

Opinnäytetyö (AMK)

Prosessi- ja materiaalitekniikka

2019

Jenna Dahlman ja Jenna Ollikainen

LEIMALINJAN SUORITUSKYVYN KVALIFIOINTI JA LEAN

Jenna Dahlman ja Jenna Ollikainen

LEIMALINJAN SUORITUSKYVYN KVALIFIOINTI JA LEAN

Opinnäytetyön tarkoituksena oli suorittaa uuden leimapullotuslinjan suorituskyvyn kvalifiointi, pullotustilan muokkaus LEAN-periaatteen mukaisesti sekä pullotusprosessin arvovirtakuvaus (Value Stream Mapping, VSM). Työssä perehdyttiin Wallac Oy:n validointi- ja kvalifiointijärjestelmään, joka on sidoksissa yrityksen laatu politiikkaan.

LEAN suoritettiin tarkastelemalla pullotustilaa sekä seuraamalla SAT-ajoissa linjan toimintaa. SAT-ajojen aikana tehtiin havaintoja linjan työskentelyä hankaloittavista tekijöistä. Nämä kirjattiin ylös ja tilasta suunniteltiin linjan käyttäjän kannalta toimivampi tekemällä tarvittavia hankintoja. Suunnittelussa otettiin huomioon myös toinen, varalle jäävä pullotuslinja.

Suorituskyvyn kvalifiointi eteni testiajon suunnittelusta sen toteutukseen ja siitä edelleen ajon raportointiin. Kvalifioinnin testiajossa pullotusprosessin vaiheet kelloitettiin GoPro -kameraa hyödyntäen arvovirtakuvauksen muodostamista varten. Ensimmäisestä testiajosta kerättiin dataa nykytilakuvauksen muodostamiseen. Tämän jälkeen muodostettiin tulevaisuudentilankuvaus, jossa kehitysehdotukset otettiin huomioon. Kaavioita analysoimalla saatiin selville, kuinka paljon prosessia saatiin paranneltua työntekijän kannalta.

Opinnäytetyössä oli tarkoituksena tarkastella viittä suorituskyvyn kvalifioinnin ajoa, mutta viivästyneen aikataulun vuoksi näistä tarkasteltiin vain ensimmäistä. Suunnitelman ja raportin lisäksi kombinaatiotestien tulokset analysoitiin ensimmäisestä ajosta. Tilan toimivuuden parantaminen LEAN-periaatteella suoritettiin tavoitteiden mukaisesti. Arvovirtakuvauksen avulla pullotusprosessin alkuvalmisteluista hukka-aikaa poistettiin huomattavasti.

ASIASANAT:

pullotuslinja, leima, kvalifiointi, validointi, laatu järjestelmä, LEAN, arvovirtakuvaus, kombinaatiotesti, tilastolaskenta

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Chemical and Materials Engineering

2019 | 51 pages, 12 of pages in appendices

Jenna Dahlman and Jenna Ollikainen

TRACER PRODUCTION LINE PERFORMANCE QUALIFICATION AND LEAN

The objective of this thesis was to conduct performance qualification of a new tracer dispensing line, modification of the tracer manufacturing premises in compliance with LEAN principles, and Value Stream Mapping of the dispensing process from the perspective of the operator. The Wallac Oy validation and qualification system which is linked with the company quality policy was studied.

During SAT test runs, the LEAN modification of the tracer manufacturing was conducted by observing the surrounding space and studying the line functions. Inconveniences were recorded. The premises of tracer manufacturing were designed to be more functional for the line operator by making the necessary acquisitions. In designing the space, the remaining back-up dispensing line was taken into consideration.

The performance qualification proceeded from the planning of the test run to the implementation and reporting of the run. During the qualification test run process, phases were timed for Value Stream Mapping using GoPro. Data was collected from the first PQ run to create the Current State Map. After the formation of the Current State Map, the Future State Map was created with all the development proposals taken into account. By analyzing the VSM figures, the improvement of the process from the operators' perspective was made visible.

Only the first PQ run from a total of five was performed from start to finish due to delayed schedule. In addition to the plan and report, the combination test results from the first run were analyzed. By applying LEAN principles, the functionality of the tracer manufacturing premises was improved according to plan. With the help of Value Stream Mapping, the time of no added value during dispensing preparation was decreased significantly.

KEYWORDS:

dispensing line, tracer, qualification, validation, quality policy, LEAN, value stream mapping, combination test, statistical analysis

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO	7
1. JOHDANTO	1
2. YRITYS	3
3. LAADUNHALLINTAJÄRJESTELMÄ	5
3.1. Laatupolitiikka	5
3.2. Dokumenttien hallinta	5
3.3. Riskienhallinta	6
3.4. FMEA	6
3.5. GMP	7
3.6. Poikkeamien hallinta	7
3.7. Poikkeamien käsittely kemian tuotannossa	7
4. LEIMAPULLOTUS JA KYLMÄKUIVAUS	9
4.1. Leimatilat	9
4.2. Leimapullotus ja leimalinja	9
4.3. Leimalinja	11
4.4. Annostelu	12
4.5. Tulpitus	13
4.6. Etiketöinti	13
4.7. Kylmäkuivaus	14
4.7.1. Jäädytys	14
4.7.2. Pääkuivaus	14
4.7.3. Jälkikuivaus	15
4.7.4. Kylmäkuivuri	15
4.8. Korkitus	16
5. VALIDOINTI	17
5.1. Prosessivalidointi	19
5.2. Laittevalifiointi	20
5.3. Tilastolaskenta	22
5.4. Kombinaatiotestit	24

6. LEAN	29
6.1. Six Sigma	30
6.2. Arvovirtakuvaus	30
7. TYÖN TAVOITE	32
8. TYÖN SUORITUS	33
8.1. LEAN	33
8.1.1. Arvovirtakuvaus (VSM)	34
8.2. Leimalinjan kvalifiointi	35
9. TULOKSET	38
10. LOPPUPÄÄTELMÄT	48
11. LÄHTEET	49

LIITTEET

- Liite 1. LEAN -osuudessa tehdyt muutokset.
- Liite 2. Pullotustilan pohjakuva ennen ja jälkeen.
- Liite 3. Tilastollisen tarkastelun laskut ja tulokset.
- Liite 4. Arvovirtakuvaus.

KAAVAT

Kaava 1. Keskiarvo	22
Kaava 2. Otoskeskihajonta	23
Kaava 3. Prosessin suorituskyky	24
Kaava 4. Prosessin suorituskyky alarajoilla	24
Kaava 5. Prosessin suorituskyky ylärajoilla	24
Kaava 6. Prosessin suorituskykyindeksi	24

KUVAT

Kuva 1 LEIMA3 -linjan layout.	10
Kuva 2 LEIMA3 -linjalla annosteltavat pullo: 3 ml pullo ja 500 µl sisäpullo. Pullojen kaatumisen ehkäisemiseksi linjalla on käytössä pulloille tarkoitetut poketit, josta esimerkki näkyy kuvassa oikealla.	12
Kuva 3 V-Käyrä	19
Kuva 4 Kilpaileva määrittäminen. AutoDELFI uE3 kitti-insertistä B095-101. ^[28]	26
Kuva 5 Suora- sandwich-määrittäminen. DELFIA Xpress hAFP kitti-insertistä 6001-0010. ^[31]	28
Kuva 6 Spagetti-kuvaaja Ennen.	44
Kuva 7 Spagetti-kuvaaja Jälkeen.	44
Kuva 8 Arvovirtakuvauksen tulokset taulukoituna, jossa punainen kuvastaa arvoa tuottamatonta aikaa, vihreä arvoa tuottamatonta, välttämätöntä aikaa.	45
Kuva 9 Alkuvalmistelujen arvovirtakuvauksen tulokset prosentuaalisesti esitettynä.	46

KUVIOT

Kuvio 1 Tuotteiden valmistuksen kokonaisprosessi.	4
Kuvio 2 Liuosmuotoisten ja kylmäkuivattavien tuotteiden prosessikaaviot.	11
Kuvio 3 Arvovirtakuvauksen jaottelu alkuvalmisteluihin, ajoon ja loppuvalmisteluihin.	34

TAULUKOT

Taulukko 1 Six Sigma- periaatteen mukaiset prosessin suorituskyvykkyyden indeksit.	22
--	----

Error! Bookmark not defined.

KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO

Absorptio	Aineen imeytyminen johonkin materiaaliin
CAPA	Korjaavat ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet (Corrective and Preventive Action)
Desorptio	Aineen vapautuminen materiaalista
DQ	Suunnittelun kvalifointi (Design Qualification)
Eräohje	Jokaisella valmistettavalla nimikkeellä on oma valmistusohjeensa/omat valmistuksen käytännöt, joita tulee noudattaa. Jokaisella erällä on oma eräohje
Faasi	Aineen olomuotoalue, jossa rajapinta erottaa aineet.
FAT	Valmistajan tekemä käyttötesti (Factory Acceptance Test)
FDA	USA:n lääke- ja elintarvikevirasto (Food and Drug Administration)
GAMP	Hyvät automatisoidut tuotantotavat (Good Automated Manufacturing Practice)
GMP	Hyvät tuotantotavat (Good Manufacturing Practice)
IQ	Asennuksen kvalifointi (Installation Qualification)
Kakku	Kylmäkuivauksprosessissa jäljelle jäävä kuiva osuus
Komponentti	Yksittäinen tuote
Kombinaatio	Komponenteista koostuva kokonaisuus
Nimike	Jokaisen tuotteen oma tunnistenumerosarja
Tray	Pulloille tarkoitettu alusta
OQ	Toiminnan kvalifointi (Operation Qualification)
PQ	Suorituskyvyn kvalifointi (Performance Qualification)
SAT	Laiteasentajien tekemä käyttötesti (Site Acceptance Test)
Sublimoituminen	Olomuodon muutos, jossa kiinteä olomuoto muuttuu suoraan kaasuksi.

VSM	Arvovirtakuvaus (Value Stream Mapping)
MVP	Validoinnin pääsuunnitelma (Master Validation Plan)
MVR	Validoinnin pääraportti (Master Validation Report)
IMDRF	Lääkinnällisten laitteiden kansainvälinen järjestö (International Medical Device Regulators Forum)

1. JOHDANTO

Opinnäytetyön toimeksiantaja on Wallac Oy, joka kuuluu kansainväliseen PerkinElmer-konserniin. Työn tarkoituksena on olla mukana uuden leimapullotuslinjan suorituskyvyn kvalifointiprosessissa, johon kuuluvat suunnittelu, testiajot sekä raportointi. Testiajoista saaduille komponenteille tehdään kombinaatiotestit, jotka analysoidaan sanallisesti. Kvalifioinnin lisäksi tehtävänä on pullotustilan sekä pullotusprosessin kehittäminen LEAN-periaatteen ja arvovirtakuvauksen avulla.

Leimatilassa oli aiemmin kaksi pullotuslinjaa LEIMA1 ja LEIMA2, joista LEIMA2 poistettiin käytöstä. Ainoana tilaan jäävänä linjana LEIMA1 on vanhanaikainen ja käyttökapasiteetiltaan liian pieni nykytuotantoon suhteutettuna. Käytöstä poistetun linjan tilalle tarvittiin uusi, automatisoidumpi ja tuotantokapasiteetiltaan suurempi, LEIMA3-linja. Uusi linja on täysin Wallac Oy:n tarpeisiin ja vaatimuksiin muokattu.

Validointiprosessi on kaikille lääkkeitä ja lääkinnällisiä laitteita valmistaville yrityksille pakollinen todistus tuotantoprosessin toimivuuden, sekä asiakasturvallisuuden takaamiseksi. Validointiprosessiin sisältyvään kvalifointiosuuteen kuuluvat suunnittelun (DQ), asennuksen (IQ) ja toiminnan (OQ) kvalifioinnit olivat hyväksytyjä ennen suorituskyvyn (PQ) kvalifioinnin aloittamista. Tässä opinnäytetyössä käsitellään kvalifointiprosessin viimeistä osaa, suorituskyvyn kvalifointia. Kaikkiaan LEIMA3-linjan suorituskyvyn kvalifointiin kuuluu viisi testiajoa ja opinnäytetyössä keskitytään niistä ensimmäiseen.

Suorituskyvyn kvalifointiin kuuluu suunnitelma, testiajo, raportointi ja siihen kuuluva tilastollinen tarkastelu, sekä tuotetun testierän jälkeisen loppulaadunvalvonnan kombinaatiotestien tulosten analyysi. Kombinaatiotesteillä varmistetaan tuotteen toimivuus kokonaisuudessa. Kvalifioinnin yhteydessä tämä on siis viimeinen varmistus pullotusprosessin toimivuudesta. Tässä opinnäytetyössä käsitellään ensimmäisen PQ-ajon kombinaatiotestin tuloksia sanallisesti.

LEAN-osuudessa keskityttiin tuotantotilan kehittämiseen. Tarkoituksena oli muuntaa tila käyttäjän kannalta mahdollisimman turvalliseksi ja optimaaliseksi. Koska leimatilasta oli lähtenyt vanhempi tuotantolinja ja tilalle tullut uusi, huomattavasti suurempi linja, tilan kehittämiseksi oli tarvetta. LEANin yhteydessä tutustuttiin myös yrityksen ostoprosessiin.

Prosessi eteni tarpeen havaitsemisesta tarjouspyyntöjen selvittämiseen ja sieltä edelleen ostopyyntöjen tekemiseen. Tuotteiden saapuessa ne vastaanotettiin ja asennettiin tilaan.

Arvovirtakuvauksen tarkoituksena on ensin tunnistaa ja sitten minimoida työskentelyssä olevat pullonkaulat. Tavoitteena on nostaa tehokkuuden määrää vähentämällä ajan, resurssien ja materiaalien tuhlaamista. Arvovirtakuvauksen määrittämiseen tarkasteltiin ensimmäisen PQ-erän aikana linjatyöskentelyä. Työskentelyä kellotettiin ja saaduista tuloksista muodostettiin nykytilankuvaus, joka kertoo linjatyöskentelyn tämänhetkisestä tilanteesta. Sen avulla pohdittiin kehitysehdotuksia, joiden pohjalta muodostettiin tulevaisuudentilankuvaus, joka kuvastaa tavoitteellista prosessin kulkua. Tämän jälkeen suoritettiin toimenpiteitä tavoitteiden saavuttamiseksi.

2. YRITYS

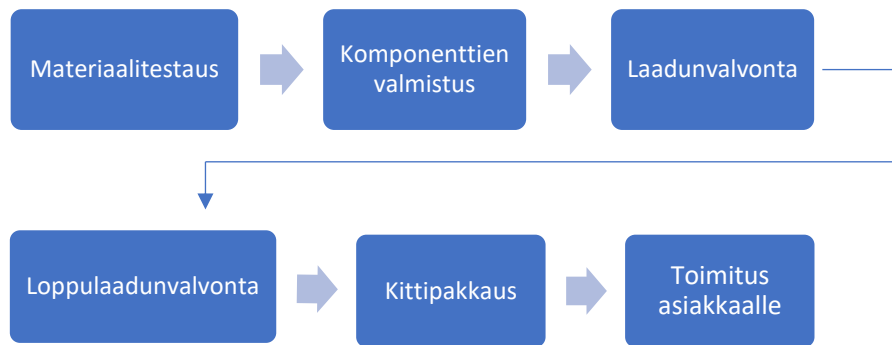
PerkinElmer kehittää ja valmistaa instrumentteja, reagensseja sekä ohjelmistoja seulonta- ja tutkimustarkoituksiin. Yritys on maailmanlaajuinen markkinajohtaja vastasyntyneiden seulonnassa. PerkinElmer Inc. konserniin kuuluu nykyisin myös Turussa toimiva Wallac Oy.

Alun perin Wallac Oy oli Jorma Wallasvaaran perustama yritys, jonka ensimmäiset tuotteet ovat 1950-luvulla kehitetyt kosteuden- ja lämmönmittauslaitteet. Ajan kuluessa 1960-luvusta eteenpäin Wallac kehitti isotooppisiin mittauksiin perustuvia laboratoriolaitteita, luminometrejä ja fluorometrejä sekä reagensseja.

Näiden jälkeen 1990-luvulla yritys siirtyi kehittämään ohjelmistosovelluksia sekä automatisoituja DELFIA-määrityslaitteita. Vuosituhannen vaihteessa, 2000-luvulla, katse suuntautui kohti kuvantamistekniikkaa, molekyyli diagnostiikkaa sekä tandem-massaspektrometriaa. 2010 luvulla siirryttiin suurivolyymisiin vastasyntyneiden seulonta-alus-
tojen (GSP, AutoDELFIA, DELFIA Xpress, VANADIS) kehittämiseen. ^[1]

Wallacin valmistamilla tuotteilla voidaan seuloa esimerkiksi kromosomihäiriöitä, kuten Downin syndroomaa, sekä aineenvaihdunnanhäiriöitä, kuten kilpirauhasen vajaatoimintaa. Yksi tärkeimmistä tuotteista on pre-eklampsian, eli raskausmyrkytyksen seulontaan kehitetyt määritykset. Ensimmäisessä erässä pullotettiin hAFP-leimaa, joka kuuluu kehityshäiriöitä seulovaan seulontakittiin. ^[1]

Wallacilla kaikki prosessit kokonaisuudessaan ovat tarkoin säädelyjä. Kuviossa 1 on esitetty tuotteiden valmistusprosessi materiaalitestauksesta lähtien aina valmiin tuotteen toimitukseen asiakkaalle.



Kuvio 1 Tuotteiden valmistuksen kokonaisprosessi.

Materiaalitestauksessa yrityksen ulkopuolelta tulevat materiaalit tarkistetaan ja tarvittaessa testataan kvalitatiivisesti eli laadullisesti. Näistä esimerkkinä Wallacille tulevat pullo, korkit ja liuoksien raaka-aineet. Wallacilla on useita tuotanto-osastoja, joissa valmistetaan eri komponentteja. Näitä ovat mm. leima-, liuos-, levy-, MSMS-, MDx- ja vasta-ainevalmistus sekä pullotus- ja kylmäkuivauspalvelu. Valmiille yksittäisille komponenteille suoritetaan laadunvalvontatellit. Yksittäisten komponenttien hyväksynnän jälkeen suoritetaan loppulaadunvalvonta, jossa varmistetaan valmistettujen tuote-erien yhteensopivuus. Loppulaadunvalvonnassa testatut komponentit muodostavat kittejä, jotka pakataan ja toimitetaan asiakkaille.

Wallacilla on käytössä säädöksiä noudattava HSE (Health Safety Environment). PerkinElmer tarjoaa turvallisen työympäristön ja kehittää palveluja ja tuotteita tukemaan ihmisten sekä ympäristön hyvinvointia. Wallacilla on sitouduttu tuotteiden ja operaatioiden aiheuttamien ympäristövaikutusten minimoimiseen. ^[1]

3. LAADUNHALLINTAJÄRJESTELMÄ

Wallac Oy:n laadunhallintajärjestelmä koostuu useista toisiinsa vaikuttavista prosesseista, joihin sitoutumalla pystytään varmistamaan, että asiakkaille toimitetut tuotteet sekä palvelut ovat toimivia ja turvallisia. Järjestelmää ylläpitämällä voidaan tuottaa asiakkaille ensiluokkaista lisäarvoa sekä turvallisten, toimivien että viranomaisvaatimusten täyttävien tuotteiden muodossa.

Wallacin laadunhallintajärjestelmä noudattaa EN ISO 13485:2016-laadunhallintajärjestelmästandardia, Suomen laki; Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (629/2010), Euroopan IVD 98/79/EY -direktiiviä, amerikkalaisen FDA:n (Food and Drug Administration) laatujärjestelmäsäädöksiä (QSReg) ja CMDR (Canadian Medical Device Regulations) (SOR/98-282), ISO 13485:2016 standardia CMDCAS -säännöksen alla ja tarpeen mukaan muita soveltuvia maakohtaisia viranomaisten määräyksiä. ^[2]

3.1. Laatu politiikka

Laatuun liittyviä tavoitteita kehitetään ja arvioidaan organisaation eri tasoilla laatu politiikan perusteella. Yrityksen johto tarkastaa määräajoin laatu politiikkaa ja näin saadaan varmistus siitä, että se on ajan tasalla liiketaloudelliseen tilanteeseen nähden.

Laatu politiikka on yrityksen sisällä eri tasoilla kaikille nähtävissä. Tiedotteet laatu politiikkaan liittyen laitetaan näkyvästi esille esimerkiksi intranet-sivulle. Laatu politiikasta myös keskustellaan, jolloin tiedotettavat asiat kulkeutuvat kaikkien tietoisuuteen. Ylin johto järjestää tietyin määräajoin henkilökunnalle kokouksia, joissa tiedotetaan laatuun tai liike-toimintaan liittyviä asioita. ^[2]

3.2. Dokumenttien hallinta

Dokumenttien hallintapolitiikan tarkoituksena on varmistaa, että laadunhallintadokumentit noudattavat viranomaisvaatimuksia ja kansainvälisiä laatustandardeja. Dokumentit kuvaavat tarkasti niitä vastaavia prosesseja, tehtäviä ja toimenpiteitä. Dokumenttien tu-

lee olla hyväksytyjä ennen niiden käyttöönottoa ja niiden tulee olla saatavilla niiden käyttöpisteessä. Dokumenteille tehdään tarkastuksia ja ne päivitetään tarpeen mukaan. Näin varmistetaan, että ne täyttävät liiketoiminnan ja viranomaisten vaatimukset.

Kun dokumenttiin tulee tarve tehdä muutos, alkuperäisen dokumentin hyväksynyt henkilö tai asiaan kuuluvan perehdytyksen saanut henkilö tarkastaa ja hyväksyy muutokset. Muutokset ja version revisiotunnukset, eli versionumerot merkitään dokumenttiin. Kun laadunhallintajärjestelmän dokumentteja poistetaan käytöstä, ne merkitään asianmukaisesti ja käyttö estetään. Käytöstä poistetut dokumentit säilytetään Suomen lain edellyttämällä tavalla. [2]

3.3. Riskienhallinta

Wallacissa riskinhallintapolitiikka perustuu EN ISO 14971 –standardiin. Riskinhallinta on prosessi, joka koostuu riskien arvioinnista. Tämä pitää sisällään vaarojen tunnistamisen, riskin suuruuden ja sen merkityksen arvioinnin. Riskin arvioinnin lisäksi prosessiin kuuluu riskinvalvonta ja tuotannon jälkeisen vaiheen valvonta sekä tiedonkeruu.

Kaikki riskinhallintaprosessiin kuuluvat toimenpiteet suoritetaan valmistettaville tuotteille ja valmistukseen liittyville prosesseille, joita ovat esimerkiksi valmistus, varastointi ja jakelu. Riskinhallintatoimenpiteet ja laadunhallintaprosessit kulkevat käsikädessä, koska riskinhallintaan tarvitaan laadunhallinnan panosta ja riskinhallinnan tuotokset vaikuttavat laadunhallintaprosesseihin. [3]

3.4. FMEA

FMEA tulee sanoista Failure Mode and Effect Analysis ja se tarkoittaa vikatila- tai vaikutusanalyysiä. Tuotantoprosesseihin liittyvät riskit dokumentoidaan prosessikohtaisiin pFMEA-dokumentteihin. Kun tulee tarve tehdä tuotannollisten riskien arviointia, tehdään pFMEA-dokumentti. Dokumentti on usein osa tuotantoonsiirto- tai investointiprojektia. Dokumenteissa arvioidaan vikatilojen vaikutuksen vakavuutta tuotannollisesta näkökulmasta, vikatilaa aiheuttavan syyn esiintymistodennäköisyyttä sekä arvioidaan vikatilaa havaittavuutta käytettäessä olemassa olevia prosessikontrolleja. [3]

3.5. GMP

Yritys on sitoutunut käyttämään lääketeollisuutta sääteleviä hyviä tuotantotapoja (Good Manufacturing Practice), joka on osa Euroopan unionin lainsäädäntöä. [4]

GMP:n tarkoituksena on kuvailla sekä toteuttaa hyvien tuotantotapojen pääpiirteitä laadukkaiden tuotteiden, optimaalisen tehon sekä tehokkuuden ja turvallisuuden saavuttamiseksi. Yrityksen johdolla ja laatuvaavilla on vastuu toimia sekä noudattaa GMP:n säädöksiä. Hyviä tuotantotapoja ja niiden noudattamista seurataan muun muassa auditoitien avulla. [5]

3.6. Poikkeamien hallinta

Wallac Oy:llä on poikkeamien käsittelyyn järjestelmä, jonka avulla saadaan dokumentteja ja tietoa poikkeamista. Järjestelmä nopeuttaa poikkeamien käsittelyä ja tarvittavat korjaukset pystytään aloittamaan mahdollisten vahinkojen minimoimiseksi ja välttämiseksi. Poikkeamien hallinta on osa CAPA (Corrective and Preventative Actions-järjestelmää). [6]

Poikkeamia voi syntyä tuotteiden valmistusprosessissa tai prosessinaikaisessa laadunvalvonnassa, tuotteiden lopputestauksessa, pakkauksessa tai toimituksessa.

Poikkeamien selvitykset suoritetaan aina mahdollisimman nopeasti ja selvityksen tulee olla hyväksytty ennen kuin tehdään päätöksiä laitteen tai erän suhteen. Selvityksen tekeminen ja hyväksyminen pyritään tekemään 30 päivän sisällä ja jatkotoimenpiteet 60 päivän sisällä. Tehtävien toimenpiteiden selvittäminen tapahtuu aiempien samantyyppisten poikkeamien selvittelyllä. [7]

3.7. Poikkeamien käsittely kemian tuotannossa

Poikkeaman havaitsemisen jälkeen se kirjataan välittömästi työhön tai prosessiin liittyvään laatu tiedostoon, eli joko eräohjeeseen tai käyttöpäiväkirjaan. Toiminnon vastaava ilmoittaa poikkeamasta asiantuntijalle, jonka jälkeen vastaava kirjaa poikkeaman tunnusnumeron Qn (Quality Notification) poikkeamaan liittyvään laatu tiedostoon. Vastaava

on vastuussa numeron hakemisesta ja perustietojen kirjaamisesta tuotannonohjausjärjestelmään. Kun poikkeama on kirjattu tuotannonohjausjärjestelmään, erää ei pystytä hyväksymään ennen kuin poikkeama on käsitelty. Vastaava tai asiantuntija on myös velvollinen tiedottamaan poikkeamasta laadun tuoteryhmävastaavalle. Asiantuntijan tehtävänä on selvittää, kuinka merkittävästi poikkeama vaikuttaa tuotteen toimivuuteen. Vakavuusluokat jaetaan viiteen eri ryhmään: mitätön, marginaalinen, vakava, kriittinen ja katastrofaalinen.

Jos poikkeama luokitellaan mitättömäksi, se dokumentoidaan toiminnanohjausjärjestelmään. Mikäli poikkeama luokitellaan vakavuudeltaan suuremmaksi kuin mitätön, eli vähintään marginaaliseksi, selvitys poikkeamasta tehdään omaan raporttipohjaan. Marginaaliseksi arvioiduissa poikkeamissa laadun tuoteryhmävastaava arvioi poikkeaman vakavuuden laatujärjestelmän vaatimusten täyttymisen kannalta. Näin ollen potilas- tai käyttäjäriskiä ei vaadita alustavassa vakavuuden arvioinnissa. Vakavuus voi kuitenkin muuttua tehdyn selvityksen perusteella ja se dokumentoidaan järjestelmään jäännösriskin arviointiin.

Poikkeaman vaatimien välittömien toimenpiteiden määrittely ja toteuttaminen kuuluu toiminnon vastaavalle. Toimenpiteitä ovat esimerkiksi tuotannon pysäytys, komponentin, prosessilaitteen, testausvälineen tai tuotteen asettaminen käyttökieltoon tai ehdotus toimituskiellosta. Toimenpiteiden riittävyyden arviointi ja hyväksyminen sekä lisätoimenpiteiden tarpeen arviointi kuuluvat laadun tuoteryhmävastaavan vastuualueisiin. ^[7]

4. LEIMAPULLOTUS JA KYLMÄKUIVAUS

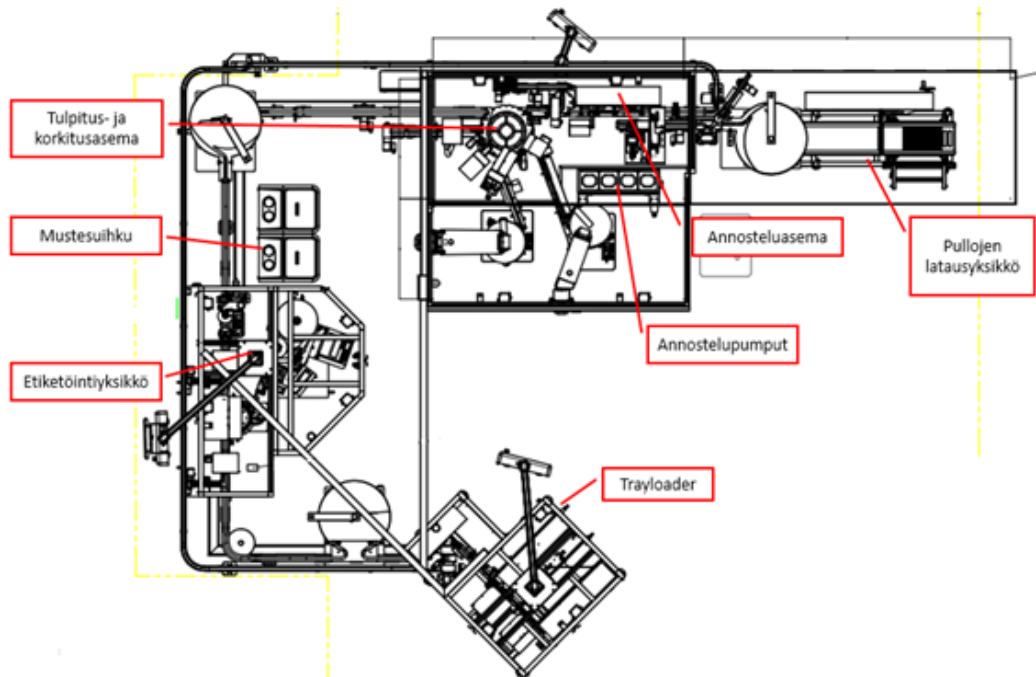
Leima toimii diagnostisissa testeissä merkkiaineena. Tästä johtuen on tärkeää, että sitä ei pääse niihin tuotteisiin, joihin sitä ei ole tarkoitettu. Leimoja käytetään DELFIA-määrittelyssä, joiden etuna on matalan taustan lisäksi pitkä lineaarinen mittausalue, sekä hyvin stabiili signaali. Mikäli leimaa pääsee tuotteisiin, tausta nousee ja määrittely menettää tarkkuutensa ja toimivuutensa. ^[8]

4.1. Leimatilat

Koska leima-aineet voivat saastuttaa muita kittien komponentteja ja siten häiritä määrittelyä, leima pyritään pitämään yhdessä tilassa; leimavalmistuksessa. Leimavalmistukseen vie kaksi sulkua: henkilö- ja tavarasulku. Tilassa on jatkuva alipaine leiman leviämisen ehkäisemiseksi. Pääsääntönä on, että leimatilasta ei tuoda mitään tavaraa sen ulkopuolelle. Tilaan saapuessa puetaan aina tilakohtainen vaatetus eli turvakengät, takki, suojalasit sekä hiussuoja. Tilasta poistuessa nämä vaatteet jäävät aina sulkun.

4.2. Leimapullotus ja leimalinja

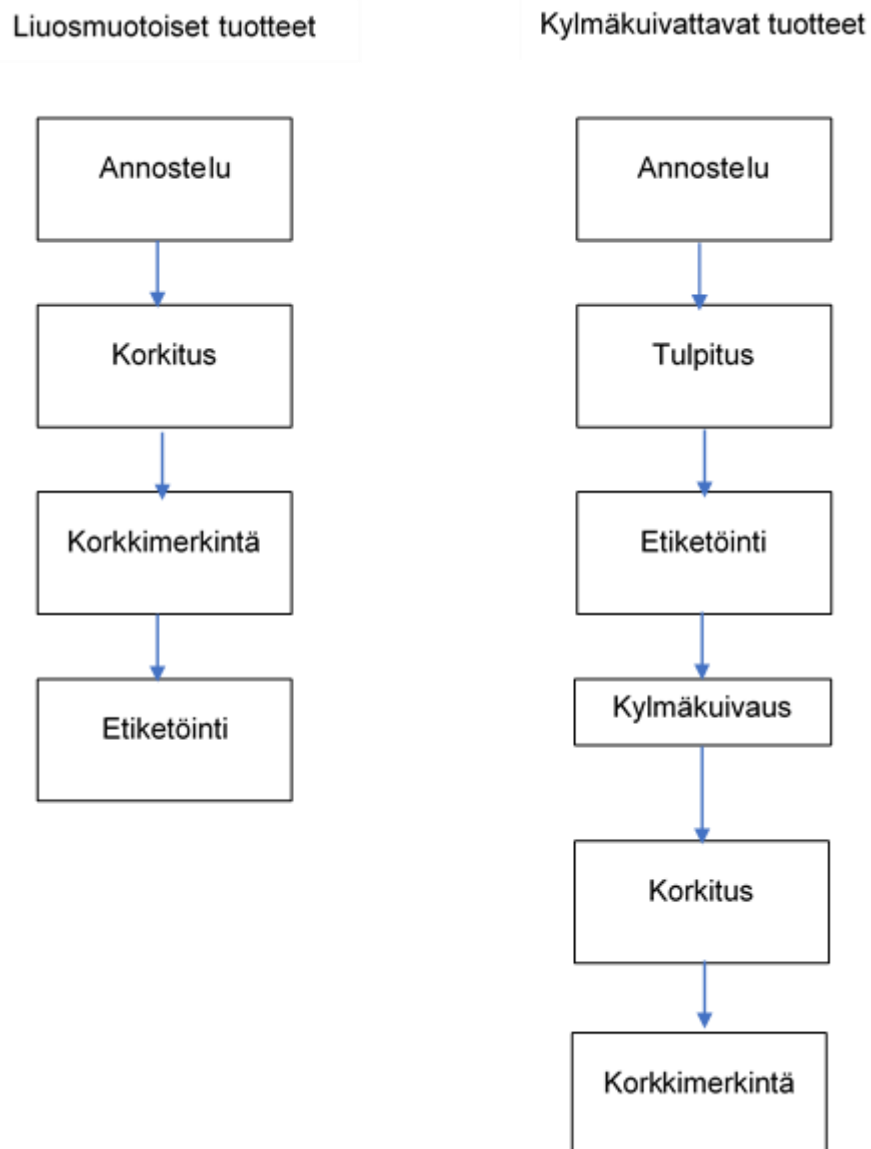
Leimapullotuksessa tarkoituksena on annostella liuos pulloihin siten, että tuote täyttää edelleen sille asetetut laatuvaatimukset. Koska liuoksia käytetään in vitro -diagnostisiin analyyseihin (IVD), prosessissa ei saa tapahtua virheitä ja mikä tärkeintä, virheellinen tuote ei saa päästä eteenpäin. Tärkeä tuotteen laatuun vaikuttava tekijä on jokaisen uuden pullo-, tulppa- ja korkkierän testaaminen ennen käyttöönottoa, sekä henkilöstön jatkuva kouluttaminen. LEIMA3 -linjan pohjakuva on esitettyä kuvassa 1.



Kuva 1 LEIMA3 -linjan layout.

Pullotusprosessi alkaa linjan valmistelulla. Kun valmistelut on tehty, voidaan aloittaa tuotteen annostelu. Annostelun jälkeen, tuotteesta riippuen joko korkitetaan (liuosmuotoiset tuotteet) tai tulpitaan (kylmäkuivattavat tuotteet). Näiden vaiheiden jälkeen siirrytään etiketöintiin. Kylmäkuivattavat tuotteet korkitetaan vasta kylmäkuivauksen jälkeen. Prosessin vaiheet nähtävissä kuviossa 2.

Liuosmuotoisista tuotteista otetaan yleensä näytteet mikrobiologista testausta varten, näin varmistetaan, että annosteluletkuissa ja -pilleissä ei ole mikrobiologista kasvua tai aiheuttavia tekijöitä. Kylmäkuivatuista tuotteista otetaan aina jäännöskosteusnäytteet, joiden avulla seurataan tuotteessa olevan veden määrää ja omalla osallaan varmistetaan kylmäkuivausprosessin toimivuus. Näiden lisäksi osasta tuotteista otetaan myös erilliset laadunvalvonta-^[9] näytteet.



Kuvio 2 Liuosmuotoisten ja kylmäkuivattavien tuotteiden prosessikaaviot.

4.3. Leimalinja

Leimalinjalla voidaan suorittaa kaikkia edellä mainittuja tapoja eli annostelu, tulpitus, korkitus ja etiketöinti. Pullotuslinjan näkökulmasta leima-aine on kohtalaisen hankala, sillä esimerkiksi pullon kaatuessa tai hajotessa kaikki, mihin leima-ainetta pääsee, joudutaan puhdistamaan perusteellisesti erityisillä puhdistusaineilla taustan poistamiseksi. Tärkeä ominaisuus uudessa LEIMA3 -linjassa on se, että tavallisten sekä sisäpullojen kaatuminen on estetty uuden pokettisysteemin ansiosta. Kaatuminen oli ongelmallista erityisesti

sisäpullojen kohdalla johtuen liian korkealla olevasta painopisteestä. Poketti on siis muovinen kuljetusväline, jonka sisään pullot upotetaan. Tällöin pullon painopisteen merkitys on saatu poistettua ja siten pullot eivät kaadu. Linjalla käytetyt pullot ja poketti on esitetty kuvassa 2.

Linja koostuu useasta eri osasta: pullojenlatauspöytä, näyteasema, annosteluasema, tulpitus- sekä korkitusasema, etiketöinti- ja lastausyksikkö. LEIMA3 -linja mittaa edeltäjänsä mukaisesti avausmomenttia koko erässä.



Kuva 2 LEIMA3 -linjalla annosteltavat pullot: 3 ml pullo ja 500 μ l sisäpullo. Pullojen kaatumisen ehkäisemiseksi linjalla on käytössä pulloille tarkoitetut poketit, josta esimerkki näkyy kuvassa oikealla.

4.4. Annostelu

Jokaisella pullotuslinjalla on omat pumppusysteemit ja opinnäytetyössä käsiteltävässä leimatuotteiden pullotuslinjassa on peristalttinen pumppu. Kaikilla linjoilla on myös oma kapasiteettinsa muun muassa pullotustilavuuden suhteen. Eri linjoilla voidaan pullottaa erisuuruisia tilavuuksia. Leimapullotuksen linja on suunniteltu kolmen millilitran pulloille sekä sisäpulloille, joiden pullotustilavuus on 500 mikrolitraa.

Osalle tuotteista on dedikoidut, eli tietyille analyytille määrätyt omat pullotusletkut tuotteiden kontaminaatioiden välttämiseksi.

Annostelussa äärimmäisen tärkeää on annostelutilavuuden pysyminen lähellä tavoitetta, määriteltyjen rajojen sisällä. Mikäli annostelussa ei pysytä annettujen rajojen sisällä, tuotetta ei välttämättä ole riittävästi analyysien suorittamiseen. Kylmäkuivatuilla tuotteilla puolestaan annostelumäärän pysyminen rajoissa on suorastaan kriittistä, sillä se vaikuttaa tuotteen pitoisuuteen liuosmäärän jäädessä liian suureksi tai pieneksi. Tähän vaikuttaa pumppujen lisäksi myös tuotteen vaahtoaminen, sillä se voi vaikuttaa annostelutilavuuteen.

4.5. Tulpitus

Tulpan tehtävä on sulkea pullo kylmäkuivauksen jälkeen päästämättä kylmäkuivurin ulkopuolelta kosteutta tuotteisiin. Kylmäkuivattavat tuotteet tulpitetaan välittömästi annostelun jälkeen. Liuosmuotoisilla tuotteilla tätä vaihetta ei suoriteta ollenkaan. Tulpituksessa kriittinen piste on tulpan asento. Jos tulpan asento on esimerkiksi liian alhaalla, kylmäkuivauksessa haihtuminen ei välttämättä pääse tapahtumaan kunnolla. Jos taas tulppa on esimerkiksi vinossa, ja se pääsee putoamaan hyllyjen puristuessa yhteen, tuotteeseen kertyy välittömästi kylmäkuivausprosessin päätyttyä kosteutta.

4.6. Etiketöinti

Etiketöinti on olennaisessa osassa, jossa virheiden mahdollisuus tulee minimoida huolellisella työskentelyllä. Etiketöintiyksikkö sijaitsee annosteluaseman ja korkitus- sekä tulpitusaseman jälkeen, jossa kaikki pullot etiketöidään ennen kylmäkuivausta tai varastointia. Etikettejä on sekä viivakoodillisia että viivakoodittomia tuotteesta riippuen. Viivakoodillisissa etiketeissä viivakoodin paikka ja sen tummuus sekä selkeälukuisuus ovat tärkeitä viivakoodin luettavuuden kannalta.

Etiketit tulostuvat online-tulostuksella etiketöintiyksikössä. Ennen tuotantoajon aloittamista etiketti avataan SAP-järjestelmästä ja tarkastetaan. Alussa tulostetaan muutama etiketti tarkastusta ja säätämistä varten. Kun etiketti on tarkastettu, ensimmäinen hyväksytty etiketti liimataan eräohjeeseen, jonka jälkeen etiketöintiyksikkö on valmis tuotantoajoon. Ensimmäinen ja viimeinen etiketti otetaan eräohjeeseen, jolloin varmistutaan, että koko tuotantoerä on etiketöity oikein.

4.7. Kylmäkuivaus

Kylmäkuivaus eli lyofilisaatio on kehitetty aikoinaan säilöntää varten. Tarkoituksena on lisätä tuotteen säilyvyysaikaa (entsyymit tms.). Kylmäkuivausta voidaan käyttää hyödyksi esimerkiksi nestemäisessä olomuodossa olevien biologisten näytteiden säilömiseen niin, että ominaisuudet pysyvät samana. Kylmäkuivauksessa jäänyt olomuoto muuttuu suoraan höyryksi eli välissä ei esiinny nestemäistä faasia. Tämä vaihe tapahtuu alipaineessa ja sitä kutsutaan sublimaatioksi. ^[10] Kylmäkuivausprosessi voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen jäädytys, primäärinen kuivaus (sublimaatio) ja sekundäärinen kuivaus. Prosessi tapahtuu kylmäkuivurissa ja sitä valvotaan jäännöskosteusnäytteillä sekä kylmäkuivausajon jälkeen saatavan tulosteen avulla.

4.7.1. Jäädytys

Jäädytysvaiheella on tärkeä rooli koko kylmäkuivausprosessissa, koska se vaikuttaa prosessin toimintaan sekä lopputuotteen ominaisuuksiin. Vaiheen tavoitteena on saada liuosmaisen aineen vesi jäätymään ja muodostamaan kiteisen rakenteen. Veden jäädyttämisen seurauksena syntyneiden kiteiden välisille alueille jää liuokseen liuenneet aineet. Jäädyttämisen nopeus ja prosessissa käytettävät lämpötilat riippuvat liuoksen sisältämistä ainesosista. Jäädytysvaihe voidaan suorittaa joko ulkoisessa jäädytysyksikössä tai kylmäkuivurissa. ^[11]

4.7.2. Pääkuivaus

Kun jäädytysvaihe on päättynyt, kylmäkuivurissa olevaa painetta lasketaan ja lämpötilaa nostetaan hitaasti, joka saa aikaan sublimoitumisen. Tällöin lämpöenergia vastaa jään sublimoitumislämpöä. Pääkuivauksen eli primäärisen kuivauksen tarkoituksena on alentaa tuotteessa olevan liuottimen määrää. Vesipohjaisissa tuotteissa vesi poistetaan sublimoimalla se kiinteästä aineesta höyryksi. Sublimoitumisen seurauksena muodostuvat kaasut kulkeutuvat kuivan aineen eli niin sanotun kakun läpi. Pääkuivausprosessi päättyy, kun kaikki jääkiteet ovat sublimoituneet kuivattavasta liuoksesta. ^[11]

4.7.3. Jälkikuivaus

Jälkikuivaus eli sekundäärinen kuivaus tapahtuu pääkuivauksen (primäärisen kuivauksen) jälkeen ja se on kuivausprosessin viimeinen vaihe. Kuivattavassa tuotteessa saattaa olla pääkuivauksen jälkeen vettä absorboituneena kakun pinnalle. Kosteutta voi muodostua riippuen lämpötilasta ja kuivattavan tuotteen aineiden ominaisuuksista. Jälkikuivauksessa kosteuspitoisuutta voidaan pienentää, jolla lopputuotteen haluttu stabiilius saavutetaan. Toisin sanoen tuotteen kineettistä kelloa hidastetaan, jolloin kylmäkuivatulle tuotteelle saadaan mahdollisimman pitkä säilyvyysaika. Stabiilius pystytään saavuttamaan vähentämällä tuotteen kosteuspitoisuutta desorboimallakosteus kakusta ilman, että kakun tilavuus pienenee. ^[11]

Adsorption vastakohta on desorptio, jossa pintaan kiinnittyneet molekyylit irtoavat. ^[10] Veden lopullinen desorptio tapahtuu nostamalla tuotteen lämpötilaa ja vähentämällä vesihöyryn osapainetta. ^[11]

4.7.4. Kylmäkuivuri

Kylmäkuivuri koostuu kolmesta osasta, jotka ovat kylmäkuivauskammio, kondensori ja vakuumpumppusysteemi.

Kylmäkuivauskammion tulee olla kuivattavan tuotteen kannalta turvallinen koko prosessin ajan ja sen tulee pystyä ylläpitämään oikeat lämpötilat ja paineet kaikissa kylmäkuivausprosessin vaiheissa. Kammio ja saranallinen ovi on valmistettu ruostumattomasta teräksestä. Ovessa oleva tiiviste helpottaa vakuumin muodostumista kammiossa. Kammion sisällä on hyllyjä, joille tuotteet asetetaan omien alustojensa avulla. Ylimmän hyllyn päällä on niin sanottu käyttämätön hylly, joka suojaa tuotetta liialliselta kylmyydeltä, lisäksi sen tehtävänä on sulkea kylmäkuivausampulleissa olevat kylmäkuivaustulpat prosessin loppuvaiheessa. Hyllyt ovat rakenteeltaan onttoja, jotta hyllyjen lämpötilaa säätelevä neste pystyy kulkemaan hyllyn sisällä serpentiinin muodossa. Hyllyt liikkuvat hydraulikalla pystysuuntaisesti sellaisella voimalla, että kylmäkuivaustulpat sulkeutuvat oikein. Kammiossa on painemittari ja seinämissä eriste, joka edistää lämmönsiirtymistä hyllyille ja kylmäkuivausalustoille.

Kondensorin tarkoituksena on sitoa tuotteesta pääkuivauksen aikana sublimoitunut neste. Kondensorin lämpötilan tulee olla 20 °C alhaisempi tuotteen lämpötilaan nähden, jotta kondensori pystyy mahdollisimman tehokkaasti sitomaan höyryn.

Vakuumpumpun tarkoituksena on saada aikaan kammion alipaine, joka mahdollistaa sublimaation. Vakuumpumppu tiivistää kondensaattorikammion läpi kulkevat kondensoitumattomat kaasut ja vapauttaa ne suoraan ilmaan. ^[11]

4.8. Korkitus

Korkitus tapahtuu liuosmuotoisilla tuotteilla välittömästi annostelun jälkeen ja kylmäkuivatuilla vasta myöhemmin kylmäkuivauksen jälkeen. Korkkiin merkitään analyytistä riippuen mustesuihkumerkintä. Mikäli lopputuote jää liuosmuotoon, on tärkeää tarkastaa korkkien avausmomentti ohjeistuksen mukaisesti vuotavien pullojen ehkäisemiseksi. Kylmäkuivatuilta tuotteilta ei mitata avausmomenttia.

5. VALIDOINTI

Validoinnin pääperiaate on varmistaa, että valmistusprosessit täyttävät toistettavasti tuotteille asetetut vaatimukset. Validointi suoritetaan kaikille tuotteiden valmistukseen liittyville prosesseille, joita ei verifioida täydellisesti. Esimerkiksi valmistus- ja puhdistusprosessit, tietokonejärjestelmät ja -ohjelmistot, sekä testimenetelmät kuuluvat kaikki validointipolitiikkaan.

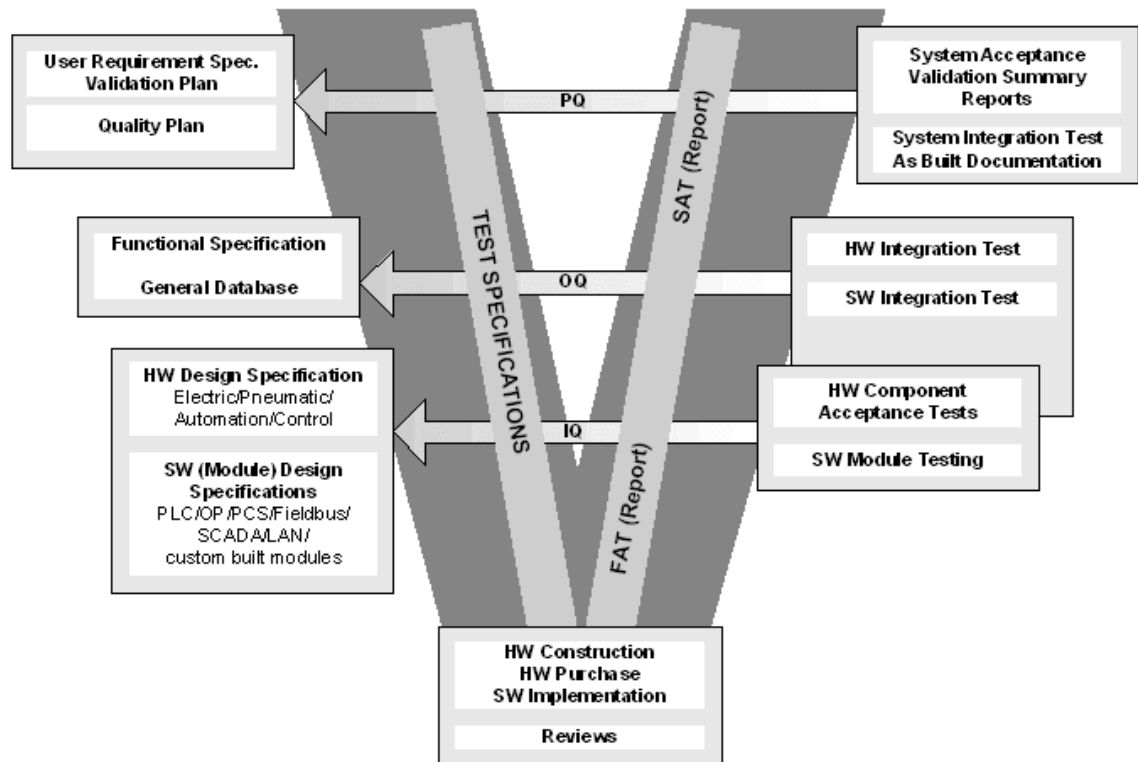
Validointi jaetaan kolmeen pääosa-alueeseen, jotka ovat ennakoiva, valmistuksenaikainen ja takautuva validointi. Ennakoivassa validoinnissa tuotteita ei aseteta myyntiin ennen validoinnin hyväksymistä. Valmistuksenaikaisessa validoinnissa tuotteet voidaan asettaa myyntiin ennen validointitoimenpiteiden loppuunsaattamista ja raportin hyväksymistä. Kuitenkin, mikäli kyse on uudesta tuotteesta tai isoista muutoksista, tulee validointiraportti hyväksyttäväksi aina ennen tuotteen vapauttamista myyntiin. Takautuvassa validoinnissa edellytyksenä on kaikkien prosessin kriittisten parametrien sekä tuotteen laatuominaisuuksien arviointi vähintään viidestä viimeisimpänä valmistetusta erästä. Tämä validointi perustuu jo tuotannossa olevien tuotteiden tuotanto-, testaus- ja valvontatietojen historiatietoihin. ^[12]

Validointi kokonaisuudessaan käsittää tuotteen koko elinkaaren; sen hankinnan päätöksestä käytöstä poistamiseen. Validointi ei siis ole yksittäinen tapahtuma, vaan kokonaisuus. Validointia ei suoriteta laitteille, vaan laitteet ovat osa validoitavaa prosessia.

Ennen uuden linjan hankintaa on tehty havainto uuden laitteen tarpeesta tuotantoon, jolloin investointiprosessi on käynnistynyt. Investointiprosessi lähtee liikkeelle laitteen tarpeesta. Kun havaitaan, että uudelle laitteelle on tarvetta, määritellään laitteelle tarkat vaatimukset. Vaatimusten perusteella arvioidaan, tarvitaanko investointisuunnitelma. Jos investointisuunnitelma tarvitaan, suunnittelun jälkeen alkaa investointimenettely ja laitteiston suunnitteluprosessi pääsee alkuun. Kun suunnitteluprosessi päättyy, laite otetaan suunnittelijalta vastaan ja asennetaan se sille ennalta määrättyyn paikkaan. Tuotantoon tulevat uudet laitteet kvalifioidaan aina, eli asennuksen jälkeen alkaa kvalifointiprosessi. Mikäli investoinnin yhteydessä vanha laite jää tarpeettomaksi, se poistetaan käytöstä. ^[13]

Validoinnin yksi osa-alue on kvalifointi, jossa tutkitaan ja tarkastellaan esimerkiksi uutta laitetta. Wallacin kvalifointiprosessi perustuu soveltuvin osin GAMP:iin (Good Automated Manufacturing Practice). GAMP on riskianalyysiin perustuva lähestymistapa tietokonepohjaisen järjestelmän validointiin, jossa järjestelmä arvioidaan ja osoitetaan ennalta määriteltyyn luokkaan sen käyttötarkoituksen ja monimutkaisuuden mukaan. GAMP on tuotantolinjojen hankinnassa noudatettava ohjeistus, kun linja on suurelta osin automatisoitu. ^[14,15] GAMP-lähestymistapa voidaan tiivistää V-käyrään. Kuvassa 3 on esitelty V-Käyrä, joka havainnollistaa prosessin kulkua ja sitä, miten sekä alun että lopun vaiheet vaikuttavat toisiinsa. ^[16] Hyvä suunnittelu edistää kvalifointiprosessin sujuvuutta.

GAMP-toimintamalliin liittyvät olennaisesti myös toiminnallisuus-, laitteisto- ja ohjelmistospesifikaatiodokumentit, jotka laitetoimittaja tekee käyttäjävaatimusten mukaisesti. Toiminnallisuusspesifikaatio (Functional Specification, FS) kertoo millaisia toimintoja ja ominaisuuksia ohjausjärjestelmän pitäisi tarjota. GAMPin mukaan toiminnallisuusspesifikaatio on ensimmäinen vaihe ohjausjärjestelmän kehittämisessä käyttäjävaatimusten mukaiseksi. Toiminnallisuusspesifikaatio sisältää automatisointivaatimukset ja se on perustana suunnittelulle. ^[17] Laitteistospesifikaatiodokumentissa (Hardware Specification, HWS) kuvataan laitteistoelementille asetettuja vaatimuksia sekä käyttöliittymiä. Käyttöliittymät myös kohdennetaan alempiin laitteistoelementteihin. ^[18] Ohjelmistospesifikaatiolla (Software Specification, SWS) on tavoitteena kuvailla, millainen tarve on sekä valmistella ohjelmistosovelluksen validointi. Ohjelmistosovellusspesifikaatiodokumentissa kuvataan myös, miten ohjelmistosovelluksen pitäisi toimia. Tarpeen kuvauksen avulla luodaan ohjelmistosovelluksen eritelmätiedosto, jossa kaikki suoritettavat testit ovat esitetty. ^[19]



Kuva 3 V-Käyrä [16]

Kvalifiointi kattaa kaikki hyödykkeet, tilat ja laitteet. Koska tässä opinnäytetyössä kvalifioidaan tuotantolinjaa, kvalifiointiosuuden teoria keskittyy nimenomaisesti laitekvalifiointiin, josta lisää kohdassa 5.2. Validoinnin ja kvalifioinnin lisäksi on vielä erikseen verifiointi. Täydellisessä verifiointissa tuotteelle tehdään 100 % tarkastus ja siten se perustuu tarkastukseen ja testaukseen. Tarkoitus on varmistua laitteelle määriteltujen vaatimusten täyttämistä. [12]

5.1. Prosessivalidointi

Prosessi koostuu materiaalien, laitteiden, ympäristön, ohjelmiston ja henkilöstön muodostamasta hallitusta kokonaisuudesta. Prosessin tarkoituksena on saavuttaa tuotteelle asetettujen kriteerien mukaisia tuotteita. Validoinnissa prosessikokonaisuuden toimivuuden todentamiseksi kaikkien sen osa-alueiden omat tarpeet huomioidaan. Prosessista luodaan vuokaavio, johon kirjoitetaan eri prosessivaiheiden parametrit, laitteet, hyödyk-

keet sekä osavaiheisiin liittyvät erityishuomiot. Osavaiheet kirjataan pFMEA-dokumenttiin. Prosessin vikatilojen tuotannolliset riskit arvioidaan potilasriskin varalta. Prosessivalidoinnissa todennetaan prosessin kyvykkyys (=toistettavuus) karakterisointiin perustuvissa toimintarajoissa (validointierien valmistus) käyttäen tilastollisesti perusteltuja näyttemääriä, otantamenetelmiä ja johtopäätösten tukena tilastollisia tulostenanalysointimenetelmiä. Normaalityotannossa varmistetaan prosessin pysyminen validissa tilassa analysoimalla säännöllisesti prosessin ja tuotteiden laadunvalvontadataa. Prosessivalidointi suoritetaan käyttämällä normaalituotannon laitteistoa tuotantotiloissa niiden työntekijöiden toimesta, jotka normaalisti käyttävät prosessia. Parametrien vaihteluvälit (=toleranssit) optimoidaan karakterisoinnissa worst case- tutkimuksin ennen prosessin validointia. Validointi suoritetaan minimissään kolmella erällä. Mikäli kyseessä on suuri validointiprosessi, toteutuksen suunnittelu kirjataan perusteluineen Master Validation Planiin (MVP). Raportointi kirjataan koko prosessin päättyessä Master Validation Reportiin (MVR). Elin-kaariajattelussa yhdistyy tuotteen ja prosessin kehitysvaihe, valmistusprosessin- ja systeemin ylläpito. Euroopan unionin GMP:n, IMDRF:n sekä FDA:n ohjeistuksia sovelletaan prosessivalidoinnin toteutuksessa. ^[12]

5.2. Laitekvalifiointi

Kvalifiointi voidaan tehdä joko uudelle tai vanhalle laitteelle, mutta myös laitteen uudelleen-
kvalifiointi on mahdollista. Uudelleen-
kvalifioinnissa jo hyväksytyyn suunnitelmaan voidaan tehdä supplementti (täydennys) tai amendmentti (muutos).

Wallacilla kvalifiointi jaetaan kolmeen eri luokkaan: A, B ja C. Kvalifioinnin kohteesta riippuen luokkajaoissa on vaihteluja. Laitteiden kvalifioinnissa luokan A laitteet ovat pääosin kertaluontoisia hankintoja, jotka on tehty räätälöitynä tilaustyönä. Luokan B laitteita ovat standardilaitteet kuten määrityslaitteet. Viimeisimpänä luokan C laitteet, jotka ovat toiminnaltaan yksinkertaisia. Luokkien A ja B kvalifioinnit hyväksyy kvalifioinnin ohjausryhmä, luokan C kiinteistötekniikan edustaja yhdessä validointiasiantuntijan kanssa. Kokonaisen tuotantolinjan kvalifiointi kuuluu luokan A kvalifiointiin. Luokan A laitteille tulee tehdä käyttäjävaatimukset (URS) ennen hankintaa.

Laite-
kvalifiointiprosessi on jaettu neljään päävaiheeseen: Suunnittelun kvalifiointi (DQ), Asennuksen kvalifiointi (IQ), Toiminnan kvalifiointi (OQ) ja Suorituskyvyn kvalifiointi (PQ). ^[20]

Suunnittelun kvalifiointi (DQ)

Suunnittelun kvalifioinnissa määritellään laitteelta vaadittavat ominaisuudet, kuten materiaalit ja sen, millaista suorituskykyä laitteelta vaaditaan. Lisäksi osoitetaan ja dokumentoidaan suunnittelun ja GMP:n vaatimustenmukaisuus sekä toimivuus koskien laitteen tai tilan apuohjelmia. Käyttäjävaatimukset (URS) tarkastetaan ja verifioidaan DQ:n aikana hyväksymällä laitevalmistajan tekemä toiminnallisuusspesifikaatio (Functional Specification, FS), laitteistospesifikaatio (Hardware Specification, HWS) ja ohjelmistospesifikaatio (Software Specification, SWS).^[20]

Asennuksen kvalifiointi (IQ)

Laitteen asennuksen kvalifiointi koostuu useasta eri vaiheesta ja sen tarkoitus on varmistaa, että laitteen asennus ja materiaalit vastaavat laitevalmistajalle annettuja vaatimuksia. Kvalifioinnissa tarkastetaan tunnistetiedot, dokumentaatio, asennus, toimintaympäristö, toimivuus ja huolto, tuotantotila, käyttöohje, puhdistus- ja voiteluaineet, pääkomponenttilistat, varaosalistat, turvallisuusnäkökohdat, liitännät, valmistusmateriaalit, käyttöpäiväkirja, ohjelmistot, tuotanto-ohjelmat sekä laitejärjestelmä.^[20]

Toiminnan kvalifiointi (OQ)

Toiminnan kvalifiointi aloitetaan käymällä läpi laitteen käynnistys ja toimintasekvenssit, eli testaaaja perehtyy laitteen käyttöön, jonka jälkeen laite käynnistetään ja sen toimintaa aletaan testata. Seuraavissa vaiheissa laite kalibroidaan, toimivuus testataan, määritellään työturvallisuusriskit, sekä testataan käyttöliittymä ja ohjelmisto. Tämän jälkeen laitteen käyttö koulutetaan ja laite saa oman tunnisteensa.^[20]

Suorituskyvyn kvalifiointi (PQ)

Laitteen suorituskyvyn kvalifiointi on laitekohtainen ja siten suunnitellaan jokaiselle laitteelle erikseen laitteen vaativuustasosta ja ominaisuuksista riippuen.

Tässä kvalifioinnin osuudessa kiinnitetään huomiota laitteelta vaadittuihin ominaisuuksiin ja kriittisiin pisteisiin sekä varmistetaan, että erän valmistus sujuu normaalikäytössä. Tässä kvalifioinnin vaiheessa laitteen tulisi jo toimia ongelmitta käyttötarkoituksessaan. Suorituskyvyn kvalifioinnissa vaatimuksena on erän tuotantoon liittyvien ja erälle asetettujen vaatimusten täytyminen.^[21]

5.3. Tilastolaskenta

Kun tuotantolaitteelle tehdään kvalifointia, tilastollinen perustelu tuloksille on tarpeen. Hyvässä kvalifointisuunnitelmassa on jo valmiiksi määriteltynä prosessin hyväksyttävät arvot. Tämän opinnäytetyön tilastollisen laskennan osuudessa keskitytään prosessin yhden kriittisen pisteen, annostelun seurannan tuloksiin.

Tilastollisessa perustelussa suositaan usein Six Sigma- ajattelua ja -arvoja. Niiden määrittämiseen voi käyttää esimerkiksi seuraavia menetelmiä. Taulukossa 1 on listattu prosessin kyvykkyyden suositeltuja minimiarvoja.

Taulukko 1 Six Sigma- suositellut prosessin suorituskyvykkyyden indeksit. [22]

Prosessin tila	Suosittelut prosessin kyvykkyyden minimiarvo kaksipuolisella määrittelyllä (C_p)	Suosittelut prosessin kyvykkyyden minimiarvo yksipuolisella määrittelyllä (C_{pk})
Olemassa oleva prosessi	1,33	1,25
Uusi prosessi	1,50	1,45
Nykyisen prosessin turvallisuus tai kriittinen parametri	1,50	1,45
Uuden prosessin turvallisuus tai kriittinen parametri	1,67	1,60
Six Sigma-laatu prosessi	2,00	2,00

Histogrammi on yleinen tapa esittää tilastollisia tuloksia, sillä se havainnollistaa yhdessä kuvassa sekä mittaus tulokset että tärkeimmät tilastolliset tulokset. Histogrammi jakaa käsiteltävät tulokset ns. järjestykseen. X- akselilla määräytyy, mitä tuloksia laite on antanut, Y- akselilla määräytyy, montako sellaista tulosta laitteella on tietyllä tarkasteluvälillä tullut. Histogrammiin voi lisäksi liittää normaalijakaumaa havainnollistavan käyrän. Histogrammin ja käyrän muodosta voi jo päätellä prosessin normaalijakauman, datan keskittymisen, maksimi- ja minimiarvot sekä hajonnan.

Vaikka jo itse histogrammi kertoo paljon, perusteltuihin tuloksiin tarvitaan siitä huolimatta myös laskennallisiakin arvoja. Ensimmäisenä tuloksista lasketaan aritmeettinen keskiarvo laskukaavan 1 mukaan, jossa x_i ovat käsiteltävien tulosten yksittäisiä arvoja, ja n on yksittäisten tulosten kokonaismäärä.

$$\bar{x} = \frac{(x_1 + x_2 + \dots + x_n)}{n} \quad (1)$$

Keskiarvoa ja tavoitearvoa verrataan keskenään. Mitä lähempänä keskiarvo ja tavoitearvo ovat toisiaan, sitä tarkemmin prosessi toimii.

Prosessia voi arvioida laskemalla keskiarvon lisäksi myös mediaanin. Mediaania, keskiarvoa ja tavoitearvoa vertailemalla voidaan päätellä prosessin keskittyneisyyttä. Mitä lähempänä tavoitearvo, keskiarvo ja mediaani ovat toisiaan, sitä ideaalisempi prosessi on.

Keskiarvon laskemisen jälkeen lasketaan keskihajonta tai otoskeskihajonta riippuen siitä, halutaanko tarkastella kaikkia, vai vain osaa tuloksista. Käytämme esimerkiksi otoskeskihajontaa, joka lasketaan laskukaavan 2 mukaan. Tähän laskuesimerkkiin valittiin otoskeskihajonta, koska tämän osion analyysissä tullaan käyttämään näyteotantaa jokaisen pullon punnitsemisen sijasta. Kaavassa x_i ja n vastaavat kaavan 1 n - ja x -arvoja, \bar{x} on kaavassa 1 laskettu keskiarvo.

$$s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2)$$

Suorituskykyindeksit ilmaisevat prosessin mitattuja arvoja teknisiin toleransseihin suhteutettuna, eli ne kuvastavat prosessin kykyä valmistaa vaatimuksen mukaisia tuotteita. Suorituskykyindeksin tarkoitus on siis selvittää tuotteen suorituskyky ja löytää prosessin epäkohtia.

Prosessin kyvykkyyden määrittäminen osoittaa, miten hyvin prosessi täyttää sille asetetut vaatimukset, toleranssit sekä määritellyt rajat tulevaisuudessa. Kaavasta saadaan suorituskyvyn arvo, C_p , joka kertoo laitteen maksimisuorituskyvyn. Luvun suuruus kertoo tulosten vaihteluvälistä, eli mitä suurempi luku, sitä tarkempi prosessi. Yleisimmin yritykset asettavat vaatimuksiin suorituskyvyn indeksille minimiarvon ennen tuotteen tilaamista toimittajalta. Suositellut Six Sigma- arvot ovat taulukossa 1. C_p -arvon laskemisessa käytetään sekä ylemmää että alemmaa prosessin spesifikaatorajojen arvoja. USL eli ylempi spesifikaatoraja (upper specification limit) kuvastaa siis prosessin hyväksyttävyydelle annettua maksimiarvoa. Maksimiarvon ylittävät tulokset eivät ole hyväksyttäviä. LSL, eli alempi spesifikaatoraja (lower specification limit) puolestaan kuvastaa prosessin hyväksyttävyydelle annettua minimiarvoa. Minimiarvon alittavat tulokset eivät ole hyväksyttäviä.

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6 \cdot s} \quad (3)$$

Suorituskyvyn määrittämisen lisäksi lasketaan myös suorituskyvylle arvo ala- ja ylärajoilla. Suorituskykyindeksit kuvaavat prosessin potentiaalista suorituskykyä. C_{pk} ottaa huomioon tulosten keskiarvon poikkeaman toleranssivälin keskikohdasta.

$$C_{p,lower} = \frac{\bar{x} - LSL}{3 \cdot s} \quad (4)$$

$$C_{p,upper} = \frac{USL - \bar{x}}{3 \cdot s} \quad (5)$$

Näistä arvoista pienempi muodostaa suorituskykyindeksin, C_{pk} . Koska C_{pk} -funktio valitsee C_{pL} :n ja C_{pU} :n väliltä pienemmän arvon, C_{pk} arvo ei ole luotettava, mikäli tavoitearvo ei ole keskellä. C_{pk} ottaa huomioon tulosten keskiarvon poikkeaman toleranssivälin keskikohdasta. C_{pk} -arvoon ei voi luottaa, jos tavoitearvo poikkeaa keskeltä. [22, 23, 24]

$$C_{pk} = \min \left[\frac{USL - \bar{x}}{3 \cdot s}, \frac{\bar{x} - LSL}{3 \cdot s} \right] \quad (6)$$

5.4. Kombinaatiotestit

Kombinaatiotestit suoritetaan tuotteelle viimeisenä osuutena ennen tuotteen pakkaamista kittiin. Yksi kitti koostuu kokonaisuudessaan tuotteista, joita tarvitaan tietyn analyysin suorittamiseen. Kombinaatiotesteissä tarkoituksena on varmistaa jokaisen kittiin kuuluvan erillisen eräkohtaisesti hyväksytyyn komponentin kemiallinen yhteensopivuus. Kombinaatiotestit ovat osa loppulaadunvalvontaa ja ne suoritetaan kolmella ajolla, kolmella erillisellä laitteella. Näin ollen ajoista saadaan dataa yhdeksän ajon verran. Jokaisessa ajossa on analyysistä riippuen kolme tai neljä rinnakkaista näytettä, jotka pipetoidaan sijainnilisesti eri kohtiin. Ajoja tehdään kolmella eri laitteella, jotta voidaan poissulkea tuloksista laitteiden välinen hajonta. Kolme ajoa samalla laitteella suoritetaan laitteen oman hajonnan poissulkemiseksi. Pipetoinnit puolestaan tehdään vierekkäisten kaivojen sijasta erillisiin kaivoihin analyysin oman hajonnan vaikutuksen poistamiseksi. Tulosten

kokonaisvariaatio koostuu siis erän sisäisestä vaihtelusta sekä erien välisestä vaihtelusta. Erän sisäinen vaihtelu jaetaan edelleen ajon sisäiseen, peräkkäisten ajojen, sekä yhdistettyyn eri operaattoreiden, laitteistojen sekä päivien väliseen hajontaan. Kitit testataan käyttäen hyväksi kontrolleja. Niiden tehtävä on varmistaa, että kitti toimii oikein ja antaa ohjaus-, hälytys- ja tarkastusrajojen suhteen oikeellisia tuloksia. Jos diagnostisissa testeissä ei käytettäisi kontrolleja, testin luotettavuutta ei voitaisi taata. Pahimmassa tapauksessa tämä voisi johtaa testissä väärään tulokseen, sitä kautta väärään diagnoosiin ja viivästyneeseen hoitoon tai jopa kuolemaan. Ajojen jälkeen tulokset syötetään ohjelmaan, joka analysoi ja muuntaa ne helpommin luettaviksi. [25]

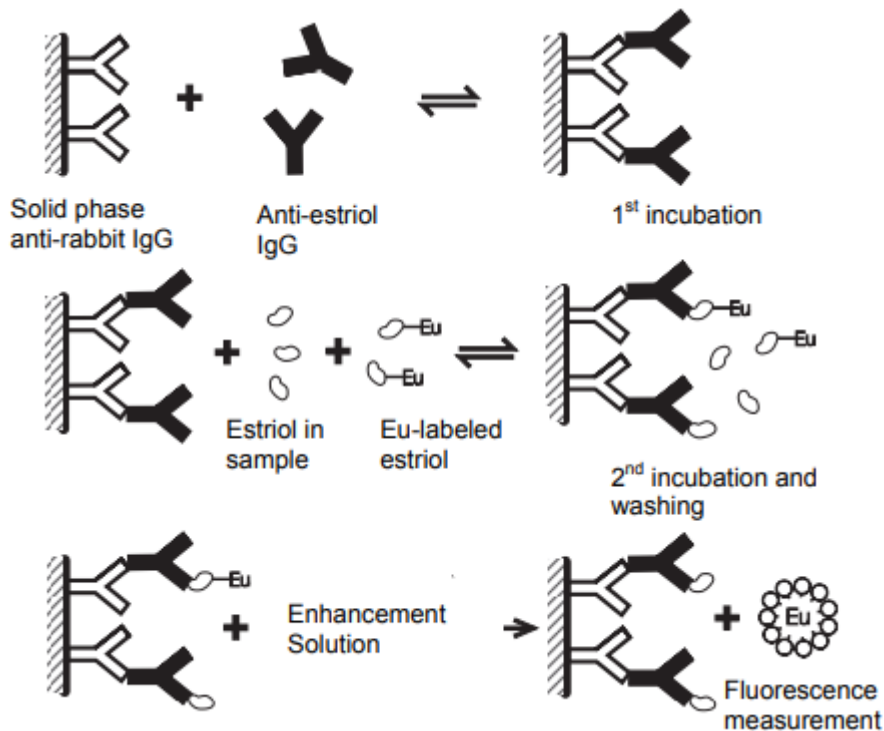
Loppulaadunvalvonnan testeissä käytetään Wallacilla valmistettuja tasokalibraattoreja ja laadunvalvontakontrolleja sekä yrityksen ulkopuolisia, kahden eri valmistajan kontrolleja. Tasokalibraattorien tarkoituksena on tasata kittikalibraattorien muodostama standardisuora. Näin pystytään varmistamaan jokaisen kokonaisuuden toimivuus. Kiteissä pitoisuudet tiedetään ennalta ja niiden tarkoituksena on osoittaa, että testi toimii oikein. Mikäli kontrollien tulokset osuvat lähelle niiden tiedettyjä pitoisuuksia voidaan testiä pitää luotettavana. Esimerkkinä testeissä käytettävistä kontrolleista on high- ja low-kontrollit. Nämä osoittavat testin toimivuuden korkeilla ja matalilla pitoisuuksilla. Toisena esimerkkinä testeissä käytettävistä kontrolleista ovat normal- ja abnormal-kontrollit. Testin tuloksissa epänormaali (abnormal) kontrolli menee testistä riippuen yli tai alle määriteltyjen rajojen normaali (normal) kontrollin pysyessä rajojen sisällä. [25]

Määritykset

Lantanidipohjaisia leimoja voidaan käyttää sekä kilpailevissa, että ei-kilpailevissa, sandwich-tyyppisissä TRF-määrityksissä (time resolved fluorescence). Leima voidaan kiinnittää esimerkiksi tiettyyn antigeeniin. Tällaisia lantanideja ovat muun muassa Samarium ja Europium. [26, 27]

Kilpailevassa määrittämisessä Europiumilla leimattu antigeeni kilpailee levyn pohjalla olevista vasta-aineiden vapaista paikoista näytteen leimaamattomien antigeenien kanssa. Kiinnittymätön aines pestään pois, jonka jälkeen lisätään mittaliuos. Mittaliuoksen tehtävänä on erottaa leima vasta-aineesta, jolloin siinä olevat raaka-aineet muodostavat vapautuneen lantanidin kanssa voimakkaasti fluoresoivan kelaatin. Toisin sanoen mittaliuos siis korostaa näytteen signaalia antaen tarkempia tuloksia. Eräs PerkinElmerin valmistama mittaliuos, DELFIA Enhancement Solution, koostuu happamasta puskurista, TOPO:sta, NTA:sta, sekä Triton X-100. Mittaliuoksessa happaman puskurin tehtävänä

on dissosioida ioneja leiman kelaateista. Tietyn happamuuden omaava mittaliuos mahdollistaa uusien kelaattien muodostumisen ylimäärin lisättyjen komponenttien kanssa. NTA:n tehtävänä on absorboida kelaattien eksitaatio ja siirtää absorboitu energia Eu^{3+} kelaatille. TOPO puolestaan korvaa kelaattien sisemmän kehän vesimolekyyliä, parantaa kelaattien liikkuvuutta miselleihin, korostaa fluoresenssia ja pidentää säilyvyysaikaa. Viimeisenä komponenttina Triton X-100 liottaa komponentit, sekä muodostuneet kelaatit ja tarjoaa optimaaliset olosuhteet fluoresenssille. [28] Tulosten näkökulmasta, mitä enemmän näytteessä on antigeenia, sitä enemmän näytteen leimaamattomia antigeenejä tarttuu levyn pohjalla olevan kiinteän faasin vasta-aineisiin. Tällöin määrittäminen antaa alhaisemman signaalin. Jos puolestaan näytteessä olevien antigeenien määrä on pieni, määrittäksessä käytettävillä leimatuilla antigeeneillä ei ole vapaista antigeenien paikoista kilpailua. Tällöin määrittäminen antaa korkean signaalin. [26, 29, 30, 31]



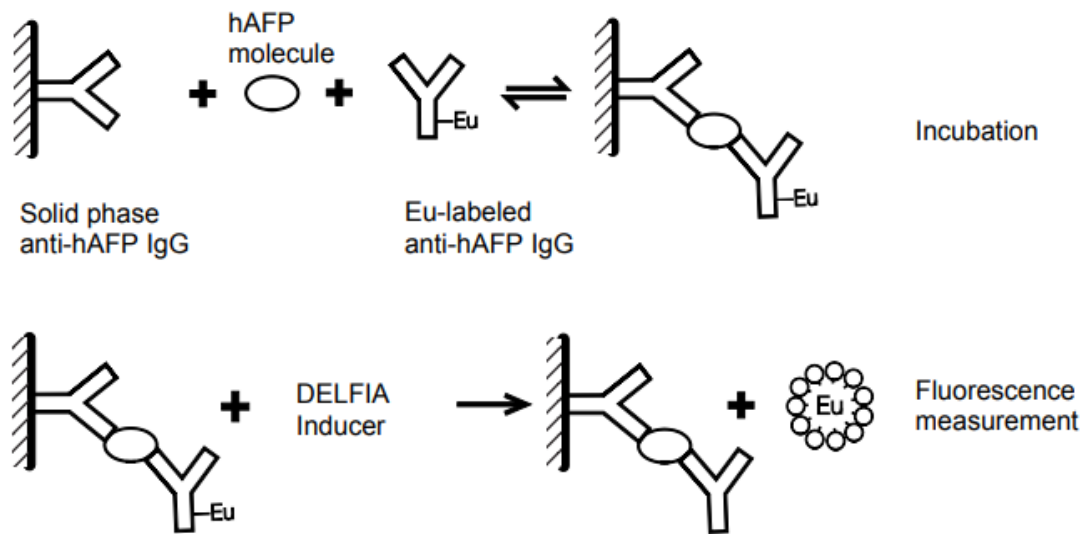
Kuva 4 Kilpaileva määrittäminen. AutoDELFI uE3 kitti-insertistä B095-101. [32]

Ei-kilpailevassa määrittäksessä käytettävä levy on pinnoitettu esimerkiksi vasta-aineella. Pinnoitettu aine ei irtoa määrittäksen aikana, vaan toimii kiinteänä faasina. Näytteen antigeenit tai vasta-aineet tarttuvat kiinteään faasiin. Tämän jälkeen lisätään leimattu vasta-aine, joka puolestaan tarttuu näytteen antigeeniin tai vasta-aineeseen kiinni. Ei-kilpaile-

vassa määrittelyssä saatu signaali on suoraan verrannollinen näytteessä olevan anti-geenin tai vasta-aineen määrään. Mikäli antigeeniä tai vasta-ainetta ei ole, leimattu vasta-aine ei pääse kiinnittymään mihinkään ja siten se peseytyy pesun mukana pois. Tulosten puolella tämä näkyy heikkona signaalina. Mikäli vasta-ainetta ei ole, ei ole signaaliakaan. Kuvassa 4 on kilpailevan AutoDelfia -määrittelyksen vaiheet. ^[29, 30, 31]

Kilpailevien ja ei-kilpailevien määrittelysten lisäksi on suoraa ja epäsuoraa määrittelyä. Suorassa määrittelyssä tarvitaan ainoastaan yksi vasta-ainekäsittely. Esimerkki suorasta määrittelystä on kuvassa 5. Epäsuorassa määrittelyssä käytetään ensin primaarisia vasta-aineita, joiden kiinnittyminen osoitetaan leimatulla sekundaarisella vasta-aineella. Epäsuora menetelmä omaa paremman reaktioherkkyyden, sillä jokaiseen primaariseen vasta-ainemolekyyliin voi tarttua useampi leimattu sekundaarinen vasta-aine. ^[33]

Tämän opinnäytetyön kombinaatiotestien analyysissä käsiteltävän PQ-ajon tuotteella tehdään AFP-määrittelyä. Alfa-1-fetoproteiini on glykoproteiini, jonka pitoisuus nousee seerumissa raskauden aikana. Raskauden vaihe ja määrittelymenetelmä vaikuttaa viitearvoihin. Mikäli AFP-pitoisuus on raskauden aikana koholla, sikiö saattaa olla epämuodostunut. AFP-pitoisuuden ollessa matalalla (lasku keskimäärin neljäsosalla) voidaan epäillä kromosomihäiriö trisomia 21:stä, eli Downin syndroomaa. Sikiön seerumissa AFP-pitoisuus on huomattavasti äidin pitoisuutta korkeammalla. Eräissä kehityshäiriöissä, keskenmenossa ja istukan vaurioituessa AFP-pitoisuudet kohoavat äidin verenkierrossa. Normaaliraskaudessa äidin seerumin AFP-pitoisuus nousee 34 raskausviikkoon asti tasanaisesti. ^[34]



Kuva 5 Suora- sandwich-määritys. DELFIA Xpress hAFP kitti-insertistä 6001-0010. ^[35]

Kuvassa 5 on kyseessä DELFIA Xpress hAFP-määritys, joka on suora- sandwich-määritys. Siinä hAFP -molekyylissä oleviin pieniin antigeenin osiin ohjautuu kaksi monoklonaalista (toinen kiinteässä faasissa, toinen Eu-leimattu) hiirestä peräisin olevaa vastaainetta. Tämän jälkeen lisätään mittaliuos, joka irrottaa Europiumin vasta-aineesta. Mittaliuoksen komponentit muodostavat Europiumin kanssa kelaattikompleksin, jolloin saatava signaali on vahvempi. ^[35]

6. LEAN

LEAN-ajattelun perusta on lähtöisin Japanista Toyota Motor Corporationin autotehtaalta, jossa tuotantoinsinööri Taiichi Ohno sai tehtäväkseen nostaa yrityksen tuottavuutta. Ongelmana oli pääoman puutteellisuus ja konekannan vanhanaikaisuus, joten Ohnon täytyi keksiä ratkaisu, miten saadaan tuotettua paljon mahdollisimman vähällä. Tämän seurauksena syntyi Toyota Production System eli TPS-tuotantojärjestelmä. Järjestelmä rakentui soveltamalla muiden kokemuksia ja oppeja. LEAN on alun perin valmistuskonsepti ja siihen kuuluvat tekniikat ovat kehitetty palveluorganisaatioissa. ^[36] LEAN -toimintatavassa pyritään virheiden, varastojen ja turhan työn poistamiseen sekä samalla tuotevalikoiman laajentamiseen. ^[37]

LEAN tarkoittaa tuotantoon tarvittavan ajan lyhentämistä ja sen muuttamista ennustettavaksi. LEAN-johtamisen päämääränä on sujuva eteneminen eli virtaus. Visuaalisuus on yksi tehokkaimmista keinoista viestiä ja se onkin yksi LEANin peruseriaatteista. Kuva paljastaa prosessin ongelmakohdat helposti ja sen avulla nähdään myös vaikuttavatko muutokset halutulla tavalla. Oleellisen informaation saamiseksi ei tarvitse nähdä vaivaa, vaan kokonaisuus hahmottuu katsojalle yhdellä silmäyksellä.

Resurssitehokkaassa työympäristössä työt odottavat tekijäänsä, mikä johtaa siihen, että käyttöaste on suuri. Käyttöasteen suuruus johtaa läpimenoajan kasvuun. Virtaustehokkaassa työympäristössä työntekijä voi joutua odottamaan työtä, jolloin läpimenoaika ei pääse kasvamaan. Tähän pyritään resurssitehokkaan työympäristön sijaan. ^[38, 39]

Virtauksen kolme pahinta estettä ovat vaihtelu (mura), ylikuormitus (muri) ja hukka (muda). Vaihtelu havaitaan mittaamalla aikaa, joka kuluu työn suorittamiseen ja odottamiseen. Vaihtelua tapahtuu kahdella tavalla: tapahtumien keskiarvo heiluu tai tapahtumat ovat keskenään erilaisia. Ylikuormitus voi tarkoittaa joko ihmisen, laitteen tai järjestelmän ylikuormitusta. Työntekijöiden ylikuormitus johtaa sairauspoissaoloihin ja vähentää kykyä uudistua, jolloin se estää työn tekemisen tapojen parantamista. Hukka luokitellaan seitsemään kategoriaan: ylituotanto, varastot, odottaminen, ylimääräinen työntekijän ja materiaalin liike, siirtäminen, virheet ja uudelleen tekeminen sekä epätarkoituksenmukainen liike. Ylituotanto tarkoittaa sitä, että tavaraa valmistetaan liikaa, liian aikaisin tai varmuuden vuoksi. Se on pahin näistä seitsemästä, koska se aiheuttaa ongelmia ja muita hukan muotoja. Näiden kolmen esteen poistaminen on keino päästä haluttuun päämäärään. ^[38, 39]

Hukan poistamiseen ja virtauksen (kapasiteetin) kasvattamiseen voidaan hyödyntää Six Sigma-työkalua. Six Sigmassa pyritään prosessin vaihtelun minimoimiseen ja LEANin avulla pyritään poistamaan hukkaa. Six Sigmaa käsitellään enemmän seuraavassa kappaleessa. ^[40]

6.1. Six Sigma

Six Sigman keskeisimpänä ajatuksena on keskittyä prosessin vaihteluun. Prosessin hukka pienenee, kun vaihtelu pienenee. Tästä seuraa se, että prosessin kapasiteetti kasvaa. Six Sigma on työkalu, jolla pystytään parantamaan prosessin suorituskykyä ja se perustuu tieteelliseen parannusmetodiin, jolla pyritään saamaan aikaan radikaaleja muutoksia.

Six Sigma-termi kuvaa todella hyvää suorituskykyä omaavaa prosessia, joka kykenee tuottamaan huippulaadukkaita tuotteita. Tällaisissa prosesseissa virheiden määrä on pieni. Virhe tarkoittaa tuotteen poikkeamaa sovitusta spesifikaatioista.

Tilastollisia menetelmiä hyödynnetään, kun Six Sigma-työkalua käytetään prosessin suorituskyvyn tehostamiseen. Tilastollista tarkastelua kvalifiointiosuuteen liittyen käydään läpi myöhemmin kappaleessa 8, sekä liitteessä 3. ^[40]

6.2. Arvovirtakuvaus

Prosessien kehittämiseen on monia eri tapoja ja työkaluja. VSM (Value Stream Mapping) eli arvovirtakuvaus on yksi LEAN-työkaluista, jolla pyritään kehittämään prosessia. Arvovirtakuvaus pyrkii tunnistamaan virtauksen esteen.

VSM:ssä kuvataan kaikki prosessin vaiheet, vaiheiden ajat ja informaatiovirta. Kuvaa matonta prosessia on vaikea lähteä kehittämään mihinkään suuntaan. VSM on LEANin yhteydessä käytettävä keskeinen työkalu prosessin parannustarpeen konkretisoimiseen, tunnistamiseen ja priorisointiin. Prosessin kehittämisen kannalta on tärkeää, että tiedetään lähtötaso, prosessin tavoite ja miten tavoitteeseen päästään. VSM:n avulla saadaan myös selkeä kuvaus siitä, mitä prosessissa tapahtuu. Keskeisintä prosessin kehittämisessä on saada prosessista mahdollisimman suoraviivainen ja arvioida prosessin eri vaiheita kyseenalaistaen. VSM on ainoa työkalu, jolla pystyy havaitsemaan kytköksen informaatiovirran ja materiaalivirran välillä.

Prosessin kuvaaminen VSM:n avulla saattaa johtaa siihen, että kuvantaminen paljastaa monia eri parannuskohtia ja ongelmakohtia monissa eri prosessin vaiheissa, joten on vaikeaa tietää, mitä kannattaa lähteä kehittämään. Toisin sanoen, minkä ongelman poistaminen on keskeisintä prosessin kehittämisen kannalta. Oleellisten ongelmien löytäminen ja tunnistaminen sekä ratkaiseminen on keskeisintä tehokkuuden nostamisessa. Läpimenoaika (arvovirtaus) kuvaa aikaa, joka kuluu asiakkaan tilauksesta siihen pisteeseen, kun tuote on asiakkaalla käytössä. Läpimenoaika pyritään saamaan mahdollisimman lyhyeksi poistamalla prosessista kaikki hukka ja pullonkaulat. Lyhyen läpimenoajan vuoksi myös asiakasvaatimukset ovat helpompi täyttää.

VSM antaa selkeän kuvan siitä, missä tapahtuu hukkaa ja missä se rajoittaa prosessia. Prosessin alkutaso tulee ilmi VSM -nykytilakuvauksen avulla. Se kuvaa tuotantoprosessin tämänhetkistä tilannetta. Nykytilakuvauksen luominen auttaa ratkaisemaan ongelmakohtia. Kehittämisen tarkoituksena on yhtenäistää toimintoja ja tehdä työvaiheista sujuvampia. Nykytilakuvauksella saadaan selville lähtötilanne ja se selkiyttää työntekijöille, miten toimitaan. Tämä johtaa toimintojen suoraviivaistamiseen, yhtenäistymiseen ja suorituskyvyn paranemiseen. ^[41, 42]

Nykytilakuvauksen ymmärtämisen jälkeen lähdetään kehittämään tulevaisuudentila -kuvaa. Siinä hukka on minimoitu ja tuotteet sekä informaatio virtaavat vapaammin. Esteen kartoittamisen avulla pystytään vaikuttamaan virtausnopeuteen ja määrään. ^[28] Tavoitteena on luoda tuotantoketju, missä yksikköprosessit ovat sidoksissa asiakkaaseen, ja jokainen prosessi pyrkii mahdollisimman lähelle tilannetta, jossa tuotetaan vain sitä, mitä asiakas tarvitsee kyseisellä hetkellä. ^[41]

7. TYÖN TAVOITE

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli suorittaa uudelle leimapullotuslinjalle laitteen suorituskyvyn kvalifiointi. Lisäksi tehtävänä oli käyttää LEAN-periaatetta linjan ympärillä olevaan tilaan ja PQ-ajojen aikana suorittaa linjalla työskentelyyn liittyen arvovirtakuvaus. LEAN-osuus oli tarkoitus suorittaa valmiiksi ennen PQ-ajoja.

Suorituskyvyn kvalifiointi eli PQ lähtee liikkeelle suunnitelman luomisesta ja hyväksymisestä. Kaikki PQ-ajot sisältyvät suunnitelmaan. PQ-erien tuotteiden eräohjeet muokataan vastaamaan uutta linjaa. Lisäksi niihin lisätään normaalista poikkeavat vaiheet, jotka eivät liity normaalituotantoon. Nämä ohjeet liitetään suunnitelmaan. Tämän jälkeen suoritetaan PQ-ajot yksitellen. Valmiille erälle suoritetaan kombinaatiotestit, joiden tulokset analysoidaan myöhemmin luvussa 9. Tulokset. Ajosta tehdään raportti sekä tilastollista analyysiä. Mikäli ajossa tai tuloksissa tulee poikkeamia, ne kirjataan eräkohtaiseen raporttiin, sekä suunnitelmaan, joka hyväksytään uudestaan.

Koska leimatilasta oli poistettu LEIMA3-linjan korvaama LEIMA2-linja ja itse LEIMA3-linja oli tuotu tilaan vasta syksyllä, tila oli ideaalinen LEANin näkökulmasta ympäristön ollessa vielä hyvin keskeneräinen. Tämä helpotti ehdotusten tekemistä tilan muokkauksesta, sillä tilasta puuttui vielä paljon tarpeellisia kalusteita sekä tarvikkeita ja siten lähes kaikkiin asioihin voitiin vielä vaikuttaa.

Arvovirtakuvaus on hyvä LEAN -työkalu, jolla pystytään kehittämään tuotantoprosessia ja löytämään hukka. Prosessista luodaan nykytilakuvaus, josta havaitaan prosessin vaiheet ja vaiheiden ajat sekä informaatiovirta. Nykytilakuvaus muodostetaan ensimmäisen PQ-ajon yhteydessä hyödyntäen GoPro -kameraa. Prosessia tutkitaan työntekijän kannalta. Käydään läpi työtä helpottavia kehitysehdotuksia, jotka otetaan huomioon muodostaessa tulevaisuudentilakuvausta. Vertailemalla kuvioita keskenään nähdään, kuinka paljon parannusta saadaan aikaan.

8. TYÖN SUORITUS

8.1. LEAN

Työ aloitettiin tarkastelemalla tilaa ja seuraamalla SAT-ajoissa linjan toimintaa. SAT-ajojen aikana tehtiin havaintoja linjan työskentelyä hankaloittavista tekijöistä. Nämä kirjattiin ylös ja tilasta suunniteltiin linjan operaattorin kannalta toimivampi. Suunnittelussa otettiin huomioon myös toinen, varalle jäävä pullotuslinja.

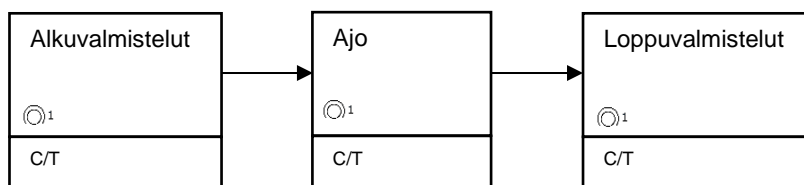
Itse linjaan muutoksia ei ollut enää mahdollista tehdä, joten tässä osiossa keskitytään ainoastaan sen ympäristön toimivuuteen. Ensimmäisenä ongelmia havaittiin pöytien sijainneissa, sillä kaikki pöydät sijaitsivat samalla alueella. Tilaan tarvittiin muun muassa seuraavia kalusteita ja tarvikkeita: säilytystilaa varten kaksi kaappia, kaksi kappaletta hanska- ja tietokonetelineitä, etikettileikkurit, valopöytä, vaakapöytä, kosketusnäyttökynät sekä magneettisekoittaja. Hankinnat tehtiin ennen PQ-ajojen aloittamista osittain pitkän ostoprosessin ja toimitusaikojen vuoksi. Pääpaino tuotantokäytössä oli vielä opinnäytetyön lopullakin LEIMA1 -linjalla, ja siitä johtuen kalusteiden siirrot päätettiin suorittaa hiljalleen, pääosin opinnäytetyön lopussa. Pyrkimyksenä oli aiheuttaa mahdollisimman vähän häiriötä LEIMA1- linjan työskentelyyn.

Vaakapöytä hankittiin, koska tilassa olevat kaksi vaakaa olivat sijaintinsa vuoksi käyttäjän kannalta epäkäytännöllisiä. LEIMA3 -linjan vaaka sijaitsi kaukana punnitusnäytteenottopisteestä, jolloin näytteenotto oli hankalaa. Koska vaaoilla on omat tietokoneet, joiden tulee olla vaakojen välittömässä läheisyydessä, tietokoneille hankittiin vaakapöytä kiinnitettävät telineet, joissa oli myös oma taso hiirelle ja näppäimistöille. Telineet voitiin kiinnittää vaakapöytään, sillä vaakojen tarkkuus ei ole analyysiluokkaa. Lisäksi linjalle tarvittiin pullojen tarkastusta varten pöytä, jolle valopöytä voitiin sijoittaa pullojen läpivalaisua varten. Pöytä päätettiin sijoittaa pullojenlatauspisteen välittömään läheisyyteen. Tilasta puuttui säilytystilaa tulpille, etiketeille, letkuille, pilleille sekä muille linjan tarvikkeille. Tilaan hankittiin yläkaappi ja korkea kaappi. Nämä sijoitettiin tulppien latauspisteen, annostelupumppujen sekä etikettipään läheisyyteen. Koska tila oli muutenkin vielä hyvin keskeneräinen, pullojenlatauspisteen läheisyyteen ei mahtunut varastokärryjä valmiille tuotteille. Varastokärryille mietittiin paremmat paikat pullojenlatauspisteen läheisyyteen. Myös roskakoreille valittiin uudet käyttäjän kannalta paremmat paikat.

Hanskatelineistä toinen päätettiin sijoittaa annosteluyksikön läheisyyteen ja toinen pullojen latauspisteen läheisyyteen, sillä näillä pisteillä hanskojen tarve on suurin. Linjan annosteluyksikön viereen hankittiin magneettisekoittaja, sillä nykyiset sekoittajat sijaitsevat linjaan nähden liian kaukana. Tämä mahdollistaa tarvittaessa liuoksen sekoituksen koko annostelun ajan. Tässä osiossa suoritettuja muutoksia on nähtävissä kuvina liitteessä 1.

8.1.1. Arvovirtakuvaus (VSM)

Arvovirtakuvaus on yksi LEAN -työkalu ja se otettiin huomioon jo linjan SAT-ajoja seurattaessa ja LEAN-osuuden yhteydessä. Osa LEANin yhteydessä tehdyistä hankinnoista liittyi siis jo arvovirtakuvaukseen. VSM jaettiin sen laajuuden takia kolmeen osioon, jotka on esitetty kuviossa 3.



Kuvio 3 Arvovirtakuvauksen jaottelu alkuvalmisteluihin, ajoon ja loppuvalmisteluihin.

Lähtötilanne arvovirtakuvauksen Current State Mapia eli nykytilankuvausta varten saatiin ensimmäisestä PQ-ajosta. Tulevaisuudentila-kuvausta varten tilanteita jouduttiin soveltaman ja demonstroimaan PQ-ajojen vähyyden vuoksi.

Lähtötilanne

Lähtötilannetta kartoitettiin videokuvaamisen avulla. Eri työvaiheiden hahmottamista helpottamaan hankittiin GoPro -kamera, jota linjan käyttäjä piti yllään PQ-ajon ajan. Saadun videon avulla pystyttiin hahmottamaan, missä järjestyksessä mikäkin työvaihe tehdään ja kuinka kauan tehtyihin työvaiheisiin kuluu aikaa. Näiden tietojen perusteella muodostettiin nykytilankuvaus eli Current State Map.

Nykytilankuvauksen luominen aloitettiin jakamalla käytetty aika kolmeen osaan: arvoa lisäävään työhön, arvoa lisäämättömään työhön sekä arvoa lisäämättömään välttämättömään työhön. Arvoa lisäämätöntä välttämätöntä työtä on esimerkiksi linjan käyttöaika,

jota ei pystytä lyhentämään. Näistä pyrkimyksenä oli maksimoida arvoa lisäävä työ ja minimoida arvoa lisäämätön työ.

Havainnollistaminen aloitettiin hahmottelemalla paperille kaikki työvaiheet ja niiden järjestys. Tämä helpotti kokonais kuvan näkemistä ja mahdollisten kehitysehdotusten havaitsemista. Kun nykytilankuvaus oli valmis, siitä tehtiin lopullinen versio tietokoneella. Valmiin nykytilakuvauksen jälkeen tilan pohjakuvaan piirrettiin ns. spagetti –kuva (kuvat 6 ja 7 luvussa 9), josta käy ilmi operaattorin jokainen liike. Kuva mahdollisti turhan edestakaisen liikkeen havaitsemisen.

Nykytilankuvaukset kaikista kolmesta vaiheesta ovat liitteessä 4.

Tulevaisuudentilankuvaus

Tulevaisuudentilankuvaus muodostettiin muokkaamalla nykytilankuvausta. Pyrkimyksenä oli minimoida työntekijän ja materiaalin turhaa liikettä. Myös turhaa odottelua työvaiheissa pyrittiin vähentämään. Tärkeimpänä asiana oli operaattorin liikkeiden järjestyvyys ja sujuvuus työvaiheesta toiseen ilman edestakaista liikettä. Tulevaisuudentilankuvaus muodostettiin kuten nykytilankuvaus, eli hahmotelmat tehtiin ensin paperille, sitten vasta tietokoneella. Lopullisen tulevaisuudentilakuvauksen valmistumisen jälkeen piirrettiin uusi spagetti –kuva pohjautuen tulevaisuudentilakuvaukseen.

Alkuvalmistelujen, sekä ajon tulevaisuudentilakuvaukset ovat liitteessä 4.

8.2. Leimalinjan kvalifiointi

Tässä osassa keskitytään suorituskyvyn kvalifiointiin. Tämä osuus kvalifioinnista oli mahdollista suorittaa vasta, kun IQ ja OQ-raportit olivat hyväksytyt.

Wallacilla olevan käytännön mukaan kvalifiointiprosessiin osallistuville henkilöille tarjotaan kvalifiointivastaavan koulutus. Kuitenkin päävastuu suunnitelmasta, ajosta ja raportoinnista oli yrityksessä aiemmin kvalifiointiprosesseissa toimineella kvalifiointivastaavalla. Alkuperäisestä suunnitelmasta poiketen tehtävänä oli avustaa kvalifiointivastaavaa edellä mainituissa osa-alueissa.

Ennen suorituskyvyn kvalifiointiprosessiosuuden aloittamista tutustuimme linjan toimintoihin, ajojen työvaiheisiin sekä käyttäjän toimintaan SAT-testien aikana. Testeissä pystyttiin kiinnittämään huomiota eri osa-alueisiin PQ-suunnitelman luomisessa.

Säännöllisin väliajoin pidettiin kokouksia, joihin osallistui eri osa-alueiden asiantuntijoita, esimerkiksi validoinnin asiantuntija, laatuhenkilöt, projektipäällikkö, kvalifiointivastaava, sekä tuotantotekniikan asiantuntija. Kokouksissa käytiin läpi suunnitelman etenemistä ja kriittisiä pisteitä.

SAP-järjestelmästä löytyi suunnitelmaa varten pohja, jota täydennettiin leimalinjan kvalifiointiin sopivaksi. Suunnitelmapohjassa pääkohtia oli kvalifioinnin kuvaus, toteutus, hyväksymiskriteerit sekä dokumentointi ja arkistointi. Kvalifioinnin kuvauksessa tärkeintä oli kvalifioinnin tarkoituksen esittäminen, taustatiedot ja laajuus, laitteen kuvaus, sekä tuotannollisten riskien arviointi. Kvalifioinnin toteutuksessa käytiin läpi teknistä toteutusta, vastuuhenkilöitä sekä kustannuksia ja aikatauluja. Hyväksymiskriteereissä käytiin läpi hyväksymis- ja hylkäämisrajat sekä poikkeamien käsittely. Koska annostelutilavuus on eräs linjan kriittisistä tekijöistä, selvitettiin otettavien näytepullojen määrä. Suunnitelmassa jokaisen vaiheen tuli olla hyvin perusteltuja.

Samaan suunnitelmaan lisättiin kaikki viisi PQ-ajoa, joten tarpeen mukaan ajojen jälkeen suunnitelmaa täytyy päivittää. Leiman tuotteista on neljä eri ryhmää, joten ajoihin valittiin yksi komponentti jokaisesta ryhmästä. Kun yksi ryhmän komponentti hyväksytään, kaikki kyseisen ryhmän tuotteet voidaan hyväksyä. Ajojen kokonaismäärä on kuitenkin viisi, sillä yksi tuote koskee ainoastaan Yhdysvaltojen tuotteiden ryhmää. Ensimmäisen ajon jälkeen suunnitelmaan tehtiin pieniä lisäyksiä. Aina, kun suunnitelmaan tehtiin muutos tai lisäys, suunnitelma tullaan hyväksymään uudelleen, koska erät vapautetaan myyntiin yksitellen. Ilman tätä vaihetta käyttökelpoiset erät odottaisivat siihen asti, kunnes kaikki erät on tehty ja raportoitu hyväksytysti.

Ensimmäinen suorituskyvyn kvalifioinnin testiajo suoritettiin hAFP tracer -komponentille. Pullotuslinjan operaattori suoritti ajon testierälle tehdyn eräohjeen (hyväksytty PQ-suunnitelman yhteydessä) mukaisesti. Linjalla työskentelevää henkilöä avustettiin tarpeen mukaan normaalista poikkeavan, suuren näytemäärän vuoksi. Annostelunseurannan lisäksi ajon aikana tarkasteltiin avausmomenttia, tulpan asentoa, etikettiä ja korkkimerkin-tää sekä otettiin näytteet mikrobiologista testausta varten.

Kun suunnitelma saatiin hyväksytyä, ensimmäinen PQ-ajo pystyttiin suorittamaan. Ta-voitteena oli tehdä ajoista raportti. Koska raportilla oli kiire, osallistumisen mahdollisuus siihen oli vähäistä. Tämän tilalle tuli ensimmäisen erän tilastollista tarkastelua. Lisäksi ajon jälkeen loppulaadunvalvonnan kombinaatiotestien tuloksia analysoitiin.

Raportti vastasi hyvin pitkälti PQ-suunnitelmaa. Lisänä olivat tulokset ja poikkeavuudet suunnitelmasta. Kvalifiointivastaava oli vastuussa raportista.

Itse raporttiin osallistuttiin melko vähän, joitakin pieniä muokkauksia lukuun ottamatta. Tehtiin kombinaatiotestien analysointia ja tilastollista tarkastelua, joiden tuloksia käsitellään myöhemmin tässä opinnäytetyössä.

Tilastollisessa tarkastelussa leimalinjan annostelunseurannan tuloksista laskettiin seuraavia arvoja: keskiarvo, keskihajonta, suorituskykyindeksit C_p , C_{pU} , C_{pL} sekä C_{pk} , käyttämällä opinnäytetyön teoriaosiossa mainittuja laskukaavoja 1-6. Laskut ja niiden tarkempi analyysi löytyvät liitteestä 3.

Kombinaatiotesteissä testiajot suoritettiin laadunvalvonnan laboratorioissa ensimmäisen PQ-ajon jälkeen. Loppulaadunvalvonta suoritti määritykset Delfia Xpress -määrityslaitteella. Määrityksessä käytettiin viittä kynää, joissa oli yhteensä kolme rinnakkaista näyttöä jokaista kontrollia ja kalibraattoria kohden. Tulokset tulivat valmiille tulosteelle laadunvalvonnassa käytettävän ohjelmiston kautta. Nämä tulokset taulukoitiin helpommin luettavaan muotoon ja purettiin sanallisesti.

9. TULOKSET

LEAN-osuus onnistui hyvin ja tulokset vastasivat odotuksia. Tilasta puuttui alussa lähes kokonaan säilytystila ja jo valmiiksi ahdasta tilaa ei ollut vielä hyödynnetty kunnolla. Liitteenä 1 olevista kuvista ennen ja jälkeen sekä liitteenä 2 olevasta pohjakuvasta voi tarkkailla tilassa tapahtuneita muutoksia. Seitsemän hukan näkökulmasta varastoja on saatu lisättyä ja tuotua lähemmäs, siten ylimääräinen materiaalin liike sekä siirto on saatu minimoitua. Kalusteiden paremmalla järjestelyllä ylimääräinen operaattorin liike on saatu vähentymään.

Kvalifioinnin osalta viidestä suunnitellusta ajosta saatiin kokonaisvaltaisesti suoritettua vain yksi. Tähän oli syynä ajan ja resurssien vähäisyys. Linja ei siis ole vielä käytössä, vaan odottaa tulevia PQ- ajoja. Ensimmäinen versio PQ- suunnitelmasta hyväksyttiin ennen ensimmäisen ajon aloittamista. Suunnitelma sisälsi kaikki PQ- ajot. Raportoinnin yhteydessä tehtävänä oli laskea tilastollista tarkastelua. Lasketut tulokset ovat liitteessä 3. Kaikki tulokset olivat hyväksyttävissä. Raportti itsessään odottaa vielä hyväksyntää. Ensimmäisen erän jälkeen suunnitelmaa päivitettiin vielä muun muassa uusien eräohjeiden osalta. Näiden lisäksi siihen lisättiin letkukoon vaihdosta johtuen pesutestit letkujen puhautuksen varmistamiseksi. Suunnitelman toinen versio jäi kesälomien takia myös odottamaan hyväksyntää.

Ensimmäisessä PQ- ajossa tuotteen annostelutilavuutta, korkkimerkintää ja avausmomenttia tarkkailtiin, sekä varmistettiin että jokaisessa pullossa on etiketti. Näiden lisäksi erästä otettiin myös mikrobiologiset näytteet näyteotannan mukaan. Kaikilla näillä osalueilla suorituskyvyn kvalifointi onnistui hyvin. Kriittisin tekijä prosessissa on annostelutilavuus, sillä erityisesti kylmäkuivatuissa tuotteissa se vaikuttaa tuotteen tulevaan pitoisuuteen. Korkkimerkintöjen virheet vaikuttaisivat tuotteen tunnistamiseen. Tuotteissa on tyyppistä riippuen joko punainen tai musta korkkimerkintä leimatun tuotteen tunnistamisen helpottamiseksi. Leimaamattomissa tuotteissa käytetään mustaa korkkimerkintää ja leimatuissa tuotteissa käytetään punaista korkkimerkintää. Väärän värinen merkintä voi johtaa väärän tuotteen käyttämiseen epähuomiossa. Avausmomentin alitus liuosmuotoisissa tuotteissa voisi johtaa tuotteen ulosvuotamiseen kuljetuksen aikana. Puolestaan liian kireä avausmomentti voi esimerkiksi kylmäkuivatuissa tuotteissa rikkoa korkin alla olevan tulpan, jolloin kylmäkuivattuun tuotteeseen pääsee kosteutta. Koska tuotetta ei myydä yksinään, vaan aina kokonaisuudessa muiden tuotteiden kanssa, etiketin

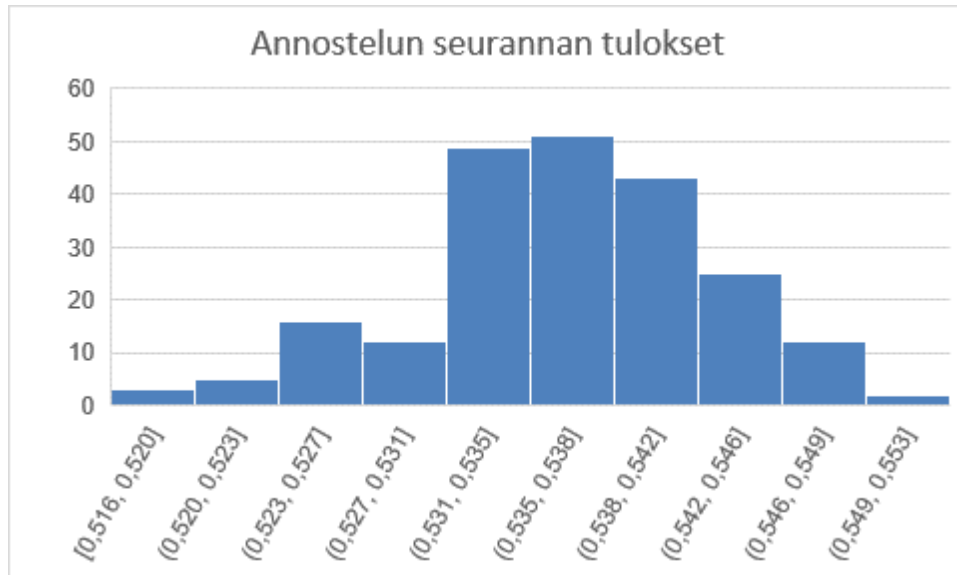
oleminen pullossa on äärimmäisen tärkeää oikean tuotteen tunnistamiseksi. Myös etiketin tiedot vaikuttavat kriittisesti tuotteen käyttöön erityisesti viivakoodillisissa tuotteissa. Mikäli viivakoodissa on jotakin vialla, määrityslaite ei tunnista tuotetta ollenkaan. Jokaiselle tuotteelle on määritelty oma säilyvyysaikansa. Mikäli tuote saastuu pulloitusprosessin aikana, säilyvyysaika sekä tuotteen toimivuus voivat häiriintyä. Esimerkiksi metallikontaminaation tai ruosteen pääsy pulloitettavaan liuokseen voivat aiheuttaa leima-aineen signaalin heikkenemisen, joka näkyy valmiin tuotteen laadunvalvontatesteissä. Liuoksen liian korkea leimapitoisuus voi aiheuttaa vääränlaisia sidoksia leimojen ja vasta-aineiden välille, joka näin ollen myös vaikuttaa heikentävästi leimasignaaliin. Tästä johtuen mahdollisimman puhtaat työolosuhteet sekä toimintatavat ovat äärimmäisen tärkeitä.

Tulevaisuudessa tehtävässä PQ-ajossa, jossa pulloitetaan kylmäkuivuriin menevää tuotetta, tarkkaillaan myös tulppien asentoa. Tulpan vääränlainen asento tai sen puuttuminen kokonaan vaikuttaa heikentävästi kylmäkuivausprosessin onnistumiseen, jolloin tuote ei kuivu oikein ja se ei ole toimiva. Kylmäkuivaustulppien silikonipitoisuus vaikuttaa tulpan asettumiseen pulloon. Jos silikonipitoisuus on liian suuri, tulppa pyrkii ulos pullost.

SAT -ajojen aikana havaittiin myös kuljetinkuppien, eli pokettien haittapuolena pullojen vaihteleva koko. Mikäli pullon halkaisija on liian suuri, syntyy jännitteitä, jotka voivat johtaa pullon räjähtämiseen linjalla.

Mahdollisia virhelähteitä, joissa operaattori voi vaikuttaa oikeanlaisen tuotteen valmistamiseen haitallisesti ovat esimerkiksi korkkimerkinnän asettaminen, sillä sitä laite ei suoraan itse tarkista. Vaikka linja on huomattavasti edeltäjiään automatisoidumpi, on siinä vielä mahdollisuus virheisiin tietojen manuaalisesta syöttämisestä johtuen. Käyttäjistä johtuvat virheet on kuitenkin pyritty poistamaan tuplatarkastuksen muodossa, jolloin toinen työntekijä tarkastaa käyttäjän syöttämät tiedot. Virhelähteenä voi myös olla yritykselle toimitetut raaka-aineet tai tarvikkeet. Liat pulloissa, korkeissa tai tulpissa voi pahimmillaan johtaa väärään signaaliin tai jopa tukkia määrityslaitteita. Riskin minimoimiseksi jokainen pulloalusta puhdistetaan ja tarkastetaan valon alla ennen linjalle asettamista. Pulloitusprosessissa ei ole aiemmin ollut liuoksen sekoitusta annostelun aikana. Koska magneettisekoittaja voidaan säätää haluttuun nopeuteen operaattorin toimesta, virheen mahdollisuus on olemassa. Liian pieni sekoitusnopeus voi johtaa tuotteen epätasalaisuuteen. Liian suuri sekoitusnopeus voi johtaa esimerkiksi liuoksen vaahtoamiseen.

Tilastollisessa tarkastelussa tehdystä histogrammista (kaavio 1), voidaan huomata prosessin olevan keskittynyt ja melko normaalijakautunut. Prosessin keskitys kuvaa normaalijakautuman lailla prosessin kykyä tuottaa toistettavaa tulosta mahdollisimman luotettavasti.



Kaavio 1 Annostelun seurannan tuloksien normaalijakauma.

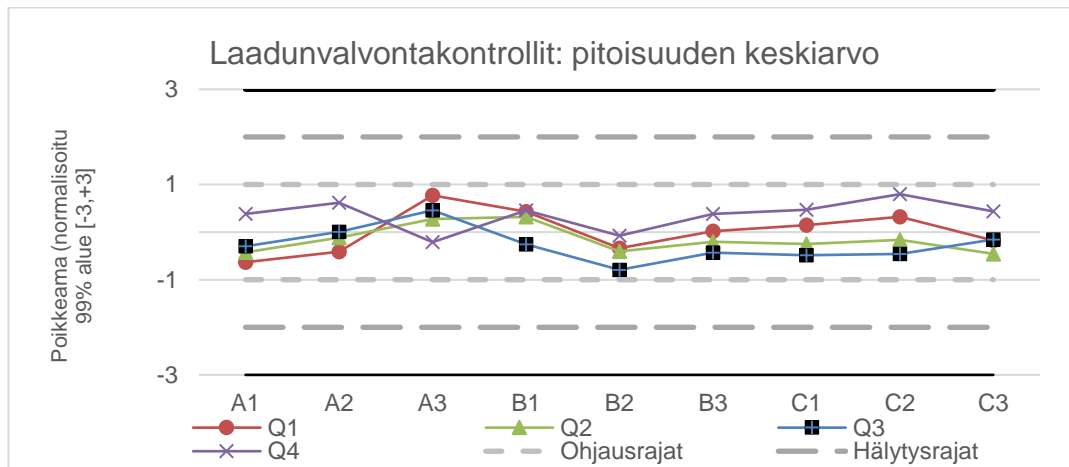
Ensimmäisen validointierän eräkoko oli 3500. Annostelunseurantaan otettiin 12 näytettä alusta, 200 näytettä tasaisesti ajon aikana ja 12 näytettä lopusta. Tuloksista tehtiin histogrammi, jota tarkastelemalla voidaan sanoa prosessin olevan normaalijakautunut. Prosessin keskittymä oli aavistuksen tavoitearvon yläpuolella.

Rajojen arvot, laskuista saadut tulokset, sekä laskut itsessään löytyvät liitteestä 3. Tekstissä viitataan tulosten arvoihin ainoastaan kirjaintunnuksin salassapitovelvollisuuden vuoksi. Laskukaavaa 1 käyttämällä saatiin ensimmäisen ajon painojen keskiarvoksi x g. Annostelujen alaraja oli y_1 g, yläraja y_2 g ja tavoitteellinen arvo näiden keskeltä z g. Kun keskiarvoa ja tavoitteellista arvoa vertaa toisiinsa, prosessin tarkkuuden voidaan määrittää olevan hyvällä tasolla.

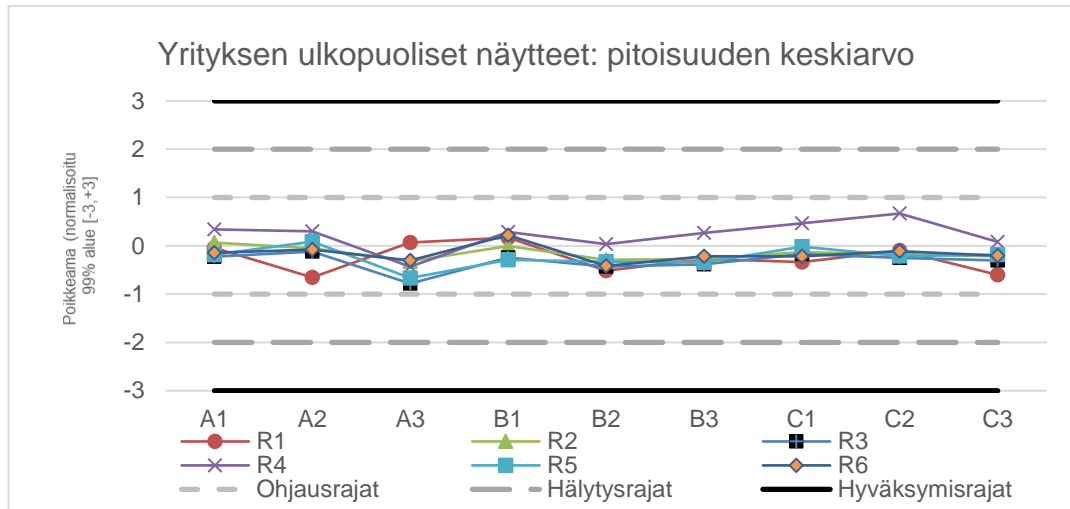
Koska ensimmäisessä ajossa käytettiin näyteotantaa koko erän punnitsemisen sijasta, lasketaan keskihajonnan sijasta otoskeskihajonta. Otoskeskihajonta laskettiin kaavalla 2. Edellä mainittuja arvoja käyttämällä laskettiin Prosessin suorituskyky, suorituskyky ala- ja ylärajoilla. Suorituskyvyn indeksiksi saadaan tässä tapauksessa suorituskyvyn

arvo alarajoilla. Taulukkoon 1 vertaamalla linjan suorituskyvyssä olisi parantamisen varaa. Alhaisiin tuloksiin kuitenkin vaikuttaa se, että linjassa on kaksi pumppua, jotka molemmat annostelevat omat pullonsa. Näitä eri pumppujen annostelemia pulloja ei pystytä annostelun aikana erittelemään ja siten tulokset on jouduttu laskemaan molempien pumppujen tulosten arvoista. Tämä lisää huomattavasti tulosten välistä hajontaa.

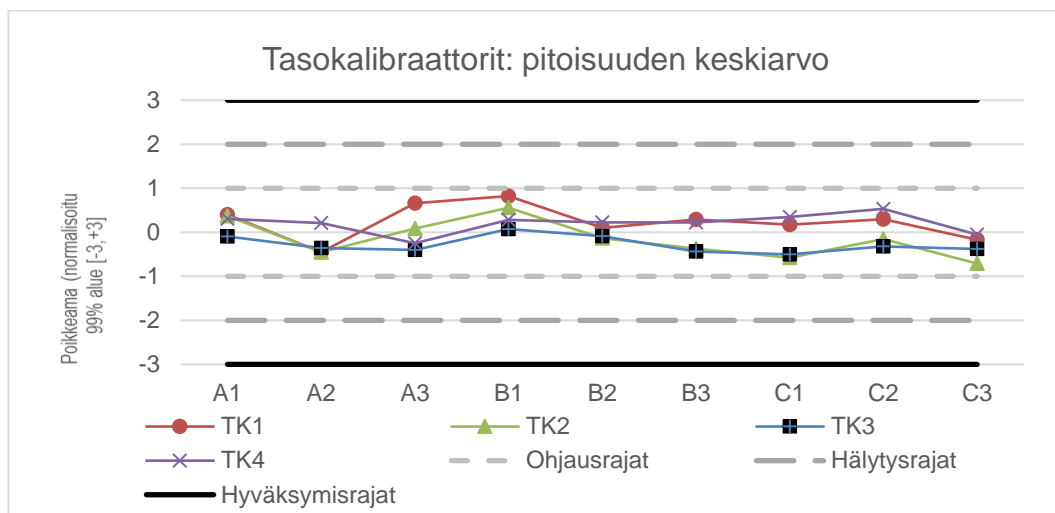
Kombinaatiotestien luettavuuden helpottamiseksi kunkin kontrollin ja kalibraattorin tuloksista muodostettiin standardoidut kuvaajat ohjaus-, hyväksymis- ja hylkäysrajoineen (kaaviot 2-4). Kaavioissa suhteelliset poikkeamat on standardoitu siten, että arvo 3 vastaa 99 % hyväksymisrajan tulosta ja arvo 2 vastaa 95 % hyväksymisrajan tulosta. Kaikki tulokset pysyivät hälytys- ja hyväksymisrajojen sisällä. Muutamia ohjausrajojen ylityksiä havaittiin ajojen sisäisessä hajonnassa. Alla olevissa kuvaajissa A1 kuvastaa ensimmäisen laitteen ensimmäistä ajoa, A2 kuvastaa ensimmäisen laitteen toista ajoa, B toisen ja C kolmannen laitteen. Kittikalibraattoreiden signaalien keskiarvot muodostivat toivotun näköisen, siistin suoran (kaavio 5). Tasokalibraattorien tehtävänä on säätää kittikalibraattorien muodostama suora.



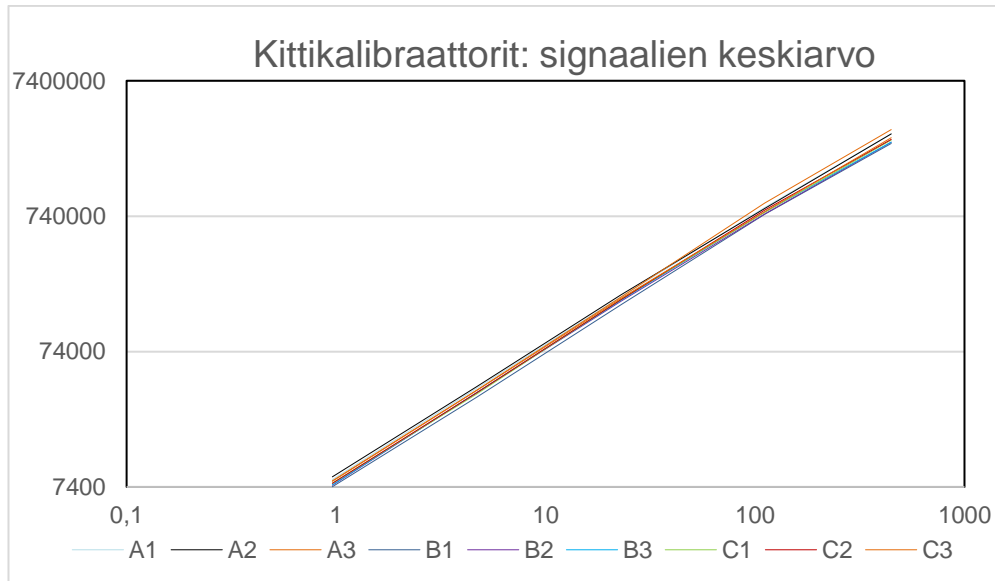
Kaavio 2 Laadunhallintakontrollien signaalien arvot.



Kaavio 3 Yrityksen ulkopuolisten näytteiden signaalien arvot.



Kaavio 4 Tasokalibraattorien signaalien arvot.



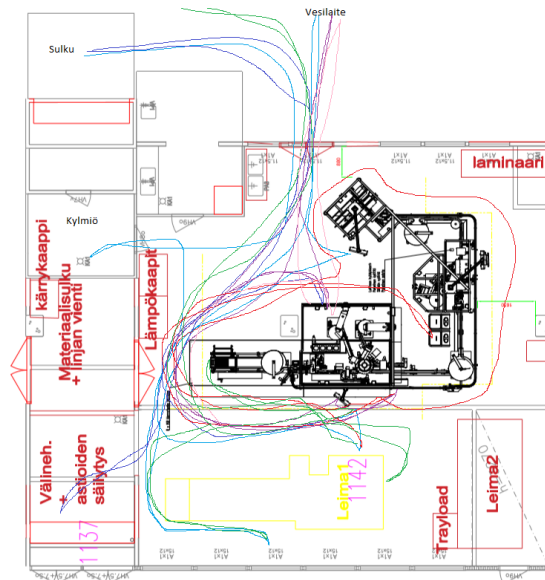
Kaavio 5 Kittikalibraattorien signaalien keskiarvot.

Lisäksi loppulaadunvalvonnan testauksessa varmistettiin, että kalibraattorien ja kontrollien toistettavuudet ja pitoisuudet olivat rajoissa. Jokaisella kontrollilla ja kalibraattorilla on omat ohjausrajojensa. Rajoista ohjausraja on matalimmalla, eikä sen ylitys aiheuta toimenpiteitä, Raja 95 % kuvastaa hälytysrajoja ja Raja 99 % määrittelee, voidaanko kombinaatio hyväksyä käyttöön. Rajojen ylityksiä saa olla kussakin rajaryhmässä tietty lukumäärä.

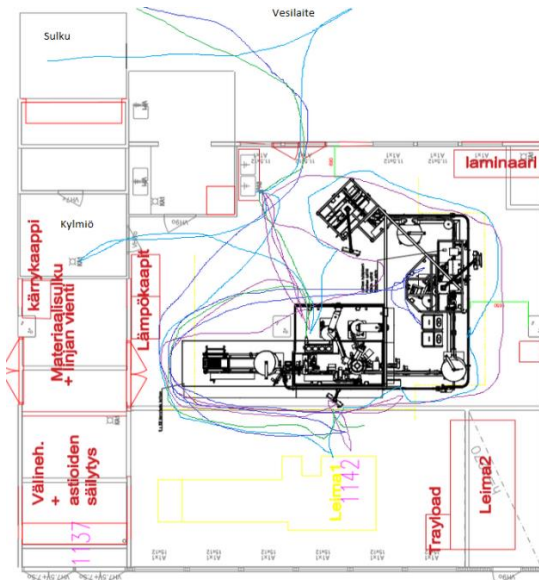
Arvovirtakuvauksen alkuvalmisteluissa tulevaisuudentilakuvioon tehtiin muutoksia työvaiheiden suorittamisjärjestykseen. Suurimmat muutokset saatiin aikaan alkuvalmistelujen kohdalla. Spagetti –kuvien (kuvat 6 ja 7) avulla työvaiheiden järjestystä muutettiin sujuvammaksi. Toisiaan lähellä olevat asiat pyrittiin järjestämään tehtäväksi samassa yhteydessä turhan liikehdinnän vähentämiseksi, kuitenkin niin, että työvaiheiden tarpeellinen järjestys pysyy tehokkaana.

Muun muassa seuraavia kehitysehdotuksia otettiin käyttöön turhan ajan poistamiseksi: Langaton näppäimistö hankittiin linjan etiketöintiyksikön läheisyyteen, jolloin ylimääräistä kävelyä linjan toiselle puolelle saatiin vähennettyä. Magneettisekoittaja tuotiin linjan anostelupumppujen viereen. Tämä vähensi huomattavasti kävelyä linjan ympärillä. Etiketinpoistorullan tyhjentämiseen meni turhaa aikaa, sillä paksun hylkyrullan tyhjennys tehtiin mattopuukolla tai saksilla. Tähän ratkaisuksi keksittiin etikettileikkurit, jotka ovat käytöturvallisuudeltaan paremmat.

Jo aiemmassa tilan LEAN -osion suunnittelussa otettiin huomioon, että tulevaisuudessa linjan läheisyyteen tuotaisiin uusi vesilaitte. Tämä poistaisi arvoa lisäämätöntä aikaa huomattavasti.



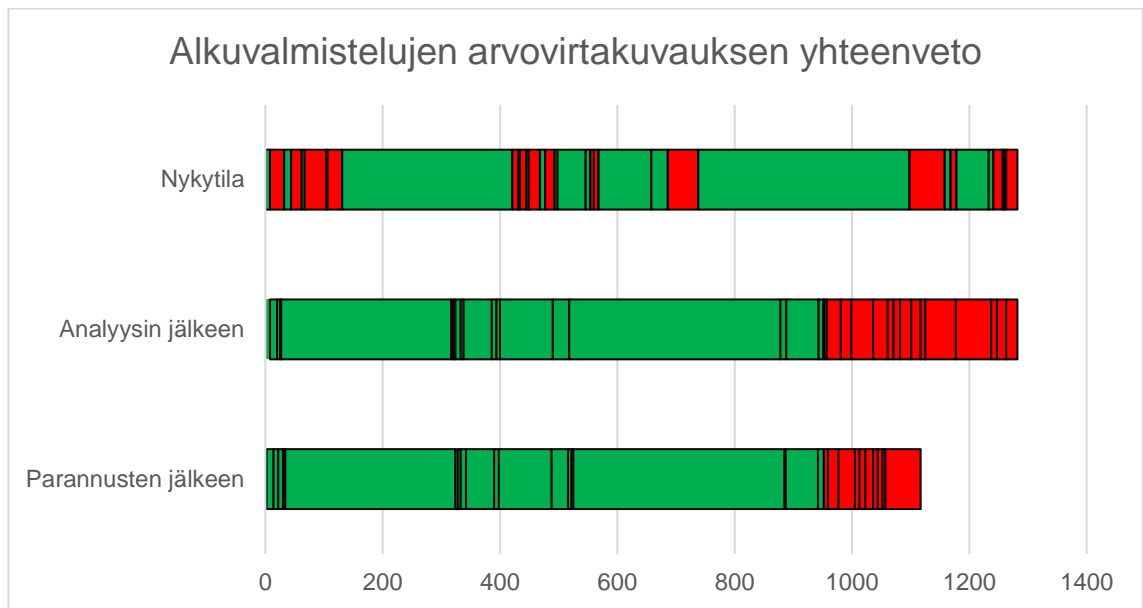
Kuva 6 Spagetti-kuvaaja Ennen.



Kuva 7 Spagetti-kuvaaja Jälkeen.

Arvovirtakuvauksessa tavoitteet ja tulokset saatiin osittain kohtaamaan. Koska arvovirtakuvaus muodostettiin linjan käytön perusteella, yhdestä PQ-ajosta ei saatu riittävästi materiaalia syvällisempään analyysiin. Tilastollisesta näkökulmasta yhden tulokset eivät

ole vielä luotettavia, sillä muuttuvien tekijöiden vaikutusta ei voida poistaa. Kehitysehdotusten ajastaminen lavastettiin lähes kokonaan ja siten toimivuutta ei päästy kokeilemaan suoraan linjatyöskentelyssä, vaan ainoastaan varta vasten demonstroituissa tilanteissa. Arvovirtakuvauksen avulla operaattorin liikehdintää saatiin huomattavasti lyhennettyä pudottamalla arvoa lisäämätöntä aikaa. Kuvassa 8 on havainnollistettu alkuvalmistelujen arvovirtakuvauksen tuloksia. Kuvassa 9 on kuvattu alkuvalmistelujen arvovirtakuvauksen tulokset prosentuaalisesti. Kaikkiaan VSM:n avulla saatiin arvoa lisäämätöntä aikaa pois 2 min 40 s. VSM kaaviot löytyvät liitteestä 4.



Kuva 8 Arvovirtakuvauksen tulokset taulukoituna, jossa punainen kuvastaa arvoa tuottamatonta aikaa, vihreä arvoa tuottamaton, välttämätöntä aikaa.



Kuva 9 Alkuvalmistelujen arvovirtakuvauksen tulokset prosentuaalisesti esitettynä.

Arvovirtakuvauksen ajovaiheessa alussa olevien kolmen ensimmäisen vaiheen (kalibrointi 1, erätiedot pumppuyksikköön, kalibrointi 2) järjestystä vaihdettiin niin, että ensimmäisenä vaiheena on erätietojen syöttäminen pumppuyksikköön, jonka jälkeen tulevat kalibroinnit 1 ja 2. Tällä pystyttiin vähentämään edestakaisin kävelyä, jolloin hukka-aikaa saatiin minimoitua ja vaiheiden suorittaminen sujuvammaksi. Tulevaisuudentilakuvioista poistettiin vaihe, jossa otetaan ensimmäinen etiketti eräohjeeseen. Se siirrettiin alkuvalmisteluihin, koska sujuvamman työn saavuttamiseksi sen siirtäminen oli kannattavaa ja hukkaa saatiin minimoitua.

Arvovirtakuvauksen ajon jälkeen suoritetuista loppuvalmisteluista muodostettiin vain nykytilankuvaus, sillä merkittäviä prosessin sujuvuutta parantavia kehitysehdotuksia ei ilmennyt. Muodostettu VSM -kaavio on kaikkien kolmen osion kaavioista yksinkertaisin työvaiheiden määrän vuoksi. Kaikkiaan vaiheita on viisi, joiden kokonaiskesto aika koko pullotusprosessista on 40 minuuttia.

Arvovirtakuvauksessa itse pullotuslinjaan muutosten tekeminen ei ollut enää mahdollista. Ainoastaan linjan ympäristöön liittyviä muutoksia pystyttiin tekemään. Kuitenkin linjan työskentelyä tarkkailtuamme havaitsimme muutamia paikkoja, joissa arvovirtakuvauksen muodostamisesta linjan kehittelyn yhteydessä olisi voinut olla hyötyä.

Linjan alkupäässä sijaitsee pullojenlatausasema, jolla syötetään tyhjiä pulloja linjalle. Latausasemalla pystytään lisäämään yksi pulloalusta, eli n. 300 pulloa kerrallaan. Koska pullotuslinja on jo itsessään leveä, myös latausasema olisi voinut olla leveämpi ja lyhempi. Se olisi mahdollistanut kahden pulloalustan lataamisen kerrallaan ja siten lyhentänyt pullojenlataukseen kuluva aikaa. Pulloalustojen lisäämisessä eniten aikaa kuluu pulloalustan kääntämiseen ja alustan poistamiseen, jonka jälkeen pullot käännetään vielä oikein päin. Juuri tästä kääntelemiseen kuluva ajasta olisi saatu puolet pois.

Tällä hetkellä pullojen annostelu tapahtuu ennen tähtipyörää, jossa korkitus ja tulpitus tapahtuvat. Erillinen annosteluasema tuo pullotuslinjaan ylimääräistä pituutta. Mikäli annosteluasema olisi sijoitettu tähtipyörän yhteyteen, annostelu, korkitus ja tulpitus olisivat tapahtuneet samassa vaiheessa. Samaan yhteyteen olisi voinut sijoittaa myös porttitoimisen punnitusnäytteiden syöttö- ja poistoaseman. Tämä olisi mahdollistanut linjan jatkuvan käynnin ilman pysähtymistä tai hiljenemistä näytteenoton aikana. Lisäksi tällöin olisi ollut mahdollista määrittää, kummalta annostelupumpulta kukin punnitusnäyte tulee. Tällä olisi ollut vaikutusta myös liitteessä 3 olevan suorituskyvyn kvalifioinnin tilastollisen tarkastelun tuloksiin.

Kokonaisuudessaan linjan välimatkoja olisi voinut lyhentää yksiköiden sopivalla asettelulla. Tällöin linja olisi vienyt vähemmän tilaa ja välimatkat olisivat lyhentyneet. Mikäli annostelu- ja etiketöintiaseman ns. pääkäyttöpuolet olisivat samalla puolella, ylimääräinen kävely linjan ympärillä olisi vähentynyt.

10. LOPPUPÄÄTELMÄT

Tavoitteena oli saada koko suorituskyvyn kvalifiointi suoritettua eli suunnitelma, viisi PQ-ajoa, raportit, sekä kaikkien testiajojen kombinaatiotesteistä saatujen tulosten analyysi ja tilastollinen tarkastelu. Koska kyseessä oli yritykselle suuri investointi, ja tuotantolinjassa oli uusia ominaisuuksia, kvalifiointi ei sujunut täysin ongelmitta. Täten siis kvalifioinnissa ei saavutettu sille asetettuja, jo alun perin liian optimistisia aikatauluja. Tästä johtuen vain ensimmäinen PQ-ajo saatiin suoritettua. Puuttuneiden PQ-ajojen tilalle päätettiin ottaa tilastolliseen tarkasteluun annostelun seurannan tulokset. Ensimmäisestä testiajosta siis laskettiin linjan suorituskyvylle arvoja. Ensimmäisen erän kombinaatiotestit täyttivät hyväksymiskriteerit ja erä voitiin raportin hyväksymisen jälkeen vapauttaa myyntiin.

Kvalifiointiajojen viivästyminen hankaloitti myös arvovirtakuvauksen suoritusta, sillä PQ-ajojen pohjalta oli tarkoitus muodostaa arvovirtakuvaukseen kuuluvat Nyky- ja Tulevaisuudentilankuvaus. Nykytilankuvaus muodostettiin ensimmäisestä ajosta saadusta materiaalista. Tulevaisuudentilankuvaus muodostettiin mahdollisimman todenmukaisesti demonstroitujen tilanteiden sekä soveltamisen avulla. Kuvausten analysoinnin jälkeen päästiin lopputulokseen, jossa työskentelystä saatiin alkuvalmistelujen aikana pudotettua 2 min 40 s.

LEAN-osuus suoritettiin tavoitteiden mukaisesti aikataulun puitteissa. Pullotuslinjan ympäristöä saatiin käyttäjän kannalta toimivammaksi erilaisten kalusteiden-, säilytys- sekä järjestelymuutosten avulla. Myös päätelaitteiden käyttöä saatiin helpotettua niille tarkoitettujen telineiden avulla. Pullotustilaan tehdyt muutokset sujuvoittavat työskentelyä ja turha materiaalin ja työntekijän liike saatiin pienemmäksi.

Lisäksi haluaisimme antaa erityiset kiitokset meitä opinnäytetyössä paljon auttaneelle Jukka Tuokolle.

11. LÄHTEET

1. PerkinElmer. PerkinElmer intranet. Company presentation. 2019. ppt.
2. Wallac Oy. Laatukäsikirja (v24). SOP.
3. Wallac Oy. Tuotannollisten riskien hallinta (v05). SOP.
4. European commission directorate-general for health and food safety. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use 30.3.2015/4. Annettu Brysselissä. Viitattu 11.6.2019. http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/2015-10_ANNEX15.PDF
5. Haider, S. I. 2002. Validation standard operating procedures. Boca Raton, London, New York, Washington, D.C: St Lucie Press. s. 140.
6. Wallac Oy. Korjaavat ja ehkäisevät toimenpiteet (v9). SOP.
7. Wallac Oy. Poikkeamien hallinta (v16). SOP.
8. PerkinElmer. Kuoppalevymäärityksistä. Viitattu 5.8.2019. https://www.perkinelmerfinland.fi/life-science-reagenssit/kuoppalevymaaritykset?gclid=EAlalQob-ChMI2JKC4ty14AIVD6qaCh0DeQhFEAAYASAAEglz0vD_BwE
9. Wallac Oy. Leimapullotuslinjojen käyttö- ja pesuohje (v12). SOP.
10. Christ, M. 2015. Smart Freeze Drying. Basic principles, optimum procedures and applications. Viitattu: 25.5.2019. https://www.martinchrist.de/fileadmin/user_upload/christ/04_anwendungen/lyophilisation/Smart_FD_Basics_Apps_en.pdf
11. Jennings, T. A. 1999. Lyophilization. USA: CRC Press LLC. s. 1-8.
12. Wallac Oy. Validointipolitiikka ja -menettelyt (v08). SOP.
13. Wallac Oy. Tuotanto- ja laboratoriolaitteiden elinkaari (v06). SOP.
14. Wallac Oy. Kvalifiointimenettely (v05). SOP.
15. Plagiannos, C. 2018. What is GAMP5 and how do I use it effectively? Viitattu 21.08.2019. <https://blog.montrium.com/experts/what-is-gamp5-and-how-do-i-use-it-effectively>
16. V-käyrän lähde: 19. Hummel, D. 2019. IAUTOMATION Industrial Information Technology. Industrial automation and GMP/GAMP. Viitattu 19.9.2019. <http://www.iautomation.nl/2019/04/08/industrial-automation-and-gmp-gamp/?lang=en>
17. Barker, M., Rawtani, J., Mackay, S. 2005. Practical Batch Process Management. Practical techniques in sequence control design. ScienceDirect. Viitattu 19.9.2019. s. 70-85. <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/functional-specification>

18. 5 Part 5: V-Modell Reference Work Products. <ftp://ftp.tu-clausthal.de/pub/institute/informatik/v-modell-xt/Releases/1.2.1.1/Documentation/HTML/eceff9fb02dd6a.html>
19. Boulanger, J.L. 2017. Certifiable Software Applications 2. Quality Assurance Implementation. ScienceDirect. Viitattu 19.9.2019. s. 15-39. <https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/software-specification>
20. Wallac Oy. Kvalifiointimenettely (v05). SOP.
21. Wallac Oy. Laitteen kvalifiointisuunnitelma (v08). SOP.
22. Montgomery, D. 2004. Introduction to statistical Quality control. New York: John Wiley & Sons, Inc. s. 776.
23. Suomen Standardisoimisliitto. ISO 13053. Prosessin kehittämisen kvantitatiiviset menetelmät 1-2.
24. Salomäki, R. 1999. Suorituskykyiset prosessit. Tampere: Metalliteollisuuden Kustannus Oy. s. 98-100, 104, 333
25. Wallac Oy. Loppulaadunvalvonta (v02). SOP.
26. PerkinElmer. DELFIA TRF määräitys. Viitattu 5.8.2019. <https://www.perkinelmer.com/fi/category/delfia-trf-assay>
27. PerkinElmer. DELFIA TRF-määrityksen periaate. Viitattu 5.8.2019. <https://www.perkinelmer.com/fi/lab-products-and-services/application-support-knowledgebase/delfia/delfia-trf-assays.html>
28. Hemmilä, I., Ståhlberg, T., Mottram, P. 1994. Bioanalytical applications of labelling technologies. Turku: Wallac Oy. s. 97-98.
29. Hagan A. K., Zuchner T. 2011. Lanthanide-based time-resolved luminescence immunoassays. Viitattu 5.8.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3102841/>
30. PerkinElmer. DELFIA Immunoassays. Viitattu 5.8.2019. <https://www.perkinelmer.com/fi/lab-products-and-services/application-support-knowledgebase/delfia/delfia-immunoassays.html>
31. PerkinElmer. Delfia Buffers. Viitattu 5.8.2019. https://www.perkinelmer.com/fi/lab-products-and-services/application-support-knowledgebase/delfia/delfia_buffers.html
32. PerkinElmer. 2018. PerkinElmer intranet. AutoDELFIA uE3 kitti-insertti. Kitti-inserttiohje (B095-101).
33. Solunetti. 2006. Immunosytokemia. Viitattu 29.5.2019. <http://www.solunetti.fi/fi/solubiologia/immunosytokemia/2/>
34. Suvisaari, J. 2019. HUS Alfa-1-fetoproteiini, seerumista. Viitattu 1.6.2019. <https://huslab.fi/ohjekirja/1040.html>
35. PerkinElmer. 2017. PerkinElmer intranet. DELFIA Xpress hAFP Time-resolved fluoroimmunoassay. Kitti-inserttiohje (6001-0010).

36. Six Sigma. LEANin historiaa. Viitattu 11.4.2019. <http://www.sixsigma.fi/index.php/fi/lean/leanin-historiaa/>
37. Hannus J. 1994. Prosessijohtaminen. Ydinprosessien uudistaminen ja yrityksen suorituskyky. 4. painos. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy.
38. Modig, M., Åhlström, P. 2018. Tätä on LEAN. 7. Painos. Tukholma: Rheologica Publishing. s. 5, 117.
39. Torkkola S. 2015. LEAN asiantuntijatyön johtamisessa. Helsinki: Talentum Pro. s. 11, 24-27, 49, 58. <https://docplayer.fi/14379736-Lean-asiantuntijatyon-johtamisessa-sari-torkkola.html>
40. Six Sigma. Mitä LEAN Six Sigma on? Viitattu 9.6.2019. <http://www.sixsigma.fi/fi/six-sigma/>
41. Rother, M., Shook, J. 2009. Learning to See. Value-Stream Mapping to Create Value and Eliminate Muda. Massachusetts, USA: Productivity press. 1.4 painos. s. 9-29, 49.
42. Väisänen J. 2013. VSM (Value Stream Mapping) – Arvovirtakuvaus. Viitattu 11.4.2019. <http://www.sixsigma.fi/index.php/fi/artikkelit/vsm-value-stream-mapping-arvovirtakuvaus/>

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Liite 4 (1)

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Liite 4 (2)

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Liite 4 (3)

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Liite 4 (4)

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Liite 4 (5)

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Liite 4 (6)

Opinnäytetyön liitteet on salattu.

Liite 4 (7)

Opinnäytetyön liitteet on salattu.