

Opinnäytetyö (YAMK)

Insinööri (YAMK), Terveysteknologia

2022

Lasse Koivunen

# Validointi pakkaamon muutosprojektissa



OPINNÄYTETYÖ (YAMK) | TIIVISTELMÄ

TURUN AMMATTIKORKEAKOULU

Insinööri (ylempi AMK), Terveysteknologia

2022 | 60

Lasse Koivunen

## Validointi pakkaamon muutosprojektissa

Tämä opinnäytetyö on tehty Bayer Oy:n validointiosastolle. Opinnäytetyön aiheena oli kuvata kesällä 2022 tapahtuvan sekundääripakkaamon muutosprojekti validoinnin näkökulmasta. Tarkoituksena oli esittää validointiprosessia sekä siihen liittyvää dokumentaatiota ja muuta vaadittua työnosuutta.

Sekundääripakkaamossa pakataan tuotteita myyntipakkauksiin sekä kuljetuslaatikoihin (shippereihin). Kesän 2022 pakkaamon muutosprojektissa on tarkoituksena vastata muuttuneisiin tuotteita koskeviin lakisääteisiin vaatimuksiin sekä kasvattaa seurantapalvelun (T&T) tuotantokykyä ja luotettavuutta ja täten kyvykkyyttä.

Opinnäytetyössä on esitetty validointiprosessia, teoriaa, siihen liittyviä erilaisia vaatimuksia ja eri osa alueita, jotka ovat kriittisiä validoinnin suorittamisen kannalta. Validoinnin suunnittelu, sisältö sekä lopputulos on esitetty. Lisäksi on kerrottu projektin sisällöstä, rakenteesta ja tavoitteista niiltä osin, kun se on ollut hyvätavan mukaista eikä paljastettu arkaluonteista tietoa.

Validointitulosten perusteella voitiin todeta kesän projektin onnistuneen.

Asiasanat:

GMP, Kvalifointi, Serialisointi, Validointi

Turun AMK:n opinnäytetyö | Lasse Koivunen

MASTER'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Master Of Engineering, M.Eng Health Technology

2022 | 60

Lasse Koivunen

## Validation in the change project of secondary packaging line

This Master's thesis was made for Bayer Oy validation department. The topic of the Master's thesis was to describe the developing project of the 3<sup>rd</sup> secondary packaging line from the perspective of validation. Developing project was made in the summer of 2022. The purpose was to present the validation process and relating documentation and other required work.

In the secondary packing line, products are packed in sales packaging and shipping boxes. The purpose of the change project in 3<sup>rd</sup> secondary packaging line is to respond to the changed statutory requirements for products and at the same time to increase the production capacity and reliability of the tracking service (T&T) and thus the capability.

The Master's thesis presents the validation process, the theory, the various related requirements, and different areas that are critical for performing the validation. The design, content and conclusion of the validation are presented. In addition, information has been given about the projects content, structure, and goals of the project to the extent that it has been in good faith and no sensitive information has been revealed.

Keywords:

GMP, Qualification, Serialization, Validation

Turun AMK:n opinnäytetyö | Lasse Koivunen

# Sisältö

<b>Käytetyt lyhenteet ja sanasto</b>	<b>6</b>
<b>1 Johdanto</b>	<b>9</b>
<b>2 Validointi</b>	<b>10</b>
2.1 Teknisten järjestelmien komissiointi ja kvalifiointi	12
2.2 Validation Master Plan (VMP)	13
2.3 Käyttäjävaatimusten määrittely	13
2.4 Riskiarvio	14
2.5 Validoinnin suunnittelu	20
2.6 Validointitarpeen arviointi	21
2.7 Validointimenetelmät	21
2.8 Validointisuunnitelma	22
2.9 Validointiraportti	23
2.10 Uudelleen validointi	23
2.11 Suunnittelukvalifiointi DQ	25
2.12 Asennuskvalifiointi IQ	25
2.13 Toimintakvalifiointi OQ	26
2.14 Suorituskyvyn kvalifiointi PQ ja prosessin suorituskyvyn kvalifiointi PPQ	28
2.15 Muutoshallinta	29
<b>3 Projektinkuvaus</b>	<b>31</b>
3.1 Sekundääripakkaamon tila	31
3.2 Projektin päätavoitteet	32
3.3 Liiketoiminnallinen vaikutus ja tavoitteet	33
3.4 Projektin aikataulu ja onnistumisen kriteerit	34
<b>4 Projektin dokumentaation kuvaus</b>	<b>35</b>
4.1 Projektin käyttäjävaatimus dokumentti	35
4.2 GxP-määrittely	35
4.3 Validointiprotokolla	36
4.4 Projektin GMP-riskiarvio dokumentti	36

4.5 Factory Acceptance Test	38
4.6 User Acceptance Test -protokolla	38
4.7 Käyttöoikeusspesifikaatio	39
4.8 Site Acceptance Test	39
4.9 Process Performance Qualification – PPQ	41
4.10 Muutosvalidointi ja toinen PPQ-ajo	43
4.11 Kolmas PPQ-ajo	45
<b>5 Pohdinta</b>	<b>47</b>
<b>6 Yhteenveto</b>	<b>50</b>
<b>Lähteet</b>	<b>51</b>

## **Liitteet**

Liite 1. Riskiarviointien ketju.

Liite 2. Teknisten järjestelmien kvalifointi.

Liite 3. Projektin dokumentaatio.

Liite 4. AQL-Näytteenottotaulukko.

## Käytetyt lyhenteet ja sanasto

AQL	Acceptance Quality Limit Hyväksyttävän laadun raja
CM	Configuration Management Konfiguraationhallinta
CPP	Critical Process Parameter Kriittiset prosessiparametrit
CQA	Critical Quality Attribute Kriittiset laatuattribuutit
DQ	Design Qualification Suunnittelukvalifiointi
GMP	Good Manufacturing Practice Hyvät valmistuskäytännöt
GxP	Good "x" Practice Hyvät "x" käytännöt
GCP	Good Clinical Practices Hyvä kliininen tutkimustapa
ESU	Extended Security Update Laajennettu tietoturvapäivitys
FAT	Factory Acceptance Test Tehdastestaus
FDA	U.S. Food and Drug Administration Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto
FMEA	Failure Modes and Effects Analysis Vika- ja vaikutusanalyysi
HMI	Human-Machine Interface Kosketusnäyttö

HSE	Health, Safety and Environment Terveys, Turvallisuus ja ympäristö
HW	Hardware Tietokonelaitteisto
IQ	Installation Qualification Asennuskvalifointi
LDAPS	Lightweight Directory Access Protocol Hakemistopalvelujen verkkoprotokolla
OPC-UA	Open Platform Communications Unified Architecture Avoin liitettävyys avoimilla standardeilla
OQ	Operational Qualification Toimintakvalifointi
PL	Packaging Line Pakkauslinja
PQ	Performance Qualification Suorituskyvyn kvalifointi
PPQ	Process Performance Qualification Prosessin suorituskyvyn kvalifointi
QA	Quality Assurance Laadunvarmistus
QP	Qualified Person Kelpoisuusehdot täyttävä henkilö
RPN	Risk Prioritization Number Riskin priorisointinumero
SAT	Site Acceptance Test Hyväksymistestaus
SW	Software Tietokoneohjelma

S&A	Serialization & Aggregation Serialisointi & Aggrekointi
TIA	Technical Installation Acceptance Teknisen asennuksen hyväksyntä
T&T	Track & Trace Paikantaminen & Seuranta
UAT	User Acceptance Test Hyväksymistestaus
UNFPA	United Nations Population Fund YK:n väestörahassto
UPS	Uninterrupted Power Supply Keskeytymätön virransyöttö
URS	User Requirement Specification Käyttäjävaatimusten määrittely
USAID	U.S. Agency of International Development Yhdysvaltain kehitysyhteistyövirasto
VMP	Validation Master Plan Validoinnin yleissuunnitelma
WHO	World Health Organization Maailman terveysjärjestö



# 1 Johdanto

Opinnäytetyö on tehty Bayer Oy:n validointiosastolle. Opinnäytetyön aiheena on kuvata kesän 2022 3.sekundääripakkaamon muutosprojekti validoinnin näkökulmasta. Tarkoituksena on esittää validointiprosessia kokonaisuudessaan, siihen liittyviä vaatimuksia sekä dokumentaatiota ja muuta vaadittua työosuutta.

Opinnäytetyössä on esitetty validointiprosessia, siihen liittyviä vaatimuksia ja yleistä teoriaa. Lisäksi on avattu tarkemmin eri osa-alueita, jotka ovat kriittisiä validoinnin suorittamisen kannalta. Projektin suunnittelu, sisältö sekä lopputulos on esitetty. Projektin ja opinnäytetyön onnistuminen vaatii usean yhtiön sisäisen ohjeen lukemisen ja validoinnin teorian tutustumista eri kirjallaisista lähteistä.

Opinnäytetyön tavoitteena on kuvata validointiprosessin osuus ja laajuus suuremmissa muutosprojekteissa. Aihe valikoitui sen ajankohtaisuuden johdosta. Projekti on laajuudessaan iso ja pakkaamolle merkittävä kehityksen tuoja. Kesän pakkaamon muutosprojektin tarkoituksena on päivittää 3. sekundääripakkauslinjan (3PL) vanhentuvat kohdat ajantasaisiksi sekä luoda serialisointiominaisuus tuotteelle "J-10" pakkauslinjalla. Tuotteen "J-10" serialisointivaatimukset astuvat voimaan kesäkuussa 2022 USAID:lle (UNFPA 2023). Tämä on uusi lakisääteinen vaatimus. Tarkoituksena on ottaa serialisointiominaisuus käyttöön tuotepakkaus, että lähetyspakkaus tasolla tuotteelle "J-10" USAID:lle. Aggrekointivaatimuksia ei oteta käyttöön

Lisäksi opinnäytetyö antaa mahdollisuuden hyödyntää yhtä yhtenäistä tekstikokonaisuutta validointiosastolla, jossa validointiprosessia kuvataan alusta loppuun esimerkkitapauksen kanssa. Opinnäytetyötä voidaan hyödyntää tällöin esimerkiksi uuden työntekijän perehdyttämisessä, kun käytetään yhtä yhtenäistä tekstikokonaisuutta perehdytyksessä, joka sisältää teoriaa sekä käytännön esimerkkejä validoinnin suorittamisesta, käsityksen muodostaminen on helpompaa.

## 2 Validointi

Validointi on yhtenä osana kokonaisvaltaista laadunhallintaa. GMP-vaatimuksena on, että valmistajien tulee seurata ja valvoa toimintansa kriittisiä näkökohtia validoinneilla tai kvalifioinneilla koko prosessin elinkaaren ajan. Voidaan määritellä, että validointiprosessin tarkoituksena on osoittaa prosessin, laitteen, toiminnon tai järjestelmän toimivuus, jotka sille on määritetty vaatimusmäärittelyn aikana. (WHO Annex 2 2014, 91–92; WHO Annex 15 2021, 2).

Validointi kattaa prosessin, menetelmän tai järjestelmän koko elinkaaren ja se on toimintaa, joka pitää sisällään prosessin kehityksen, prosessin kvalifioinnin ja prosessin jatkuvan verifioinnin. (Bayer 2019a, 5). Validointi prosessin elinkaari loppuu, kun laitteelle, toiminnolle, prosessille tai järjestelmälle suoritetaan lakkautuksen validointi ja tämän jälkeen kohde poistetaan käytöstä.

Validointi on olennainen osa hyvän valmistuskäytännön (Good Manufacturing Practice, GMP) ja hyvien kliinisten tutkimustapojen (Good Clinical Practise, GCP) toimintaa ja tämän vuoksi osa lääkealan laatujärjestelmää. Prosessien ja toimintatapojen validoinnilla on keskeinen osa turvallisuuden takaamiseksi. Validointia säädellään Euroopan Unionin hyvän tuotantotavan järjestelmän (Good Manufacturing Practice) ohjeen, liitteen 15 (Annex 15) mukaisesti. Kyseinen dokumentti kattaa validointia ja kvalifiointia koskevat määräykset. Vastaavasti Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA 2011) on julkaissut omat säädöksensä (Process Validation: General Principles and Practices), jotka koskevat Yhdysvaltoja koskevia markkinoita.

Validointidokumentaatiosta puhuessa voidaan tapauskohtaisesti viitata kehitysdokumentaatioon, kvalifiointidokumentaatioon tai jatkuvan verifioinnin dokumentaatioon. Validoidussa tilassa olevat vakiintuneet prosessit ja jatkuva prosessin seuranta varmistaa, että prosessit pysyvät hallinnassa kaupallisen valmistuksen aikaa. Validointiosaston vastuulla on ylläpitää validointitietokantaa, jonka kautta annetaan numero suoritettavalle validoinnille.

Kaikkien validointidokumentaatioiden tulee olla numeroitu (Bayer 2019b, 6; Bayer 2022a, 9; WHO Annex 3 2021, 121)

Validointi on kokonaisuudessaan dokumentoitu osoitus siitä, että määrätty prosessi, menetelmä tai järjestelmä on soveltuva käyttötarkoitukseensa ja se täyttää sille määritellyt kriteerit. Validointi on prosessin, menetelmän tai järjestelmän koko elinkaaren aikainen toimintatapa. Validointi pitää sisällään prosessin kehityksen (vaihe 1), prosessin kvalifioinnin ja järjestelmän validoinnin (vaihe 2) sekä prosessin jatkuvan verifiointin (vaihe 3). (Bayer 2021a, 7; Bayer 2021b, 7.)



Kuvio 1 Validoinnin sisältämät prosessivalidoinnin vaiheet

Kvalifiointi on dokumentoitu osoitus siitä, että tekninen järjestelmä on asennettu asianmukaisesti, se toimii oikein ja on soveltuva suunniteltuun käyttötarkoitukseensa. Kvalifiointi on prosessivalidoinnin vaiheen 2 toimintaa, joka jakautuu teknisen järjestelmän kvalifointiin ja prosessin suorituskyvyn kvalifointiin. (Bayer 2021d, 35)

Verifiointilla voidaan esimerkiksi osoittaa prosessin, menetelmän tai järjestelmän validointistatuksen pysyvän ennallaan alkuperäiseen suorituskyvyn kvalifointiin verrattuna. Termiä käytetään myös prosessivalidoinnin vaiheen 3 (prosessin jatkuva verifiointi) toimintojen kuvaamiseksi tai muutosten vaikuttavuuden arvioinnin yhteydessä. (Bayer 2019b, 5)

Teoriassa kaikki validointiaktiviteetit perustuvat riskiarvioihin (ks. kohta 2.4). Riskiarvio tulee myös päivittää esimerkiksi muutosten yhteydessä. Kvalifiointi yleensä edeltää validointia. (Bayer 2019b, 5; WHO Annex 3 2021, 124.)

## 2.1 Teknisten järjestelmien komissiointi ja kvalifiointi

Teknillisellä järjestelmällä voidaan tarkoittaa yksinkertaista, monimutkaista, standardoitua tai räätälöityä laitetta, laitteistoa, tilaa hyödykettä, järjestelmää tai asennusta. Myös automaatio- ja ohjausjärjestelmät ovat osana teknisiä järjestelmiä. (Bayer 2021d, 5.)

Suorituskyvyn kvalifioinnilla tarkoitetaan teknisen järjestelmän suorituskykyyn liittyviä toiminnallisia testejä. Tarkoituksena on osoittaa, että järjestelmä toimii tehokkaasti ja toistettavasti kun se on kytkettynä mahdollisiin muihin järjestelmiin.

Teknisten järjestelmien kvalifiointi on osa validoinnin vaihetta kaksi, prosessin kvalifiointi. Teknisten järjestelmän komissiointi on hyvien insinööritapojen mukaisesti suunniteltu ja dokumentoitu tapa järjestelmien käyttöönottoon. Tämä kattaa kaikki vaiheet alkuperäisestä suunnittelusta luovutukseen. Lisäksi se ottaa kantaa kaupallisiin seikkoihin sekä turvallisuusaiheisiin. Kaavio teknisten järjestelmien kvalifiointiin on esitetty liitteessä 2. (Bayer 2021d, 5).

Varsinainen komissiointi voi sisältyä osittain tai kokonaan kvalifiointiin riippuen kuinka monimutkaisesta järjestelmästä on kyse. Komissiointidataan ja dokumentteihin voidaan viitata varsinaisessa kvalifioinnissa ja niillä on mahdollista korvata osia eri kvalifiointivaiheista, mikäli tarvittavat ennakkoehdot täyttyvät. (Bayer 2021d, 27).

Komissiointiin ja käyttöönoton valmisteluun liittyy seuraavat vaiheet:

- Tehdastestaus eli Factory Acceptance Test (FAT). Suoritetaan toimittajan tiloissa ennen toimitusta osoituksena, että järjestelmä toimii riittävän hyvin asennettavaksi ja testattavaksi paikan päällä. (ISPE GAMP 5 2008, 203.)
- Teknisen asennuksen hyväksyntä eli Technical Installation Acceptance (TIA). Tarkastuksilla varmistetaan järjestelmän olevan lain ja säädöstenmukainen. Toteutetaan joko asiakkaan, toimittajan tai kolmannen osapuolen suorittamana. (Bayer 2021d, 33.)

- Hyväksymistestaus eli Site Acceptance Test (SAT). Hyväksyntätesti asiakkaan tiloissa, yleensä asiakas mukana hyväksyntätoiminnassa. (ISPE GAMP 5 2008, 337)
- Käynnistysvaihe eli Start-Up. Kvalifioitavilla järjestelmillä tämä sisältyy usein jo muuhun kvalifioinnin tai komissioinnin (testaus/koekäyttö) vaiheeseen tai suunnitelmaan. (Bayer 2021d, 33.)

## 2.2 Validation Master Plan (VMP)

Validation Master Plan on validoinnin yleiskatsaus ja sen tarkoituksena on koota validointitoiminnan eri prosessit ja aktiviteetit organisaation laajuisesti.

Validation Master Planin vaatimukset perustuvat EU GMP:n Annex 15:sta.

Dokumentin tarkoituksena on määrittää strategiat, vastuut ja

aikatauluvaatimukset kvalifiointi- ja validointitöille. Lisäksi kun projektit ovat monimutkaisia tai ne kattavat monta eri osastoa, voidaan laatia

projektispesifinen VMP. Lisäksi VMP voi kattaa koko yhtiön tai vain kohdistua

tietylle osastolle, muunmuassa tietojärjestelmien validointi on vain osa

validoinnin VMP:tä joka kattaa kaikki organisaation validoinnit sekä kvalifioinnit.

(EU GMP Annex 15 2015, 82).

## 2.3 Käyttjävaatimusten määrittely

Käyttjävaatimusten määrittelydokumentin (User Requirement Specification =

URS) tulee kuvata järjestelmän vaadittavat toiminnot sekä perustua

dokumentoituun riskiarvioon sekä GMP vaikutukseen. Vaatimusten tulee olla

jäljitettävissä koko järjestelmän elinkaaren ajan. (EU GMP Annex 11 2015, 3).

URS:ia tulee käyttää esimerkiksi tilattaessa tarvittavaa tuotetta hyväksytyltä

toimittajalta ja todentaessa sen soveltuvuus aiottuun käyttötarkoitukseen.

Lisäksi URS:ia käytetään, kun määritellään toimintaa, turvallisuutta, ympäristöä,

viranomaisvaatimuksia ja prosessia. Dokumentti kuvaa mitä tullaan vaatimaan,

jotta laadukkaan tuotteen valmistaminen on mahdollista. URS on tärkeä

informaation lähde, jonka pohjalta tehdään seuraavien validointivaiheiden aikana dokumentteja, kuten esimerkiksi riskiarvio tai kvalifioinnin suunnittelu. URS:ia laatiessa tulee kuvailla mitä esimerkiksi tietokoneistetun järjestelmän on tarkoitus tehdä järjestelmän käyttäjän näkökulmasta, riippumatta mistään tietystä ratkaisusta. Toiminnan on oltava liiketoimintaprosessin mukainen ja linkitettävä siihen. (Bayer 2021b, 16).

Käyttäjävaatimuksissa tulee selkeästi kuvata sekä mahdollisuuksien ja tarpeen mukaan erotella yleiset vaatimukset ja prosessin käyttäjävaatimukset erilleen. Lisäksi yleensä eritellään tiedon eheyteen liittyvät vaatimukset. Yleisesti käyttäjävaatimukset tulee tunnistaa aikaisessa vaiheessa. Vaatimusten toteutuminen vahvistetaan mahdollisuuksien mukaan jo DQ vaiheessa. (Bayer 2021d, 19.)

URS voi olla hyvinkin suppea dokumentti kuin myös laaja. Esimerkiksi opinnäytetyössä käsiteltävän projektin URS sisälsi kokonaisuudessaan 263 vaatimuskohtaa.

## 2.4 Riskiarvio

Riskienhallintaa ja riskiarviota tulisi käyttää arvioidessa suunniteltuja muutoksia. Tällöin voidaan määrittää mahdollinen vaikutus tuotteen laatuun, lääkkeiden laatujärjestelmiin, dokumentaatioon, validointiin, säädösten tilaan, kalibrointiin, ylläpitoon ja muihin järjestelmiin tahattomien seurauksien välttämiseksi. Riskiarvio on tukemassa validointia sekä kvalifointia. Liitteessä 1 on riskiarviointien ketju kuvattu riskiarvion prosessin alusta loppuun.

GMP-riskiarviota hyödynnetään silloin, kun suunnitellaan prosessin validointia, verifointia tai uudelleen kvalifointia. (EU GMP Annex 11 2015, 2; Bayer 2016, 5). GMP-riskiarvion arvioitavat kohdat ovat samat vaatimukset, jotka ovat määritelty URS:ssa. GMP-riskiarviossa pyritään vastaamaan kysymykseen, että mitä riskejä esimerkiksi pakkaamon muutosprojektissa on sellaisia, jotka aiheuttavat sen, että lopputuote ei ole spesifikaation mukaista? GMP-riskiarvion tavoitteena on muodostaa hallittu kuvaus, jossa riskit tunnistetaan,

analysoidaan ja niiden merkitys arvioidaan. Lisäksi riskiarviossa huomioidaan, onko vaatimus GxP-kriittinen. Jos vaatimusta ei ole määritelty GxP-kriittiseksi se ei vaadi korjaavia toimenpiteitä (esimerkiksi testausta) validoinnin piirissä, mutta kuitenkin komissioinnissa tämä voidaan testata. (Bayer 2021b, 25).

GMP-Riskiarvio pitää sisällään myös FIT/GAP analyysin. Analyysissa tarkistetaan ovatko tekniset tiedot hyväksyttäviä ja kohtaavatko ne järjestelmien kyvykkyyden. (Bayer 2021f, 16)

GMP-riskiarvion riskin priorisoinnin luokitukseen käytetään vika ja vaikutusanalyysin-FMEA-*taulukon periaatetta* (Failure modes and effects analysis, FMEA). Standardi (SFS-EN 60812, 2006) ohjaa prosessia ja riskin luokitukseen tarvittavat ohjeuorat. Bayerin validointiosasto käyttää FMEA-*taulukon arvioimisessa* 1–3 pisteen mallia teknisissä järjestelmissä ja tietojärjestelmissä Low–Medium–High. Osastokohtaisia eroja löytyy ja vaihtoehtoja on olemassa myös esimerkiksi 1–5 pisteen tai 1–10 pisteen FMEA-arviointeja.

FMEA:n riskimatriisin riskin priorisointikaavan *S*, *P* sekä *D* tarkoittavat:

- *S* = Vakavuus (severity of the effect). Miten vakavia vaikutteita virhe aiheuttaa. Taulukko 1.
- *P* = Vikatapahtuman todennäköisyys (Propability). Todennäköisyys virheen esiintymiselle. Taulukko 2.
- *D* = Havaittavuus (Detectability). Todennäköisyys sille, että virhe havaitaan. Taulukko 3. (Bayer 2020a)

Taulukoissa 1, 2 ja 3 kuvataan paremmin kyseisten muuttujien pisteytyksien mukaisia luokitteluperusteita.

Taulukko 1. Vikatapahtumien vakavuuden (S) luokittelu (Bayer 2020a, 8).

<b>Pisteitys</b>	<b>Luokitus</b>	<b>Kuvaus</b>
1	Vähäinen	Erittäin pieni tai ei ollenkaan vaikutusta tuotteen laatuun ja tuote täyttää spesifikaatiot.
2	Kohtalainen	Vähäinen vaikutus tuotteen laatuun tai toimintaan. saattaa aiheuttaa lisäanalyysin tarpeen.
3	Suuri	Suuri vaikutus tuotteen laatuun tai mihin tahansa tärkeään ominaisuuteen. Vaikutus yhteen tai useampaan kriittiseen laatu attribuuttiin



Taulukko 2 Vikatapahtumien todennäköisyys (*P*) (Bayer 2020a, 9)

<b>Pisteytys</b>	<b>Luokitus</b>	<b>Todennäköisyys/ Laaturiskin arviointi</b>
1	Tapahtuu erittäin epätodennäköisesti tai harvoin	Erittäin epätodennäköinen tapahtuma 1 ‰ kriteeri /Tapahtuu harvoin 3 ‰ kriteeri
2	Tapahtumisen todennäköisyys kohtalainen	Saattaa tapahtua silloin tällöin 1 % kriteeri
3	Tapahtumisen todennäköisyys suuri tai tapahtuu toistuvasti	Tapahtuma on havaittu usein tai sen odotetaan esiintyvän säännöllisesti. Tapahtumien todennäköisyydestä ei ole riittävästi tietoa.

Taulukko 3 Vikatapahtumien havaittavuus (*D*) (Bayer 2020a, 9)

<b>Pisteytys</b>	<b>Luokitus</b>	<b>Esimerkit</b>
1	Vikatapahtuma havaitaan erittäin todennäköisesti	Vika on niin helposti havaittava, että se huomataan erittäin todennäköisesti.
2	Vikatapahtuma havaitaan todennäköisesti tai kohtalaisesti?	Vika on helposti havaittava, ja on todennäköistä, että se huomataan jatkotyövaiheessa.
3	Havaittavuus hyvin alhainen/erittäin epävarmaa/ei voida huomata	Vikaa ei huomata eikä tunnisteta tarkastustoimenpiteistä huolimatta. (Prosessin valvonta, prosessin sisäinen valvonta, laadunvalvonta).

Riskin priorisointinumero (*RPN*) lasketaan jokaiselle potentiaaliselle epäonnistumiselle. Kaava riskin priorisoinnin laskemiselle on  $RPN = S \cdot P \cdot D$ . Lisäksi lisääntyvin määrin on alettu käyttämään kaavaa  $RPN = S^2 \cdot P \cdot D$ , jolla halutaan korostaa enemmän vakavuutta.

Riskin hyväksyntä määritetään riskiarvioinnin matriisikaaviota käyttämällä. Kyseisen kaavion laskentakaava on sisällytettyinä validoinnin riskiarvio-Excel pohjaan valmiiksi. Taulukossa 4 on esitetty FMEA mukainen riskiarvio matriisi. Käytetyssä riskiarvio matriisissa ei ole huomioitu keskitason riskiä ollenkaan.

Taulukko 4 FMEA-Riskiarvio matriisi (Bayer Oy 2021c, 14)

$S$ $P \cdot D$	1 ( $S^2 = 1$ )	2 ( $S^2 = 4$ )	3 ( $S^2 = 9$ )
3 · 3	Hyväksyttävä (9)	Ei hyväksyttävissä (36)	Ei hyväksyttävissä (81)
3 · 2 = 2 · 3	Hyväksyttävä (6)	Ei hyväksyttävissä (24)	Ei hyväksyttävissä (54)
2 · 2	Hyväksyttävä (4)	Ei hyväksyttävissä (16)	Ei hyväksyttävissä (36)
3 · 1 = 1 · 3	Hyväksyttävä (3)	Ei hyväksyttävissä (12)	Ei hyväksyttävissä (27)
2 · 1 = 1 · 2	Hyväksyttävä (2)	Hyväksyttävä (8)	Ei hyväksyttävissä (18)
1 · 1	Hyväksyttävä (1)	Hyväksyttävä (4)	Hyväksyttävä (9)

Kun *RPN* tulokseksi saadaan  $\leq 9$  riskit ovat hyväksyttäviä.

Lopuksi riskiarvioon määritetään ehkäisevät/korjaavat toimenpiteet, jos riski ei ole hyväksyttävissä sellaisenaan. Tällä pyritään minimoimaan, estämään tai eliminoimaan epäonnistumisen riski prosessin edetessä. (Bayer 2021e, 32).

Riskiarvion "reference of mitigation" kohdassa pyritään määrittämään missä UAT:ssa kyseinen kohta tulee testatuksi ja näiden pohjalta luodaan testidokumentaatiota. Myöhemmin kun riskiarvion versiota päivitetään, näihin kohtiin merkitään täsmällisesti testin tunnus, jolloin jäljitettävyys säilyy.

## 2.5 Validoinnin suunnittelu

Prosessivalidointi jakautuu kolmeen eri vaiheeseen,

1. Prosessin suunnittelu ja kehitys (Process design)
2. Prosessin kvalifointi (Process Qualification)
3. Prosessin jatkuva verifointi (Continued Process Verification)

(Bayer 2020b, 5.)

Prosessin suunnittelun ja kehitystyön tarkoituksena on suunnitella tuote, prosessi/menetelmä tai järjestelmä, joka tuottaa halutun tuloksen ja vaaditulla suorituskyvyllä. Kehitysvaiheen tutkimuksissa kertynyt tieto ja osaaminen muodostaa pohjan laaturiskienhallinnalle. Lisäksi ajan myötä muodostuu tieteellistä ymmärrystä tuotteesta, prosessista, menetelmästä ja järjestelmästä. Tähän dataan perustuen muodostetaan prosessiin sopiva operatiivisen vaihteluvälialue (design space), spesifikaatiot ja tarvittavat kontrollit. Kehitysvaiheessa tunnistetaan kriittiset prosessiparametrit (CPP) ja laatuattribuutit (CQA) sekä luodaan prosessin kontrollistrategia. (Bayer 2019b, 8)

Onnistunut validointi riippuu saadusta informaatiosta ja tietämyksestä tuotteesta ja tuotekehitysvaiheesta. Kerätty tieto prosessin koko elinkaaren ajalta ja sen tuoma ymmärrys on pohja valmistusprosessin hallintaan. Tämä prosessi johtaa tuotteisiin, joilla on halutut laatuominaisuudet. (FDA 2011, 4).

Toinen vaihe on prosessin kvalifointi. Tässä prosessi jakautuu kahteen eri osaluokkaan: 1) Teknisen järjestelmän kvalifointiin (tilat, laitteet, hyödykkeet) ja 2) Prosessin suorituskyvyn kvalifointiin (PPQ). Ennen PPQ vaiheen aloitusta pitää kaikkien käytettyjen teknillisten järjestelmien, tietojärjestelmien ja analyysimenetelmien olla kvalifioituja. (Bayer 2020b, 7; FDA 2011, 10).

Kolmas vaihe on prosessin jatkuva verifointi. PPQ vaiheen valmistuserät tarjoavat alustavan osoituksen siitä, että prosessin malli tuottaa jatkuvasti ja toistettavasti halutun tasoista ja laatuista tuotetta. Prosessivalidointi ei ole

kertaluoteinen tapahtuma, vaan jatkuvaa toimintaa, joka jatkuu tuotteen elinkaaren ajan. Kolmannessa vaiheessa on tarkoitus osoittaa, että prosessi pysyy validissa tilassa. (Bayer 2020b, 7; FDA 2011, 11).

## 2.6 Validointitarpeen arviointi

Validoinnin tarvetta arvioidessa tulee huomioida, onko kyseessä:

- Uusi prosessi, tuote tai järjestelmä
- Prosessin, tuotteen, laitteen tai menetelmän siirto
- Muutos jo olemassa olevassa tuotteessa, menetelmässä, järjestelmässä, materiaalissa tai prosessissa
- Jokin muu mahdollinen tekijä, jolla voi olla vaikutusta prosessin suorituskäyttöön. (Bayer 2020b, 7.)

Jos jokin edellä mainituista tekijöistä pätee, tällöin prosessille, menetelmälle tai järjestelmälle on suoritettava validointi. (Bayer 2020b, 7.)

## 2.7 Validointimenetelmät

Validointimenetelmät jaetaan kolmeen eri kategoriaan:

- Prospektiiviseen (mahdollinen, tuleva) validointiin. Tässä validointi suoritetaan ennen myytäväksi tarkoitettujen erien vapautusta.
- Konkurrenttiin (samanaikainen, rinnakkainen) validointiin. Validointi toteutetaan samanaikaisesti, kun eriä vapautetaan markkinoille.
- Retrospektiiviseen (johonkin jo tapahtuneeseen asiaan, takautuvaan) validointiin. Tässä tilastollisesti merkittävää erämäärää tutkitaan takautuvasti. Uuden GMP ohjeen Liite 15 päivityksen mukaan tätä ei enää pidetä hyväksyttävänä lähestymistapana.

(EU GMP Annex 15 2008, 6–7,15.)

Ensisijaisesti validointi tulee suorittaa prospektiivisesti. Validointiraportin hyväksyntä on edellytys tuotteen vapauttamiselle myyntiin tai että järjestelmä voidaan ottaa jokapäiväiseen käyttöön. Prospektiivisen valmistusprosessin suorituskyvyn kvalifioinnin lähtökohtana voidaan pitää vähintään kolmea tuotantomittakaavassa olevaa erää tai tarkastelujaksoa, josta voidaan luotettavasti osoittaa tulosten yhdenmukaisuus erästä erään. Tämä validointimenetelmä on ensisijainen tapa uusille prosesseille tai kun suoritetaan merkittäviä muutoksia. Loppusteriloitavien tuotteiden sterilointiprosessin suorituskyvyn kvalifointi tehdään aina prospektiivisesti. (Bayer 2019b, 9.)

Hyvin perustelluissa yksittäistapauksissa prosessin tai järjestelmän validointi voidaan suorittaa konkurrentilla menetelmällä. Tällaisia erikoistapauksia ovat muun muassa, kun potilaalle kohdistuu korkea hyöty/riskisuhde. Myös vähäiset muutokset validoituun prosessiin tai järjestelmään voidaan suorittaa tällä menetelmällä.

Kun käytetään konkurrenttia menetelmää se tulee perustella erityisen hyvin esimerkiksi validointisuunnitelmassa ja se tulee hyväksyttävä laadunvarmistuksessa (Bayer 2019b, 9).

Uuden prosessin tai järjestelmän validointiin retrospektiivinen menetelmä ei ole soveltuva sellaisenaan. Käyttö voi olla perusteltua olemassa olevan validointistatuksen tukemiseen tai kun halutaan lisätä prosessitietämystä. (Bayer 2019b, 9.)

## 2.8 Validointisuunnitelma

Validointisuunnitelma pitää tuottaa jokaiselle GxP-määritetylle järjestelmälle. Suunnitelmassa määritellään ja summataan koko projekti, tunnistetaan hyväksymiskriteerit ja määritellään mitä aktiviteettejä vaaditaan, kuinka ne tulee suorittaa ja kuka on vastuussa. Lisäksi suunnitelmaan kuuluu muun muassa validoinnin kohteen kaikki vaaditut testikohdat hyväksymiskriteereineen ja tulosten arviointitavan. Validointisuunnitelman laadinta perustuu riskiarvioinnin tuloksiin. Suunnitelma määrittelee muun muassa vastuut, validoinnin kohteen ja

kaikki vaaditut testikohteet. Suunnitelman sisältöä määritellään tarkemmin erillisissä validointiohjeissa. (Bayer 2019b, 10; ISPE GAMP 5 2008, 83–84)

## 2.9 Validointiraportti

Validointiraporttiin dokumentoidaan lopuksi validointiprosessin aikana muodostuneet testitulokset, suoritettavat validointitoimenpiteet sekä loppuarviointi kokonaisvaltaisesti. Validointiraportin hyväksyvät validoinnin hyväksyntäryhmän jäsenet. Yleensä henkilöt ovat samoja, jotka allekirjoittivat suunnitelman ja ovat olleet hyväksymässä validointidokumentteja prosessin aikana. Ehdollinen hyväksyntä voidaan antaa prosessin seuraavaan vaiheeseen, jos tiettyjä hyväksymiskriteerejä tai poikkeamia ei ole täysin suljettu. Tällöin tulee olla dokumentoitu arvio, että sillä ei ole merkittävää vaikutusta. (Bayer 2019b, 10; EU GMP Annex 15, 4)

Validointiraportissa tulee esittää aluksi dokumentin tarkoitus sekä mihin muutokseen se liittyy. Lisäksi tulee mainita käytössä ollut muutoshallinnan numero, jotta raportti on yhdistettävissä varmuudella tehtyyn muutokseen. Tämän jälkeen tulee esittää lyhyt kuvaus projektin laajuudesta ja siitä mitä on tehty. Raportoidaan mikäli ilmeni poikkeamia ja mitä johtopäätöksiä tehtiin. Projektissa mukana olleiden henkilöiden nimet ja tehtävät tulee kirjata raporttiin. Lopuksi esitetään saadut tulokset ja raporttiin liitetään validointiprosessin aikana tuotetut kaikki dokumentit.

## 2.10 Uudelleen validointi

Kun prosessin on validoitu, se on muutoshallinnan alainen. Uudelleen validoinnilla on tarkoitus ylläpitää tai palauttaa validointistatus. Validoitua prosessia, järjestelmää tai menetelmää käytettäessä prosessin tulee olla jatkuvassa seurannassa. Laitteet, tilat ja järjestelmät tulee arvioida sopivalla tiheydellä sen varmistamiseksi, että ne pysyvät kvalifioitussa tilastossa. Jatkovaa seuranta on muun muassa rutiinitarkastukset, vuosiarviot,

poikkeamaraporttien seuranta ja arviointi sekä muutoshallinta. Tällä varmistetaan validoidun tilan säilyminen (Bayer 2019, 10; EU GMP Annex 15 2015, 6).

Uudelleen validointi tulee suorittaa seuraavissa yhteyksissä:

- Muutosten yhteydessä, jotka voivat vaikuttaa tuotantoon
- Määräaikaistarkastus tai määräaikainen uudelleen validointi.
- Prosessin jatkuva verifiointi

Lisäksi osana uudelleen validointia tulee arvioida myös riskiarvioidokumentaatian tarkkuus sekä ajantasaisuus, sillä ne voivat muuttua muutoksen yhteydessä. (Bayer 2019, 11).



## 2.11 Suunnittelukvalifiointi DQ

Suunnittelukvalifioinnilla eli DQ:lla (design qualification) todennetaan dokumentoidusti, että ehdotettu suunnitelma soveltuu aiottuun tarkoitukseensa tilojen, laitteiden sekä järjestelmien osalta. Siinä arvioidaan myös prosessin ja käyttäjä vaatimusten toteutumista (ISPE GAMP 5 2008, 38). DQ perustuu sekä käyttäjävaatimukseen että riskiarviointiin.

Suunnittelukvalifiointi koostuu osittain myös muassa seuraavista dokumenteista sillä ne ovat osa URS:sia sekä riskiarviota:

- Vaatimusmäärittely
- Alustava riskiarvio
- Toiminnallinen riskiarvio
- Jäljitettävyyssmatriisi
- Toiminnallinen määrittely (FS) (voi olla toimittajan laatimia)
- Kokoonpanomäärittely (voivat olla toimittajan laatimia)
- Suunnittelu dokumentit (voivat olla toimittajan laatimia)

(ISPE GAMP 5 2008, 201)

## 2.12 Asennuskvalifiointi IQ

Asennuskvalifiointi eli IQ (installation qualification) on dokumentoitua vahvistamista, että järjestelmä on asennettu ennalta määrättyjen, hyväksytyjen ja kirjattujen tietojen mukaan. (ISPE GAMP 5 2008, 38). Tarkastuksien tarkoituksena on todeta asennuksen vastaavan sitä mitä on suunniteltu ja että vaatimukset täyttyvät.

Jotta IQ-suunnitelma voidaan suorittaa, vaaditaan GMP-riskiarvion ja teknisen järjestelmän kokoonpanon laajuudesta riippuen seuraavia dokumentteja tapauskohtaisesti:

- Käyttäjävaatimukset
- Kvalifiointisuunnitelma
- Järjestelmän luokittelu
- GMP-riskiarvio
- Suunnittelutarkastus
- Toimittajan piirustukset ja spesifikaatiot:
  - Järjestelmän toiminnan kuvaus
  - Asennusvaatimukset
  - Pohjasuunnitelma-, rakenne- ja sähkökuvat
  - Instrumenttista
  - Laiteluettelot, osa/varaosaluettelot
  - Järjestelmäsuunnittelun-, laitteiston- (HW) sekä ohjelmiston (SW) esitietovaatimukset

(Bayer 2021d, 35.)

IQ:n testausta ei ole pakko suorittaa yhdellä asiakirjalla vaan se voidaan jakaa useampaan eri asiakirjapohjaan.

### 2.13 Toimintakvalifiointi OQ

Toimintakvalifioinnilla OQ (operational qualification) tarkoitetaan dokumentoitua osoitusta, että asennettu tai muokattu järjestelmä toimii aiotulla tavalla koko toiminta-alueellaan ja sille ennalta määritetyllä tavalla. Järjestelmä tulee joko testata tai todentaa muulla tavalla spesifikaatioiden perusteella, jotta voidaan osoittaa oikeatoimisuus ja liiketoiminnan tukeminen sille määrättyllä alueella. (ISPE GAMP 5 2008, 38). Testauksissa tulee huomioida vähintään kriittiseksi määritellyt järjestelmäominaisuudet sekä GMP-näkökohdat (Bayer 2021d, 35). OQ-testit suoritetaan IQ-testien valmistumisen jälkeen, mikäli ne ovat

vaikuttavana tekijänä. Monimutkaisuudesta riippuen voidaan myös suorittaa yhdistettynä IOQ-kvalifiointi.

OQ-suunnitelman laatimiseen vaaditaan tapauskohtaisesti seuraavia dokumentteja. Listassa mainitut vaatimukset ovat yhtiön ohjesäännön mukaisia ja niitä noudatetaan suoritettaessa validointia Bayerilla.

- Esitietovaatimukset
- Järjestelmän suunnittelun-, ohjelmiston- (SW), laitteiston- (HW) esitietovaatimukset
- Toiminnallinen määrittely
- Input/Output listat, hälytyslistat

(Bayer 2021d, 36).

Toimintakvalifiointi sisältää muun muassa seuraavia asioita, riippuen siitä onko järjestelmässä kyseistä toimintoa tai sisältyykö se järjestelmän käyttötarkoitukseen. Nämä sisältyvät myös Bayerin ohjesääntöihin:

- Teknisen järjestelmän käynnistyksen ja pysäytyksen testaus
- Mittaustoiminnot sekä hylkäystoiminnot
- Käyttöliittymän testaus
- Input/Output testaus
- Hälytysten testaus
- Suorituskyvyn testaus
- Audit trail (aukoton kirjausketju) toimintojen testaus
- Varmuuskopioiden ja palautusten testaus
- Käyttö-, puhdistus- ja huolto-ohjeet sekä koulutuksen tarkastus

(Bayer 2021d, 36).

OQ testaus voidaan jakaa myös useammalle eri asiakirjapohjalle testikokonaisuuksia hyödyntäen.

## 2.14 Suorituskyvyn kvalifointi PQ ja prosessin suorituskyvyn kvalifointi PPQ

Suorituskyvyn kvalifioinnin tarkoituksena on suorittaa järjestelmän suorituskykyyn liittyviä toiminnallisia testejä. Se on dokumentoitua todentamista, että järjestelmä pystyy suorittamaan sille määrätyt prosessin toiminnot ja että se toimii kokonaisuudessaan sille tarkoitetussa käytössä. Testin on tarkoitus osoittaa, että järjestelmä toimii tehokkaasti ja toistettavasti. (ISPE GAMP 5 2008, 38)

Järjestelmän tulee olla kytkettynä muihin mahdollisiin ympäröiviin järjestelmiin testejä suoritettaessa. Jotta suorituskyvyn kvalifointi voidaan toteuttaa, tulee prosessi, tuotespesifikaatio ja erädokumentaatio olla hyväksytyjä. Testin suorittamisessa käytetään joko oikeaa tuotetta tai sitten korvaavaa vastaavaa mallituotetta. (Bayer 2021d, 37)

Yleisesti ottaen PQ suoritetaan prosessilaitteille, joille halutaan hakea maksimi/minimi tehoa tai raja-arvoja. Esimerkiksi ekstruuderin, jossa ehkäisykierukan ydin tehdään, on hyvä esimerkki laitteesta, jolla PQ on tärkeä.

PPQ on koko prosessin jatkuvan tuotannon testausta. PPQ toteutetaan yleensä, kun validointiraportti on hyväksytty ja tuote on vapautettu taas tuotantokäyttöön.

Kun suoritetaan PPQ-ajoa, sen tulee vastata tuotannon mittakaavassa normaalia erää. PPQ-ajo suoritetaan luonnollisesti siihen laaditun erillisen suunnitelman mukaan. Tämä tulee esittää ja kouluttaa PPQ-ajoon osallistuville henkilöstölle ennen aloitusta. Suorituksen aikana otetaan näytteitä ja suoritetaan enemmän testejä kuin kaupalliseen tuotantoon tarkoitetussa tuotantoajossa. Tästä löytyy erillinen direktiivi, joka määrittelee näytteenottomäärät ja niiden hyväksymiskriteerit ja sallitut virheet. (Bayer 2020b; EU GMP Annex 15 2015, 5). PPQ-ajojen jälkeen laaditaan raportti, jossa tulokset vedetään yhteen ja arvioidaan ajo.

## 2.15 Muutoshallinta

Muutoshallinta on muutosten elinkaaren hallintaprosessi. Tärkeimpänä tehtävänä sillä on mahdollistaa hyödyllisten muutosten tekemisen ilman kompromisseja säädelyihin prosesseihin. (ISPE GAMP 5 2008, 247).

Muutoshallintamenettelyä käytetään GMP tai HSE aiheenmukaisissa muutoksissa, joilla saattaa olla vaikutus tuotteen tai toiminnan laatuun, tuotteen turvallisuuteen tai tehoon, työterveyteen tai turvallisuuteen, ympäristöön, järjestelmän tai prosessin kvalifioituun tai validoituun tilaan, GMP dokumentaatioon tai myyntiluvan ehtoihin.

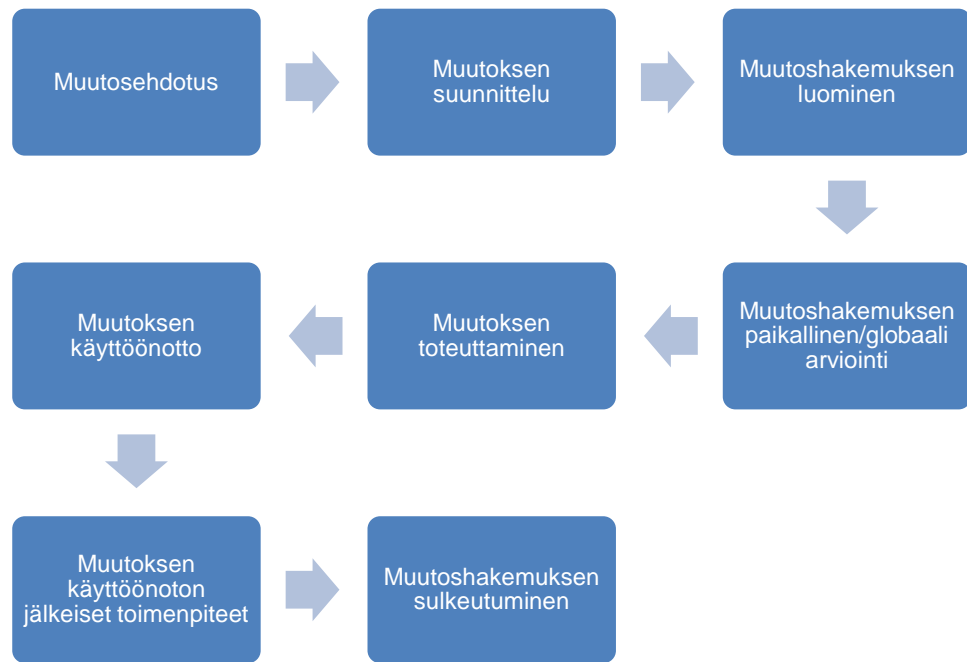
Riippuen muutoksen suuruudesta, validointia varten voidaan laatia joko validointisuunnitelma tai testaussuunnitelma. Testaussuunnitelmaa voidaan käyttää silloin, kun kyseessä on esimerkiksi jokin korjaava toimenpide järjestelmässä. (Bayer 2022a, 9).

Muutoshallintamenettelyä noudatetaan silloin siitä lähtien kun:

- Tuotteen tuotekehitys on edennyt kliinisiin tutkimuksiin
- Järjestelmä tai prosessi on kvalifioitu ja validoitu

Muutoshallintamenettelyyn piiriin kuuluvat seuraavat muutostyypit:

- URS
- HSE tai GMP alueeseen kohdistuvat toimintatapa muutokset
- Pakkausprosessi. Painettujen pakkausmateriaalien asettelu/suunnittelu- ja tekstimuutokset sekä tekniset muutokset.
- Tuotteen tai pakkauskoon lopetus maassa, joka aiheuttaa lopputuotenumeron lopettamisen tai maan poistamisen olemassa olevasta lopputuotenumeroista (Bayer 2022b, 5).



Kuva 1 Muutoshallinnan prosessikaavio (Bayer 2022c, 4).

Muutoshallinta ja kokoonpanonhallinta ovat läheisesti sidoksissa toisiinsa. Kun muutoksia ehdotetaan, molemmat hallinnat tulee ajatella rinnakkain kulkeviksi, erityisesti kun arvioidaan vaikutuksia. (ISPE GAMP 5 2008, 247).

Lisäykset, muutokset tai tiedon poistamiset URS:iin pitäisi käsitellä riskienhallinnassa hyväksymisen jälkeen. (ISPE GAMP 5 2008, 170).

## 3 Projektinkuvaus

### 3.1 Sekundääripakkaamon tila

Lähtötilanteessa 3. sekundääripakkaamosta puuttui kyvykkyys tuottaa kahden tason serialisoitua tuotetta. Osa tietojärjestelmistä oli tulossa elinkaarensa päähän. Tämän johdosta käynnistettiin projekti vastaamaan uusiin vaatimuksiin.

Osana kesän 2022 3. sekundääripakkaamon muutosprojektia on tuotteen "J-10" uusien serialisointivaatimusten implementointi. Uudet vaatimukset astuvat voimaan 06/2022 USAID:lle (UNFPA vuonna 2023). Tämä on lakisääteinen vaatimus. Pakattaessa tuotetta "J-10" (USAID/UNFPA) tarkoituksena on hyödyntää erillistä serialisoinnin apulaitetta, joka on osa pakkaamoon tietojärjestelmää. Laitteella tulostetaan kuljetuslaatikon (shipperin) serialisoitu etiketti. Tavoitteena on muodostaa kahden tason serialisoitu tuote

Alkuperäisenä tavoitteena oli yhdellä tilauksella saada suoritettua kahden tason serialisointi, mutta T&T-järjestelmällä ei ollut kyvykkyyttä tähän. Poikkeaman seurauksena jouduimme keksimään ratkaisun, jolla kahden tason serialisointi saadaan toteutettua.

Kahden tason serialisoinnissa samalla tilausnumerolla sekä samalla eränumerolla luodaan kaksi tilausta (koteloiden serialisointi ja shipperien serialisointi), joissa käytössä on eri reseptit. Käytännössä tämä tarkoittaa, että ensin tehdään tuotteen "J-10" koteloille tilauksen mukaisesti serialisointi, sitten omana tilauksenaan (sama tilausnumero ja pakkauseränumero) tehdään serialisointi kuljetuslaatikoille (shippereille) avuksi käyttäen serialisoinnin apulaitetta. Kun työnjohto on luonut nämä kaksi tilausta, molemmat tilaukset täytyy tarkastaa ja vapauttaa QP:n toimesta.

Etikettiin tulostettu serialisointi-tieto tarkastetaan laitteen omalla kamerasensorilla. Serialisointilaitte on osa pakkaamon "U"-järjestelmää ja se otetaan käyttöön pakattaessa USAID/UNFPA tuotteita valitsemalla oikea operaatiomoodi järjestelmästä. Serialisoinnin apulaitteessa on oma

käyttöliittymä ja käyttäjähallinta. Lisäksi projektin aikana suoritetaan 3. sekundääripakkauslinjan linjan ohjausyksikön tietokoneohjelmiston (SW), ja palvelimen tietokonelaitteiston (HW) päivittäminen elinkaaren loppumisen johdosta.

Tietokoneohjelmiston (SW) ja tietokonelaitteiston (HW) päivitys tulee halvemmaksi, kun se tehdään samanaikaisesti tuotteen ”J-10” USAID serialisointi muutoksen kanssa. Lisäksi tarkoituksena on kasvattaa linjanohjausyksikön tuotantokykyä ja luotettavuutta ja täten kyvykkyyttä. Kun päivitykset on saatu valmiiksi, järjestelmä tulee noudattamaan uusimpia säädöksiä.

Palvelin tulee päivittää samalla elinkaaren loppumisen johdosta. Palvelin on vuodelta 2008 ja yhtiön nykyisen direktiivin minimi vuosivaatimus on 2012. Vanha ohjelmistoversio (core) ei tue päivitettyä palvelinta

### 3.2 Projektin päätavoitteet

Tarkoituksena on ottaa käyttöön serialisointi ominaisuus tuotteelle ”J-10” USAID tuotepakkaus sekä lähetyspakkaus tasolla. Aggrekointi vaatimuksia ei oteta käyttöön. Serialisoinnin todentaminen tapahtuu puoliautomaattisesti serialisoinnin apulaitetta käyttämällä. Mahdollinen koodin laatuluokitus tarvitaan. Laatuluokituksella katsotaan, että 2D matriisi on luettava. Laatuluokitus perustuu standardiin ja sen laatuluokitukselle on annettu arvovälit A-D. Sisäisenä vaatimuksena on, että 2D matriisin/viivakoodin tulee olla vähintään luokka C, että se hyväksytään.

Lisäksi uusimman mahdollisen Core SW version sisällytys (sisältäen OPC-UA) Uhlmannin 3. pakkauslinjalle. Tarkoituksena päivittää yhtiön-U palvelin uudelle tietokonelaitteistolle (HW) ja Windows Server 2016:lle.



### 3.3 Liiketoiminnallinen vaikutus ja tavoitteet

Toiminnallisena tavoitteena on mahdollistaa ja turvata liiketoiminnan jatkuminen luomalla tuotantoon kyvykkyys tuottaa tuotetta "J-10" USAID serialisoidusti. Tuotteen serialisointi on lakisääteinen vaatimus 3/2022 alkaen tuotteen "J-10" USAID tuotteille. Ilman tätä päivitystä ja muutosta tuotannossa, tuotteita ei enää saa ei saa enää myydä markkinoilla.

Windows Server 2016 ja uusi tietokonelaitteisto (HW) parantaa tietoturvaluottuutta, laajentaa T&T järjestelmän elinkaarta sekä täyttää yrityksen direktiivit. Windows 2008 laajennettu tietoturvapäivitys (ESU) ei saatavilla enää 2022.

Tämänhetkisen Bayerin tietokoneohjelman nykyinen versio ei toimi päivitetyssä tietokonelaitteistossa (HW) eikä myöskään Windows Server 2016:ssa. Yhtiö "U:n" räätälöidyn tietokoneohjelman päivitys tarjoaa mahdollisuuden tehdä myös elinkaaripäivityksen tuotannossa käytettäville tulostimille, mutta projektin aikana tätä ei tehty. Lisäksi päivitetty tietokoneohjelma tarjoaa uusia ominaisuuksia, esimerkiksi reseptien versioiden hallinta, automaattinen uudelleenkäynnistys sekä automaattinen aggregoinnin purku hylätyille tuotteille ja dynaaminen sovellustunnisteiden käsittely. Uusi tietokoneohjelma tarjoaa myös parannuksia tietoturvaan (LDAPS, salattuväylä), audit trailiin ja käyttäjien hallintaan. Tietokoneohjelman päivitys vaaditaan digitaaliseen kehitykseen, jotta voidaan varmistaa vaatimustenmukainen tulevaisuuden serialisointi ja aggregointi. Yhtiön-U automaattisesti toimivat kamerayksiköt päivitetään saman aikaisesti.

Projektissa tehdään teknillisiä muutoksia ja tämän vuoksi se vaatii validoinnin ja kvalifioinnin suorittamista. Projektissa on validoinnin näkökulmasta poikkeavaa, että järjestelmä on alun perin teknillinen järjestelmä ja projektin aikana sen status muutetaan ja jatkossa se tullaan validoimaan tietojärjestelmänä.

### 3.4 Projektin aikataulu ja onnistumisen kriteerit

Projektin onnistumisen kriteereiksi on määritelty:

- Serialisointiominaisuus on otettu onnistuneesti tuotannossa käyttöön tuotteelle "J-10" USAID:lle uudella tietokonelaitteistolla (HW), käyttöjärjestelmällä ja Yhtiön "U:n" tietokoneohjelman uudella versiolla 09/2022 mennessä.
- Projekti on toteutettu talousarvion mukaisesti.
- Muutoksen toteuttamisen aika on rajattu viiteen viikkoon, jolloin tuotantoa ei ole.
- Projekti on tarkoitus luovuttaa tuotannolle elokuussa 2022, ja tuotannon tulee olla tällöin kyvykäs tuottamaan kahden tason serialisoituja tuotteita.

## 4 Projektin dokumentaation kuvaus

Käytännössä projektin ensimmäisiä dokumentaatioita alettiin laatimaan loppuvuodesta 2021. Mitä pidemmälle vuoteen 2022 jatkettiin, sen tiheämpään tahtiin dokumentteja tuli laadittavaksi. Pyrin kuvaamaan pääkohtia projektin dokumentaatiosta sekä muista oleellisista vaiheista.

### 4.1 Projektin käyttäjävaatimus dokumentti

Projektin URS:sia laatiessa on pyritty huomioimaan mahdolliset ristitekijät ja selkeät vaatimukset, jotka järjestelmän tulee täyttää. Erikseen voi kuvata, että toimittaja antaa vastineen miten vaatimukset aiotaan toteuttaa. Lisäksi se pitää sisällään asioita, joita voidaan vaatia, että Bayer täyttää.

Käyttäjävaatimusdokumentissa määritellään, onko vaatimus GMP-kriittinen vai ei. Käyttäjävaatimusdokumentti toimi pohjana projektin GMP-riskiarvio dokumentille. Vaatimukset ovat URS:ssa ja riskiarviointiin lisättiin arvioitavaksi järjestelmän uudet toiminnallisuudet testaustapeen arvioimiseksi.

### 4.2 GxP-määrittäminen

Tämän lomakkeen tarkoituksena on dokumentoida prosessi, joka määrittää käytetäänkö järjestelmään GxP-asetuksien säätlemiä toimintoja prosessissa, onko se luokiteltava lääkinnälliseksi laitteeksi tai ei GMP-kriittiseksi järjestelmäksi.

Dokumentissa on kymmenen kappaletta kyllä/ei-kohtaa, joihin tulee vastata. Jos vastauksissa kohtiin 1–6 on yksi tai enemmän kyllä vastausta, järjestelmä on GxP-relevantti ja se on kvalifioitava/validoitava. Lisäksi jos johonkin kohdista 7–10 vastaus on ”kyllä”, laite luokitellaan potentiaalisesti lääkinnälliseksi laitteeksi. Tällöin sitä koskee erilliset menettelytavat.

### 4.3 Validointiprotokolla

Tämän dokumentin on tarkoitus kuvata suunnitellut validointitoimenpiteet, joita järjestelmän muutos vaatii. Protokollassa määritellään vastuut toteutuksille sekä hyväksynnöille. Dokumentissa kuvataan alkuun mistä järjestelmästä on kyse, mihin dokumentteihin se perustuu ja mihin luokkaan se kategorisoidaan.

Bayerin CORE-Ohjelmistokomponentit tulee olla kvalifioitu ja vapautettu Bayerilla käyttöön. CORE-kvalifiointi kattaa kaikki serialisointi- ja aggregointiprosessit, mukaan lukien rajapinnat Track&Trace-moduuliin. Kaikki muutokset ja paikalliset integraatiot, jotka projektissa tehdään, on validoitava. Validointitarve perustuu riskiarviointiin. Osa validoitavista testeistä suoritetaan yhteistyössä järjestelmätoimittajan kanssa Bayerilla. Kun validointi on suoritettu kokonaisuudessaan loppuun, 3.sekundääripakkauslinjalla suoritetaan PPQ ajot.

Liitteessä 3 on listattu projektin aikana suoritettuja eri dokumentteja.

### 4.4 Projektin GMP-riskiarvio dokumentti

Järjestelmän GMP-riskiarvio dokumentin laadinta oli suuritöinen suhteessa muuhun dokumentaatioon. Kokonaisuudessaan riskiarvio kattoi 269 arvioitavaa kohtaa. Riskiarvioinnissa tuli suorittaa jokaiselle kohdalle oma riskiarvionsa sekä mitigointi-toimenpiteet. Tässä tuli arvioida riskin mahdollinen vika sekä onko aiheuttaja teknillinen tai prosessillinen. Tämän jälkeen arvioitiin mahdollinen haitta, vahingon vakavuus, todennäköisyys esiintyvyydelle, riskiluokka ja todennäköisyys riskin havaitsemiselle. Kun nämä kohdat oli täytetty niin riskiluokan suuruus tuli omaan sarakkeensa kaavan kautta kappaleen 2.4 mukaisesti. Riskiluokan määräytymisen jälkeen määritellään riskiä pienentävä menetelmä (mitigation), jolla riskiluokkaa voidaan alentaa. Seuraavassa sarakkeessa viitataan kenen vastuulla tämän riskin pienennys on suorittaa ja missä testissä. Yleensä suurin osa URS kohdista on sellaisia, jotka valmistajan tulee täyttää. Testausvastuut sovitaan tilausvaiheessa.

Testaussuunnitelmat ja testauksen suoritus pitää hyväksyttää asiakaalla mikäli testauksilla halutaan korvata validointitestauksia.

Myös valmistajan laatimia testidokumentteja voidaan täyttää SAT aikana yhdessä validoinnin kanssa, kuten esimerkiksi toimittajan OQ. Riskiarvio dokumentti voidaan määrittää esimerkiksi taulukon 5 (Bayer 2021g) mukaisesti.

Taulukko 5 Esimerkki kuvaus riskiarvio excelistä (Bayer Oy 2021g).

Riski nro	Prosessi	ID	Kuvaus	Missä määrätty	FIT/GAP	GxP	Mahdollinen virhe	Syy
220	HSE	HSE12	Laitteen tulee täyttää standardin vaatimukset. Melu alle 80dBa.	Valmistajan toiminnalliset vaatimukset (FDS)	FIT	Kyllä	Korkean melun riski	Teknillinen

Mahdollinen haitta	Vakavuus	Esiintyvyyden todennäköisyys	Luokka	Prioriteetti	Mitigointi	Viite
Voi aiheuttaa kuulovaurion	Korkea	Matala	Keskitaso	Matala	Testaus että ääni alle 80dBa ja dokumentoitu	Valmistajan Asennus kvalifiointi-dokumentti (IQ)

Kun riskiarviossa suunnitellaan missä URS:in kohdat testataan, dokumenttien valmistuminen ajallaan on ensisijaisen tärkeää koko projektin ajan. Tässä projektissa on kaksi toimittajaa, jotka suorittavat omalta osaltaan testejä. Kun tiedetään mitkä testikohdat jäävät toimittajan vastuulle, pystytään selkeämmin määrittelemään jäljellejäävistä URS-kohdista mitkä jäävät Bayerin vastuulle.

Osa vaatimuksista tulee tarkastettua koeajojen aikana muiden testien ohella ilman, että tarvitsisi laatia erillistä testaussuunnitelmaa, vaan ne voivat sisältyä jonkin muun testin dokumentaatioon.

#### 4.5 Factory Acceptance Test

Factory Acceptance Testillä eli FAT:illa pyritään ennalta ehkäisemään ongelmia tarkastamalla tilattu laite ennen kuin se toimitetaan Bayerille. Covid-19 aikana lisääntyi mahdollisuus suorittaa FAT etänä, mutta päädyimme tässä projektissa normaaliin paikalla suoritettavaan testaukseen. Tarkoituksena on tarkistaa, että laite on vaatimustenmukainen ja se täyttää sille määritellyt laadulliset kriteerit. Toimittajan tiloissa testataan laitteen toiminta, HSE-vaatimuksien täyttyminen ja että se on suunnitelman mukainen. Lisäksi samalla tarkistetaan toimitsijan dokumenttien oikeellisuus laitteesta.

Uudelle serialisointilaitteelle suoritettiin kaksipäiväinen FAT-toimittajan tiloissa. Serialisointilaitteelle oli luotu FAT IQ/OQ-testit, jotka suoritettiin ja näillä pyrittiin tarkistamaan laitteen toimivuus. Testit saatiin suoritettua hyvin muutamaa kohtaa lukuun ottamatta. Testeistä, jotka eivät menneet läpi, luotiin FAT-testauksen poikkeamat ja kirjattiin jatkotoimenpiteisiin, kuinka ne saadaan korjattua. Lisäksi paikalla oli "U"-järjestelmän edustaja suorittamassa omat FAT IQ/OQ-testauksensa. Tällä varmistetaan, että serialisointilaitte toimii järjestelmän kanssa ennen kuin se saapuu Turkuun.

Kun serialisointilaitteen FAT-IQ/OQ-testaukset saatiin suoritettua toimittajalla, se lähetettiin Suomeen ja asennettavaksi linjalle. Kun laite on asennettu linjalle, sille suoritetaan Bayerin UAT-protokollan mukaiset testit. Lisäksi suoritetaan uudelleen laitevalmistajan IQ/OQ-testipöytäkirjan mukaiset testaukset ja varmistetaan että FAT:in aikana kirjatut poikkeamat ovat korjattu.

#### 4.6 User Acceptance Test -protokolla

UAT-protokollan tarkoituksena on määrittää käyttöönoton edellyttämät testaukset. UAT-testauksessa todennetaan, että muutoksien jälkeen tietojärjestelmä toimii edelleen vaatimusten mukaisesti. Lisäksi varmistetaan, että muutoksen aiheuttamat muutokset ohjeistuksissa on päivitetty. Mikäli kyseessä olisi muutos, silloin voisi tapauskohtaisesti päättää, että UAT-raportti

vapauttaisi linjan tuotantokäyttöön. Koska projektissa on kyse kokonaan uudesta laitteesta vain validointiraportin hyväksymisen jälkeen muutoshallinan hyväksynnällä laite vapautetaan PPQ-ajoihin ja tuotannon käyttöön.

Ennen kuin UAT voidaan suorittaa, seuraavat validointisuoritteet on hyväksyttävä:

- URS
- Riskiarvio
- Muutoshallinnalla on oltava QA:n lupa
- UAT-protokolla on hyväksytty
- UAT liittyvät testitapaukset on hyväksytty ja raportoitu

#### 4.7 Käyttöoikeusspesifikaatio

Käyttöoikeusspesifikaatio eli Authorization and role spesifikaatio määrittelee käyttäjäryhmät ja jokaisen ryhmän käyttöoikeudet järjestelmän toimintoihin. Käyttöoikeusspesifikaatiossa määritellään muun muassa järjestelmä U:n käyttöoikeudet eri käyttäjätasolle. Spesifikaatiolla määritellään henkilöiden pääsy oikeisiin toiminnallisuuksiin sekä rajataan pois sellaiset kriittiset toiminnallisuudet, joita he eivät tarvitse työssään. Vastaavasti käyttöoikeudet määritellään serialisointilaitteelle ja muille sisäänkirjautumista vaativille tuotantoprosessin laitteille.

#### 4.8 Site Acceptance Test

Site acceptance testin eli SAT:n aikana suoritettiin niin omia kuin toimittajan IQ/OQ-testitapauksia. Lisäksi suoritettiin uudelleen FAT:ssa tehdyt IQ/OQ-testit ja suljettiin pois avoimet poikkeamat.

SAT:in aikana testattiin kesän aikana tehtyjä muutoksia testeillä ja tarkastettiin että järjestelmä toimii edelleen kyvykkäästi.

Toimittajan kanssa suoritettiin yhteistyössä heidän laatimansa OQ-pöytäkirja. Kokonaisuudessaan tarkoituksena on suorittaa testitapaukset sekä luetellaan havaitut puutteet ja muut huomautukset tehdyt tarkastukset. Tällä tavalla todistetaan, että toimituksen laajuus, laitteiston ja ohjelmiston suorituskyky ja laatu vastaavat tilausvahvistuksia ja vahvistettuja muutoksia. Lisäksi tavoitteena on varmistaa, että ohjelmisto vastaa URS:in vaatimuksia. SAT:in aikana suoritettujen testien aikana ilmenneet kohdat, jotka eivät soveltuneet testattavaksi muun muassa järjestelmän toimivuuden vuoksi, testiä muutettiin tai se peruutettiin. Tällaiset kohdat merkattiin yli peruutetuissa testitapauksissa ja perusteltiin syy poistolle.

Bayerin omat laaditut testitapaukset perustuivat URS:in vaatimukseen. SAT:n aikana suoritettiin validoinnin toimesta useita erilaisia tuotteisiin liittyviä testauksia ja tämän lisäksi vielä useita muita suoritettavia testipöytäkirjoja, esimerkiksi IT-osastolla omat suoritettavat testitapauksensa.

Kun SAT:n aikana suoritettiin serialisointilaitteelle IQ/OQ-testejä, ei huomattu mitään poikkeavaa ja testikohdat saatiin suoritettua ongelmitta. Testauksessa käytetty erä toimi ja laatikkoon saatiin tulostettua OQ:n aikana dataa sisältävä etiketti. Kuitenkin serialisoitua tietoa siirrettäessä T&T-järjestelmään tämä ei onnistunut. Asiaa selvitettyä huomattiin, että T&T-järjestelmä ei tällä hetkellä tue kahden tason serialisointia. T&T-järjestelmään on tulossa vuonna 2023 päivitys ja seuraavassa ohjelmistoversiossa löytyy tämä toiminto. Päivitystä odotettaessa piti kehitellä erilaisia ratkaisuja, jotta tuotetta saadaan ajettua haasteista huolimatta. Ratkaisuksi muodostui, että avataan samalla eränumerolla ja samalla tilausnumerolla kaksi tilausta T&T järjestelmään. Toisessa käytetään kotelon serialisointi-reseptiä ja toisessa kuljetuslaatikon (shipperin) serialisointi-reseptiä. Käytännössä kun tuotetta ajetaan linjalla, niin ensiksi serialisoidaan tuotteet kotelotasolla, erä päätetään Track&Trace järjestelmässä ja tämän jälkeen avataan toinen, jotta saadaan serialisoitua tuotteet myös kuljetuslaatikkoon. Kuljetuslaatikko (shipperi) saa sarjanumeron mutta siinä ei ole jäljitettävyyttä tuotteisiin, kuten aggregoinnissa olisi.



Lisäksi kaikki serialisointilaitteella tehdyt oleelliset muutokset ei tallennu audit trailiin, kuten esimerkiksi muutokset parametreissä. Toimittajan tuli vastata asiasta ja selvittää korjaava toimenpide ongelmaan. Yhdeksi toimivaksi vaihtoehdoksi osoittautui muun muassa HMI-järjestelmän ohjelman päivittäminen. Molemmat poikkeamat validoidaan ja suljetaan lopulta samanaikaisesti.

Tuotteen "J-10" USAID kahden tason serialisointia ei voida suorittaa suunnitellusti eikä ottaa tuotantokäyttöön ennen korjaavia toimenpiteitä. Muutosvalidointi suoritetaan uuden validointiprotokollan mukaisesti.

#### 4.9 Process Performance Qualification – PPQ

Viimeiseksi suoritettiin PPQ-ajot kahdelle eri tuotteelle. Tarkoituksena on varmistaa, että 3.sekundääripakkauslinjan prosessi toimii muutoksien jälkeen edelleen moitteettomasti ja kyvykkäästi. Kesän aikana on muutoksia testattu yksittäisissä tilanteissa ja pientä sarjaa ajaen, mutta PPQ-ajot vastaavat määrältään normaalia tuotantoerää. Tällöin tuotannon erät ovat niin pitkiä, että voidaan varmistua laadun täytyminen. PPQ-ajot dokumentoidaan ja mahdollisista poikkeamista tehdään tarvittavat toimenpiteet. Myös mikäli tuotantoajon aikana ilmenee jotain normaalista poikkeavaa, nämä dokumentoidaan erikseen. PPQ-ajot ovat tuotantoajoa normaalissa ympäristössä ja tuotannon toiminnassa noudatetaan normaaleja ohjeita. Ainoat poikkeukset normaaliin tuotantoajoon on, PPQ-ajoihin osallistuville henkilöille koulutetaan PPQ-suunnitelma, jotta he osaavat esimerkiksi ottaa ja dokumentoida PPQ:ta varten tarvittavia lisänäytteitä. Koulutus dokumentoidaan ja lisäksi PPQ:hun osallistuvat henkilöt tunnistetaan nimikirjoitusnäytteillä.

PPQ:ssa ajettiin kahta eri tuotetta, "tuotetta M" ja "tuotetta J" .

- Tuotteen "M" eräkokoko oli 12 200 koteloa ja lisänäytteitä 315 kappaletta.
- Tuotteen "J-10" eräkokoko oli 1370 koteloa (13 700 tuotetta) ja lisänäytteitä 315 kappaletta.

PPQ-ajossa otetaan ajetuista tuotteista standardin ISO 2859-1 mukaisesti näytteitä. Liitteessä 4 (Quality Control & Supply Chain Audits, QIMA-Global Services 2022) on esitetty taulukko, jonka mukaan näytemäärät määräytyvät. Taulukosta kun katsoo eräkoon mukaista saraketta, saadaan näytemäärän koko sekä Acceptance Quality Limit (AQL) virherajat. Taulukko kertoo eräkokoon sekä tarkastettavan kohteen tarkastustasoon nähden kuinka monta näytettä tulee ottaa. PPQ:ssa ajettavat tuotteet olivat tarkastusluokkaa 2. Kun taulukosta katsotaan eräkokoa ja tarkastusluokkaa ajettaville tuotteille saatiin koodiluokka M. Tällöin voidaan katsoa AQL:n mukaiset hylkäämisrajat näytteille. Näytteistä arvioitiin kotelo, liitteet sekä primääripakkaus.

Tuotteen "M" PPQ-ajossa ilmeni kahdeksan kappaletta vähäistä kosmeettista virhettä liitteissä ja primääripakkauksessa yksi kappale vähäistä kosmeettista virhettä.

Tuotteen "J-10" PPQ-ajossa ilmeni kaksi kappaletta vähäistä kosmeettista virhettä liitteissä.

AQL-hylkäämisrajat eivät ylittyneet kummassakaan PPQ-ajossa.

Tuotteen "M" PPQ-ajoissa ilmaantui jonkin verran ongelmia. Erän aloituksessa huomattiin että palvelinta ei oltu konfiguroitu tuotantoympäristöön ja tähän jouduttiin tekemään vielä ennen PPQ-ajoja erillinen IQ. Virheestä tehtiin poikkeama. Tarkistuskameroista puuttui opetettuja kirjaimia ja jonkin verran hakualueet olivat virheellisiä ja näin ollen linja hylkäsi tuotteet. Myös yksi käyttöoikeuteen liittyvä virhe ilmaantui, kun operaattorin oikeudet eivät riittäneet suorittamaan vaadittua työtä. Tästä tehtiin poikkeama 2. Lisäksi ilmaantui jonkin verran tietojärjestelmä virheitä, jotka eivät olleet kriittisiä.

Tuotteen "J-10" PPQ-ajot menivät huomattavasti paremmin. Ongelmia oli lähinnä pienten säätöjen kanssa sekä kotelonmuodostajan liimojen kanssa, joita jouduttiin valuttamaan ajojen aikana pariin otteeseen.

Kun PPQ-raportti on hyväksytty, voidaan ajettut tuotteet vapauttaa myyntiin QP:n luvalla.

#### 4.10 Muutosvalidointi ja toinen PPQ-ajo

Kahden tason serialisoinnin ongelmat saatiin ratkaistua, kuin myös audit trail ongelmat. Toisessa järjestetyssä PPQ-ajossa ajettiin uudelleen tuotetta "J-10" kotelotasolla sekä lopullinen kuljetuslaatikko (shipperi). Näille suoritettiin vastaavat standardin ISO 2859-1 mukaiset näytteet kuin edellisessä PPQ-ajossa. (Liite 4 (Quality Control & Supply Chain Audits, QIMA-Global Services 2022). Suunniteltu eräkoko tuotteelle "J-10" tässä PPQ-ajossa oli 1450 koteloa (14 500 tuotetta), lisänäytettä 315 kappaletta. PPQ:ssa ajettavat tuotteet olivat tarkastusluokkaa 2. Kun taulukosta katsotaan eräkokoja ja tarkastusluokkaa ajettaville tuotteille saatiin koodiluokka M. Tällöin voidaan katsoa AQL:n mukaiset hylkäämisrajat näytteille. Näytteistä arvioitiin kotelo, liitteet sekä primääripakkaus.

Lisäksi suunniteltiin kuljetuslaatikoille (shippereille) 32 kappaleen erillinen tarkastus, jossa suoritetaan etiketin sekä laatikon silmämääräinen tarkastus ennen lavalle laittoa. Suunnitellusta poiketen tuotteen "J-10" PPQ-ajossa valmistui 1440 koteloa. Näytteitä otettiin 325 kappaletta. Kotelotason pakkausprosessi toimi hyvin PPQ-ajossa. Yhtään virheellistä tuotetta ei ilmennyt koteloista tarkastetuissa näytteissä. Kuljetuslaatikoita tarkastettiin 35 kappaletta. Myöskään yhtään virheellistä tuotetta ei ilmennyt kuljetuslaatikoista tarkastetuissa näyteteissä. Kuitenkin tässä kohtaa prosessissa ilmeni ongelmia.

Kuljetuslaatikoita saatiin pakattua 11 kappaletta ja tässä kohtaa serialisointilaitteen HMI-näytölle tuli ilmoitus, että leimanauha vähissä. Vaikka oltaisiin voitu ajaa edelleen leimanauha kokonaan loppuun, tuotantotyöntekijät päättivät vaihtaa leimanauhan tässä välissä. Vaihdon jälkeen alkoivat tulostuksen ongelmat. Etiketissä ilmeni vaihtelevissa paikoissa tulostuksen jäljessä puutteita sekä tulostuslaadullisia ongelmia. Ongelman syyksi epäiltiin vaihdettua uutta leimanauhaa, sillä se oli erilainen kuin koneessa ollut. Vaikka vaihdettiin takaisin jo koneessa olleeseen leimanauhaan, ongelmat eivät poistuneet. Koneesta putsattiin tulostuspäätä, tarkistettiin kytkennät,

leimanauhan ja etiketin oikeaoppinen asennus sekä tarkastettiin tulostuksen asetuksia, löytämättä kuitenkaan ratkaisua. Ongelmaa ratkottiin lopulta 6,5 tunnin ajan, kunnes huomattiin, että tulostuspää ei ollut lukittu. Kun tulostuspää saatiin vihdoinkin painettua paikoilleen ja testattiin tulostusta, ongelmat loppuivat samantien. Syy tulostuspään aukeamiselle epäselvä.

Todennäköisin juurisyy on, että vaihdon yhteydessä tulostuspään oma lukitus on yksinkertaisesti auennut toistuvien tärinöiden johdosta. Tärinät aiheutuu kun avataan lukitus, joka nostaa tulostuspään ylös, jotta saadaan muun muassa etiketti tai leimanauha vaihdettua. PPQ-ajojen epäonneksi, juuri tämä leimanauhan vaihto kerta aiheutti sen viimeisen tärähdyksen ja tulostuspää aukesi. Tapauksesta avataan validoinnin poikkeama.

Lisäksi erän päättämisen jälkeen, erän tarkastuksessa huomattiin, että kuljetuslaatikkojen tuotantomäärä ei täsmää suhteessa kotelotason tuotantomääriin. Lavalta löydettiin kolme kuljetuslaatikkoa, jotka serialisointilaite oli hylännyt, mutta silti ne olivat jostain syystä päätyneet lavalle. Kun erä päätettiin, työntekijät olivat virheellisesti verranneet T&T järjestelmässä valmistuneiden koteloiden määrää lavalla olleisiin kuljetuslaatikoiden (shippereiden) määrään silmämääräisesti. Järjestelmässä "U" näkyi oikein valmistuneiden kuljetuslaatikoinen (shippereiden) määrä 141 kappaletta tietoihin. Jos ohjeita olisi noudatettu ohjeistetusti, oltaisiin huomattu, että tuotantomäärä ei täsmää. Tästä kirjattiin toinen poikkeama. Jotta tilanne ei toistuisi, päätettiin että ohjeistusta tulee lisätä. Korjattavia ohjekohtia on ensinnäkin mitä hylätyille kuljetuslaatikoille tehdään, ennen kuin ne otetaan pois serialisointilaitteesta ja mitä tämän jälkeen niille tehdään. Toiseksi tulee tarkentaa ja ohjeistaa mistä tulee katsoa tuotantomäärä kun erä lopetetaan. PPQ-ajoa ei hyväksytä ja erä hylätään.

Kun serialisointilaite tarkistaa etiketin ja jos tulee hylätty tulos, niin kuljetuslaatikko (shipperi) tulee tällöin pakata uudelleen. Epäselvyyksien välttämiseksi annoin parannusehdotuksen työohjeista vastaaville. Kun serialisointilaite antaa hylätyn tuloksen, se tulee merkitä heti. Ennen kuin kuljetuslaatikko (shipperi) otetaan ulos serialisointilaitteesta, siihen merkitään

iso rasti mustan tussin avulla. Tällöin ei tule epäselvyyksiä onko laatikko hylätty, kun se on alueella, jossa on etiketöityjä hyväksytyjä tuotteita.

#### 4.11 Kolmas PPQ-ajo

Ennen kolmatta PPQ-ajoa päivitettiin ohje- ja koulutusmateriaaleja kattavimmiksi ja selkeälukuisemmiksi. Päivitetyt työohjeet koulutettiin tuotantohenkilöille ennen PPQ-ajon alkamista.

Kolmannessa järjestetyssä PPQ-ajossa ajettiin uudelleen tuote "J-10" kotelotasolla sekä lopullinen kuljetuslaatikko (shipperi). Näille suoritettiin vastaavat standardin ISO 2859-1 mukaiset näytteet kuin edellisessä PPQ-ajossa. (Liite 4 (Quality Control & Supply Chain Audits, QIMA-Global Services 2022)). Suunniteltu eräkoko "tuotteelle J-10" tässä PPQ-ajossa oli 1310 koteloa (13 100 tuotetta), lisänäytettä 315 kappaletta. PPQ:ssa ajettavat tuotteet olivat tarkastusluokkaa 2. Kun taulukosta katsotaan eräkokoja ja tarkastusluokkaa ajettaville tuotteille saatiin koodiluokka M. Tällöin voidaan katsoa AQL:n mukaiset hylkäämisrajat näytteille. Näytteistä arvioitiin kotelo, liitteet sekä primääripakkaus. Lisäksi suoritettiin kuljetuslaatikoille (shippereille) 32 kappaleen erillinen tarkastus, jossa suoritettiin etiketin sekä laatikon silmämääräinen tarkastus ennen lavalle laittoa.

Suunnitellusta poiketen tuotteen "J-10" PPQ-ajossa valmistui 1300 koteloa. Näytteitä otettiin 315 kappaletta. Kotelotason pakkausprosessi toimi PPQ-ajossa hyvin. PPQ-ajossa ilmeni viisi kappaletta vähäistä kosmeettista virhettä liitteissä ja yksi muu virhe koteloissa.

Kuljetuslaatikoita (shippereitä) tarkastettiin 32 kappaletta. Yhtään virheellistä tuotetta ei ilmennyt kuljetuslaatikoista tarkastetuissa näyteteissä.

AQL-hylkäämisrajat eivät ylittyneet tutkituissa näytteissä.

PPQ-ajot saatiin onnistuneesti suoritettua loppuun. Validointiraportin jälkeen ja QP:n luvalla ajettavat tuotteet voidaan vapauttaa myyntiin. Lisäksi validointiraportin

hyväksymisen jälkeen serialisointilaitteen kyljestä voidaan poistaa ”Ei kvalifioitu”-tarra ja luovuttaa laite tuotantokäyttöön.

## 5 Pohdinta

Kesän 3. sekundääripakkaamon muutosprojektissa oli tarkoituksena saada serialisoitua tuotetta koskevat uudet lakisääteiset vaatimukset täytettyä. Pakkaamoon tuli osaksi tietojärjestelmää uusi serialisoinnin apulaite, jonka avulla tulostetaan kuljetuslaatikon (shipperin) serialisoitu etiketti. Tämän johdosta projektille määritetty serialisointivaatimus täyttyi.

Lisäksi projektin aikana yhtiön U-palvelin saatiin päivitettyä sekä samalla kamerayksiköt. Core-versio saatiin päivitettyä. Osa kameroista jäi päivittämättä aikatauluhaasteiden vuoksi, mutta tämä kuuluu toiseen projektiin ja päivitetään myöhemmin.

Projektin alussa mietittiin projektiin kohdistuvia riskejä. Yhtenä kohtana oli aikatauluun kohdistuva riski ja tämä toteutui. Syitä projektin pitenemiselle oli yllätyksellinen muutos T&T järjestelmän kyvykkyydessä sekä PPQ-ajoissa ilmenneet erinäiset ongelmat. Tähän olisi voinut ennakkoon varautua mutta globaalista organisaatiosta ei saatu tarvittavaa tietoa tukemaan valittua toteutusratkaisua vaikka sitä kysyttiin. Lisäksi osittain toteutui resursseihin kohdistuva riski, sillä kaikkea ei osattu ottaa huomioon riittävästi kun projektia suunniteltiin.

PPQ-ajojen jälkeen tuotetta on mahdollista ajaa tuotannossa ja asiakkaiden saada tilauksensa. Vaikka projektin alkuperäinen suunnitelma kahden tason serialisoinnin toteuttamiseksi ei onnistunut, korvaava ratkaisu ongelmatilanteeseen pelasti muodostuneen tilanteen. Seuraava kohta, jotta saadaan kahden tason serialisointi suoritettua halutulla tavalla, on iso ohjelmistopäivitys vuonna 2023. Tällä päivityksellä ohjelmisto saadaan ajantasaiseksi ja kyvykkääksi suorittaa kahden tason serialisointia yhdellä tuotantoreseptillä. Päivitykselle ollaan jo laatimassa projektin aloitusta ja aikataulutusta. Lisäksi on tiedossa loppuvuodesta tehtävä pieni muutos, jossa pyritään korjaamaan audit trailin puutteita. Lisäksi pyritään optimoimaan serialisointilaitteen kamerasensoria ja saamaan hukkaprosenttia pienemmäksi.

PPQ-ajoissa muodostuneet haasteet olivat tuotannon kannalta kehittäviä. Prosessi on uusi ja kahden tason serialisointia ei ole käytössä muussa sekundääripakkaamossa. Epäonnistumisien kautta muodostuneet haasteet ja niistä oppiminen antoivat prosessille hyvän mahdollisuuden ja pohjan lähteä tekemään tuotantoajoa. Kehitystä tulee prosessin hakiessa omaa muotoaan ja ohjeita päivitetään ajan kuluessa tarpeen mukaan.

Lessons Learned-tilaisuudessa käsiteltiin kiitettävällä osallistujamäärällä projektin kulkua läpi ja pohdittiin kehitysehdotuksia tulevia projekteja ajatellen. Suurimmaksi huoleksi nousi monen henkilön keskuudessa projektien toteuttamisen ajankohta, sillä ne kohdistuvat pääsääntöisesti kesäseisakkiin. Tämä aiheuttaa usein ongelmia toteutusvaiheessa loma-ajasta johtuen, jolloin kaikki avainhenkilöt eivät välttämättä ole tavoitettavissa ja paikalla. Lisäksi toivottiin, että tämän suuruiseen projektiin kiinnitettäisiin yksi työnjohtaja kokoaikaisesti. Lähes viikoittainen työnjohdon vaihtuminen aiheuttaa ongelmia tiedon välityksessä ja kokonaisuuden muodostamisessa mitä projektin aikana oikeasti tapahtuu.

Loma-ajasta johtuen myöskään koulutettavia ei ollut paikalla kattavasti. Tiedon jakaminen ja osaamisen laajentaminen useammalle henkilölle koettiin hyödylliseksi kehittämisen kohteeksi, mikäli henkilövajauksen riski on projektin aikana todennäköinen.

Projektiin sitoutettujen pakkaamon linjaoperaattoreiden osallistuminen ja sitoutuminen on ollut hienoa katsottavaa. Kun samat henkilöt ovat olleet projektin alusta asti sitoutettuina, heidän tietämyksensä tehdyistä muutoksista on kasvanut projektin edetessä. Tällöin tiedonsiirto eteenpäin muille linjalla työskenteleville henkilöille on ollut helpompaa. Lisäksi kun projektissa on tullut jälkikäteen asioita selvitettäväksi tai muutoksia, samat henkilöt ovat edelleen erikseen halunneet vielä sitoutua ja olla mukana jatkotoimenpiteissä.

Projekti antoi hyvän lähtökohdan ymmärtää, kuinka lääketeollisuudessa tämän kokoluokan projektit toteutuvat käytännössä, sekä kuinka paljon se eroaa lopulta muista teollisuuden aloista. Dokumentaation määrä ja kaikki ohjaavat säädökset tulevat yllätyksenä, mikäli ei ole ennalta kokemusta



lääketeollisuudesta. Kokonaisuudessaan projekti auttoi ymmärtämään kokonaisuutta sekä toimi hyvänä sisäänajajana kaiken kirjallisen perehtymisen jälkeen.

Pakkaamon muutosprojektin päätavoitteet karsiutuivat matkan varrella osittain, mutta suoritettavat päivitykset sekä toimenpiteet 3. sekundääripakkaamossa voitiin todeta kokonaisuudessaan onnistuneeksi.

## 6 Yhteenveto

Kesän 3. sekundääripakkaamon muutosprojektissa oli tarkoituksena saada tuotetta koskevat uudet lakisääteiset vaatimukset täytettyä. Pakkaamoon tuli osaksi tietojärjestelmää uusi serialisoinnin apulaite, jonka avulla tulostetaan kuljetuslaatikon (shipperin) serialisoitu etiketti. Lisäksi päivitettiin tietokoneohjelmistoa, palvelimien tietokonelaitteistoa ja T&T tuotantokykyä ja kyvykkyyttä.

Opinnäytetyössä käsiteltiin validointiprosessia, siihen liittyviä vaatimuksia ja yleistä teoriaa. Lisäksi avattiin tarkemmin eri osa-alueita, jotka ovat kriittisiä validoinnin suorittamisen kannalta. Projektin suunnittelu, sisältö sekä lopputulos esitettiin. Projektin ja opinnäytetyön onnistuminen vaati usean yhtiön sisäisen ohjeen lukemisen ja validoinnin teorian tutustumista eri kirjallaisista lähteistä.

PPQ-ajojen jälkeen tuotetta on mahdollista ajaa tuotannossa ja asiakkaiden saada tilauksensa. Vaikka projektin alkuperäinen suunnitelma kahden tason serialisoinnin toteuttamiseksi ei onnistunut, korvaava ratkaisu ongelmatilanteeseen pelasti muodostuneen tilanteen.

Pakkaamon muutosprojektin päätavoitteet karsiutuivat matkan varrella osittain, mutta suoritettavat päivitykset sekä toimenpiteet 3. sekundääripakkaamossa voitiin todeta kokonaisuudessaan onnistuneeksi. Kun kahden tason serialisoinnin vaatimukset saatiin onnistuneesti täytettyä ja projekti hyväksytty loppuun, tuotteen myymistä saadaan jatkaa.

## Lähteet

### Sisäiset lähteet

Bayer Oy. 2016. Sisäinen koulutusohje EU GMP ANNEX 15, Qualification and Validation

Bayer Oy. 2019a. Globaali toimintaohje SOP126 v.6.0.

Bayer Oy. 2019b. Sisäinen toimintaohje FI00373 v.10.0.

Bayer Oy. 2020a. Operational Instruction OI1450 v.1.0.

Bayer Oy. 2020b. Sisäinen toimintaohje FI00726 v. 6.0.

Bayer Oy. 2021a. Globaali toimintaohje SOP127 v.6.0.

Bayer Oy. 2021b. Globaali toimintaohje SOP2003 v.4.0.

Bayer Oy. 2021c. Koulutusmateriaali FI02434A1 v.5.0.

Bayer Oy. 2021d. Sisäinen toimintaohje FI00539 v.10.0.

Bayer Oy. 2021e. Sisäinen toimintaohje FI02434 v.7.0.

Bayer Oy. 2021f. Globaali toimintaohje SOP2028 v.4.0.

Bayer Oy. 2021g. Template for Risk Assessment.

Bayer Oy. 2022a. Sisäinen toimintaohje FI00794 v.20.0.

Bayer Oy. 2022b. Sisäinen toimintaohje FI04586 v.9.0.

Bayer Oy. 2022c. Sisäinen toimintaohje FI5380 v.5.0.

### Ulkoiset lähteet

European Commission Directorate-General for Health and Food Safety, 2015, *Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11: Computerized systems*  
Saatavilla: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/annex11\\_01-2011\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/annex11_01-2011_en_0.pdf)

European Commission Directorate-General for Health and Food Safety, 2015, *Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation.*  
Saatavilla: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/2015-10\\_annex15\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/2015-10_annex15_0.pdf).

International Society of Pharmaceutical Engineering. 2008.  
*GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*  
*Quality Control & Supply Chain Audits, QIMA-Global Services. 2022.*  
Saatavilla: <https://www.qima.fi/aql-acceptable-quality-limit>. Viitattu 8.8.2022

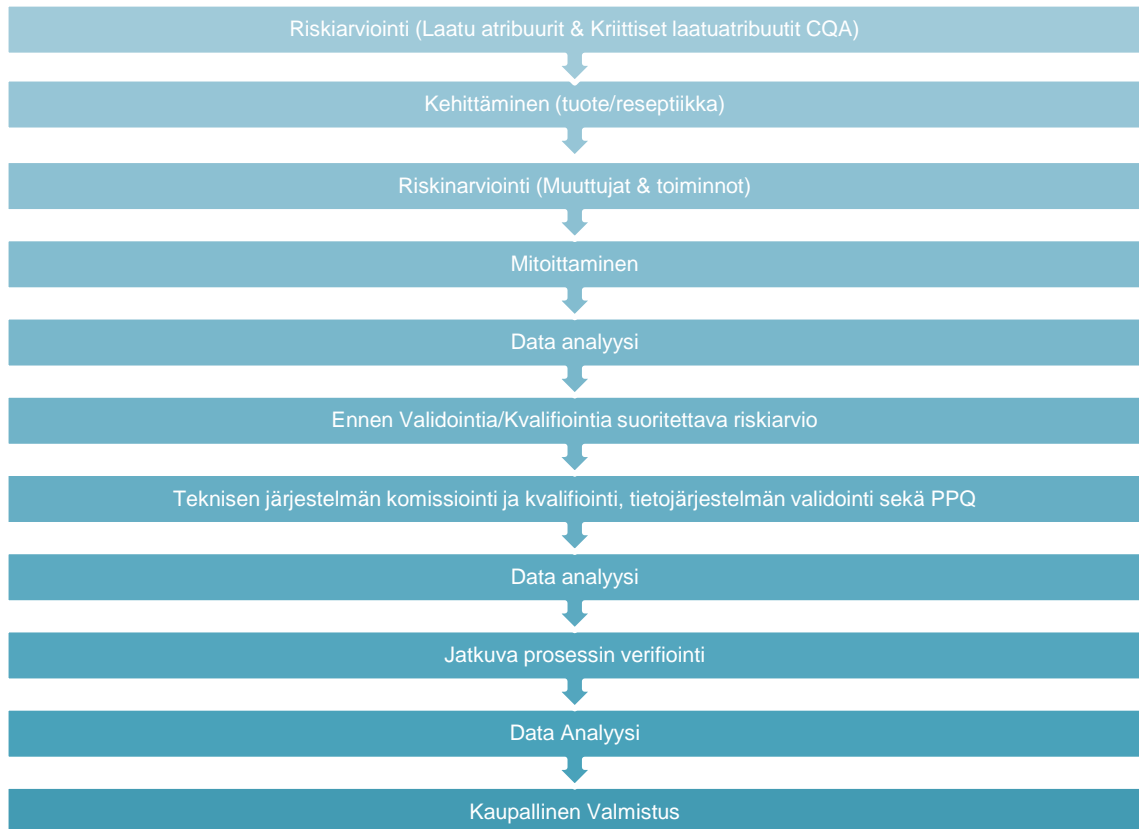
SFS-EN 60812 (11.9.2006). *Analysis techniques for system reliability - Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA)*. Suomen standardoimisliitto SFS ry.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 2011. *Process Validation: General Principles and Practices*.  
Saatavilla: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>

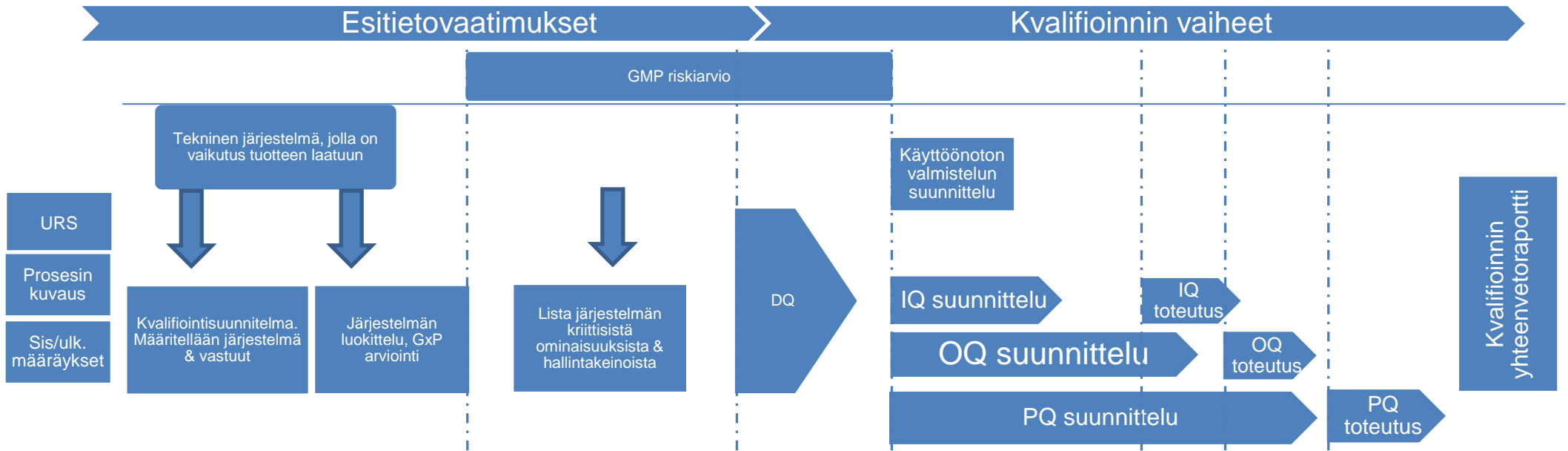
World Health Organization Technical Report Series 986, 2014,  
*Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles*  
Saatavilla: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/trs986annex2.pdf?sfvrsn=320c9e62\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/trs986annex2.pdf?sfvrsn=320c9e62_1&download=true)

World Health Organization TRS 1019, 2021, *Annex 3: Good manufacturing practices: guidelines on validation*  
Saatavilla: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/who-good-manufacturing-practices-guidelines-on-validation.pdf?sfvrsn=9440a5c\\_0&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/who-good-manufacturing-practices-guidelines-on-validation.pdf?sfvrsn=9440a5c_0&download=true)

## Riskiarviointien ketju



# Teknisten järjestelmien kvalifiointi



## Projektin dokumentaatio

	Hyväksymiskriteeri	Kommentti
<b>Muutoshallinta</b>	Hyväksyntä ennen validointia	Projektiryhmä
<b>GxP määrittäminen</b>	Hyväksytyt lomake	Validointi
<b>Validointi suunnitelma /Protokolla</b>	Hyväksytyt suunnitelma/ Protokolla	Validointi
<b>Liiketoiminnallinen kuvaus</b>	Osana URS:ia	Projektiryhmä
<b>URS</b>	Hyväksytyt URS	Projektiryhmä
<b>Toimittajan laadunarviointi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Functional Spesification</b></li> <li>• <b>Software Categorization</b></li> <li>• <b>Design Spesification</b></li> <li>• <b>Configuration Spesification</b></li> </ul>	Hyväksytyt laadunarviointi	Tähän sisältyy useita dokumentteja. Toimittajan vastuulla
<b>Authorization and Role Spesification</b>	Hyväksytyt dokumentti	Projektiryhmä
<b>System Spesification</b>	Hyväksytyt dokumentti	IT-organisaatio
<b>Application Installation Protocol</b>	Hyväksytyt protokolla, dokumentti ja suoritus	IT-organisaatio
<b>Server Installation Protocol</b>	Hyväksytyt protokolla ja suoritus	IT-organisaatio
<b>Application Installation</b>	Hyväksytyt suoritus	IT-organisaatio
<b>Equipment Installation Protocol</b>	Hyväksytyt protokolla ja suoritus	Validointi

	Hyväksymiskriteeri	Kommentti
<b>Configuration Management Plan</b>	Hyväksytty dokumentti, ei vaadita implementointiin	Validointi
<b>Risk assessment incl. Design Qualification</b>	Hyväksytty dokumentti	Validointi
<b>Data Integrity Assessment</b>	Hyväksytty dokumentti	Projektiryhmä
<b>Integration Test Plan</b>	Hyväksytty FAT testi suunnitelma	Osana FAT
<b>Integration Test Report</b>	Hyväksytty Raportti	Osana FAT
<b>Configuration Test Protocol</b>	Toimittajan vastuulla	Toimittajan vastuulla
<b>Executed Configuration Test Cases</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksytty	Toimittajan vastuulla
<b>System Test Plan</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksytty	Toimittajan OQ-testi
<b>FAT Test Plan</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksytty	Validointi
<b>FAT IQ/OQ</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksytty	Validointi
<b>FAT Test Report</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksytty	Validointi
<b>System test protocols</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksytty	Toimittajan OQ-testi



	Hyväksymiskriteeri	Kommentti
<b>Executed System Test Cases</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksyty	Toimittajan OQ testi
<b>System Test Report</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksyty	Validointi
<b>User Acceptance Test Protocol</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksyty	Validointi
<b>Executed User Acceptance Test Cases</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksyty	Validointi
<b>User Acceptance Test Report</b>	Osana validointiraporttia	Validointi
<b>User Manual</b>	Tulee olla saatavilla	Toimittajan vastuulla
<b>System Manual</b>	Tulee olla saatavilla	Toimittajan vastuulla
<b>Training Concept</b>	Tulee olla saatavilla ja hyväksyty	Tuotanto-organisaatio
<b>Training Material</b>	Tulee olla saatavilla	Paikallinen SOP
<b>Training Records</b>	Allekirjoitetut koulutukset	Dokumentoituna
<b>Operation Manual</b>	Hyväksyty dokumentti	Uusi SOP
<b>Roles and responsibilities for the operation and maintenance phase</b>	Hyväksyty dokumentti	Osana validointi raporttia

	Hyväksymiskriteeri	Kommentti
<b>Hand-over Processes</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Osana GSOP 2004
<b>Access Rights Management</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Osana uutta SOP
<b>Incident Management (system report)</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Osana SOP 2004
<b>Deviation Management</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Paikallinen SOP FI00834
<b>Change Management</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Paikallinen SOP FI00380
<b>Periodic Review</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Osana GSOP 2004
<b>Business Continuity Management</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Osana uutta SOP
<b>Documentation Management</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Kaikki dokumentaatio tallennetaan paikallisen arkistointi suunnitelman mukaisesti
<b>Back-up and Recovery</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Paikallinen SOP FI01972
<b>Archiving and Record retention for data residing in the system</b>	Täytyy olla saatavilla ja hyväksytty	Paikallinen SOP FI00794
<b>Data Migration</b>	Reseptit syötettiin manuaalisesti ja verifioitiin osana UAT	Validointi
<b>Validation Report</b>	Hyväksytty dokumentti	Validointi raportti vapauttaa järjestelmän PPQ:lle. Järjestelmä vapautuu hyväksytyin PPQ jälkeen.

## AQL Näytteenottotaulukko

### SAMPLE SIZE CODE LETTERS

Lot Size	General Inspection Levels			Special Inspection Levels			
	I	II	III	S1	S2	S3	S4
2 to 8	A	A	B	A	A	A	A
9 to 15	A	B	C	A	A	A	A
16 to 25	B	C	D	A	A	B	B
26 to 50	C	D	E	A	B	B	C
51 to 90	C	E	F	B	B	C	C
91 to 150	D	F	G	B	B	C	D
151 to 280	E	G	H	B	C	D	E
281 to 500	F	H	J	B	C	D	E
501 to 1200	G	J	K	C	C	E	F
1201 to 3200	H	K	L	C	D	E	G
3201 to 10000	J	L	M	C	D	F	G
10001 to 35000	K	M	N	C	D	F	H
35001 to 150000	L	N	P	D	E	G	J
150001 to 500000	M	P	Q	D	E	G	J
500001 and over	N	Q	R	D	E	H	K

ANSI/ASQ Standard Z1.4 - 2008

### SINGLE SAMPLING PLANS FOR NORMAL INSPECTION

Sample Size Code Letter	Sample Size	Acceptable Quality Levels (Normal Inspection)																					
		0.065		0.10		0.15		0.25		0.40		0.65		1.0		1.5		2.5		4.0		6.5	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2																				0	1	
B	3																				0	1	
C	5																						
D	8																						
E	13																						
F	20																						
G	32																						
H	50																						
J	80																						
K	125																						
L	200																						
M	315																						
N	500																						
P	800																						
Q	1250																						
R	2000																						

↑ Use first sampling plan above arrow, if sample size equals or exceeds lot or batch size, do 100 percent inspection.      ↓ Use first sampling plan below arrow      **AC** : Acceptance number      **Re** : Rejection number

