
	Dimension	Dimension	Dimension

n	A	B	C
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

1. Tunnistaudu
Kirjaamalla salasana ruudukkoon

2. Täytä puuttuvat tiedot, värillisiin soluihin

3. Valitse mittauskerta 1, jos uusinta mittaus valitse 2

4. Kirjaa mittaus tulokset taulukkoon

5. Valitse tulosteelle siirrettävä n

n= 50

n= 80

n= 125

n= 200

6. Print

Print

7. Laadunvalvontakorttiin

Laadunvalvontakorttiin

8. Arkistoi ja tyhjennä taulukko

Arkistoi ja tyhjennä

Analyze

Dimension	e	USL	CL	LSL	Data / X	Cp1	Cp2	Cpk
A								
B								
C								

Grubb Test

		99 %	95 %
min	A		
max	0,00		
	B		
min	0,00		
max	0,00		
	C		
min	0,00		
max	0,00		

Kuvaajat

A

B

ARKISTO ->

Hyväksyntäraajat

Tiedot ovat luottamuksellisia.

Luottamukselliset tiedot ja taulukot listattuna

Syringe Body / ruiskun runko

Taulukko 17. Ruiskun runko, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 18. Ruiskun runko, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Cap / korkki

Taulukko 19. Korkki, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 20. Korkki, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Stopper / korkin sisäosa

Taulukko 21. Korkin sisäosa, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 22. Korkin sisäosa, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Handle 1 ja Handle 2 / kädensijat 1 ja 2

Taulukko 23. Kädensija 1, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 24. Kädensija 1, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 25. Kädensija 2, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 26. Kädensija 2, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Plunger Rod ja Plunger Rod with flanks / männänvarsi ja männänvarsi siivekkeillä

Taulukko 27. Männänvarsi, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 28. Männänvarsi, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 29. Männänvarsi siivekkeillä, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 30. Männänvarsi siivekkeillä, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Plunger / mäntä

Taulukko 31. Mäntä, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 32. Mäntä, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Nozzle ja Shovel / suutin ja lapio

Taulukko 33. Suutin, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 34. Suutin, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 35. Lapio, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 36. Lapio, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Tray / tarjotin

Taulukko 37. Tarjotin, riskianalyysi. Tiedot ovat luottamuksellisia.

Taulukko 38. Tarjotin, mitat ja muutosehdotukset. Tiedot ovat luottamuksellisia.