

# Opinnäytetyö (YAMK)

Kemiantekniikka ja bioteknologia

2022

Laura Jämsen

## Analysointiprosessin tehostaminen GxP-laboratoriossa



Opinnäytetyö (YAMK) | Tiivistelmä

Turun ammattikorkeakoulu

Kemiantekniikka ja bioteknologia

2022 | 114 sivua

Laura Jämsen

## Analysointiprosessin tehostaminen GxP-laboratoriossa

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, millä keinoin laboratorion analysointikapasiteettia on mahdollista kasvattaa. Projektin asiakaslähtöinen tavoite on ollut nostaa laboratorion päivittäistä analysointikapasiteettia 50 näytteestä 550 näytteeseen. Tavoitteen saavuttamiseksi tässä työssä on kartoitettu analysointiprosessin niin sanotut pullonkaulat eli prosessin vaiheet, jotka rajoittavat analysointikapasiteetin kasvattamista.

Projektissa kasvatettiin analysointikapasiteettia muun ohella ottamalla käyttöön pipetointirobotit, mikä puolestaan edellytti määrityksen siirtämistä koeputkista levyformaattiin. Kapasiteetin testauksella kyettiin osoittamaan asiakkaalle, että tavoitteena oleva päivittäinen analysointimäärä on saavutettavissa. Laitehankinnat tehtiin, kun asiakas oli hyväksynyt tarjouksen. Hankinnoissa huomioitiin myös laitteistojen odotettavissa olevat tulevat käyttötarpeet.

Osana projektia myös työskentelytapa muutettiin tiimimuotoiseksi. Lisäksi tulosten käsittelyn automatisoimiseksi otettiin käyttöön MyAssays Desktop -analysointiohjelma, jonka avulla saatiin vähennettyä tiedonsiirtoon ja laaduntarkastukseen tarvittavia työvaiheita sekä vastattiin tiedon eheyttä koskeviin viranomaisvaatimuksiin. Lopuksi analysointimenetelmä ja tietojärjestelmä validoitiin suunnitelmien mukaisesti.

Tutkimuksen kohteena olleen tehostamisprojektin tuloksena saavutettiin sujuvampi ja tehokkaampi analysointiprosessi, joka huomioi tiimityön tärkeyden.

Asiasanat: Analyysimenetelmät, prosessit, laboratoriot, tehostaminen, laadunvalvonta, lean-ajattelu, tiedon eheys.

Bachelor's / Master's Thesis | Abstract

Turku University of Applied Sciences

Master's Degree Programme in Chemical Engineering and Biotechnology

2022 | 114 pages

Laura Jämsen

## Improving the Analysis Process in the GxP Laboratory

The aim of the present Master's thesis is to determine how to increase the analysis capacity of the case laboratory. The customer-oriented objective is to increase the daily analysis capacity from 50 samples to 550 samples. The steps that cause bottlenecks in the process were identified.

The test tubes were replaced with the microtubes plate which enabled the use of pipetting robots. By capacity testing, the customer was shown that the target number of analyses was achievable. Instrument purchases were made once the customer had accepted the offer. The procurement also accounted for the expected future operating needs of the instruments.

The way of working was changed into a team format. The processing of the results was automated by an appropriate analysis program. Automation was used to reduce the work phases of quality control and to meet the regulatory requirements on data integrity. Finally, the assay method and computerized systems were validated according to the plans.

As a result of the study, a smoother and more efficient analysis process was achieved. The findings of the study highlight the importance of teamwork.

Keywords:

analytical methods, processes, laboratories, improvement, quality control, lean production, data integrity

# Sisältö

<b>Opinnäytetyö (YAMK)</b>	<b>1</b>
<b>Käytetyt lyhenteet ja sanasto</b>	<b>7</b>
<b>1 Johdanto</b>	<b>8</b>
<b>2 Laatu GxP-laboratoriossa</b>	<b>9</b>
2.1 GxP-laatuohjeiden tarkoitus	10
2.2 Laatustandardit	11
2.3 GLP-valvonta	13
2.4 GxP:n periaatteet pääpiirteissään	13
2.4.1 Suunnittelu	14
2.4.2 Seuranta (QA)	15
2.4.3 Dokumentointi	16
2.4.4 Raportointi	16
2.4.5 Arkistointi	17
<b>3 Lean laboratoriotyössä</b>	<b>18</b>
3.1 Prosessien virtaaminen	19
3.2 Toissijaisista tarpeista aiheutuva lisätyö	21
3.3 Virtaustehokkuuden parantaminen laboratoriossa	23
3.4 Mittarit	24
3.5 Kokeilujen kautta tavoitettiin	25
<b>4 Analysointiprosessin vaiheet GxP-laboratoriossa</b>	<b>27</b>
4.1 Immunogeenisyystutkimus aiheuttaa vaihtelua	28
4.2 Analysoinnin suunnittelu	29
4.3 Näytteiden analysointi validoidulla immunogeenisyysmenetelmällä	30
4.3.1 Radioimmunomääritys	31
4.4 Tulosten käsittelyn lähtötaso	31
4.5 Laaduntarkastus (QC)	32
4.6 Näytemäärien vaikutus syötteisiin	33

4.6.1 Laboratoriotilojen suunnittelu	34
4.6.2 Näytelogistiikka	34
<b>5 Tiedon eheys ja tietojärjestelmät</b>	<b>36</b>
5.1 Tiedon eheyden koskevat vaatimukset	36
5.2 Tietojen hallinta	37
5.3 Tietojärjestelmän validointi	39
5.3.1 Käyttäjävaatimukset ja riskienhallinta	40
5.3.2 Muutoshallinta ja säännöllinen arviointi	41
5.3.3 Tietojärjestelmien tiedon eheys	42
<b>6 Analyysimenetelmän lähtötaso ja tehostaminen</b>	<b>44</b>
6.1 Lähtökohdat	44
6.1.1 Laitekapasiteetti	45
6.1.2 Koeputkiformaatti	46
6.1.3 Näytteiden pipetoiminen	48
6.1.4 Työtapa ja kaksipäiväinen analyysimenetelmä	49
6.2 Prosessin muutos – koeputkiformaattista levyformaattiin	49
6.2.1 Testitulokset – koeputkiformaatti vs. levyformaatti	50
6.3 Levyformaatin tehostaminen	51
6.3.1 Testitulokset – syväkuoppalevy vs. mikroputkilevy	52
6.4 Kehitystyön tuloksena saavutettu analyysimenetelmä	55
<b>7 Kapasiteetin testaus</b>	<b>57</b>
7.1 Pipetointirobotiikka – ViaFlo 96	57
7.1.1 Viaflo 96 – koekäyttö	58
7.1.2 Viaflo 96 – koekäytön tulokset	60
7.2 Pipetointirobotiikka – Assist Plus	61
7.2.1 Assist Plus – koekäyttö	62
7.2.2 Assist Plus – koekäytön tulokset	64
7.2.3 Assist Plus – näytepipetoinnin edellytykset	67
7.3 Pipetointirobotiikka GxP-laboratoriossa	69
7.3.1 Pipetointiohjelmien suojaaminen	69
7.3.2 Pipetointirobotiikka muissa projekteissa	71

7.4 Laskelmat ja suunnitelmat analysointiprosessin tehostamiseksi	71
7.4.1 Eräkoko	72
7.4.2 Näyteputkien kierrekorkit	75
7.4.3 Laskennallinen näyteanalysointiaikataulu ja henkilöstöresurssit	76
7.4.4 Laiteresurssit	82
7.4.5 Maksimikapasiteetti	85
<b>8 Tulosten analysointiohjelma ja laaduntarkastaminen</b>	<b>86</b>
8.1 MyAssays Desktop -analysointiohjelma	86
8.1.1 Näytemäärään mukautuva pipetointikaavio	87
8.1.2 Näytetunnisteiden automatisointi	89
8.2 Analysointiohjelman käyttäjävaatimukset	90
8.3 Analysointiohjelman suojausmekanismit	91
8.3.1 Analysointiohjelmaan kirjautuminen	92
8.3.2 Analysointiohjelman käyttäjien hallinta	93
8.3.3 Autologin-käyttäjä	94
8.3.4 Lokitiedostot	94
8.3.5 Raakatiedon eheys ja sen tuonti analysointiohjelmaan	95
8.3.6 Raportin eheys ja datan vienti analysointiohjelmasta	98
8.3.7 Analysointiohjelman FDA 21 CFR Part 11 -arviointi	100
8.4 Tulosten käsittelyn tehostaminen automatisoinnilla	100
<b>9 Avaimet analysointiprosessin tehostamiseen</b>	<b>104</b>
<b>Lähteet</b>	<b>107</b>

## Käytetyt lyhenteet ja sanasto

EMA	Euroopan lääkevirasto, European Medicines Agency,
FDA	Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto, U.S. Food and Drug Administration
Fimea	Suomen lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Finnish Medicines Agency Fimea
GCP	Laatustandardi: ICH GCP, International Conference on Harmonisation; Good Clinical Practice, hyvät kliiniset tutkimustavat
GLP	Laatustandardi: OEDC GLP, Organisation for Economic Cooperation and Development; Good Laboratory Practice, hyvät laboratoriokäytännöt
GMP	Laatustandardi: EU GMP, EU Good Manufacturing Practice, hyvät valmistustavat
GxP	GxP laatustandardit (GCP, GLP, GMP) ohjaavat lääketutkimuksia ja lääkkeiden valmistusta.
kliininen tutkimus	Ihmisillä tehtävä lääketutkimus.
MAD	MyAssays Desktop, tulosten analysointiohjelma
monikeskustutkimus	Tutkimus, jossa on useampia vaiheita ja jotka tehdään useammassa kuin yhdessä paikassa (multi-site study).
RUN	Immunogeenisyysanalyysi, jossa on ajokontrollit ja näytteet.
SET	Samoilla reagensseilla samanaikaisesti käsitellyt näytteet, joka voi sisältää yhden tai useampia RUN:eja.
SOP	Vakioitu toimintaohje, Standard Operating Procedure
white paper	Asiakirja, jota vahvasti noudatetaan ja sen mukaan tehdään päätöksiä.

# 1 Johdanto

Tarve analysointiprosessin tehostamiseen ilmeni asiakkaan pyytäessä merkittävää tarjousta koskien kliinisten tutkimusten näyteanalysointia. Näytteiden analysoimiseksi oli olemassa validoitu analyysimenetelmä, jossa ihanteellinen työskentelytahti oli 50 näytettä päivässä. Pyydetyn tarjouksen näytemäärä yhdistettynä tutkimusaikatauluihin tarkoitti sitä, että päivittäinen analysointikapasiteetti olisi saatava 550 näytteeseen, jotta työ olisi mahdollista suorittaa. Tämän vuoksi oli tarpeen lähteä selvittämään, millä keinoin analysointikapasiteettia on mahdollista nostaa.

Analysointiprosessin tehostamiseksi prosessin kulkua hidastavat vaiheet eli pullonkaulat kartoitettiin ja niihin mietittiin parannusideoita. Myös laboratorion laatuvaatimusten täytyminen tuli ottaa huomioon muutosten yhteydessä. Analysointiprosessin tehostamisen mittarina käytettiin analyysien lukumäärää.

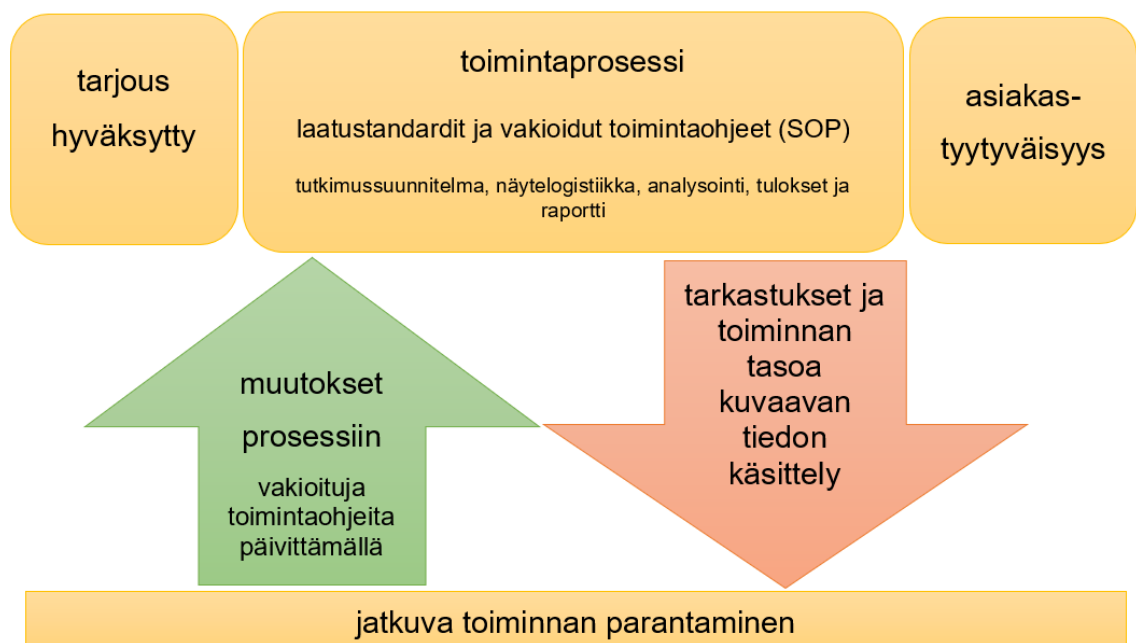
Analysointikapasiteettia parannettiin merkittävästi siirtämällä määritys koeputkista levyformaattiin, minkä edellytyksenä oli analyysimenetelmän spesifikaatioissa pysyminen. Analyysimenetelmän pipetointivaiheisiin otettiin käyttöön pipetointirobotit, mikä osaltaan vähensi henkilöstöressurssin tarpeita ja analysointiprosessin vaihtelua. Tavoitteena olleen päivittäisen analyysimäärän osoitettiin olevan realistinen kapasiteettitestillä, jonka perusteella laskettiin lisäksi laite- ja henkilöstöressurssiarviot. Yksilökeskeinen työskentelytapa muutettiin enemmän tiimeissä tapahtuvaksi. Tulosten käsittelyn automatisoimiseksi otettiin käyttöön analysointiohjelma, jonka osalta arvioitiin sen vaikutukset tiedon eheyttä koskeviin vaatimuksiin. Työn tarkastelun ulkopuolelle jätettiin laboratoriotiloja koskevat muutokset.

Tavoitteena oli analysointiprosessin tehostaminen 550 näytteen päivätahtiin. Lisäarvoa työlle oli tarkoitus saada synergiasta, jossa yksittäisen prosessin tehostamiseksi tehdyt ratkaisut hyödyttäisivät laboratorion muita prosesseja.

## 2 Laatu GxP-laboratoriossa

Laadulla luonnehditaan kohteena olevan tuotteen tai palvelun hyviä tai myönteisiä ominaisuuksia. Laatu on käsite, josta meillä jokaisella on hyvin omakohtainen tilanteesta riippuva tulkinta. (Suomen Standardisoimisliitto, 2016.) Toisin sanoen laadulle ei ole olemassa vain yhtä määritelmää (RQA 2018, 5). Organisaatioiden johtamisjärjestelmän voidaan katsoa olevan perusta laaduntuottokyvylle. Kokonaisvaltainen laadunhallinta toimii johtamisjärjestelmän perusosana, jolle viitekehyksen antavat esim. yleisstandardit (ISO-standardit) ja/tai toimialastandardit (GLP-standardi). (Lecklin, O & Laine, R. 2009, 16, 32, 36–37).

Analysointiprosessin tehostaminen tapahtuu CRO-yrityksessä (contract research organization), jossa tuotetaan biotekniikan alan palveluita asiakkaan käyttöön. Toiminnan edellytyksenä ovat asiakkaat ja asiakkailta saatu toimeksianto palvelun tuottamiseen. Kuva 1 esittää yrityksen toiminnanohjausjärjestelmän.



Kuva 1. Yrityksen toiminnanohjausjärjestelmä (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali nro 1, 2022, muokattu).

Asiakkaan näkökulmasta katsottuna laatu voidaan kohdistaa laadukkaaseen palveluun ja sitä kautta asiakastyytyvyyteen. Palvelun tulee täyttää asiakkaan asettamat ja oletetut tarpeet. GxP-laboratoriossa oletetut tarpeet ovat viranomaisveloitteiden (Fimea, EMA, FDA), laatustandardien ja ajantasaisten ohjeiden (guideline, white paper) noudattamista. Yrityksessä noudatetaan lääketeollisuuden laatustandardeja (luku 2.2). Suomen lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea myöntää GLP-sertifikaatin, joka on edellytys ei-kliinisten tutkimusten suorittamiselle (luku 2.3). Vakioiduissa toimintaohjeissa on ohjeistettu prosessit ja yksittäiset työkokonaisuudet kuten näytelogiikka ja analyysimenetelmä (luku 2.4.1).

Toiminnan jatkuva parantaminen tapahtuu laadunhallinnan työvälineillä, joita ovat CAPA-systeemi (corrective action and preventive action) ja muutoksenhallinta. CAPA-systeemiin dokumentoidaan kaikki löydökset eli huomiot mahdollisista epäkohdista, kuten puutteellisesta laiteohjeesta, sekä havaitut poikkeamat, kuten laiteohjeen vastainen toiminta. Löydösten pohjalta tehdään tarvittavat korjaukset. Toiminnan kannalta merkittävien löydösten ja poikkeamien juurisyyt selvitetään ja tehdään näitä ehkäisevät toimenpiteet. Muutoshallinta on ajantasainen dokumentoitu prosessi, jonka avulla tunnistetaan muutostarve ja tehdään etukäteisarviointi muutostoimenpiteelle. Muutoshallinnan tarkoituksena on varmistua siitä, että muutokseen johtavalla toiminnalla ei vaaranneta laadulle asetettuja vaatimuksia. (SOP 909 2022 v. 23, 3, 6, 9.)

## 2.1 GxP-laatuohjeiden tarkoitus

Lääketutkimukselle ja -valmistukselle suunnattujen laatuohjeistojen tehtävänä on turvata lääkkeiden turvallinen käyttö, jolla voidaan ehkäistä talidomidin kaltaiset tapaukset. Talidomidikatastrofi syntyi, kun lääkkeelle tehdyt kokeet olivat puutteellisia eikä kliinisiä kokeita (ihmiskokeet) vaadittu vielä tuolloin lainkaan myyntiluvan saamiseksi. Talidomidi oli alkujaan markkinoilla vuosina 1957–1961 ensin Saksassa ja sittemmin lähes 50 maassa. Sitä käytettiin unilääkkeenä, rahoittavana lääkkeenä sekä naisilla raskauspahoinvointiin.

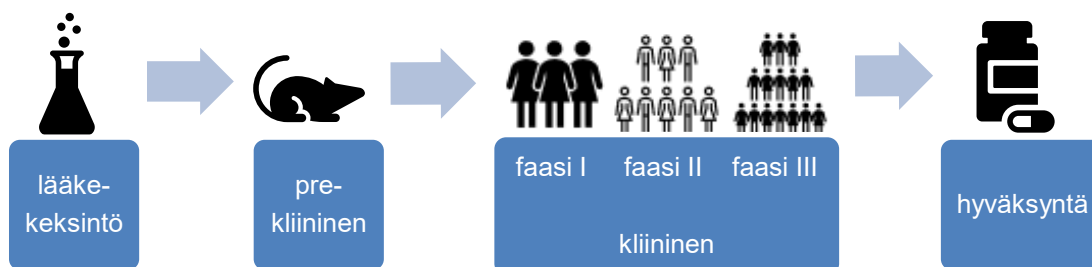
Myöhemmin talidomidin havaittiin aiheuttavan sikiövaurioita jo kerta-altistuksena alkuraskauden aikana. (Malm & Ritvanen 2015, 25–26; Sariola 2019.)

## 2.2 Laatustandardit

Ylisesti ottaen standardeilla määritetään laatua koskevat vaatimukset, ja niiden noudattaminen kertoo tiettyjen laatuksien täyttymisen (Lecklin, O. 2006, 308). Standardit voivat olla toimialasta riippumattomia yleisstandardeja kuten laadunvarmistamiseen sovellettava ISO 9001 tai toimialakohtaisia kuten lääkevalmistuksen GMP-standardi (Lecklin, O. 2006, 245, 309). Laatuohjeiden tarkoituksena on toiminnan jatkuva parantaminen, virheiden ennalta ehkäisy sekä toiminnan kontrollointi. Toiminnan jatkuva parantaminen tapahtuu työn ohessa pienin askelin prosesseja kehittämällä. Jatkuva parantaminen on koko henkilöstöä koskeva asia. Sen vuoksi työskentelyllä on merkittävä rooli siinä, että henkilöstö kokee jatkuvan parantamisen tärkeäksi ja innostavaksi. Prosessin kehittämistoimena voi olla myös uudistaminen, jolloin kyseessä on yleensä mittava projektimuotoinen prosessia koskeva uudistaminen. (Lecklin, O & Laine, R. 2009, 211). Tyypillisiä virheiden ennakointimenetelmiä ovat suunnittelu, kehittäminen ja koulutus (Lecklin, O. 2006, 158). Laadunhallinnassa voidaan käyttää myös virheettömyyteen tähtäviä työkaluja kuten Six Sigmaa. Six Sigma -periaate sallii vain 3,4 virheellistä tapahtumaa miljoonaa tapahtumaa kohden. Six Sigma on tilastollinen menetelmä, jonka tarkoituksena on parantaa prosesseja lähes täydellisten tuotteiden tuottamiseen. Six Sigma -kehitysprojektit ovat yleensä mittavia parannushankkeita, joilla voidaan saavuttaa merkittäviä tulospaikkaita tai kustannussäästöä. (Lecklin, O. 2006, 203–204). Virheettömyyteen tähtääminen voi kuitenkin johtaa liian varovaiseen tai passiiviseen toimintaan, minkä vuoksi virheet tulisi sallia ja niistä tulisi oppia (Lecklin, O & Laine, R. 2009, 18.)

GxP-laatuohjeet ohjaavat lääketutkimusta ja -valmistusta. GxP-laatuohjeita ovat OECD GLP (Good Laboratory Practice – hyvä laboratoriokäytäntö), ICH GCP (Good Clinical Practice, hyvä kliininen tutkimustapa) ja EU GMP (Good Manufacturing Practice, hyvä tuotantokäytäntö). GLP-laatuohjetta tulee

noudattaa prekliinisessä (eläinkokeet) lääketutkimuksessa ja vastaavasti GCP-laatuohjetta kliinisessä (ihmiskokeet) lääketutkimuksessa. GMP-laatuohjetta noudatetaan lääkevalmistuksessa, johon lukeutuu myös kliinisten tutkimusten aikainen lääkevalmistus (Kuva 2). Kaikki ihmisille annettavat lääkkeet on siis valmistettava hyvien tuotantotapojen mukaisesti (GMP).



Kuva 2. Lääkekandidaatista lääkkeeksi (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali nro 1, 2022, muokattu).

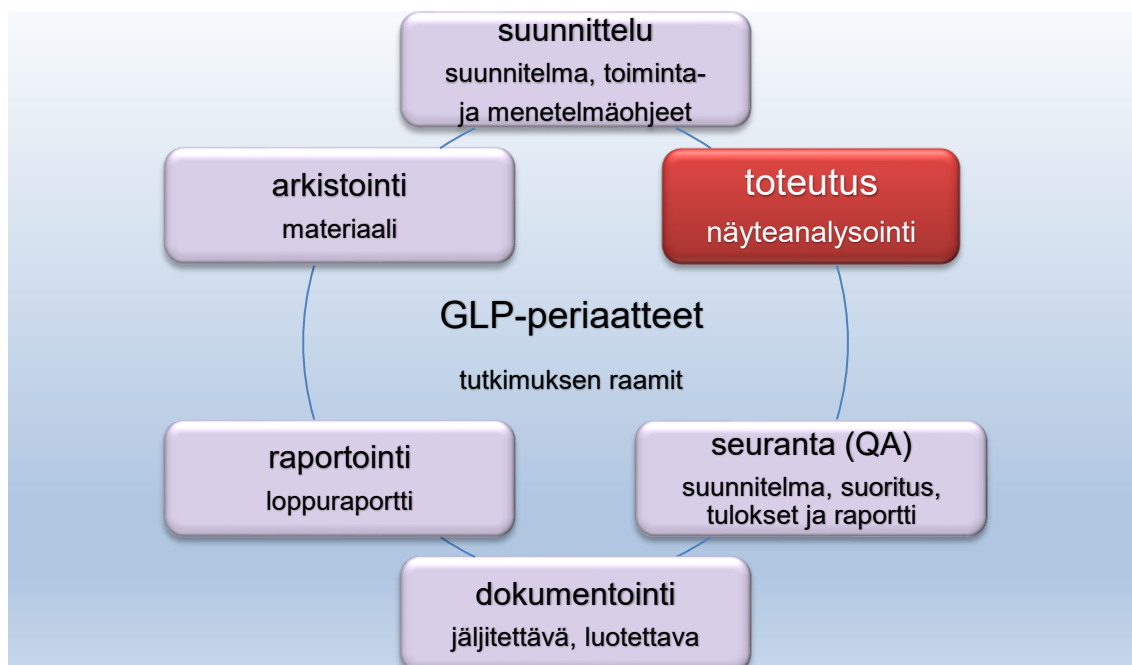
GLP- ja GCP-laatuohjeiden tarkoituksena on taata, että prekliiniset ja kliiniset tutkimukset on tehty suunnitelmien mukaisesti ja, että tuloksiin voidaan luottaa. GCP-laatuohjeen noudattaminen antaa myös varmuuden siitä, että koehenkilöiden oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi on suojattu (Grant & Stiles 2012, 3). Laadunvarmistus on oleellinen osa GLP- ja GCP-tutkimuksia, ja sen tehtävä on löytää mahdolliset poikkeamat suunnitelmasta, jotta niihin voidaan reagoida vaadittavalla tavalla. GLP- ja GCP-tutkimukset perustuvat kertaluontoisuuteen eli jokainen tutkimus on itsenäinen toisistaan riippumaton kokonaisuus. Lääketeollisuudessa GMP-sertifikaatin tarkoituksena on turvata lääkkeiden valmistaminen myyntiluvan edellytysten mukaisesti. GMP-tuotantoprosessit ovat selkeitä ja toistuvia prosesseja, eli toiminataohjeet pysyvät samoina tuotantoerien välillä. (Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali nro 2–5.)

## 2.3 GLP-valvonta

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea suorittaa riskiarvioinnin perusteella määräaikaisen GLP-tarkastuksen 1–3 vuoden välein GLP-laboratorioon. Riskiarvioinnin pohjana ovat: testauslaitoksen monimutkaisuus (testauslaitos/-paikka, monikeskustutkimus, testausmenetelmät), testauslaitoksen kriittisyys (kansallinen tai kansainvälinen merkittävyys) ja ohjeiden noudattaminen testauslaitoksessa (valvontahistoria: puutteiden kriittisyys ja määrä). (Laavola 2021.)

## 2.4 GxP:n periaatteet pääpiirteissään

GxP-laboratoriossa työskennellään GLP-periaatteiden mukaisesti ( Kuva 3). Kokonaisuus sisältää suunnittelun, toteutuksen, seurannan, dokumentoinnin, raportoinnin ja arkistoinnin. (ENV/MC/CHEM(98)17, 14; Lehtolainen-Dalkilic 2017.)



Kuva 3. GLP-periaatteet antavat raamit tutkimuksille (Lehtolainen-Dalkilic 2017, muokattu).

Analysointiprosessin tehostamiseksi tehdyt muutokset vaativat GxP-periaatteiden noudattamista. Jäljempänä on kuvattuna lyhyesti GxP-periaatteiden sisältö pääpiirteissään.

#### 2.4.1 Suunnittelu

Työn tulee olla ennalta suunniteltua. Tämän vuoksi laboratoriossa noudatetaan tiukasti tutkimuksen suunnitelmaa sekä vakioituja toimintaohjeita (Standard Operating Procedure, SOP).

#### **Suunnitelmat**

Jokaisella GxP-tutkimuksella ja siihen rinnastettavalla tutkimuksella (GxP like) tulee olla kirjallinen hyväksytty suunnitelma ennen tutkimuksen aloittamista (ENV/MC/CHEM(98)17, 24; SOP 104 2022 v. 18, 3). Suunnitelmatyyppejä ovat validointisuunnitelma (validation plan), analyysisuunnitelma (analytical plan tai bioanalytical plan) ja tutkimusvaiheen vaihesuunnitelma (phase plan) (SOP 104 2022 v. 18, 4). Tutkimusten identifiointiseksi jokaisella tutkimuksella tulee olla yksilöllinen tunniste kuten, tutkimusnumero, joka tulee kirjata kaikkeen tutkimukseen liitettävään materiaaliin. (ENV/MC/CHEM(98)17, 27; SOP 104 2022 v. 18, 4). Suunnitelman hyväksyminen on kuvattu GLP-laatuohjeessa (ENV/MC/CHEM(98)17, 25–26).

#### **Vakioidut toimintaohjeet (SOP)**

Laboratoriossa noudatetaan vakioituja toimintaohjeita, joissa ohjeistetaan laboratoriossa tapahtuva ja siihen liittyvä toiminta. Vakioiduissa työohjeissa ohjeistetaan mm. suunnitelman laatiminen, näytelogiikka, laiteohjeet, analyysimenetelmät, laaduntarkastus ja raportin laatiminen. Vakioiduissa toimintaohjeissa kuvataan asiat, joita ei yleensä ole kuvattu yksityiskohtaisesti tutkimussuunnitelmissa tai testien yleisesti hyväksytyissä ohjeissa (guidelines). (ENV/MC/CHEM(98)17, 14.)

Ainoastaan voimassa olevien SOPien käyttö on sallittua, ja niitä on noudatettava täsmällisesti. Epävirallisia ohjeita ei saa käyttää. (ENV/MC/CHEM(98)17, 24; SOP 001 2022 v. 29, 4). Vakioituihin toimintaohjeisiin on implementoitu viranomais- ja laatuvaatimukset. Tutkimukseen liittyvät SOP-poikkeamat on dokumentoitava (ENV/MC/CHEM(98)17, 24).

#### 2.4.2 Seuranta (QA)

GLP-periaatteiden mukaisesti laboratoriossa tulee olla dokumentoitu laadunvarmistusohjelma, josta vastaavat tutkimuksista riippumattomat henkilöt (QA) (ENV/MC/CHEM(98)17, 14, 20). Laadunvarmistuksesta vastaavien henkilöiden tulee olla tehtävään nimettyjä, heidän tulee tuntea testausmenetelmät ja he ovat vastuussa suoraan johdolle (ENV/JM/MONO(99)20, 5–6).

Laadunvarmistushenkilöstö (QA) vastaa dokumentoidusti mm. seuraavista toiminnoista:

- suunnitelmien GLP-periaatteiden mukaisuudesta,
- laboratorioon kohdistuvista sisäisistä auditoinneista eli tarkastuksista,
- suunnitelmien ja vakioitujen toimintaohjeiden (SOP) saatavuudesta ja niiden noudattamisesta,
- loppuraportin tarkastamisesta varmistaakseen, että menettelyt ja havainnot on kuvattu tarkasti ja että raportoidut tulokset vastaavat tutkimuksen raakatietoja,
- tutkimuksen loppuraportin lausunnon laatimisesta ja allekirjoituksesta, missä yhteydessä kuvataan tutkimukseen tehdyt tarkastukset sekä vahvistetaan loppuraportin vastaavan tutkimuksen raakatietoa.

(ENV/JM/MONO(99)20, 6.)

Laadunvarmistushenkilöstö (QA) tekee organisaation sisäisiä tarkastuksia, joiden kohteena ovat tutkimukset, tilat ja tietojärjestelmät. Tarkoituksena on valvoa, että tutkimukset suoritetaan GxP-vaatimusten ja vakioitujen ohjeiden

(SOP) mukaisesti. Tutkimuksista tarkastetaan suunnitelma, suoritus eli laboratoriotyö, tulokset ja raportti. (ENV/MC/CHEM(98)17, 20; SOP 901 2022 v. 12, 3–5.) Tilojen tarkastuksissa kiinnitetään huomioita mm. henkilöstöön (CV, koulutuskortti, organisaatiokaavio), tilojen yleiseen ilmeeseen (siisteys, järjestys, asianmukaisuus), dokumentaatioon, tehtävien suorittamiseen, ohjeiden noudattamiseen sekä laitteiden käyttöön, huoltoon ja kalibrointiin. (SOP 902 2019 v. 7, 3–4.) Tietojärjestelmän elinkaaren aikana tehtäviä tarkastuksia ovat validointidokumentaation ja käytönaikaiset tarkastukset. Käytönaikaisten tarkastusten kohteita voivat olla mm. ohjeet, käyttöoikeudet, muutoshallinta, laiteloki, laitedokumentaation ajantasaisuus, käyttäjien koulutus. (SOP 905 2020 v. 9, 3–4.)

#### 2.4.3 Dokumentointi

GxP-periaatteiden tärkeänä elementtinä on luotettava dokumentointi. Dokumentoinnin avulla on pystyttävä jäljittämään, mitä on suunniteltu, arvioitu, tehty ja päätetty. Kaikki alkuperäinen tieto tulee dokumentoida siten, että työn kulku ja tulosten raportointi voidaan vuosienkin kuluttua rekonstruoida raakatiedon eli alkuperäisen tiedon perusteella. Raakatiedon asiakirjoista tulee käydä ilmi, kuka on tehnyt, milloin on tehty ja mitä on tehty. Mitä ei ole dokumentoitu, sitä ei ole tehty. (ENV/MC/CHEM(98)17, 15; SOP 101 2022 v. 30, 4.)

#### 2.4.4 Raportointi

Jokaisesta GxP-tutkimuksesta laaditaan loppuraportti (ENV/MC/CHEM(98)17, 28; SOP 105 2022 v. 13, 3). Yrityksen raporttityypit ovat samat kuin suunnitelmatyypit eli validointisuunnitelma, analyysisuunnitelma ja tutkimusvaiheen vaihesuunnitelma (SOP 105 2022 v. 13, 3). Raportin hyväksyminen on kuvattu laatuohjeessa (ENV/MC/CHEM(98)17, 28-29).

#### 2.4.5 Arkistointi

GLP-periaatteissa on luoteltuna arkistoitava materiaali, jonka mukaan käytännössä kaikki tutkimuksiin suoraan ja epäsuoraan liitettävissä oleva materiaali arkistoidaan (ENV/MC/CHEM(98)17, 29). Arkistoinnista säädetään ohjeessa ENV/JM/MONO(2007)10. Arkistoa ylläpitää johdon valtuuttama arkistonhoitaja, jolla on oltava GxP:n mukaiset hyvät tiedot arkistoinnista. (ENV/JM/MONO(2007)10, 10; SOP 102 2022 v. 28, 4). Ainoastaan johdon valtuuttamalla henkilöstöllä on pääsy arkistoon (SOP 102 2022 v. 28, 4).

### 3 Lean laboratoriotyössä

Lean-periaatteiden mukaan organisaation tulisi olla virtaustehokas, jolla tarkoitetaan, ettei työ odota tekijäänsä. Tästä on seurauksena, että tekijä voi joutua odottamaan työtä. Resurssitehokkuudessa asetelma on päinvastainen, sillä käyttöaste halutaan pitää korkealla, jolloin resurssien ei haluta joutua odottamaan työtä. (Torkkola, 2015, 58) Lean voidaan määrittää toimintastrategiaksi, joka pyrkii jatkuvasti kehittämään prosessien virtaustehokkuutta. Hyvä virtaustehokkuus voi parhaimmillaan johtaa myös resurssitehokkuuden paranemiseen riippuen lähtötilanteesta ja tavoitteista. (Modig & Åhlström, 2016, 123–125.)

Resurssitehokkaan organisaation tavoitteena on hyödyntää mahdollisimman hyvin resursseja, joita voivat olla esim. laboratoriohenkilöstö ja mittauslaitteet. Resurssitehokkuus mittaa resurssien hyödyntämistä ennalta määritetyllä ajanjaksolla, kuten esimerkiksi, kuinka monta tuntia gammalaskijaa käytetään vuorokaudessa. Jos gammalaskijan käyttöaika on 6,5 h vuorokaudessa, niin resurssitehokkuus on  $6,5 \text{ h} / 24 \text{ h} = 27 \%$ . (Modig & Åhlström, 2016, 9–10.) Resurssitehokkuuden näkökulmasta katsottuna on tärkeää, että resurssit ovat mahdollisimman tehokkaasti käytössä, jolloin käyttöaste on korkea ja vapaan kapasiteetin määrä vähäinen. (Modig & Åhlström, 2016, 21, 47.) Tämä saattaa aiheuttaa sen, että työntekijöillä on jatkuvaa kiireen tunne, mikä aiheuttaa henkilöstön uupumista. Resurssitehokkuuden yksi tunnusmerkki pitkä on läpimenoaika, joka tarkoittaa asiakkaan kannalta pitkää odotusaikaa. (Torkkola, 2015, 57.)

Virtaustehokkuudessa tarkastellaan virtausyksiköitä. Virtausyksiköitä voivat olla esim. laboratoriossa käsiteltävät näytteet, jotka virtaavat analysointiprosessin läpi. Virtaustehokkuus mittaa virtausyksikön jalostumista ennalta määritetyllä ajanjaksolla, eli toisin sanoen, kuinka paljon arvoa tuottavaa aikaa on suhteessa analysointiprosessin läpimenoaikaan. (Modig & Åhlström, 2016, 13–14.) Hyvän virtaustehokkuuden kannalta on tärkeää pitää virtaus yllä, jolloin koko ajan jokin resurssi, kuten laboratoriohenkilöstö tai mittalaite, jalostaa virtausyksikköä eli

näytettä (Modig & Åhlström, 2016, 21). Jos esimerkiksi analysointiprosessissa arvoa tuottavaa aikaa ovat analysoinnin suunnittelu, näyteanalysointi, tulosten käsittely ja laaduntarkastus (40 h). Läpimenoajaksi luetaan aika, joka alkaa analysoinnin suunnittelusta ja päättyy laaduntarkastuksen (104 h).

Virtaustehokkuus esimerkille on  $40 \text{ h}/104 \text{ h} = 38,5 \%$ . (Modig & Åhlström, 2016, 13–14.) Prosessin rajojen määrittäminen on välttämätöntä, jotta virtaustehokkuuden laskemiseksi tarvittava läpimenoaika voidaan mitata. Ilman prosessin alun ja lopun määrittämistä virtaustehokkuutta ei voida laskea. (Modig & Åhlström, 2016, 22.)

Virtaustehokkuudessa tärkeintä on aika, jona virtausyksikkö, eli tässä tapauksessa näyte saa arvoa. Mitä pidempi on virtausyksikön saaman arvon aika suhteessa läpimenoaikaan, sitä tehokkaampi on virtaus. Arvoa tuottavissa toiminnoissa virtausyksikkö jalostuu jollain tavalla, kuten näytelistan laadinnan tai näytteiden sulamisen yhteydessä. Vastaavasti arvoa tuottamattomissa toiminnoissa virtausyksikkö ei jalostu, kuten sulana olevien näytteiden odottaessa analysointia tai näytetulosten odottaessa laaduntarkastusta (QC). Odotusaika voi olla myös arvoa tuottavaa, mistä esimerkkinä voidaan mainita analyysimenetelmän mukainen inkubaatioaika, joka on osa näyteanalysointia. (Modig & Åhlström, 2016, 23–24.) Läpimenoajan lyhentämiseksi ei ole kuitenkaan tarkoituksenmukaista nopeuttaa arvoa tuottavaa toimintaa kuten inkubaatioaikaa tai näytepipetointivaiheeseen kuluvaan aikaan. Tärkeintä on arvoa tuottamattomien toimintojen vähentäminen, kuten vapautuvien laiteresurssien odottaminen. Virtaustehokkuudessa onkin kyse arvon siirron tiheyden maksimoinnista, jolloin arvoa tuottamattomien toimintojen osuus vähenee. (Modig & Åhlström, 2016, 27–28.) Arvoa tuottavan ajan kasvattaminen minimoi sekä sisäisten että ulkoisten asiakkaiden odotusaikaa, jolloin asiakastytyvyisyys kasvaa (Torkkola, 2015, 59).

### 3.1 Prosessien virtaaminen

Virtaukset syntyvät prosesseissa, joihin vaikuttavat seuraavat ominaisuudet: Littlen laki, pullonkaulojen laki ja vaihtelun laki (Modig & Åhlström, 2016, 29, 34,

37). Näitä prosesseihin liittyä ominaisuuksia tarkasteltaessa virtaustehokkaan organisaation voidaan todeta olevan tuottavampi ja nopeampi kuin resurssitehokkaan organisaation (Torkkola, 2015, 58–59).

Littlen laki pyrkii osoittamaan, että keskeneräisten virtausyksiköiden määrä sekä jaksoaika vaikuttavat läpimenoaikaan. Mitä enemmän analysointiprosessissa on samanaikaisesti näytteitä (tai analysointieriä) työstettävänä eli keskeneräisinä, sitä kauemmin näyteanalysointi kestää. Jaksoajalla tarkoitetaan keskimääräistä aikaa, joka kuluu kahden virtausyksikön prosessista tai sen vaiheesta poistumisen välillä, eli toisin sanoen kysymys on siitä, millä tahdilla virtausyksiköitä poistuu prosessista tai sen vaiheesta keskimäärin ajallisesti mitattuna. Jaksoaikaan vaikuttaa se, millä nopeudella on mahdollista työskennellä ja mitkä ovat käytössä olevat resurssit. Mikäli resursseja ei ole vapaana tekemään työtä, niin läpimenoaika kasvaa, jolloin virtaustehokkuus heikkenee. Resurssitehokkuutta korostavassa organisaatiossa pidetään taas parempana, ettei resursseja ole vapaana. Resurssi- ja virtaustehokkuuden yhdistämistä voidaan pitää haastavana, sillä läpimenoaika kasvaa väistämättä, jos virtausyksiköiden annetaan odottaa, sen sijaan, että resurssit odottaisivat virtausyksiköitä. (Modig & Åhlström, 2016, 35–37.)

Pullonkaulojen laki selittää, miksi virtauksia on hankalaa saada tehokkaiksi. Pullonkaulat ovat prosessin vaiheita, jotka rajoittavat prosessin kulkua kasvattaen läpimenoaikaa (esim. riittämätön mittalaittekapasiteetti). Pullonkauloja voidaan eliminoida, mutta tällöin niillä on taipumus liikkua seuraavaan kohtaan prosessia, eikä niistä voi päästä kokonaan eroon. Pullonkauloja ilmaantuu, koska prosessin eri vaiheet tulee tehdä noudattaen tiettyä järjestystä. Esimerkiksi näytteitä ei voida pipetoida jäisinä. Pullonkaulojen syntyyn vaikuttaa toisaalta myös prosessin vaihtelu, jota voi aiheutua esim. näytepipetoinnissa. (Modig & Åhlström, 2016, 37–39.)

Vaihtelun laki kuvastaa vaihtelun vaikutusta prosesseihin. Prosesseihin kohdistuu vaihtelua, jota aiheuttavat resurssit, virtausyksiköt sekä ulkoiset tekijät. Resurssien aiheuttamia päivittäisiä vaihteluita voivat olla esim. epäkunnossa oleva mittalaite tai väsynyt normaaliin suoritustasoon yltämätön

työntekijä. Virtausyksiköt voivat aiheuttaa vaihtelua, jos esim. näyteputkien etiketti on epäselvä tai muutoin vaikeasti luettavissa. Ulkoiset tekijät voivat myös aiheuttaa vaihtelua, mikäli esim. näytteet eivät saavu laboratorioon sovitussa aikataulussa tai ne lähetetään yhden lähetyksen sijaan useassa erässä, jolloin vastaanottaminen vaatii enemmän resursseja. Lisäksi prosessin suuri vaihtelu nostaa läpimenoaikaa. (Modig & Åhlström, 2016, 40–43.)

Virtaustehokkuutta voidaan parantaa vähentämällä keskeneräisten virtausyksiköiden määrää, nopeuttamalla työskentelyä, lisäämällä resursseja ja poistamalla sekä vähentämällä vaihtelua (Modig & Åhlström, 2016, 45). Keskeneräisten virtausyksiköiden määrää voidaan vähentää esim. optimoimalla sopiva erä koko näytteiden samanaikaiselle käsittelylle. Tämän lisäksi keskeneräisten virtausyksiköiden jonojen muodostumista voidaan välttää hyvällä kommunikaatiolla tutkimustiimin kesken. Jaksoajan lyhentämiseksi voimme nopeuttaa työskentelyä esim. parantamalla laboratoriotilojen toiminnallisuutta karsimalla tarpeettomat kuljetukset, jotka eivät lisää virtausyksikön samaa arvoa. Resurssien lisääminen esim. mittalaite- ja sentrifugihankinnoilla vähentävät mittaus- ja sentrifugointivaiheen jaksoaikaa nostaten samalla kapasiteettia. Vaihtelu voidaan pyrkiä poistamaan tai vähentämään esim. käyttämällä näytepipetointiin käsikäyttöisen pipetin sijaan pipetointirobottia.

### 3.2 Toissijaisista tarpeista aiheutuva lisätyö

Ensisijaisten tarpeiden tyydyttäminen on arvoa tuottavaa työtä. Toissijaisten tarpeiden määrää tulisi minimoida, sillä niitä ei olisi muodostunut, jos työ olisi suoritettu jo ensimmäisessä vaiheessa. Toissijaisten töiden voidaan tästä näkökulmasta katsottuna todeta olevan tuottamattomia. Resurssitehokkuuteen kytkeytyy vahvasti toissijaiset tarpeet ja niistä aiheutuva lisätyö. Toissijaisia tarpeita aiheuttavat pitkittyneet läpimenoajat, töiden päällekkäisyys eli monen asian hoitaminen samanaikaisesti ja työn uudelleen aloittaminen. (Modig & Åhlström, 2016, 47, 48, 51, 55, 64.)

Esimerkki ketjureaktiosta, jossa läpimenoaika pitkittyy aiheuttaen joukon toissijaisia tarpeita, voidaan mainita tilanne, jossa mittalaitteelle ei ole tehty tarvittavia laitehuoltotoimenpiteitä ajallaan. Huoltotoimenpiteet tulisi suorittaa ennen seuraavaa mittausta laiteohjeiden mukaisesti. Laboratoriotyöntekijä huomaa tilanteen juuri ennen kuin on laittamassa näytteitä mittaukseen. Hänellä on kaksi vaihtoehtoa, hän suorittaa tarvittavat huoltotoimenpiteet ennen mittausta tai käynnistää mittauksen ohjeiden vastaisesti. Mikäli vaadittavat huoltotoimenpiteet tehdään, myöhemmin iltapäivällä mittaukseen pyrkivät näytteet eivät ehdi työpäivän aikana laitteelle. Mittauksen aloittaminen ohjeiden vastaisesti aiheuttaa poikkeaman, joka tulee dokumentoida ja jonka vaikutus tutkimukseen tulee arvioida. Työntekijä tarvitsee päätökseensä tukea ja lähtee keskustelemaan asiasta työstä vastaavan tutkijan kanssa. Tutkija on tärkeässä palaverissa, jota hän ei uskalla keskeyttää. Tutkijan vapauduttua palaverista päätetään näytteet mitata ja laatia poikkeama. Aikaa on kuitenkin kulunut merkittävästi, eikä laite ehdi vapautua ajoissa iltapäivän näytemittauksia varten, mistä syystä tulee selvitettäväksi, kuka voisi jäädä myöhempään töihin, jotta näytteet saadaan mittaukseen. Sopivan henkilön löydyttyä tämän henkilön on ensin pitänyt selvittää, että puoliso pääsee hakemaan lapsia hoidosta hänen sijaansa. Esimerkissä ensisijaisen tarpeen eli näytemittauksen täyttämättä jättäminen pidensi läpimenoaikaa ja aiheutti ison joukon toissijaisia tarpeita, joita ei olisi tarvinnut tehdä, mikäli ensisijainen tarve olisi tyydytetty ajallaan. (Modig & Åhlström, 2016, 48–50.)

Resurssitehokkuuteen liittyy monien asioiden hoitaminen samanaikaisesti, minkä voidaan katsoa johtuvan toissijaisten tarpeiden tyydyttämisestä. Oletetaan tapaus, jossa analysointiprosessissa on paljon keskeneräisiä näytteitä käsiteltävänä. Havaitaan laatuongelma, joka olisi ollut mahdollista korjata huomattavasti aiemmin, mikäli tulokset olisi käsitelty heti ensimmäisen mittauksen jälkeen. Tästä seuraa toissijaisten tarpeiden tyydyttämistä eli uusinta-analyysejä, jotka ovat seurausta suuresta keskeneräisten töiden määrästä. (Modig & Åhlström, 2016, 51–52).

Uudelleen aloittamisen tarve on myös yksi tehottomuuden lähde, jolloin samojen tietojen pariin joudutaan palamaan useita kertoja, kun työtä ei ole saatu hoidettua loppuun ensimmäisellä kerralla. Kun näyteanalysointi on kertaalleen suunniteltu tehtäväksi, niin sen toteutus on tehokkainta hoitaa heti suunnittelun jälkeen. Tällöin suunnitelman tehnyt henkilö ei ole ehtinyt unohtamaan tekemäänsä työtä, ja mahdollisiin kysymyksiin on todennäköisesti helppo saada vastaus itse työsuunnittelijalta. Mikäli ennalta suunniteltu analyysi suoritetaan huomattavasti myöhäisempänä ajankohtana, siihen uudelleen tarttuminen on työnsuorittajasta (suunnittelija/muu henkilöstö) riippumatta vaikeampaa. Työn suorituksen pitkittyessä on todennäköistä, että asioita joudutaan varmistamaan epävarmuudentunteen vuoksi ennen työn aloitusta, ja mahdollisesti joudutaan myös palaamaan tutkimussuunnitelman yksityiskohtiin. Työntekijä voi myös turhautua, mikäli toteutus on viivästynyt siitä syystä, että hänet on välillä siirretty muihin työtehtäviin. (Modig & Åhlström, 2016, 55–58.)

### 3.3 Virtaustehokkuuden parantaminen laboratoriossa

Organisaatiossa, jota tämä tutkielma koskee, tehdään pääasiassa bioanalyttisiä analyyseja ja immunogeenisyysanalyysejä. Näiden tekemiseen käytössä on useita eri immunomääritystekniikoita (esim. radioimmunomääritys) ja mittalaitteita (esim. Wizard<sup>2</sup>-gammalaskija). Lähes jokaisella tutkimuksella on oma analysointiprosessi ja analysoitavissa näytemäärissä on suurta vaihtelua eri tutkimusten välillä. Lisäksi laboratoriossa tehdään lukuisia toisistaan riippumattomia analyysimenetelmien kehitysprojekteja. Laboratoriossa tehtävässä työssä on siten paljon tarjonnasta ja kysynnästä riippuvaa vaihtelua, minkä vuoksi resurssi- ja virtaustehokkuuden yhdistäminen on haastavaa. Tästä syystä seuraavaksi keskitytään tarkastelemaan analysointiprosessin tehostamista yhden tehokkuuslajin eli virtaustehokkuuden näkökulmasta. Vaikka työn kohteena on yksittäisen analysointiprosessin tehostaminen, saatua oppeja voidaan tulevaisuudessa soveltaa myös laboratorion muuhun toimintaan.

Analysointiprosessin virtaustehokkuutta voidaan lisätä vakioimalla prosessin työvaiheet ja resurssit selkeäksi kokonaisuudeksi (Modig & Åhlström, 2016, 114). Työvaiheiden ja resurssien vakioimiseksi tulee miettiä, kuka tekee ja mitä tekee, mikä on resurssien tarve ja mitkä ovat käytössä olevat resurssit.

Organisaatiomme työskentelytapa laboratoriossa on yksilökeskeinen, siinä nähty omat etunsa. Virtausten kasvattamiseksi on kuitenkin tarpeen tutkia, voidaanko analysointiprosessi muuttaa enemmän tiimeissä tapahtuvaksi. Hyvin muodostetussa tiimityöskentelyssä tulisi huomioida kommunikaation tärkeys.

Tiimin jäsenten tulisi olla koko ajan tietoisia siitä, missä mennään.

Kommunikaation välineenä on mahdollista käyttää esim. visualisointia (Modig & Åhlström, 2016, 120, 126).

Muutosvastarinta ja sen murtaminen saattavat muodostua tietyllä tasolla ongelmaksi toimintatapojen muuttuessa. Tämän vuoksi on tärkeää, että toimintaan kohdistuvia kehitystarpeita mietitään yhteistyössä kaikki osapuolet huomioiden. Lähtökohtana on, että ensin tulee olla samaa mieltä ongelmasta ennen kuin ongelmalle voidaan pyrkiä löytämään kaikkia osapuolia tyydyttävä ratkaisu. Ratkaisun yksityiskohdat ja toteutustavat tulee miettiä vasta varsinaisen ratkaisun löydyttyä. (Torkkola, 2015, 87–89.)

### 3.4 Mittarit

Ensimmäisenä tulisi selvittää kehitettävän analysointiprosessin nykytila eli lähtötaso. Lähtötasoselvitys voi pitää sisällään mm. asiakasvaatimukset, nykyprosessin kuvauksen, prosessin tuotoksen mittaamisen sekä laite- ja henkilöresurssit. Lähtötason ymmärtämisen jälkeen luodaan mittarit, joiden avulla toimenpiteiden vaikutukset voidaan arvioida. (Torkkola, 2015, 115–118.) Analysointiprosessin lähtömittaus oli 50 näytettä päivää kohden. Kehitystyön mittarina käytettiin analysoitujen näytteiden määrää päivää kohden.

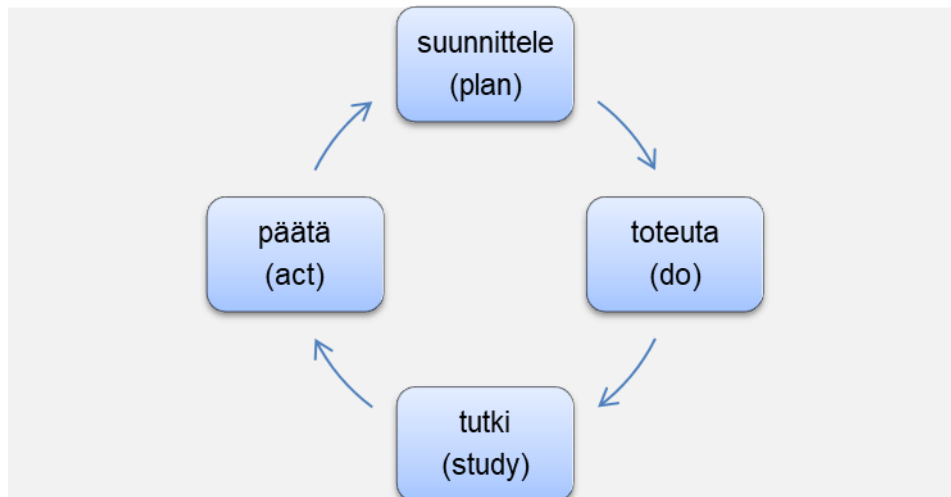
Tutkimusnäytteiden analysointia voidaan kontrolloida ja mitata esimerkiksi seuraavilla parametreilla:

1. Määritetään erä koko, eli kuinka monta näytettä pystytään analysoimaan yhdessä erässä (luku 7.4.1).
2. Määritetään raja keskeneräisen työn maksimimäärälle, johon vaikuttavat tavoitteet käyttöasteesta ja läpimenoajasta. Aloitettavien erien määrä päivää kohden sekä laaduntarkastukseen varatut resurssit vaikuttavat merkittävästi keskeneräisten virtausyksiköiden määrään (luku 7.4.3). Mitataan keskeneräisen työn määrää ja reagoidaan maksimimäärän ylityksiin.
3. Vakioidaan työnkulku, jotta työn siirtyminen eri vaiheiden välillä voidaan tehdä tehokkaasti (luku 7.4.3).
4. Määritetään kapasiteetin lisäystarpeen ohjausraja, joka kertoo, milloin resursseja tulee lisätä, mikäli halutaan pysyä ennalta sovitussa aikataulussa (luku 7.4.5).
5. Kontrolloidaan säännöllisesti, onko analysointitahtiin tarpeen tehdä muutoksia. Näyteanalysointitarve määräytyy tutkimussuunnitelmassa ilmoitetun näytemäärän ja aikataulun mukaisesti. Tavoitetasona on analysoida 550 näytettä päivässä. Tavoitetasoa ei ole kuitenkaan tarpeen ylläpitää vuoden jokaisena työpäivänä, sillä näytteet saapuvat tietyissä ennalta suunnitelluissa jaksoissa. (Torkkola, 2015, 240–241.)

### 3.5 Kokeilujen kautta tavoitetaan

Tavoite on nostaa päivittäistä analysointikapasiteettia 550 näytteeseen.

Tavoitetaan voidaan pyrkiä hyödyntäen järjestelmällisen kehittämistyön PDSA-syklejä (plan-do-act) eli kokeilujen kehää. Kokeilujen kehässä on neljä vaihetta, jotka ovat suunnittele, toteuta, tutki ja päätä (Kuva 4). (Torkkola, 2015, 39–40.)

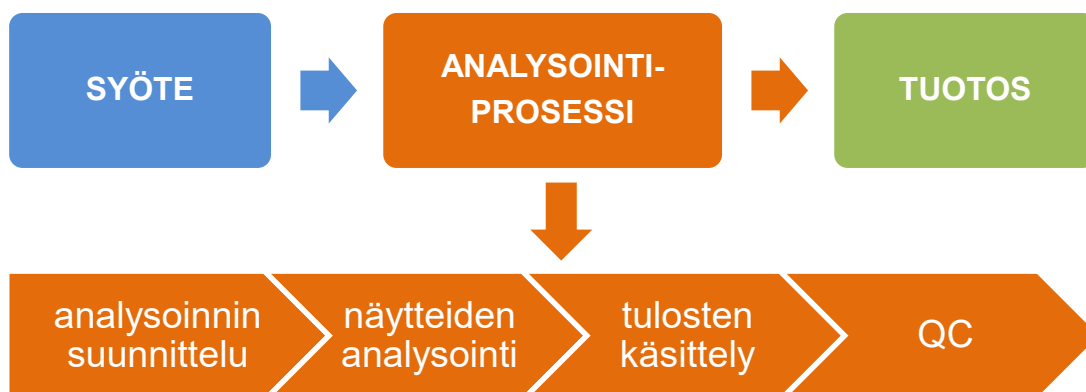


Kuva 4. Kokeilujen kehä eli PDSA-sykli (Torkkola, 2015, 40, muokattu).

Suunnitteluvaiheessa ideoidaan parannusideoita esim. näyteanalysoinnin kasvattamiseksi, ja päätetään, mitä parannusideaa lähdetään testaamaan ensimmäisenä ja tehdään suunnitelma sen testaamiseksi. Toteutusvaiheessa tehdään pienimuotoinen koe, jonka tarkoituksena on saada lisätietoa siitä, onko parannusidea potentiaalinen otettavaksi käyttöön. Kokeen jälkeen saatuja tuloksia analysoidaan niin kutsutussa tutkimusvaiheessa. Kokeen perusteella pohditaan mm. saatiinko muutoksella toivottuja tuloksia ja mitä uusia haasteita löytyi. Päätösvaiheessa pohditaan, otetaanko parannusidea laajempaan käyttöön eli jatketaanko parannusidean kanssa eteenpäin vai hylätäänkö parannusidea. Tehdyn päätöksen jälkeen sykli pyörii edelleen seuraavan parannusidean parissa. Vaikka tavoitetilan saavutetaan, prosessi jatkuu edelleen, sillä sykleillä pyritään jatkuvaan parantamiseen. Kehän pyörimisliikkeiden olisi oltava riittävän nopeita, jotta toiminta kehittyy. Pienet kokeet ovatkin edellytys kehän riittävän nopealle pyörimiselle. Jokaisella kierroksella opitaan jotain uutta. (Torkkola, 2015, 41–43)

## 4 Analysointiprosessin vaiheet GxP-laboratoriossa

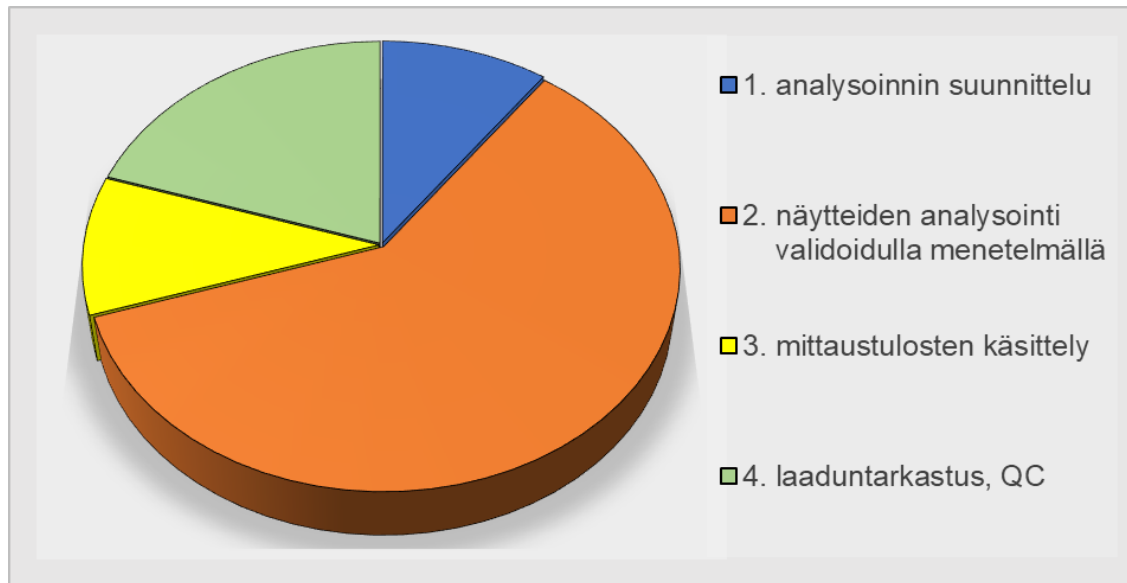
Prosessin syötetä muutetaan useita eri työvaiheita sisältävän analysointiprosessin avulla tuotokseksi (Kuva 5). Prosessin tuotosta ei voida saada aikaan ilman prosessin syötteitä. Analysointiprosessin syötteitä ovat mm. reagenssit, laitteet, henkilökunta, toimitilat, tutkimussuunnitelma ja menetelmäohje. Syötteiden tulee olla tarkoitukseen sopivia, mikä edellyttää, mm. riittäväillä tunnistetiedoilla merkittyjä reagensseja (esim. eränumero, viimeinen käyttöpäivämäärä), kalibroituja ja huollettuja laitteita (esim. pipetit, vaa'at, Wizard<sup>2</sup>-gammalaskija), koulutettua henkilökuntaa, hyväksyttyä tutkimussuunnitelmaa, voimassa olevaa menetelmäohjetta sekä toimivia laboratoriotiloja. Analysointiprosessin tuotos on esim. QC-tarkastettu näytetulos, joka on aikaansaatu noudattaen tutkimuksen suunnitelmaa ja menetelmäohjetta. (RQA 2018, 14.) Loppuraportti laaditaan asiakkaalle saatujen tulosten perusteella, mutta se on tässä yhteydessä rajattu prosessin kulun ulkopuolelle.



Kuva 5. Analysointiprosessin kulku.

Yksi keino tehostaa analysointiprosessia on vaihtelun eri muotojen poistaminen tai vähentäminen. Analysointiprosessissa vaihtelua aiheuttavat mm. immunogeenisyystutkimus (luku 4.1), käytettävä analyysimenetelmä, näytemäärät yhdistettynä aikatauluihin, näytelogiikka (luku 4.6.2), henkilöstö-

ja laiteresurssit sekä dokumentoinnin loogisuus ja selkeys. (Modig & Åhlström, 2016, 45)



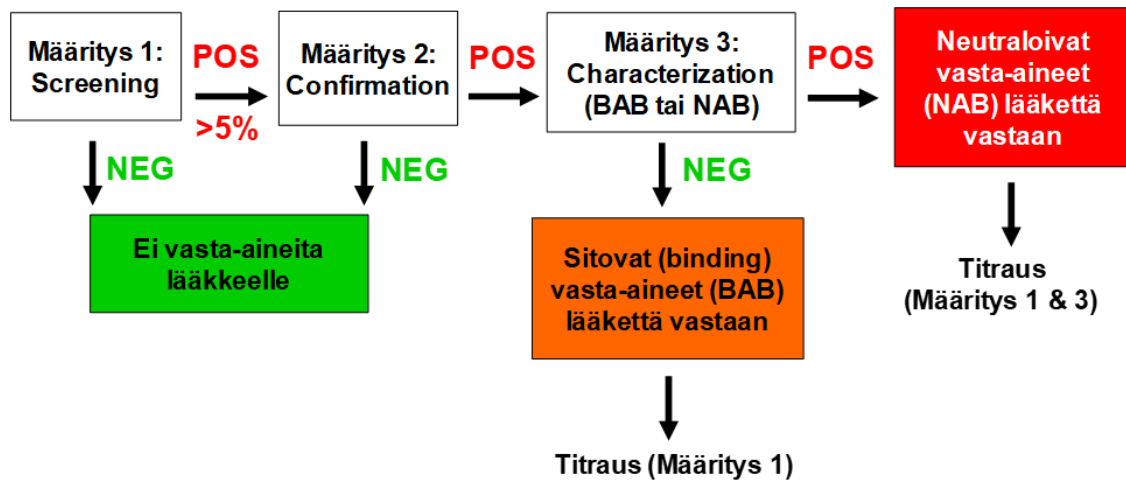
Kuva 6. Arvio analysointiprosessin työvaiheiden osuuksista lähtötilanteessa.

Kuva 6 esittää arvion eri työvaiheiden osuuksista analysointiprosessissa. Analysointiprosessissa eniten kapasiteettia vievä työvaihe on näytteiden analysointi validoidulla menetelmällä (luku 4.3), jonka kehittämistä voidaankin pitää onnistumisen avaimena prosessin tehostamiselle tavoitetta vastaavalle tasolle. Mittaustulosten käsittely (luku 4.4) ei ole työmäärällisesti kovin suuri osuus analysointiprosessista, mutta sillä on suora vaikutus laaduntarkistuksen työmäärään (luku 4.5). Lisäksi selkeämpi ja yksinkertaisempi dokumentaatio tehostaa laaduntarkistuksen suorittamista.

#### 4.1 Immunogeenisyystutkimus aiheuttaa vaihtelua

Tehostettava analysointiprosessi koskee tutkimusta, jossa määritetään näytteiden immunogeenisyyttä (Kuva 7). Immunogeenisyysmääritys on kvalitatiivinen eli laadullinen analyysi, jossa lopputuloksena ilmoitetaan, sisältääkö näyte vasta-aineita, mutta vasta-aineiden pitoisuutta ei määritetä. Immunogeenisyysmäärityksissä tutkitaan, onko biologista lääkettä vastaan

muodostunut vasta-aineita (anti-drug antibodies, ADA) tutkittavassa näytematriisissa. (SOP 400.1 2022 v. 15, 3.)



Kuva 7. Immunogeenisyysmääritys jaetaan eri vaiheisiin: (1) Seulontamääritykseen, jossa seulotaan vasta-aineita sisältävät näytteet. (2) Varmistumääritykseen, jossa varmistetaan positiiviset näytteet. (3) Neutraloivien vasta-aineiden määritykseen, jossa tutkitaan estävätkö muodostuneet vasta-aineet lääkeaineen biologisen toiminnan. (SOP 400.1 2022 v. 15, 3.)

Näytetulos perustuu menetelmän validoinnissa kullekin määrittelykselle (seulonta, varmistus, neutralointi) määritettyyn cut point -arvoon, jonka yläpuolella oleva tulos on positiivinen ja vastaavasti alapuolella oleva tulos on negatiivinen. Tiitterimäärityksellä voidaan arvioida positiivisten näytteiden vasta-ainemäärää sen perusteella, paljonko näytettä tulee laimentaa, jotta tulos on negatiivinen. (SOP 400.1 2022 v. 15, 9, 16.) Yksittäisen näytteen analysointimäärä vaihtelee sen mukaan, mitä vaiheita näyte käy läpi.

#### 4.2 Analysoinnin suunnittelu

Näyteanalysointi tulee suunnitella huolellisesti etukäteen. Suunnitteluvaiheessa laaditaan näytelistä analysointia varten. Näytelistalta tulee olla luettavissa näytteitä yksilöivät tunnistet. Analysointia varten näytteet poimitaan kylmälaitteista näytetunnisteiden perusteella. Suunnitteluvaiheessa laaditaan

myös pipetointikaaviot, joiden mukaan näytteet pipetoidaan niille osoitettuihin putkiin tai kuoppiin. Pipetointikaavioissa pyritään käyttämään mahdollisuuksien mukaan näytetunnistetta tai vähintään muuta selkeää koodausta, joka on yhdistettävissä näytelistään. Analysointivaiheessa näytelistä viedään mittalaitteelle, jotta mittaustulos voidaan yhdistää oikeaan näytteeseen. Suunnitteluvaiheessa lasketaan lisäksi analysointivaiheessa tarvittavien määritysliuoksien, reagenssien ja kontrollien kulutus sekä tarkistetaan niiden riittävyys.

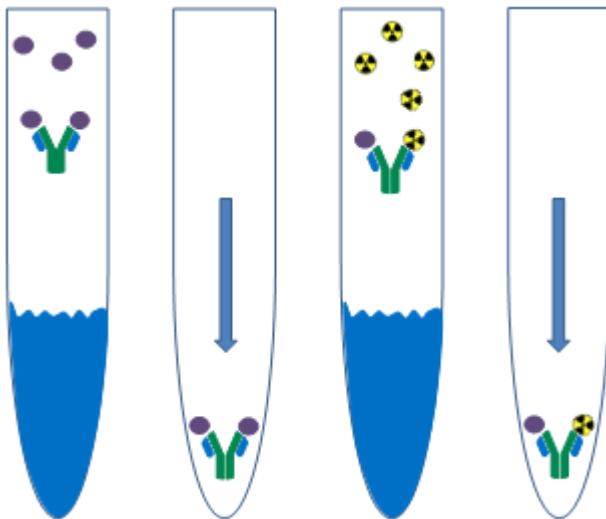
#### 4.3 Näytteiden analysointi validoidulla immunogeenisyysmenetelmällä

Immunogeenisyysmenetelmän tulee olla validoitu ennen näyteanalyysien aloittamista. Validoinnin tarkoituksena on osoittaa, että immunogeenisyysmenetelmän ominaisuudet soveltuvat sen aiottuun käyttöön eli että se on käyttötarkoitukseensa sopiva. (FDA Immunogenicity, 2019, 22; EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1, 14.) Immunogeenisyysmenetelmän validoinnissa huomioidaan Euroopan lääkeviraston ohjeet, jotka koskevat bioanalyttisen menetelmän validointia (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1, 14.).

Validoinnin päätavoitteena on osoittaa validoitavan immunogeenisyysmenetelmän luotettavuus (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, 4). Luotettavuuden osoittamiseksi validoinnissa testataan validointisuunnitelman mukaiset parametrit, jotka riippuvat käyttötarkoituksesta (esim. immunogeenisyysanalyysi), käytettävästä teknologiasta (esim. radioimmunomääritys) sekä käytettävästä mittalaitteesta (esim. Wizard<sup>2</sup>-gammalaskija) (FDA Immunogenicity, 2019, 23). Immunogeenisyysmenetelmän validoitavia perusparametrejä ovat tyypillisesti cut point, tarkkuus, herkkyys, lääketoleranssi, spesifisyys, selektiivisyys, toistettavuus, häiriöalttius ja kriittisten reagenssien säilyvyys (esim. positiiviset kontrollit) (FDA Immunogenicity, 2019, 22). Menetelmän validointitestit voidaan aloittaa vasta, kun validointisuunnitelma on hyväksytty ja menetelmällä on voimassa oleva vakioitu toimintaohje (ENV/MC/CHEM(98)17, 17, 25).

### 4.3.1 Radioimmunomääritys

Parannuksen kohteena olevan analysointiprosessin näytteiden immunogeenisyyttä tutkitaan radioimmunomäärityksellä (RIA), jossa näytteet saostetaan saostusliuokselle (Kuva 8). Ensimmäisessä saostusvaiheessa vasta-aineisiin sitoutumaton lääkeaine sekä ylimääräiset matriisikomponentit poistetaan näytteestä. Tämän jälkeen sakka liuotetaan leimaliuokseen, joka sisältää radioaktiivisella  $^{125}\text{I}$ -leimalla varustettua lääkeainetta. Seosta inkuboidaan määrittämissuhteen mukaisesti, jotta  $^{125}\text{I}$ -leimatulla lääkeaineella on mahdollisuus sitoutua näytteessä mahdollisesti oleviin lääkevasta-aineisiin. Toisessa sekä kolmannessa saostusvaiheessa sitoutumaton leima-aine pestään pois. Näytteen radioaktiivisuus mitataan Wizard<sup>2</sup>-gammalaskijalla. (SOP 466 2020 v. 4, 3.)



Kuva 8. Lääkeainetta vastaan muodostuneiden vasta-aineiden havaitseminen radioimmunomäärityksellä.

### 4.4 Tulosten käsittelyn lähtötaso

Prosessin lähtötasolla näytteiden mittaus tehtiin 1470 Wizard -gammalaskijalla. Alkuperäiset mittaustulokset eli laitteen näytteille mittaama vaste (cpm-arvo, counts per minute) saatiin MultiCalc-laskentaohjelman välityksellä. MultiCalc-

laskentaohjelman avulla laskettiin lisäksi näytteiden %CV (variaatiokerroin) ja %B (bound / total, % B/T).

Taulukko 1. MultiCalc-tulokset Excel-laskentaohjelmassa.

SEQ	CODE	CPM	%CV	%B	CV limit
AVG.	TOTAL	7394,0	0,8	100,0	
AVG.	NC	220,7	7,9	3,0	
AVG.	LPC	399,5	3,7	5,4	
AVG.	HPC	5754,5	1,1	77,8	
AVG.	Unknown 1	388,8	4,1	5,3	
AVG.	Unknown 2	290,5	25,6	3,9	CV > 20 %
AVG.	Unknown 3	2276,6	7,7	30,8	

Saatuja mittaustuloksia käsiteltiin edelleen Excel-laskentaohjelmalla (Taulukko 1). Mittaustulosten viemiseksi Excel-laskentaohjelmaan vaadittiin useita tiedonsiirtovaiheita. Excel-laskentaohjelmaan tuodut tulokset vietin edelleen tutkimuksessa käytettäviin Excel-laskentapohjiin. Tutkimusten laskentapohjilla pyrittiin välttämään laskuvirheitä ja saavuttamaan yhtenäinen raakatieto tutkimuksen sisällä eri mittauksien välillä. Tutkimuksen Excel-laskentapohjasta tulokset vietin edelleen näytetulostaulukoon, jossa niitä analysoitiin edelleen.

#### 4.5 Laaduntarkastus (QC)

Dokumentaatiolle tehdään aina laaduntarkastus (quality control, QC) mahdollisten virheiden havaitsemiseksi. Tutkimuksen näyteanalyysija koskeva laaduntarkastus tehdään tutkimussuunnitelmaa ja analyysimenetelmän vakioitua toimintaohjetta vastaan. Laaduntarkastus tehdään dokumentoidusti vähintään kahden eri henkilön toimesta. (SOP 110 2022 v. 4, 3).

Dokumentaatiosta tarkastetaan yleisesti muun muassa seuraavia asioita: Asiakirjan selite ja sivunumerointi, laskujen oikeellisuus, laite- ja reagenssitiedot, liuosten valmistus, kirjausten eheys ja poikkeamien kirjaus (SOP 110 2022 v. 4, 3–4). Lisäksi näyteanalyysien dokumentaatiosta tarkastetaan muun ohella, että näytteiden analysointi on tapahtunut näytelistan

ja pipetointikartan mukaisesti, näytteiden hyväksymiskriteerit on huomioitu ja että tulostaulukon laaduntarkastus on tehty alkuperäistä raakatietoa vastaan eli vertaamalla tulostaulukkoa suoraan laitteelta saatuihin tietoihin (SOP 110 2022 v. 4, 5–6).

Mikäli riittäviä resursseja ei ole varattuna laaduntarkastukseen, läpimenoaika saattaa kasvaa merkittävästi. Analysointiprosessi on keskeneräinen, kunnes laaduntarkastus on tehty. Pitkittynyt läpimenoaika voi aiheuttaa toissijaisia tarpeita eli lisätyötä, joka vaatii ylimääräisiä resursseja. (Modig & Åhlström, 2016, 48.) Laaduntarkastuksessa voidaan havaita muun ohella, etteivät analyysikriteerit täyty, mikä johtaa uudelleenanalysoinnin tarpeeseen. Uudelleenanalysointi sujuu parhaiten silloin, kun tutkimuksen näytteitä käsitellään edelleen laboratoriossa. Tällöin uusinta-analyysit on mahdollista yhdistää meneillään oleviin näytesarjoihin. Myöhemmässä vaiheessa tehtävät uusinta-analyysit johtavat tarpeeseen organisoida tarvittavat henkilöstöresurssit. Lisäksi työnsuoritukselta vaaditaan tällöin todennäköisesti enemmän, mikä aiheutuu esim. määritysliuoksien valmistamisesta vanhentuneiden tilalle ja laitehuoltojen saattamisesta ajan tasalle. Edellä mainitusta aiheutuu lisätöiden ketjureaktio, joka on seurausta pitkittyneestä läpimenoajasta, joka olisi voitu välttää saattamalla analysointiprosessi loppuun nopeammalla aikataululla. Laaduntarkastuksessa voidaan lisäksi havaita puutteellinen dokumentaatio. Työntekijälle puutteelliseksi osoittautuneen dokumentaation pariin palaaminen myöhemmässä vaiheessa on paitsi henkisesti raskasta myös työläämpää, mistä niin ikään aiheutuu lisätyötä. (Modig & Åhlström, 2016, 56).

#### 4.6 Näytemäärien vaikutus syötteisiin

Tässä luvussa alalukuineen esitetään, mihin seikkoihin laboratoriotiloissa ja -toiminnoissa tulee kiinnittää huomioita työ- ja näytemäärän kasvaessa. Ratkaisut toteutuksista jätetään tämän työn ulkopuolelle. Suuremmat työ- ja näytemäärät vaativat paneutumista laboratorion tilojen suunnitteluun (luku 4.6.1). Lisääntyvä näytemäärä luo myös painetta näytelogiikan suunnittelulle (luku 4.6.2). Näytemäärän kasvu tarkoittaa myös

näyteanalyysieihin tarvittavien liuostarpeiden kasvua. Näyteanalyysieihin tarvittavat liuokset valmistetaan organisaation laboratoriossa, minkä vuoksi tarvitaan valmiudet liuosten valmistukselle aiempaa suuremmissa mittakaavoissa. Suuremmat liuosmäärät vaativat enemmän kapasiteettia puhdasvesilaitteistolta sekä tiskihuollolta. Reagenssi- ja kulutustarvikkeet vaativat tilausprosessin, jossa huomioidaan minimivarastosaldo.

#### 4.6.1 Laboratoriotilojen suunnittelu

Analysointiprosessin kannalta toimivien laboratoriotilojen aikaansaamiseksi on tärkeää ottaa laboratoriohenkilöstö mukaan suunnitteluun, sillä laboratoriohenkilöstöllä on paras tieto ja ymmärrys prosessin työnkulun osalta. Suunnitelma laboratoriotilojen suhteen tulisi laatia siten, että toisiinsa liittyvät toiminnot olisivat mahdollisimman lähellä toisiaan. (Nevala ym. 2012, 21.) Toisiaan lähellä olevat toiminnot vähentävät tarpeetonta työntekijöiden liikkumista ja materiaalivirtojen kuljetuksia (Modig & Åhlström, 2016, 75). Analyysiprosessin materiaalivirtojen osalta olisi huomioitava muun ohella näytteiden ja näytetelineiden kuljetukset eri vaiheiden välillä. Laboratoriotilojen suunnittelun tavoitteena on, että tila on tarpeen vaatiessa muunneltavissa toisenlaisiin laboratorioprosesseihin (Nevala ym. 2012, 32). Laboratoriossa tulee lisäksi huomioida GxP-laatuvaatimukset tilojen suhteen (ENV/MC/CHEM(98)17, 21).

#### 4.6.2 Näytelogiikka

Yrityksen näytelogiikka pitää sisällään näytteiden vastaanoton, säilytyksen, hävityksen ja palautuksen (SOP 207 2022 v. 25, 3). Tutkimusnäytteiden saapuminen laboratorioon voi tapahtua useassa eri näytelähetyksessä ja eri toimittajilta. Tutkimuksen näytelogiikan osuus on sitä suurempi, mitä useammassa erässä ja mitä enemmän näytteitä saapuu laboratorioon. Näytteiden säilytyksestä pidetään näytekirjanpitoa erillisessä näytetietokannassa. Näytetietokannasta ilmenee muun muassa näytteiden

säilytyspaikkana toimiva kylmälaite, joka on identifioitu kylmälaitenumeraalla (SOP 207 2022 v. 25, 7).

Näytteet ovat erittäin arvokas osa tutkimusta. Tämän vuoksi asiakkaat sekä viranomaiset tulee vakuuttaa näytelogiikan sekä näytteiden käsittelyn osalta. Ilman toimivaa näytelogiikkaa näytteiden etsiminen kylmälaitteista näyteanalyysia varten olisi mahdotonta. Lisääntyvän näytemäärän vuoksi näytteiden vastaanotto- ja säilytystiloja tulee muuntaa tarpeeseen sopiviksi. Näytteiden vastaanottotiloissa tulee huomioida turvallisuusnäkökohdat, sillä näytteet saapuvat pakattuina kuivajäähän, josta vapautuu ilmaan hiilidioksidia. Lisäksi tarvitaan laskelma kylmälaitekapasiteettitarpeesta, jonka mukaan tulee hankkia lisää kylmälaitteita. Analysoidut näytteet tulisi siirtää kylmävarastoon säilytettäväksi. Kylmävarasto sijaitsee yrityksen toimitilojen ulkopuolella. Tarvitaan siis suunnitelma analysoitujen näytteiden säilytyksen osalta, jotta kylmälaitekapasiteetti ei lopu kesken.

## 5 Tiedon eheys ja tietojärjestelmät

Tiedot ovat määrällisiä tai laadullisia tosiasioita, lukuja ja tilastoja. GxP-laboratoriossa tietoa ovat alkuperäiset tallenteet, todennetut kopiot, raakatieto, metatieto ja kaikki myöhemmät muunnokset tiedoista, jotka luodaan tai tallennetaan esim. tietojärjestelmän elinkaaren tai tutkimuksen aikana. Tieto tulee tallentaa ja käsitellä sillä tarkkuudella, että työn kulku voidaan rekonstruoida jälkikäteen täydellisesti. Raakatieto on GxP-laboratorion alkuperäistä tietoa ja dokumentaatiota, joka on syntynyt tutkimuksen alkuperäisistä havainnoista ja toimista. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 11–12.) Metatiedot ovat tiedon informaatioita, joiden avulla olemassa oleva tieto voidaan tunnistaa ja kuvata. Metatietoa voi olla esim. mittaustuloksen yksikkö, dokumentin versionumero, laitetunniste, päivä- ja aikamerkintä suoritettulle toimenpiteelle ja yksilöivä käyttäjätunnus. Metatiedot ovat olennainen osa tietoja, joiden puuttuminen vähentää kykyä tulkita tietoa. Metatiedot ovat siten kontekstuaalisia tietoja, joita tarvitaan tietojen ymmärtämiseen. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 12; FDA Data Integrity, 2018, 4.)

Tietojen eheydellä tarkoitetaan, että tiedon tulee olla koko elinkaaren ajan täydellistä, johdonmukaista, tarkkaa ja luotettavaa. Tiedon eheys koskee kaiken tyyppistä tietoa, jota kerätään ja tallennetaan GxP-laboratoriossa. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 10–11)

### 5.1 Tiedon eheyden koskevat vaatimukset

Tiedon eheyttä koskevat vaatimukset ovat tiivistetty lyhenteeseen ALCOA, jossa jokaisella kirjaimella on oma merkityksensä. (A, attributable) Tieto tulee olla syyksiluettavissa, eli tieto tulee olla jäljitettävissä tekijään (henkilö tai tietojärjestelmä), joka tai mikä on luonut tai muokannut tietoa. Asiayhteydestä tulee selvittää tekijän lisäksi ajankohta. (L, legible) Tietojen tulee olla luettavissa yksiselitteisesti, jotta ne olisivat ymmärrettäviä ja hyödyllisiä. (C, contemporaneous) Kirjaukset tulee tehdä toiminnan, tapahtuman, päätöksen tai

havainnon kanssa samanaikaisesti. Dokumentaatiosta tulisi ilmetä, mitä tehtiin tai mitä päätettiin ja perustella mikä vaikutti päätökseen. (O, original)

Alkuperäinen tieto (paperinen tai sähköinen). Kyseessä voi olla myös oikeaksi todennettu kopio, joka sisältää alkuperäisen tiedon kokonaisuudessaan. (A, accurate) Tiedon tulee olla tarkkaa eli tiedon on oltava todellista ja vastata tehtyä toimintaa tai havaintoa. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 10–11, 18–19; MHRA Data Integrity, 2018, 8; PI 041-1, 15–16)

Tiedon eheyden takaamiseksi tulee myös varmistaa ALCOA+ periaatteiden noudattaminen, mistä seuraa lisäksi seuraavat vaatimukset. (Complete)

Täydellisyys eli tietojen tulee sisältää kaikki rekonstruktioon tarvittavat tiedot.

Elektronisten tietojen tulee sisältää tarvittavat metatiedot. (Consistent)

Johdonmukaisuus eli tiedot tulee luoda, käsitellä ja tallentaa loogisesti huomioiden dokumentoinnille laaditut ohjeistukset ja käytännöt. (Enduring)

Pysyvyys eli tieto säilytetään vahingoittumattomana koko sen elinkaaren ajan.

(Available) Käytävissä olevaa eli tieto on helposti saatavilla tarkastelua tai tarkastuksia varten koko sen elinkaaren ajan. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 10–11, 18–19; MHRA Data Integrity, 2018, 8; PI 041-1, 17)

## 5.2 Tietojen hallinta

Tietojen hallinnan suunnitelmallisella toiminnalla varmistetaan, että tiedon eheyttä koskevat vaatimukset täyttyvät koko niiden elinkaaren ajan. Elinkaarella tarkoitetaan tietojen tallentamista (esim. kirjaaminen), käsittelyä (esim. tiedon siirtoa ja näytetuloksien laskemista), käyttöä (esim. tietoon perustuvat päätökset), säilytystä (esim. varmuuskopiot), arkistointia (esim. paperilla oleva tieto) ja niiden tuhoamista säilytysajan päättymisen jälkeen. Tiedon hallinnalta edellytetään prosesseja/järjestelmiä sekä muutoshallintaa tiedon eheysvaatimusten noudattamiseksi. Tietojen hallinnalla pyritään siihen, että tiedot ovat helposti saatavissa ja ymmärrettävissä eli sähköisten tietojen tulee olla luettavassa muodossa. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 14–17.) Tietojen eheyttä tulee valvoa asianmukaisesti tietokoneistettujen järjestelmien (esim. Wizard<sup>2</sup>-mittalaite) ja paperipohjaisten manuaalijärjestelmien (esim. tutkimuksen

raakatieto) osalta, mutta valvontakeinot voivat poiketa toisistaan (ENV/CBC/MONO(2021)26, 18).

Tietojen hallinnassa tulee käyttää riskiperusteista lähestymistapaa, jossa tunnistetaan tietojen eheyteen liittyvät mahdolliset riskit. Tunnistamisen jälkeen tietojen eheyteen liittyvät riskit pyritään minimoimaan riskienhallinnan toimenpiteillä, jolloin jäljelle jäävät jäännösriskit. Riskien minimoiminen tulee priorisoida dokumentoidusti huomioiden riskien vaikutukset tutkimustiedoille. Tietojen eheyden varmistamiseksi tehtävä työ ja resurssit tulisi suhteuttaa riskien vaikutukseen. Riskienhallinnan avulla toteutettuja toimia ja mahdollisia muutoksia prosesseissa tulisi arvioida säännöllisesti. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 17–18.)

Riskinarvioinnissa olisi otettava huomioon kaikki tekijät, jotka voivat vaikuttaa tietojen eheyteen. Huomioitavia tekijöitä ovat mm. toiminnot, prosessit, rajapinnat muihin järjestelmiin, vaatimukset, ihmisen toiminta, koulutus ja laatu järjestelmät. GxP-laboratoriossa tietoihin kohdistuvat riskit voidaan arvioida sen perusteella, miten tieto on muutettavissa. Voidaanko tiedot poistaa tahattomasti tai tahallisesti? Voidaanko tietoja muokata tai poistaa ilman lupaa? Miten tietoon kohdistuvat muutokset ovat havaittavissa? Mikä on muutoksen vaikutus tietoon tutkimuksen kannalta? (ENV/CBC/MONO(2021)26, 17–18.)

Työympäristöstä pitäisi pyrkiä luomaan mahdollisimman avoin. Sillä työympäristöllä pystytään vaikuttamaan siihen, että tietojen käsittely tapahtuu mahdollisimman läpinäkyvästi. Työympäristön tulisi myös kannustaa aktiivisesti raportoimaan virheistä, puutteista ja poikkeavista tuloksista. Lisäksi henkilöstön tulisi ymmärtää tiedon eheyden merkitys ja sen vaikutukset tutkimusten laatuun. Henkilöstö tulisikin kouluttaa tietojen eheyden vaatimusten osalta korostaen sen tärkeyttä toimintaa säätelevässä ympäristössä. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 17.)

Automatisoidulla tai validoidulla järjestelmän käytöllä voidaan vähentää tietojen eheyteen kohdistuvaa riskiä, mutta se ei poista sitä kokonaan. Automatisoituun toimintoon tai systeemiin validoituun tilaan ei saa luottaa liikaa, mikäli ihminen

pystyy vaikuttamaan siihen, miten tai mitä tietoja tallennetaan tai raportoidaan. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 17–18.)

### 5.3 Tietojärjestelmän validointi

Tietojärjestelmä on tietokoneohjattu laite, joka tuottaa tai käsittelee raakatietao esim. Wizard<sup>2</sup>-mittalaite (SOP 1001 2022 v. 20, 3). Tietojärjestelmä koostuu laitteistosta, ohjelmistoista sekä sen rajapinnoista käyttöympäristöönsä.

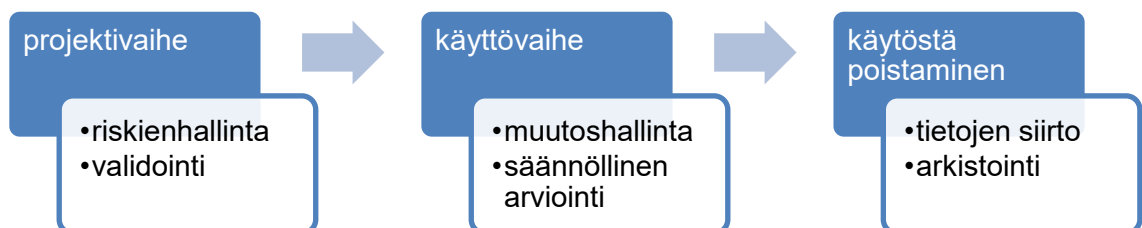
Laitteisto koostuu fyysistä osista, joita ovat tietokone ja sen oheiskomponentit kuten Wizard<sup>2</sup>-mittalaite. Ohjelmiston tai ohjelmistojen tehtävänä on ohjata tietojärjestelmän toimintaa (esim. Wizard<sup>2</sup>-mittalaitteen käyttöliittymä).

(ENV/JM/MONO(2016)13, 9, 30.)

Tietojärjestelmän validoinnin tarkoituksena on osoittaa, että tietojärjestelmä soveltuu käyttötarkoitukseensa koko sen elinkaaren ajan (Kuva 9).

Validointiprosessilla on osoitettava, että järjestelmä täyttää sille ennalta määritetyt spesifikaatiot ja että se toimii luotettavasti sekä

tarkoituksenmukaisesti. Validointi tehdään validointisuunnitelman mukaisesti ennen tietojärjestelmän käyttöä GxP-ympäristössä. (ENV/JM/MONO(2016)13, 9–10, 16).



Kuva 9. Tietojärjestelmän elinkaari.

Validoinnin laajuus riippuu järjestelmän ominaisuuksista ja käyttötarkoituksesta tai validoidun tietojärjestelmän muutostarpeesta (ENV/JM/MONO(2016)13, 15; SOP 1001 2022 v. 20, 6). Validointidokumentaatioissa kuvataan tyypillisesti

mm. tietojärjestelmä, käyttötarkoitus, tärkeimmät toiminnot, tiedonkulkuprosessi, konfigurointi muihin järjestelmiin sekä validointiryhmän kokoonpano, roolit ja vastualueet. (ENV/JM/MONO(2016)13, 15–16) Validointiprosessin vaiheita ovat mm. käyttäjävaatimusten laadinta (URS), riskiarviointi, asennuskvalifiointi (IQ), toiminnallinen kvalifiointi (OQ), koulutus, laiteohjeen laatiminen, validointisuunnitelman laadinta, käyttäjättestaus (UAT), validointiraportin laadinta, järjestelmän hyväksyntä ja käyttöönotto. Tietojärjestelmien käyttövaiheeseen kuuluu muutoshallinta ja säännöllinen arviointi. (ENV/JM/MONO(2016)13, 9, 15–16.)

Tietojärjestelmän FDA 21 CFR Part 11 -mukaisuus arvioidaan validointisuunnitelmassa. Arvioinnissa otetaan kantaa mm. siihen, onko kerättävä raakatieto elektronisessa muodossa, onko elektroninen allekirjoitus käytössä ja onko järjestelmässä käytössä laiteloki (audit trail)? (FDA 21 CFR Part 11, 5–6; SOP 1001 2022 v. 20, 6.)

Johdon tehtävänä on vahvistaa menettelyt, joilla varmistetaan tietojärjestelmien soveltuvuus käyttötarkoitukseensa, validointi ja ylläpito tiedon eheydestä huolehtien. Johdon tehtävänä on myös varmistua, että käyttöönotetut tietojärjestelmät vastaavat viranomaisvaatimuksia. (ENV/CBC/MONO(2021)26, 16.)

### 5.3.1 Käyttäjävaatimukset ja riskienhallinta

Hankinnan kohteena olevalle tietojärjestelmälle laaditaan käyttäjävaatimukset (User Requirements Specification, URS), jotka voidaan lähettää käyttäjävaatimuskyselynä tietojärjestelmän toimittajalle. Käyttäjävaatimuskysely auttaa arvioimaan soveltuuko järjestelmä suunniteltuun käyttötarkoitukseensa ja täyttääkö se lääketeollisuuden asettamat vaatimukset. Käyttäjävaatimukset toimivat riskiarviointidokumentin pohjana. Riskiarviointidokumentissa arvioidaan validoinnissa testattavat käyttäjävaatimukset. (ENV/JM/MONO(2016)13, 17; SOP 1001 2022 v. 20, 7.)

Käyttjävaatimuksissa huomioidaan tarpeen mukaisesti mm. seuraavia asioita:

- Tiedon siirtämiseen liittyvä turvallisuus ja tiedon eheys. Kaikki tiedon siirtoa koskevat vaiheet ovat potentiaalisia aiheuttamaan virheitä, jotka voivat johtaa tietojen katoamiseen tai vioittumiseen. Tiedon siirtämistä tapahtuu tietokoneiden ja ohjelmistojen välillä esim. mittalaitteelta tulosten analysointiohjelmaan tai analysointiohjelmasta Excel-laskentaohjelmaan. (ENV/JM/MONO(2016)13, 9–10, 19.)
- Raakatieto tulisi olla identifioitavissa tarvittavilla tunnisteilla (esim. tutkimusnumero). (ENV/JM/MONO(2016)13, 9–10, 20).
- Laiteloki (audit trail), johon tulisi tallentua kaikki laitteella tehdyt toimenpiteet. Laitelokista tulisi ilmetä tehty toimenpide, päivämäärä, aika ja tekijä. Laitelokin asetusten muuttaminen tulisi olla sallittua ainoastaan rajatuilla käyttäjillä. (ENV/JM/MONO(2016)13, 9–10, 21.)
- Turvallisuusmenettelyt laitteiden, ohjelmistojen ja tietojen suojaamiseksi tahattomilta ja luvattomilta muutoksilta. (ENV/JM/MONO(2016)13, 9–10, 23).
- Luvaton pääsy tietojärjestelmään tulisi voida estää (ENV/JM/MONO(2016)13, 9–10, 23).
- Tietojärjestelmän käyttöä rajoittavat käyttäjäoikeudet ja/tai käyttäjätasot esim. järjestelmänvalvoja (system administrator) ja järjestelmän käyttäjä (system user) (ENV/JM/MONO(2016)13, 9–10, 24).

Riskienhallinnassa tulee huomioida tiedon eheys ja tutkimustulosten laatu koko tietojärjestelmän elinkaaren ajan. Riskienhallinta koostuu riskien arvioinnista, tunnistamisesta, vähentämisestä ja riskien kontrolloimisesta. (ENV/JM/MONO(2016)13, 11.)

### 5.3.2 Muutoshallinta ja säännöllinen arviointi

Validointidokumentaatio on pidettävä ajan tasalla siten, että se kuvaa kulloistakin tietojärjestelmän tilaa (ENV/JM/MONO(2016)13, 22; SOP 1001 2022 v. 20, 10). Kaikki muutokset tietojärjestelmään tulee tehdä hallitusti ja

dokumentoidusti. Muutoshallinta kattaa koko tietojärjestelmän elinkaaren, joka pitää sisällään tietojärjestelmän validointivaiheen, käyttövaiheen ja käytöstä poistamisen. (ENV/JM/MONO(2016)13, 15.) Muutoshallintamenettelyillä on varmistettava tietojen eheys (ENV/JM/MONO(2016)13, 22).

Tietojärjestelmän komponentteihin (esim. analyysiohjelmiston päivitys) tehtävän muutoksen yhteydessä tulee arvioida validointitarve. Arviointi laaditaan ennen muutoksen toteutumista, jotta muutosprosessi on hallittu. Mahdollisen uudelleen validoinnin tarkoituksena on testata laitteen toiminta tehdyn muutoksen jälkeen. Muutoksen vaativa validointi, muuttaa tietojärjestelmän validoinnin tilan siten, että laitetta ei ole sallittua käyttää GxP-töissä ennen validoinnin suorittamista, hyväksyntää ja sen vapautusta käyttöön. (ENV/JM/MONO(2016)13, 22; SOP 1001 2022 v. 20, 10)

Tietojärjestelmän säännöllisen arvioinnin (periodic preview) tarkoituksena on varmistaa tietojärjestelmän toiminta käyttötarkoituksensa mukaisesti ja siten kuin validoinnissa on osoitettu. Säännöllinen arviointi suoritetaan riskiarvioinnin perusteella ja yrityksen ohjeita noudattaen. (ENV/JM/MONO(2016)13, 22-23; SOP 1001 2022 v. 20, 11.)

### 5.3.3 Tietojärjestelmien tiedon eheys

Tietojen eheyden ylläpitäminen on GxP-periaatteiden ensisijainen tavoite, jonka vuoksi henkilökunta on perehdytettävä tietojärjestelmien tietoturvallisuuteen liittyviin käytäntöihin (ENV/JM/MONO(2016)13, 23). Toteutustapa on organisaatiokohtainen, mutta se tulee osoittaa dokumentoidusti tehdyksi. Organisaatiossamme tämä toteutetaan siten, että käyttäjä hakee käyttöoikeuksia tietojärjestelmään käyttöoikeushakemuksella. Käyttöoikeudet myöntää tietojärjestelmän omistaja. Käyttöoikeuksia ei voida myöntää, ellei käyttäjä ole saanut riittävää koulutusta kyseiseen tietojärjestelmään, johon on käyttöoikeuksia hakemassa. (SOP 1000 2022 v. 27, 10.)

Tietojärjestelmän käytön tulee olla jäljitettävissä henkilöön, joka on tietojärjestelmää käyttänyt. Käyttäjällä ei saa olla tietojärjestelmään sellaisia

käyttöoikeuksia, jotka vaikuttaisivat tietojen eheyttä koskeviin vaatimuksiin. Esimerkiksi käyttäjällä, jolla on intressi tutkimusaineistoon, ei saa olla sellaisia oikeuksia, jotka mahdollistavat laitelokin kytkemisen pois päältä väliaikaisesti. (ENV/JM/MONO(2016)13, 24.) Käyttäjien pääsyä tietojärjestelmiin valvotaan pääsääntöisesti henkilökohtaisilla käyttöoikeuksilla, joita rajoitetaan pääsääntöisesti eri käyttäjätasoilla. Käyttäjätasoilla voidaan rajoittaa käyttäjiä tekemästä muutoksia mittausohjelmiin (esim. mittausaikaan) ja järjestelmäasetuksiin (esim. Wizard<sup>2</sup>-mittalaitteen aktiivisiin detektoreihin). (SOP 1010 2022 v. 7, 5.)

## 6 Analyysimenetelmän lähtötaso ja tehostaminen

Näytteiden analysoimiseksi oli olemassa validoitu analyysimenetelmä (SOP 466 2020 v. 4), jossa ihanteellinen työskentelytahti oli 50 näytettä päivässä. Analysointikapasiteetti oli kuitenkin tarpeen nostaa 550 näytteeseen päivässä. Tämän vuoksi selvitettiin vastauksia kysymyksiin, onko analysointikapasiteettia mahdollista kasvattaa 550 näytteen päivätahtiin, ja millä keinoin se olisi mahdollista. Analyysimenetelmän kehittämiseksi tehtiin lukuisia testejä ennen lopullisten ratkaisujen löytymistä. Tässä työssä kuvataan analyysimenetelmän tehostamisen kannalta merkittävimmät muutokset.

### 6.1 Lähtökohdat

Työn lähtökohtana on alla kuvattu validoitu analyysimenetelmä (SOP 466 2020 v. 4, 13–14; Validation report 2018047, 18).

Lähtökohtana olevan analyysimenetelmän työohje:

#### **Päivä 1**

1. Lisää kontrollia tai näytettä; 25 µL / koeputki.
2. Lisää määrityspuskuria nro 1; 200 µL / koeputki.
3. Lisää määrityspuskuria nro 2: 100 µL / koeputki.
4. Lisää saostusliuosta; 1 mL / koeputki.
5. Sekoita multitube-sekoittajalla 10–20 s, nopeudella X.
6. Sentrifugoi X g, 20 min, X °C
7. Dekantoi supernatantti ja valuta putket.
8. Lisää radioaktiivista leimaliuosta; 100 µL / koeputki.
9. Sekoita multitube-sekoittajalla 20 s, nopeudella X.
10. Inkuboi 18–24 h, X °C

## Päivä 2

11. Lisää määrittäjäpuskuria nro 2; 100 µL / koeputki.
12. Lisää saostusliuosta; 1 mL / koeputki.
13. Sekoita multitube-sekoittajalla 20 s, nopeudella X.
14. Sentrifugoi X g, 20 min, X °C
15. Dekantoi supernatantti ja valuta putket.
16. Lisää saostusliuosta; 1 mL / koeputki.
17. Sentrifugoi X g, 20 min, X °C
18. Dekantoi supernatantti ja valuta putket.
19. Mittaa näyteputket 1470 Wizard gammalaskijalla. Mittausaika 300 s.

Analyysimenetelmän osalta tehtiin itsearviointi. Itsearvioinnin tarkoituksena oli hahmottaa analyysimenetelmän lähtökohdat parannusideoiden löytämiseksi. (Lecklin 2006, 148; Tuominen 2021, 24). Itsearvioinnissa määritettiin ne analyysimenetelmän osa-alueet, joiden katsottiin estävän tai hankaloittavan analyysikapasiteetin nostamista. Arvioinnissa nostettiin esiin laitekapasiteetti, koeputkiformaatti, näytepipetointi, kaksipäiväinen menetelmä ja työtapana.

### 6.1.1 Laitekapasiteetti

Määrittäksessä on kolme sentrifugointivaihetta, joista jokainen on kestoaltaan 20 minuutin pituinen (luku 6.1). Käytössä olevaan sentrifugiin (Heraeus Varifuge 3R Cryofuge) mahtuu samanaikaisesti 40 näytettä/kontrollia, kun näytteet/kontrollit analysoidaan duplikaattina. Sentrifugikapasiteetti on riittämätön, sillä pelkästään yhden sentrifugointivaiheen kesto 550 näytteelle on 280 minuuttia ja vastaavasti kolmelle sentrifugointivaiheelle 14 tuntia. Lähtötilanteessa jäähdyttävä sentrifugi rajoittaa merkittävästi analysointiprosessin kapasiteettia. Sentrifugiin osalta kapasiteettia on nostettava.

Näytteet mitataan analyysimenetelmän viimeisessä vaiheessa 1470 Wizard -gammalaskijalla (luku 6.1). Laboratoriossa on kaksi 1470 Wizard -

gammalaskijaa, joissa on viisi detektoria, eli laite pystyy mittaamaan samanaikaisesti viisi näytettä. Näytteet analysoidaan duplikaattina, jolloin mittalaittekapasiteetin tulisi olla vähintään 1100 näyteputkea päivittäin. Yhdelle mittalaitteelle voidaan ladata 55 näytetelineettä ja näytetelineeseen mahtuu 10 näytettä. Mikäli molemmat 1470 Wizard -gammalaskijat mittaavat päivittäin 550 näyteputkea, päästään päivittäiseen analysointikapasiteettiin.

Analyysimenetelmän mittausaika on 300 sekuntia, mikä tarkoittaa 550 min mittausaikaa laitetta kohden. Nykyisten mittalaitteiden käyttö kuvatulla kapasiteetilla on mahdotonta, sillä elinkaarensa loppupuolella olevat mittalaitteet jumiutuvat helposti, mikäli liukuhihnat syötetään täyteen näytetelineitä. Käytännössä mittalaitteita ei voi jättää mittamaan 550 näyteputkea ilman valvontaa. Mittalaitteiden uusiminen on edellytys näytekapasiteetin nostamiseksi.

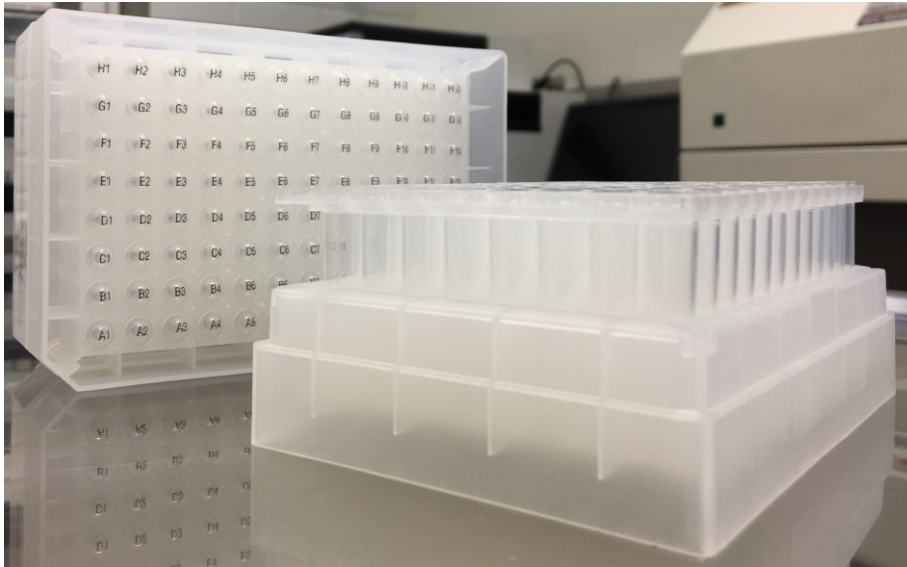
### 6.1.2 Koeputkiformaatti

Määritys tehdään koeputkissa (Kuva 10). Koeputket tulee merkitä selkeästi käsin kirjaamalla sekaantumisvaaran välttämiseksi. Merkintävaihe on työläs, sillä se tehdään kirjaamalla näytetunniste tai muu yksilöivä tunniste käsin koeputkeen näytelistan mukaisesti. Menetelmän eri vaiheissa koeputkia siirretään useita kertoja putkitelineistä sentrifugin adaptereihin ja dekantointitelineisiin (luku 6.1). Siirtäminen telineestä toiseen on käsityötä, jota ei koeputkiformaatissa voida välttää. Suuria näytemääriä käsiteltäessä on myös vaarana, että koeputket joutuvat jossain vaiheessa määritystä väärään järjestykseen. Tämän vuoksi näyteputkien tunniste tulee tarkastaa näytelistaa vastaan, kun näyteputki siirretään mittalaitteen näytetelineeseen.



Kuva 10. Lähtötilanteen analyysimenetelmä tehdään koeputkissa.

Analysointimenetelmän tehostamisen yhtenä ratkaisuna nähtiin menetelmän siirtäminen koeputkiformaatista kuoppalevyformaattiin (Kuva 11). Näytteiden analysoiminen 96-levyformaattissa on yleisesti ottaen huomattavasti tehokkaampaa kuin koeputkiformaatissa. 96-kuoppalevy on kiinteä yksikkö, joka sisältää 96-kuoppaa, joiden tilavuus vaihtelee n. 0.2–2 ml välillä käytettävän kuoppalevytyypin mukaan. Näytteet pipetoidaan 96-kuoppalevylle sille laaditun pipetointikartan mukaisesti. Aikaa säästyy merkittävästi, kun näytetunnisteita ei tarvitse kirjata eikä putkia siirrellä paikasta toiseen. Lisäksi pipetoiminen voidaan suorittaa 96-kuoppalevylle esim. haravapipetillä, joka nopeuttaa määrityksen etenemistä.



Kuva 11. 96-kuoppalevy, jonka kuopat ovat tilavuudeltaan 1,2 ml.

### 6.1.3 Näytteiden pipetoiminen

Analysointiprosessin vaativin vaihe on näytepipetointi, joka tehdään käsin pipetoimalla. Näytepipetointi vaatii keskittymistä ja tarkkaa työskentelyä. Näytteet määritetään aina duplikaattina eli näyte pipetoidaan kahteen koeputkeen (luku 6.1). Analysoijan tulee pipetoida näyte näytelistan mukaisesti täsmällisesti oikeaan koeputkeen, mikä on haastavaa, kun työpöydällä on useita telineitä, jotka ovat täynnä koeputkia. Näytepipetointiin kuluva aika on mahdotonta kontrolloida, sillä se vaihtelee sekä analysoijien että saman analysoijan välillä. Työskentelyyn saattaa tulla näytepipetoinnin aikana odottamattomia viivästyksiä kuten esimerkiksi pipetointivirhe. Pipetointivirhe on havainto, joka tulee dokumentoida tutkimuksen raakatietoon oikea-aikaisesti eli havainnon yhteydessä (SOP 101 2022 v. 30, 13; SOP 401 v. 15, 10). Näytepipetoinnin keskeytyessä virheitä saattaa syntyä herkästi, sillä tällöin analysoijan keskittyminen on herpaantunut. Analyysimenetelmän tehostamiseksi on tarpeen selvittää pipetointirobotiikan käytön mahdollisuudet näytepipetoinnissa.

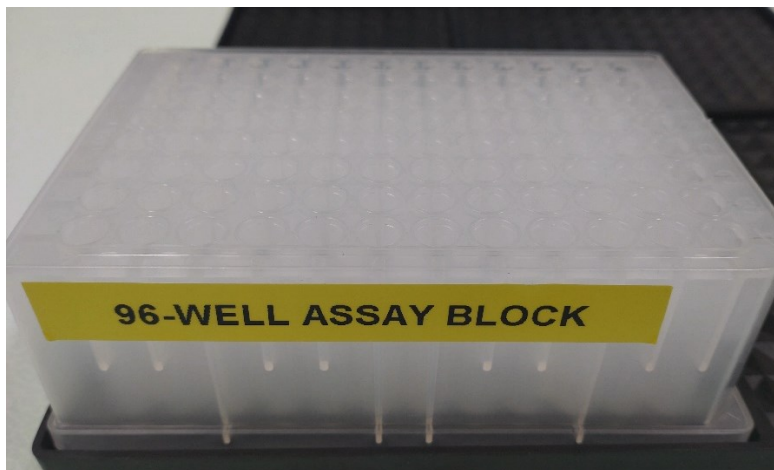
#### 6.1.4 Työtapa ja kaksipäiväinen analyysimenetelmä

Kaksipäiväisessä analyysimenetelmässä tulee huomioida työpäivien lukumäärä viikkotasolla, sillä näytteiden analysointiin tarvitaan kaksi peräkkäistä arkipäivää (luku 6.1). Käytännössä normaalina viisipäiväisenä työviikkona määrittäminen voidaan aloittaa neljänä arkipäivänä, joka on kapasiteettia rajoittava tekijä. Lisäksi omat haasteensa tuo arkipyhäpäivät sekä henkilökunnan mahdollinen yllättävä poissaolo kesken meneillään olevan määrittäksen. Ajatuksena on tutkia yksipäiväisen määrittäksen mahdollisuutta sekä leimainkubaatioajan pidentämistä. Leimainkubaatioajan pidentäminen viikonlopun yli mahdollistaisi näyteanalysoinnin aloittamisen myös viikon viimeisenä arkipäivänä eikä arkijuhlapäivät myöskään häiritsisi näyteanalyseja.

Analysointiprosessi etenee lähtötilanteessa siten, että jokainen analysoija määrittää näytesarjan alusta loppuun itsenäisesti. Analysointiprosessin parantamiseksi pidettiin tärkeänä tutkia tiimityönvaikutus analysointiprosessiin. Tavoitteena on muun ohella jakaa näyteanalysoinnin työvaiheet siten, että näytesarjan analysointiin osallistuu useampi analysoija.

#### 6.2 Prosessin muutos – koeputkiformaatista levyformaattiin

Analyysimenetelmän tehostamiseksi selvitettiin ensimmäisenä mahdollisuus 96-kuoppalevyjen käyttöön koeputkien sijaan. Analyysimenetelmää testattiin 96-syväkuoppalevyllä (Costar, 96-well Assay Block), jossa kuoppien tilavuus oli 1 ml (Kuva 12).



Kuva 12. Menetelmän testaaminen 96-syväkuoppalevyllä (1 ml/kuoppa).

Testit tehtiin menetelmäohjeen (luku 6.1) mukaisesti siten, että määrittämisen liuostilavuuksia laskettiin suhteutettuna kuoppien tilavuuteen. Käytännössä liuostilavuudet laskettiin puoleen, mutta näytetilavuus pidettiin kuitenkin edelleen samana. Toisin kuin lähtökohdan analyysimenetelmässä, näytesakka liuotettiin viimeisen PEG-saostuksen jälkeen mQ-veteen, jonka jälkeen näyte siirrettiin mittausputkeen. Liuotusvaihe lisättiin, sillä mittalaite mittaa näytteet ainoastaan näyteputkista. Mittauksen kannalta näytteen olomuodolla ei ole merkitystä, koska gammalaskija mittaa radioaktiivista gammasäteilyä ( $^{125}\text{I}$ ) näytteen olomuodosta riippumatta. Testeissä näytteinä käytettiin negatiivista kontrollia (NC) sekä positiivisia low- ja high-kontrolleja (LPC, HPC), joita verrattiin validoidun analyysimenetelmän vastaaviin näytteisiin.

### 6.2.1 Testitulokset – koeputkiformaatti vs. levyformaatti

Menetelmässä mitataan sitoutumista eli radioaktiivisella leimalla varustetun lääkeaineen sitoutumista näytteen vasta-aineisiin, mitä verrataan radioaktiiviseen totaaliin (bound / total, %B/T). Radioaktiivinen totaali (T) on näytesarjassa käytetty leimaliuos, joka mitataan näytteenä näytesarjan alussa. Mitä korkeampi %B/T arvo on, sitä enemmän näytteessä on vasta-aineita lääkeainetta vastaan. Menetelmässä lasketaan S/N-suhde (signal/noise), joka kertoo näytteen %B/T-arvon suhteen taustaan ja on vertailukelpoinen luku eri

näytesarjojen välillä. Saatua S/N-arvoa verrataan menetelmän validoinnissa määritettyyn cut point -arvoon, joka kertoo näytteen tuloksen (POS/NEG).

Positiivinen tulos on  $\geq$  cut point -arvo ja negatiivinen  $<$  cut point -arvo. (SOP 466 2020 v. 4, 3; SOP 400.1 2022 v. 15, 10–11.)

Taulukko 2. Levyformaattista saatujen alustavien tuloksien vertaaminen koeputkiformaattiin.

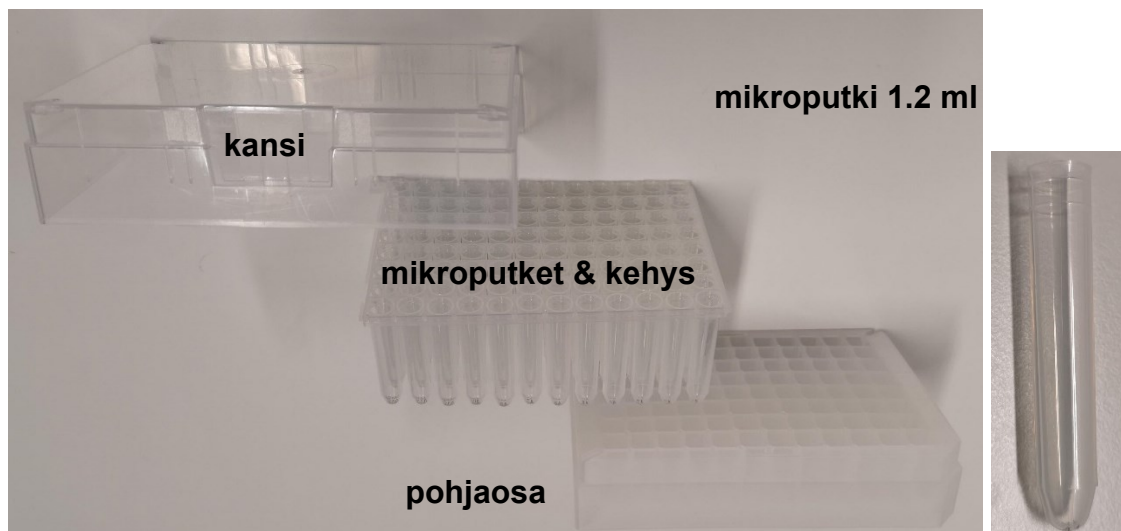
	koeputkiformaatti			levyformaatti		
	%B/T			%B/T		
	NC	LPC	HPC	NC	LPC	HPC
keskiarvo	4,1	5,8	75,5	3,0	4,9	65,1
minimi	3,5	5,8	68,8	2,5	4,2	59,5
maksimi	4,8	7,4	78,4	3,5	5,9	70,9
	S/N			S/N		
keskiarvo		1,53	18,3		1,64	21,8
minimi		1,37	15,8		1,68	23,8
maksimi		1,70	19,6		1,69	20,3

Taulukko 2 esittää levyformaattissa saatuja testituloksia, joita verrattiin menetelmän validoinnissa saatuihin tuloksiin (Validation report 2018047, 47–50), jotka tehtiin koeputkiformaatissa. Alustavat tulokset osoittivat, että menetelmä on siirrettävissä koeputkiformaatista kuoppalevyformaattiin minimaalisilla menetelmän muutoksilla. Saatuja tuloksia käytettiin näyttönä asiakkaalle, että kapasiteetin tehokkuutta pystytään parantamaan menetelmään tehtävillä muutoksilla.

### 6.3 Levyformaatin tehostaminen

Analyysimenetelmää haluttiin edelleen kehittää tehokkaammaksi. Tämän vuoksi testattiin 96-mikroputkilevyä (Ratiolab, 96-micro-tubes system), josta mikroputket (1,2 ml) olivat irrotettavissa (Kuva 13). Ideana oli välttää 96-syväkuoppalevyn liuotusvaihe ja näytteiden siirtäminen mittausputkiin (luku 6.2). Lisäksi pidettiin mahdollisena, että 96-syväkuoppalevyn liuotusvaihe saattaisi aiheuttaa tarpeetonta vaihtelua tuloksiin. Mittausta varten mikroputket irrotettiin levyn kehiksestä ja laitettiin sellaisenaan mittalaitteen näytetelineeseen.

Analyysimenetelmää testattiin rinnakkain 96-syväkuoppalevyllä ja 96-mikroputkilevyllä. Näytteinä käytettiin negatiivista kontrollia (NC) ja positiivisia kontrolleja (LPC, MPC, HPC).



Kuva 13. Levyformaatin 96-mikroputkilevy.

Testeissä selvitettiin lisäksi, miten mikroputket käyttäytyvät dekantointivaiheessa ja miten mikroputket saadaan parhaiten poistettua levyltä. Dekantointivaiheessa 96-mikroputkilevy käännetään ylösalaisin ja neste ravistetaan ulos putkista. Riskitekijäksi ajateltiin mikroputkien irtoaminen levyltä.

### 6.3.1 Testitulokset – syväkuoppalevy vs. mikroputkilevy

Syväkuoppa- ja mikroputkilevyä verrattiin keskenään määrittämällä tarkkuus eli vertaamalla saatuja tuloksia toinen toisiinsa. Menetelmän tarkkuuden määrittämiseksi analysoitiin kontrollinäytteet (NC, LPC, MPC, HPC) rinnakkaisnäytteinä useassa määrityksessä eri päivinä ja kahdella analysoijalla. Mikroputkimenetelmän tarkkuuden %CV-lukema oli hieman alhaisempi kaikilla mitatuilla kontrollinäytteillä verrattuna syväkuoppalevymenetelmään (Taulukko 3). Taustan eli negatiivisen kontrollin (NC) taso oli korkeampi mikroputkilevyillä kuin syväkuoppalevyillä, jolloin mikroputkimenetelmällä S/N-suhteet jäivät matalammalle.

Taulukko 3. Tarkkuus (%CV) mikroputkissa ja syväkuoppalevyillä.

	mikroputket				syväkuoppalevyt			
	%B/T				%B/T			
	NC	LPC	MPC	HPC	NC	LPC	MPC	HPC
N	42	42	24	42	42	42	24	42
mediaani	4,3	6,0	22,7	68,0	3,0	5,2	23,1	59,2
keskiarvo	4,0	5,7	22,4	65,4	3,0	5,1	23,5	58,1
SD	0,9	0,8	3,1	11,0	0,9	1,2	3,4	12,2
% CV	21,1	14,6	14,0	16,8	29,0	24,0	14,3	20,9
	S/N				S/N			
mediaani		1,3	5,3	14,8		1,7	7,2	19,6
keskiarvo		1,3	5,3	15,1		1,6	7,4	19,0
SD		0,2	0,7	2,1		0,4	1,1	4,6
% CV		12,5	14,0	14,1		25,8	14,3	24,0

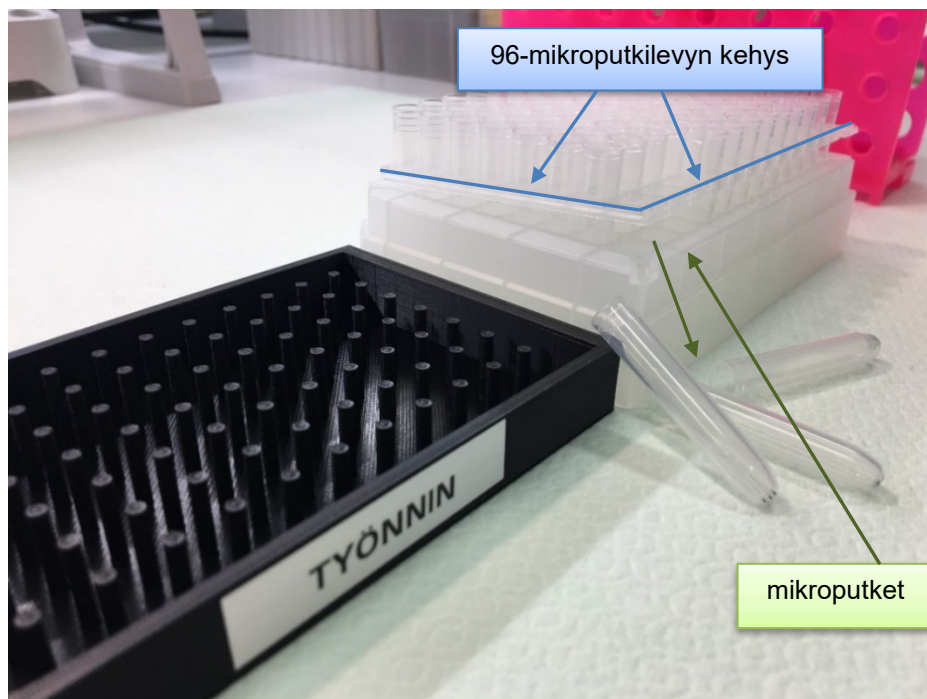
Mikroputket eivät osoittautunut ongelmalliseksi dekantointivaiheessa. Ne pysyivät paikoillaan eivätkä irronneet levyn kehyksestä. Putkien irtoamista levyn kehyksestä voidaan kuitenkin edelleen pitää riskinä näytteiden sekaantumiselle. Riski on kuitenkin halittavissa käyttämällä valmiiksi koodattuja mikroputkia. Koodaus on 96-levyformaatin mukainen (A–H, 1–12) (Kuva 14).



Kuva 14. 96-levyformaatin mukaisesti koodatut mikroputket.

Mikroputket yritettiin nyppiä yksitellen levyn kehyksestä. Se ei ollut toimiva ratkaisu, sillä vierekkäin olevista mikroputkista oli vaikea tarttua kiinni niiden pienen halkaisijan vuoksi. Toisena vaihtoehtona mikroputket yritettiin työntää ulos kehyksestä. Sekin oli hankalaa, sillä mitä vähemmän kehyksessä oli mikroputkia jäljellä, sitä vaikeampi kehystä oli käsitellä. Mikroputkien

poistaminen kehuksesta ratkottiin siihen valmistetulla työkalulla eli työntimellä (Kuva 15). Työntimen avulla kehys painetaan mikroputkien suuaukolta alas levyä vasten, jolloin putket vapautuvat ja ne voidaan nostaa näytetelineisiin.



Kuva 15. Mikroputkilevyn työnnin.

Mikroputkilevyjen käyttöä tukee myös vähäisempi jätemäärä syväkuoppalevyyn verrattaessa. Mikroputkilevyn pohjaosa (micro-rack) sekä kansi (lid) ovat uusiokäyttöisiä, jolloin ainoastaan mikroputket ovat kertakäyttöisiä (Kuva 13). Syväkuoppalevy on kokonaisuudessaan jätettä, sillä se on kiinteä yksikkö, jossa ei ole irrotettavia osia. Lisäksi nestettä sisältävät mittaputket tulisi kontaminaatioiden välttämiseksi sulkea korkeilla ennen mittausta. Korkkien tarkoituksena on estää radioaktiivisen näyteliuoksen joutuminen laitteen liukuhihnalle esim. mittaustelineen kaatumisen yhteydessä tai laitteen sisälle esim. mittauspipetin tippuessa laitteen kantajasta. (Wizard Instrument Manual 2019, 3, 12.) Korkit ovat myös kertakäyttöisiä, sillä näytekontaminaatioiden estämiseksi niitä ei voida käyttää toistamiseen.

Analysointiprosessin kannalta 96-mikroputkilevy katsottiin tehokkaammaksi vaihtoehdoksi edelle esitetyin perustein. Eikä menetelmän tarkkuuden

testauksen perusteella nähty estettä jatkaa 96-mikroputkilevyillä. Projektia päätettiin jatkaa eteenpäin 96-mikroputkilevyillä.

#### 6.4 Kehitystyön tuloksena saavutettu analyysimenetelmä

Luotettavan analyysimenetelmän aikaansaamiseksi edettiin vaihe kerrallaan. Ensin todettiin, että menetelmä on siirrettävissä koeputkiformaatista levyformaattiin (luku 6.2.1). Tämän jälkeen valittiin 96-mikroputkilevy käytettäväksi näyteanalysoinneissa (luku 6.3.1). Näiden peruselementtien jälkeen analyysimenetelmää kehitettiin edelleen lukuisilla testeillä, joiden tarkempi kuvaaminen jätetään tämän työn ulkopuolelle. Kehitystyön tuloksena saavutettiin analyysimenetelmä, joka validoitiin alla olevan protokollan mukaisesti.

Validoitavan analyysimenetelmän työohje:

##### **Päivä 1**

1. Lisää kontrollia tai näytettä; 25  $\mu\text{L}$  / putki.
2. Lisää määrittämissä nro 1; 100  $\mu\text{L}$  / putki.
3. Lisää määrittämissä nro 2; 50  $\mu\text{L}$  / putki.
4. Lisää saostusliuosta; 500  $\mu\text{L}$  / putki.
5. Sekoita multitube-sekoittajalla 20 s, nopeudella X.
6. Sentrifugoi X g, 20 min, X °C
7. Dekantoi supernatantti ja valuta putket.
8. Lisää radioaktiivista leimallista liuosta; 100  $\mu\text{L}$  / putki.
9. Sekoita multitube-sekoittajalla 20 s, nopeudella X.
10. Inkuboi 15–72 h, X °C

**Päivä 2**

11. Lisää määrittämisspuskuria nro 2; 50 µL / putki.
12. Lisää saostusliuosta; 500 µL / putki.
13. Sekoita multitube-sekoittajalla 20 s, nopeudella X.
14. Sentrifugoi X g, 20 min, X °C
15. Dekantoi supernatantti ja valuta putket.
16. Lisää saostusliuosta; 500 µL / putki.
17. Sentrifugoi X g, 20 min, X °C
18. Dekantoi supernatantti ja valuta putket.
19. Mittaa putket Wizard<sup>2</sup>-mittalaitteella. Mittausaika 300 s.

## 7 Kapasiteetin testaus

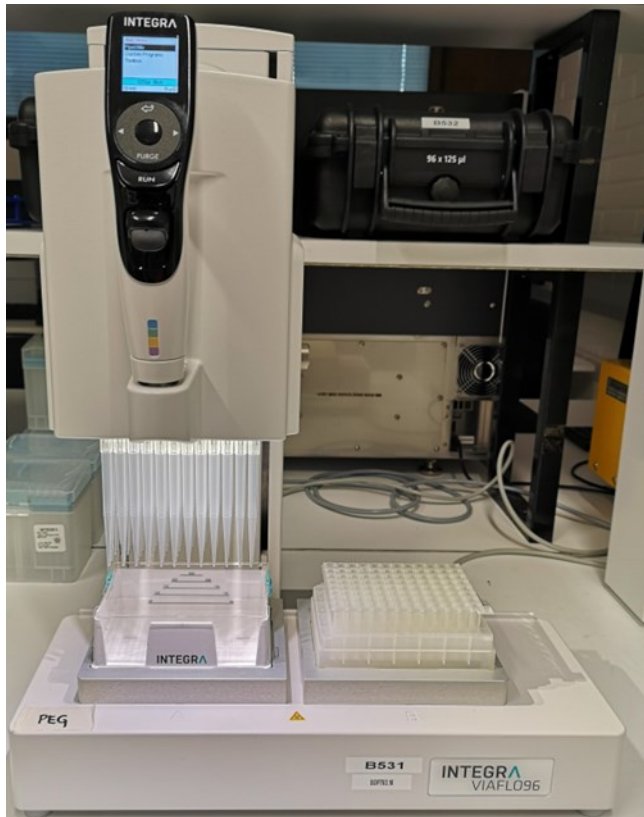
Analysointiprosessin suorituskyky ja toimivuus testattiin pienen mittakaavan kapasiteettitestauksella. Tarkoituksena oli lisäksi selvittää projektin onnistumisen edellytykset. (Lecklin 2006, 192.) Edellytyksenä pidettiin päivittäisen kapasiteetin kasvattamista 550 näytteeseen. Kapasiteetin testauksessa analysoitiin mahdollisimman paljon näytteitä lyhyessä ajanjaksossa.

Analysointiprosessin kapasiteetin testauksen yhteydessä pyrittiin lisäksi hahmottamaan tarkemmin analyysimenetelmän työvaiheet laboratoriossa. Tarkoituksena oli selvittää, voidaanko näyteanalysoinnin työtapaa muuttaa tiimimuotoiseksi ja millaisiin työvaiheisiin analysointiprosessi olisi jaettavissa. Kapasiteetin testauksella haluttiin saada riittävästi tietoa analysointiprosessin aikatauluttamiseksi ja tarvittavan henkilöstö- ja laitemäärän arvioimiseksi (luku 7.4.3 ja luku 7.4.4). Tämän vuoksi oli tärkeää selvittää näyteanalysoinnin erä koko, eli kuinka monta näytettä on järkevää tai ylipäätään mahdollista analysoida samanaikaisesti (luku 7.4.1). Riskienhallinnan kannalta pidettiin tärkeänä miettiä, onko kapasiteetti tarvittaessa mahdollista kasvattaa vielä yli 550 näytteen päivätahdin (luku 7.4.5). Analysointitahdin kiristäminen voi tulla yllättäen vastaan sisäisistä tai ulkoisista syistä. Näitä syitä voivat olla mittalaitteen vioittuminen tai näytteiden saapuminen laboratorioon sovitusta aikataulusta jäljessä.

### 7.1 Pipetointirobotiikka – ViaFlo 96

ViaFlo 96 -pipetointilaitetta suunniteltiin käytettäväksi näyteanalysoinnin liuospipetointeihin (Kuva 16). Se koostuu laiteyksiköstä ja siihen asennettavista erillisistä 96-pipetointipäistä. Laitteella voidaan pipetoida nesteitä tilavuusalueella 0.5–1250 µL sopivaa pipetointipäätä käyttäen esim. 5–125 µL ja 50–1250 µL. Viaflo 96 -pipetointilaitetta käytetään pipetin käyttöliittymästä eli

kuten käsikäyttöistä pipettiä. (Integra 125950\_V18, 7, 14.) Laitteessa ei ole nestepinnan tunnistusta.



Kuva 16. Viaflo 96 -pipetointilaite.

Pipetointiohjelmien luomiseen käytetään Vialink-ohjelmaa (Integra 125950\_V18, 49). Laite on kooltaan pienehkö (25,7 kg, leveys 43 cm, syvyys 30 cm) ja se on suunniteltu siten, että yksi henkilö pystyy siirtämään laitetta paikasta toiseen (Integra 125950\_V18, 12, 55). Laite voidaan sijoittaa tukevan sähköpöydän päälle, jolloin työskentelykorkeus voidaan optimoida jokaiselle käyttäjälle sopivaksi. Pipetointilaitteeseen voidaan liittää kaksi (A ja B) tai kolme (A, AB, B) paikainen työtaso reagenssikaukaloille ja kuoppalevyille (Integra 125950\_V18, 24, 31).

#### 7.1.1 Viaflo 96 – koekäyttö

Viaflo 96 -pipetointilaitteen käyttö testattiin kapasiteetin testauksen yhteydessä. Testauksen tarkoituksena oli kartoittaa Viaflo 96 -pipetointilaitteen tuomat

hyödyt analysointiprosessille. Vertailukohteena käytettiin käsikäyttöisiä haravapipettejä. Viaflo 96 -pipetointilaitteen testauksen mahdollisti laitetoimittaja (Mediq Suomi Oy), josta saimme laitteen koekäyttöömme.

Viaflo 96 -pipetointilaitetta käytettiin liuosten (luku 6.4) pipetointiin 96-mikroputkilevylle. Laitteelle luotiin tarvittavat pipetointiohjelmat Vialink-ohjelman avulla: Määritysliuos nro 1, määritysliuos nro 2, saostusliuos ja radioaktiivinen leimaliuos (tracer) (Taulukko 4). Kaikki pipetointiohjelmat luotiin siten, että laite pipetoi neljä 96-mikroputkilevyä yhdellä ohjelmalla. Virheiden minimoimiseksi ohjelmiin lisättiin muistutusviesti, joka kehottaa vaihtamaan 96-mikroputkilevyn aina ennen seuraavaa pipetointia (Integra 125950\_V18, 44). Laite ei jatka toimintaa ennen viestin kuitaamista.

Taulukko 4. Pipetointiohjelmien perustiedot.

ohjelman nimi	lähtötilavuus reagenssikaukalossa	pipetoitava tilavuus	aspiointi- nopeus	dispensointi- nopeus
määritysliuos nro 1	100 mL	100 µL/putki	8	8
määritysliuos nro 2	50 mL	50 µL/putki	8	8
tracer	50 mL	100 µL/putki	6	5
saostusliuos	250 mL	500 µL/putki	6	6

Pipetointiohjelmiin määritettiin pipetoitava tilavuus sekä aspiointi- ja dispensointinopeus asteikolla 1–10, jossa nro 1 on hitain ja nro 10 nopein pipetointi (Integra 900-00007-00\_V13, 11). Pipetointinopeuksien valinnassa huomiottiin liuoksen koostumukseen vaikuttavat tekijät kuten muun ohella liuoksen viskoosisuus (Integra 125950\_V18, 28.) Pipetointiohjelmiin määritettiin lisäksi aspiointi- ja dispensointikorkeus sijaintikoordinaatteja käyttäen. Pipetointikorkeudet säädettiin huomioiden suositukset pipetinkärkien upottamisesta nestepinnan alapuolelle. (Integra 125950\_V18, 24, 26.) Sijaintikoordinaatit (leveys X, korkeus Z) määritettiin liikuttamalla pipetointiyksikköä manuaalisesti haluttuun kohtaan työtason yläpuolella (Integra 900-00007-00\_V13 ,9). Ohjelman alkuun lisättiin huomioviesti reagenssikaukaloön lisättävästä liuostilavuudesta.

### 7.1.2 Viaflo 96 – koekäytön tulokset

Näyteanalyysissä käytettävien liuosten pipetoiminen Viaflo 96 -pipetointilaitteella on jopa 8- tai 12-kertaisesti nopeampaa kuin haravapipetillä. Viaflo 96 -pipetointilaitteella annostelea liuokset yhdellä pipetoinnilla koko 96-mikroputkilevyille. Vastaavaan työn suorittamiseen haravapipetillä vaaditaan 12- tai 8-annostelukertaa riippuen käytettävän pipetin kanavien määrästä. Työn suorittaja käyttää 12- tai 8-kanavaista haravapipettiä omien tottumustensa mukaisesti. Käsikäyttöisellä haravapipetillä inhimilliset virheet pipetoinnissa ovat mahdollisia.

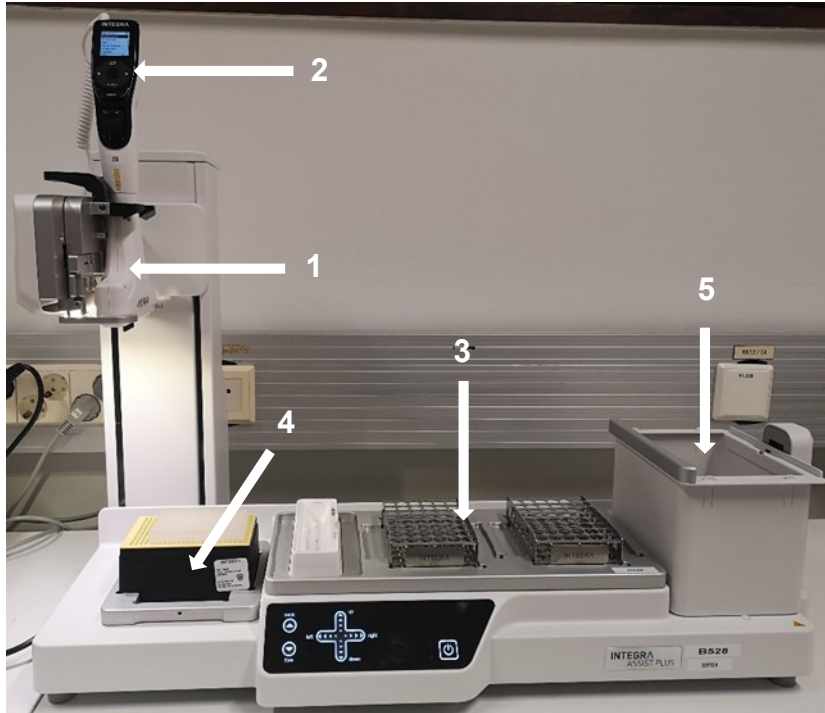
Kapasiteetin testauksessa huomioitiin, että saostusliuoksen pipetointia olisi hyvä testata myös valmistajan WideBore- tai Low Retention -kärjillä. WideBore-kärkien suuaukko on tavanomaista isompi, jolloin leikkausvoimat ovat pienempiä ja paksummat liuokset pääsevät virtaamaan paremmin suuaukon lävitse. Low Retention -kärjet soveltuvat hyvin viskoosille liuoksille ja muille matalan pintajännityksen liuoksille. (Integra 125950\_V18, 63.) Saostusliuos on haasteellinen pipetoida, mutta liuoksen täsmällinen määrä mikroputkessa ei ole merkityksellinen määrityksen toiminnan kannalta. Tämän vuoksi saostusliuoksen pipetoinnin optimointiin ei kuitenkaan kannata liikaa käyttää resursseja.

Viaflo 96 -pipetointilaitteen käyttöön liittyy merkittäviä etuja. Reagenssien lisäys tapahtuu aina samalla tavalla ilman suorittajasta aiheutuvaa variaatiota. Inhimilliset virheet voidaan välttää. Työnsuorittajalta ei vaadita yhtä intensiivistä keskittymistä kuin manuaalipipetoinnissa. Viaflo 96 -pipetointilaitteella on helppokäyttöinen eikä siihen perehdyttäminen vie juurikaan resursseja. Pipetointiohjelmien laatiminen Vialink-ohjelmalla on yksinkertaista, eikä vaadi erillistä ohjelmointiosaamista. Vialink-ohjelmalla luotu pipetointiohjelma on siirrettävissä kaikille käytössä oleville laitteille, jolloin ohjelmaa ei tarvitse laatia jokaiselle laitteelle erikseen (Integra 900-00007-00\_V13, 21-22).

Viaflo 96 -pipetointilaitteen avulla pipetointi voidaan suorittaa helpommin. Analysointiprosessin kannalta merkittävin etu on pipetointivirheiden minimoiminen sekä työnsuorittajien henkisten resurssien säästäminen.

## 7.2 Pipetointirobotiikka – Assist Plus

Assist Plus -pipetointilaitetta suunniteltiin käytettäväksi näytteiden pipetoimiseen. Laitetta voidaan käyttää tilavuusalueella 0.5–1250 µl liittämällä siihen tilavuusalueeltaan sopiva elektroninen pipetti. Laitteessa voidaan käyttää 1-, 8- tai 12-kanavaisia pipettejä. Laitteeseen liitettäviä elektronisia pipettejä voidaan käyttää myös ilman laitetta, mikä mahdollistaa pipettien monipuolisen käytön. (Integra 128950\_V06, 8; SOP 703.9 2012 v.1, 3.) Laitteessa käytettävät pipetointiohjelmat luodaan ja siirretään laitteelle Vialab-ohjelman avulla (Integra 128950\_V06, 21; Integra 128951\_V08, 4). Laite on kooltaan kompaktin kokoinen (25 kg, leveys 747 mm, syvyys 383 mm), ja se voidaan sijoittaa tukevan sähköpöydän päälle, jolloin työskentelykorkeus voidaan optimoida jokaiselle käyttäjälle sopivaksi (Integra 128950\_V06, 46).

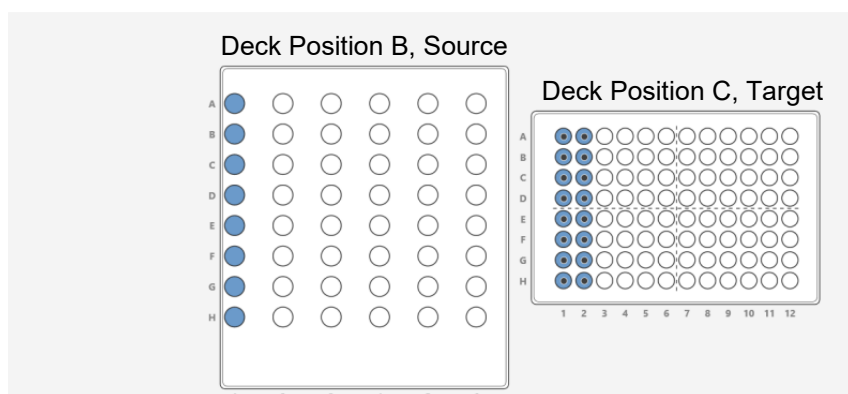


Kuva 17. Assist Plus -pipetointilaitteen osat pääpiirteittäin: (1) Pipetin kiinnitysadapteri, (2) pipetin käyttöliittymä, (3) laitteen työtaso (reagenssikaukalolle, näytetelineelle ja kuoppalevyllä), (4) pipetin kärkien automaattinen latauspaikka ja (5) pipetin kärkien automaattinen poisto roskikseen.

### 7.2.1 Assist Plus – koekäyttö

Koekäytön tarkoituksena oli tutkia Assist Plus -pipetointilaitteen hyötyjä analysointiprosessiin sekä saada käyttökokemusta pipetointilaitteesta. Analysointiprosessin kannalta tutkittiin pipetointilaitteen vaikutuksia näytepipetoinnin nopeuteen ja vaihteluun sekä henkilöstöresursseihin. Näytepipetointiin kuluva aika mitattiin sekä pipetointilaitteella että manuaalipipetoinnilla. Pipetointilaitteen soveltuvuus GxP-laboratorioon arvioitiin kriittisesti, sillä laite ei tunnista näytteen pintaa eikä reagoi mahdollisiin sakkoihin kuten hyytymiin näytteessä. Lisäksi kiinnitettiin huomiota laitteen käytön tulevaisuuteen ja arvioitiin laitteen soveltuvuus yrityksen muuhun toimintaan. Laitteen koekäytön mahdollisti laitetoimittaja (Mediq Suomi Oy), josta saimme laitteen lainaksi.

Laitteen koekäytössä testattiin eri pipetointiohjelmia laitteen toiminnan testaamiseksi. Kuva 18 havainnollistaa näytteiden pipetoinnin näytetelineestä (position B) 96-mikroputkilevylle (position C). Näytteet pipetoitiin 8-kanavaisella pipetillä eli kahdeksan näytettä pipetoitiin saman aikaisesti. Käsikäyttöisellä elektronisella pipetillä näytteet pipetoidaan yksitellen. Näytteet pipetoitiin duplikaattina kuten kliinisissä tutkimuksissa, eli näyteputkesta (source) aspiroitiin ensin kokonaistilavuus esim. 50  $\mu\text{L}$ , joka dispensoitiin kahteen mikroputkeen 2 x 25  $\mu\text{L}$  (target).



#### Summary individual transfers

Step	Source			Target			Volume [ $\mu\text{L}$ ]
	Deck Position	Well Positions	Start Height [mm]	Deck Position	Well Positions	Start Height [mm]	
1	B	A1-H1	29 mm	C	A1-H1	5.6 mm	25
2	B	A1-H1	29 mm	C	A2-H2	5.6 mm	25

Kuva 18. Pipetointi Assist Plus -pipetointilaitteella.

Pipetointilaitteen koekäyttöä varten luotiin seuraavat pipetointiohjelmat:

Sample 1: Voyager-pipetti 300  $\mu\text{L}$  (8-kanavaa, pipetointialue 10–300  $\mu\text{L}$ ).

Pipetoitava näytetilavuus 100  $\mu\text{L}$  (2 x 50  $\mu\text{L}$ ). Aspiroinnin ja dispensoinnin viipymä kaksi sekuntia (Delay 2s). Lisäksi aktivoitiin Exit Liquid Slowly -toiminto, jolloin pipetin kärjet nousevat hyvin hitaasti ylös aspiroinnin ja dispensoinnin jälkeen.

Sample 2: Voyager-pipetti 300  $\mu\text{L}$  (8-kanavaa, pipetointialue 10–300  $\mu\text{L}$ ).

Pipetoitava näytetilavuus 100  $\mu\text{L}$  (2 x 50  $\mu\text{L}$ ). Aspiroinnin ja dispensoinnin viipymä kaksi sekuntia (Delay 2s). Deaktivoitiin Exit Liquid Slowly -toiminto.

Sample 3: Voyager-pipetti 125 µL (8-kanavaa, pipetointialue 5–125 µL). Pipetoitava näytetilavuus 50 µL (2 x 25 µL). Aspiroinnin ja dispensoinnin viipymä kaksi sekuntia (Delay 2s). Aktivoitiin Exit Liquid Slowly -toiminto.

Sample 4: Voyager-pipetti 125 µL (8-kanavaa, pipetointialue 5–125 µL). Pipetoitava näytetilavuus 50 µL (2 x 25 µL). Aspiroinnin ja dispensoinnin viipymä kaksi sekuntia (Delay 2s). Deaktivoitiin Exit Liquid Slowly -toiminto.

Sample 5: Voyager-pipetti 125 µL (8-kanavaa, pipetointialue 5–125 µL). Pipetoitava näytetilavuus 50 µL (2 x 25 µL). Ohjelmassa ei käytetty aspiroinnin eikä dispensoinnin viipymää. Exit Liquid Slowly -toiminto kytkettiin pois käytöstä.

### 7.2.2 Assist Plus – koekäytön tulokset

Kapasiteetin tehostamisen näkökulmasta yhdeksi analysointiprosessin pullonkaulaksi voidaan nostaa näytteiden pipetointi. Tämä vaihe vie prosessin muita vaiheita enemmän henkilöstökapasiteettia, eli tarvittava määrä analysoijia on suurempi kuin määrityksen muissa vaiheissa. Pipetointirobotiikan avulla voidaan minimoida inhimillisten virheiden mahdollisuus näytepipetoinnissa.

Koekäytössä oli kaksi pipettiä, joista toista käytettiin näytepipetoinnille asetettujen vaatimusten vastaisesti. Näytepipetointi on tarkkuutta vaativaa ja pipetti tulee valita siten, että pipetoitava tilavuus on lähempänä pipetin nominaaliarvoa eli maksimitilavuutta kuin pienintä mahdollista pipetointitulavuutta (SOP 703 2021 v. 19, 5). Koekäytössä jouduttiin lisäksi käyttämään samoja pipetinkärkiä testistä toiseen. Voitiin kuitenkin katsoa, ettei testaukseen käytettävällä pipetillä eikä kärjillä ole vaikutusta loppupäätelmiin.

### **Näytepipetointiin kuluva aika**

Näytepipetointiin kuluva aika verrattiin eri operaattorien ja pipetointiohjelmien välillä (Taulukko 5). Tehdyn testin perusteella näytepipetointi voi olla jopa yli

75 % nopeampaa pipetointilaitteella verrattuna manuaalipipetointiin. Tuloksista huomataan se tosiasia, että manuaalipipetoinnissa on väistämättä variaatiota eri operaattorien välillä. Kokemukseen perustuen voidaan myös sanoa, että variaatiota on saman operaattorin eri työsuoritusten välillä.

Näyteanalysointivaihe olisi paremmin hallittavissa, jos näytepipetointiaika pystytään pitämään vakiona.

Taulukko 5. Näytepipetointiaika mikroputkilevyllä eri operaattoria käyttäen.

operaattori	pipetointiaika / 96-mikroputkilevy
Assist Plus: Sample1-ohjelma	7 min 41 s
Assist Plus: Sample2-ohjelma	4 min 5 s
Assist Plus: Sample3-ohjelma	7 min 51 s
Assist Plus: Sample4-ohjelma	4 min 15 s
Assist Plus: Sample5-ohjelma	3 min 27 s
Analysoija nro 1, testi nro 1	~10 min
Analysoija nro 1, testi nro 2	~10 min
Analysoija nro 2, testi nro 1	~15 min
Analysoija nro 2, testi nro 2	~14 min

### Käyttökokemukset

Assist Plus -pipetointilaitte on käyttäjäystävällinen eikä siihen perehdyttäminen vie juurikaan resursseja. Laitteen peruskäyttäjän ei tarvitse osata laatia pipetointiohjelmaa, vaikkakin se on varsin yksinkertaista Vialab-ohjelman virtuaalisen simulaatiotoiminnon ansiosta. Simulaatiotoiminto auttaa hahmottamaan pipetointiohjelman visuaalisesti. (Integra 128951\_V08, 21.) Pipetointiohjelmien luonti ei siis vaadi erillistä ohjelmointiosaamista. Vialab-ohjelmasta voidaan tallentaa ja tulostaa pipetointiohjelman PDF-raportti (Integra 128951\_V08, 8). Vialab-pipetointiohjelma on siirrettävissä kaikkiin käytössä oleviin pipetteihin, jolloin ohjelmaa ei tarvitse luoda jokaiselle pipetille erikseen (Integra 128951\_V08, 36–37).

## **Inhimilliset virheet näytepipetoinnissa**

Laboratoriokokemukseen perustuen voidaan todeta, että pipetointilaitteen käyttö näytepipetoinnissa vähentäisi inhimillisten virheiden riskiä. Analysoija saattaa epähuomiossa pipetoida näytteen väärään mikroputkeen ja virhettä voi olla hankala havaita kesken määrittämisen, joskin saatu näytetulos on hylätty, ellei se täytä menetelmälle asetettuja %CV-rajoja. Laite pipetoi aina pipetointiohjelmassa määritettyyn mikroputkeen, jolloin vastaavaa pipetointivirhettä ei pääse syntymään.

## **Pipetointisuositusten huomioiminen**

Pipetointilaitteen kanssa käytettävien pipettien käyttöohjeissa suositellaan laittamaan pipetin kärki vain sen verran nestepinnan alapuolelle (2–3 mm), että haluttu tilavuus voidaan aspiroida (Integra 161950\_V13, 26). Pipetointilaitteelle kaikki näytteet tulee käytännössä pipetoida samasta syvyydestä. Näytilavuus on harvoin sama kaikissa näyteputkissa, jolloin pipetinkärki uppoaa väistämättä nestepinnan alapuolella siten, että suositusohjetta ei voida noudattaa.

Laboratoriossa käytössä olevilla käsikäyttöisillä pipeteilla laitevalmistajan suositus aspirointikorkeudesta on sama kuin pipetointilaitteella (Master Pipetting & improving daily results; SOP 703 2021 v. 19, 5). Näyteputkien etiketit estävät kuitenkin näkemästä näytepintaa, jonka vuoksi pipetin kärki uppoaa reilusti nesteeseen myös manuaalipipetoinnissa. Tältä osin voidaan arvioida, ettei näytepipetoinnin tarkkuus kärsi pipetoitaessa pipetointilaitteella verrattuna käsikäyttöiseen pipettiin.

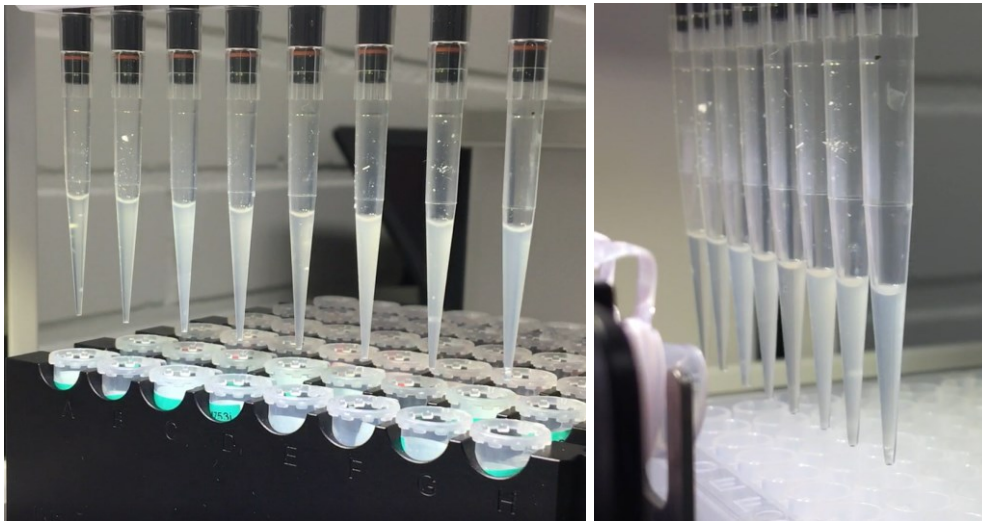
## **Näytekontaminaatioiden minimoiminen pipetointilaitteella**

Laitepipetoinnilla voidaan estää mahdollinen kontaminaatio pipetointivaiheessa. Laitteella pipetoitaessa pipetin kärjet liikkuvat kohtisuorasti alas mikroputken pohjalle eikä pipetin kärki kosketa mikroputken seinämään. Käsikäyttöisen pipetin kärkeä on mahdotonta viedä toistuvasti mikroputken

pohjalle koskematta kärjellä putken seinämiin, sillä mikroputki on 43 mm korkea ja sen halkaisija on 6 mm. Mahdollinen kontaminaatio voisi tapahtua mikroputken seinämästä, sillä liuokset lisätään samoja kärkiä käyttäen lukuun ottamatta näytepipetointia. Mahdotonta on kuitenkin arvioida olisiko mahdollisella kontaminaatiolla merkitystä näytetuloksiin.

### 7.2.3 Assist Plus – näytepipetoinnin edellytykset

Assist Plus -pipetointilaitteella operaattorin tehtävänä on toimia näytepipetoinnin prosessivalvojana. Näytepipetoinnin osalta tulee varmistua siitä, että näytettä on oikea määrä näyteanalysoinnissa. Laite ei tunnista näytepintaa eikä mahdollista sakkua kuten hyytymiä näytteessä, minkä vuoksi operaattorin tulee varmistua siitä, että näytteet saadaan pipetoitua luotettavasti.

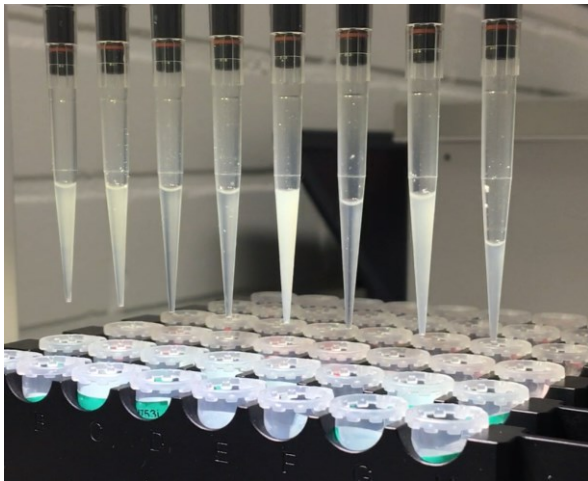


Kuva 19. Näytemäärä on kaikissa pipetinkärjissä sama.

Operaattorin ensimmäisenä tehtävänä on arvioida näytteen tilavuus ennen näyteputken asettamista näytetelineeseen. Mikäli näytettä ei ole arvioinnin perusteella riittävästi, sitä ei kannata laittaa lainkaan laitteen näytetelineeseen. Seuraavassa vaiheessa tehtävänä on tarkkailla, että laite pystyy aspiroimaan pipetin kaikkiin kärkiin saman määrän näytettä. Mikäli näytemäärä on sama

kaikissa kärjissä, voidaan todeta, että laite on saanut aspiroitua riittävän määrän näytettä. Näytemäärää voi tarkkailla eri suunnista laitetta (

Kuva 19). Mikäli laite ei ole saanut kaikkiin kärkiin riittävästi näytettä, operaattorin tulee dokumentoida huomio selkäesti tutkimukseen (Kuva 20). Näytetulokset hylätään teknisenä virheenä, jos näytettä ei ole ollut riittävästi analyysissä.



Kuva 20. Kaikissa näyteputkissa ei ole riittävästi näytettä.

Manuaalisessa näytepipetoinnissa käytetään pääsääntöisesti elektronista pipettiä, jolloin näyte pystytään aspiroimaan yhdellä täytöllä pipetin kärkeen ja dispensoimaan duplikaattina mikroputkiin. Manuaalipipetoinnissa ei erityisemmin valvota sitä, miten pipetin kärki on täyttynyt, vaan analysoija dispensoi näytteen aspiroinnin jälkeen suoraan mikroputkiin. Käytännössä näytepipetointi olisi tarkemmin valvottua pipetointilaitteella kuin käsikäyttöisellä pipetillä.

Laitetestauksen perusteella voidaan todeta, että työkuorma vähenisi merkittävästi, jos näytepipetointi suoritetaan pipetointilaitteella.

Pipetointilaitteella suoritettava prosessivalvonta on kestoaltaan lyhytaikaista, jolloin erityistä keskittymiskykyä vaativan työn osuus vähenisi merkittävästi.

Laitetestauksen perusteella päädyttiin siihen, että Assist Plus -pipetointilaitetta

voidaan käyttää näytepipetointiin GxP-laboratoriossa, mikäli operaattori toimii prosessivalvojana.

### 7.3 Pipetointirobotiikka GxP-laboratoriossa

Laboratorion laitteet jaotellaan laiteryhmiin, joiden riskiarviointi perustuu laitteen käyttötarkoitukseen ja sen monimutkaisuuteen. Laitteen jaottelu tiettyyn laiteryhmään perustuu sen riskin arviointiin, jonka laitteen toimintahäiriö aiheuttaa tietojen eheydelle ja sitä kautta potilasturvallisuudelle ja lääkkeen teholle. (ENV/JM/MONO(2016)13, 11; SOP 1010 2022 v. 7, 3) Assist Plus ja Viaflo 96 eivät tuota näytetuloksia eikä niiden myöskään katsota aiheuttavan riskiä tietojen eheyteen. Nämä laitteet luokitellaan laiteryhmään, jossa laitteita ei testata eikä validoida ennen käyttöönottoa. (SOP 1010 2022 v. 7, 9.)

Pipetointilaitteet tulee kuitenkin huoltaa säännöllisesti niiden toiminnan varmistamiseksi (SOP 1010 2022 v. 7, 10). Assist Plus ja Viaflo 96 huolletaan kerran vuodessa laitevalmistajan suositusten mukaisesti (Integra 128950\_V06, 45; Integra 125950\_V18, 50). Lisäksi Assist Plus -pipetointilaitteessa käytettävät pipetit kalibroidaan kahdesti vuodessa ja huolletaan vuosittain akkreditoidussa kalibroitilaboratoriossa (SOP 703 2021 v. 19, 6). Pipettien kalibroinnin spesifikaatiot lasketaan kansainvälisen ISO 8655 -standardin mukaisesti. Viaflo 96 -pipetointilaitteen pipetointipäät kalibroidaan kerran vuodessa ja huolletaan tarvittaessa 2–3 vuoden välein valmistajan toimesta. Pipetointipäiden kalibroinnin spesifikaatiot ovat valmistajan määrittämiä (SOP 703.10 2022 v. 25–26). Analysointiprosessin kannalta Assist Plus ja Viaflo 96 ovat ihanteellisia, sillä laitteilla ei ole merkittäviä huolto- tai kalibrointitoimenpiteitä, jotka estäisivät laitteiden lähes jatkuvatoimisen käytön.

#### 7.3.1 Pipetointiohjelmien suojaaminen

Tutkimuksen luotettavuuden kannalta on oleellista, että pipetointilaitteiden ohjelmia käytetään kuten analyysimenetelmän validoinnissa on määritetty.

Assist Plus -laitteen pipettien ja ViaFlo 96 -laitteen pipetointiohjelmat ovat lukittavissa write protect -toiminnolla siten, että tahaton tai tahallinen pipetointiohjelmien muokkaaminen pystytään estämään (Integra 125950\_V18, 21; Interga 161950\_V13, 23). Write protect -toiminnon aktivointi estää tekemästä muutoksia pipetointiohjelmiin sekä pipetointiohjelmien viemisen pipettiin/laitteeseen. Pipetointiohjelmien tahaton muokkaaminen voidaan estää siten, että muutoksen tekemiseen vaadittu salasana on käyttäjien tiedossa. Tällöin ohjelmiin ei ole käytön yhteydessä mahdollista tehdä vahingossa muutoksia. Mikäli on tarve osoittaa, että tahallinen muokkaaminen on estetty, voidaan ottaa käyttöön kontrolloitu salasana, jota hallinnoi laitteen vastuuhenkilöt ja/tai laboratoriotoinnoista kokonaan erillinen yksikkö esim. IT-tuki.

Tahallisen muokkaamisen estämiselle ei nähdä tarvetta, sillä näyteanalyseissa on aina mukana kontrollit. Määrittely hylätään, jos kontrollit eivät ole validoidun analyysimenetelmän hyväksymisrajoissa (EMA/INS/GCP/532137/2010, 11). Assist Plus -laitteen suhteen asia ei ole kuitenkaan niin läpinäkyvä. Laitteella käytettävät pipetointiohjelmat voidaan rakentaa siten, että laite pipetoi eri näytetilavuuksia mikroputkilevyn sarakkeisiin tai riveihin (Integra 128951\_V08, 17–18). Käytännössä kontrolleilla ei voida kontrolloida sitä, onko jokaiseen mikroputkeen pipetoitu yhtä paljon näytettä. Assist Plus -pipetointiohjelmien kontrolloimaton salasana saattaa näin ollen herättää kysymyksiä ja sen käyttöönottoa tulisi harkita. Toisesta näkökulmasta katsottuna analyysimenetelmän mukainen pipetointi on kontrolloimatonta myös silloin, kun työ suoritetaan käsin pipetoimalla. Oikean tilavuuden pipetointi perustuu työntekijän luottamukseen.

Assist Plus -laitteen osalta kontrolloitu salasana takaisi aukottomasti sen, ettei pipetointiohjelmiä ole käytetty väärin, vaikkakin se toisaalta saattaa estää laitteiden jouhevaa käyttöä. Toisena vaihtoehtona on Assist Plus -laitteen käyttäminen tietokoneohjatusti, joka mahdollistaa PDF-raportin tulostamisen jokaisen näytepipetoinnin jälkeen (Integra 128951\_V08, 37). PDF-raportti sisältää pipetointiohjelman tietojen lisäksi tarpeellisen metatiedon kuten laitteen

ja pipetin sarjanumeron, käyttäjän nimen ja päivämäärän (Integra 128951\_V08, 37). PDF-raportin avulla määrittämisen näyteenpipetointi voidaan jälkikäteen todentaa tehdyksi validoidun analyysimenetelmän mukaisesti. Haittapuolena voidaan kuitenkin nähdä tutkimuksen raakadatan merkittävä kasvu, mikä nostaa sekä laaduntarkastuksen että arkistoitavan materiaalin määrää.

### 7.3.2 Pipetointirobotiikka muissa projekteissa

Tulevaisuuden näkökulmasta katsottuna pipetointirobotiikan käyttöä voidaan laajentaa myös muihin tutkimusprojekteihin. Lisäksi laitteita voidaan käyttää myös monissa muissa laboratorion toiminnoissa kuin edellä on esitetty. Assist Plus -pipetointilaitetta voidaan hyödyntää muun ohella standardisarjojen, kontrollien tai validointinäytteiden valmistukseen. Tällöin valmistuksessa ei ole operaattorista riippuvaa vaihtelua, jota manuaalipipetoinnissa väistämättä ilmenee pipetoitaessa pieniä tarkkuutta vaativia tilavuuksia. Laitetta voidaan hyödyntää myös liuosten siirtoihin. Laboratoriossa on käytössä analyysimenetelmiä, joissa näytteitä käsitellään ensin singlikaattina, mutta ne siirretään myöhemmin 96-kuoppalevyllä toiselle duplikaattina. Manuaalipipetoinnissa siirrot tehdään haravapipetillä, mutta tällöin tulee herkästi tekijälle hahmotusvirheitä, jolloin pipetointi saattaa tapahtua epähuomiossa väärään sijaintiin 96-kuoppalevyllä. Pipetointilaitteiden hankintakustannukset eivät siis jäisi pelkästään yhden projektin katettaviksi.

### 7.4 Laskelmat ja suunnitelmat analysointiprosessin tehostamiseksi

Kapasiteetin testauksella pystyttiin osoittamaan, että päivittäinen näyteanalysointikapasiteetti on mahdollista kasvattaa 50 näytteestä 550 näytteeseen (luku 7.4.3). Näyteanalysointikapasiteetti on testauksen perusteella 2 880 näytettä viikossa, joka tarkoittaa 576 näytettä päivässä (Taulukko 13). Kapasiteettia on edelleen mahdollista kasvattaa (luku 7.4.5). Kapasiteetin testauksen avulla saatiin arvokasta tietoa näyteanalysoinnin aikatauluttamiseksi sekä tarvittavien henkilöstö- ja laiteresurssien arvioimiseksi (luku 7.4.3 ja luku

7.4.3). Laskelmien perustana toimii kapasiteetin testauksessa määritetty näyteanalysoinnin eräkoko (luku 7.4.1). Kapasiteetin yhteydessä hahmottui myös näyteanalysoinnin jakaminen eri työvaiheisiin siten, että yhtä näyteanalysointierää voi työstiä useampi henkilö (luku 7.4.3).

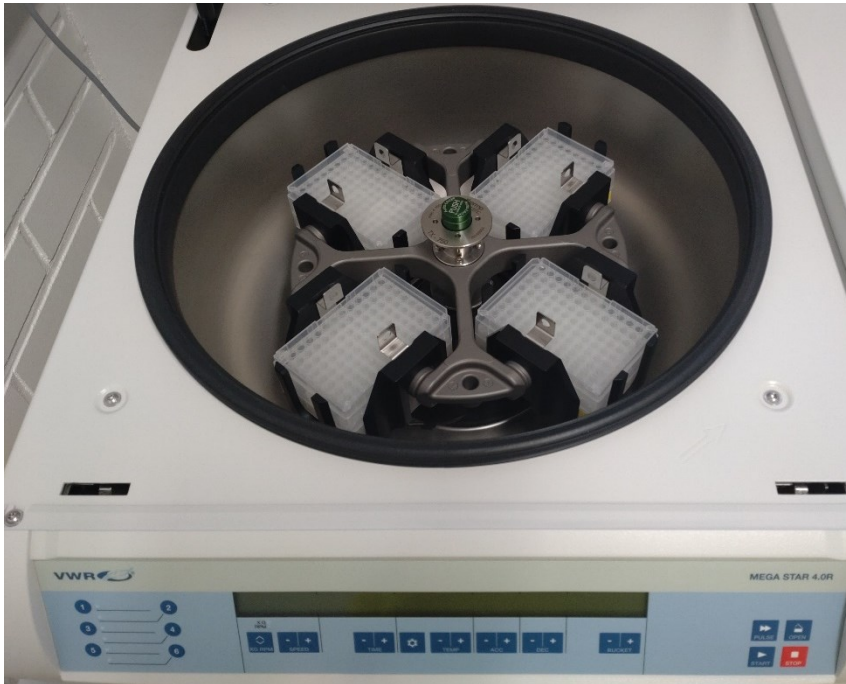
#### 7.4.1 Eräkoko

Laboratoriossa yhtä käsiteltävää kokonaisuutta eli samoilla reagensseilla ja samanaikaisesti käsiteltävien näytteiden analyysia kutsutaan setiksi (SET). SET voi sisältää useita itsenäisiä osia eli runeja (RUN), joille on määritetty hyväksymiskriteerit (FDA Bioanalytical Method Validation 2018, 37). SET voi olla hyväksytty, vaikka yksi tai useampi setin sisäinen RUN olisi hylätty. RUN sisältää näyteanalysoinnissa poikkeuksetta kontrollit ja näytteet sekä analyysimenetelmän mukaan standardit (bioanalyttinen menetelmä). (SOP 400 2022 v.16, 3; SOP 400.1 2022 v.15, 5; SOP 401 2022 v.19, 3; SOP 401.1 2022 v.15, 4). Kapasiteetin testauksen yhteydessä määritettiin, että näyteanalysoinnin eräkoko (SET, 1 kpl) on neljä 96-mikroputkilevyä (RUN, 4 kpl). Jäljempänä on perusteltu, miksi tämä eräkoko on toimiva prosessin kannalta.



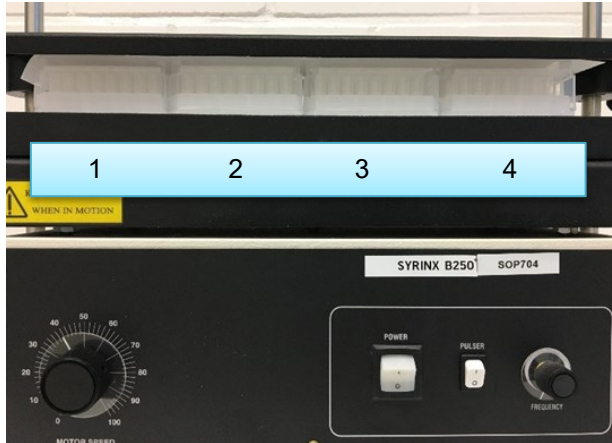
Kuva 21. Torni, joka koostuu neljästä 96-mikroputkilevystä.

Mikroputkilevyt voidaan koota päällekkäin torneiksi. Käsittelyn kannalta havaittiin, että tornin korkeus on hyvä rajoittaa neljään mikroputkilevyyn (Kuva 21). Tällöin torni on vielä helposti liikuteltavissa paikasta toiseen aiheuttamatta suurempaa riskiä mikroputkilevyjen tippumiseksi lattialle.



Kuva 22. Sentrifugiin mahtuu samanaikaisesti neljä mikroputkilevyä.

Sentrifugin mahtuu yhdellä latauksella neljä mikroputkilevyä (Kuva 22). Käsiteltävän erän mikroputkilevyt olisi hyvä saada yhtä aikaa sentrifugoitavaksi, jotta prosessi etenee luonnikkaasti ja sekaantumisia voidaan välttää. Sentrifugien vajaatäyttöä olisi myös syytä välttää, sillä sentrifugien kapasiteetti on merkittävä tekijä analysointiprosessin tehostamisen kannalta.



Kuva 23. Sekoittajan kapasiteetti neljä 96-mikroputkilevyä.

Sekoittajan (Multi-Pulse vortexer) kapasiteetti on neljä mikroputkilevyä, mikä tukee ajatusta käsiteltävän erän suuruudesta (Kuva 23). Sekoittajan kapasiteetillä ei ole merkitystä näyteanalysoinnin tehokkuudelle, sillä sekoitusaika on vain 20 sekuntia.



Kuva 24. Reagenssikaukalon kapasiteetti 300 ml.

Viaflo 96 -laitteella käytettävän reagenssikaukalon tilavuus vaikutti myös eräkoon määrittämiseen. Laitteella käytetään laitevalmistajan reagenssikaukaloita, joista suurimman vetoisuus on 300 ml:aa (Kuva 24). Analyysimenetelmässä tilavuudeltaan suurin annosteltava neste on saostusliuos. Saostusliuosta annostellaan 0.5 ml/putki, jolloin yhdelle 96-

mikroputkilevylle annosteltava määrä on 48 ml:aa. Vastaavasti neljälle 96-mikroputkilevylle annosteltava määrä on 192 ml:aa. Teoriassa 300 ml:n reagenssikaukaloon mahtuisi saostusliuosta kuudelle 96-mikroputkilevylle (288 ml), kun huomioidaan reagenssikaukalon kuollut tilavuus (10 ml).

Saostusliuos on vaahtoutuvaa, minkä vuoksi lähestyttäessä kaukalon kuollutta tilavuutta on riskinä, ettei laite saa aspiroitua riittävää määrää nestettä. Täyden kaukalon siirtäminen paikasta toiseen on lisäksi erittäin hankalaa eikä sen täyttäminen laitteella ole myöskään suotavaa. Reagenssikaukalon tilavuuden kannalta neljä mikroputkilevyä on sopiva erä koko.

#### 7.4.2 Näyteputkien kierrekorkit

Näytepipetoiminen edellyttää näyteputkien kierrekorkkien avaamista ja sulkemista, mikä tehdään käsityönä. Näyteputkien avaamiseen ja sulkemiseen kuluva aika testattiin, jotta korkitusvaiheeseen kuluva ajasta saatiin yleiskäsitys (Taulukko 6). Testissä avattiin ja suljettiin 48 näyteputkea, sillä 96-mikroputkilevylle mahtuu 48 näytettä. Testi toistettiin neljä kertaa. Testin perusteella 96-mikroputkilevyn näyteputkien avaamiseen ja sulkemiseen varataan aikaa 10 minuuttia prosessista.

Taulukko 6. Näyteputkien avaamiseen ja sulkemiseen kuluva aika.

näyteputkien avaaminen ja sulkeminen (48 kpl)	kokonaisaika
1	0:07:38
2	0:06:58
3	0:06:33
4	0:06:04
keskiarvo	0:06:48
prosessivaiheeseen varattava aika	0:10:00

Putkien avaamista ja sulkemista varten on saatavissa automatiikkaa, jonka ansiosta näyteputkien avaaminen ja sulkeminen paitsi nopeutuisi jopa

kymmenkertaisesti, se myös poistaisi operaattorin käsin tehtävän työosuuden (Micronic CS500 2022; AlteCap™ Switch 2022). Näyteputkikorkkien sekaantumisvaara on ilmeinen näytepipetoinnin yhteydessä. Näyteputkikorkit tulee laittaa takaisin samoihin putkiin, joista ne on aiemmin poistettu kontaminaation välttämiseksi. Automaation avulla tämä helpottuisi, sillä laitteen avulla ne on mahdollista viedä säilytystelineeseen näytepipetoinnin ajaksi. Automaation käyttö edellyttäisi, että näytteet olisivat tietyn tyyppisissä putkissa. Koska asiaa ei tutkittu riittävän varhaisessa vaiheessa, automaation käyttö ei ole mahdollista tutkimukseen valitulla putkityypillä. Analysointiprosessissa päädyimme alustavasti siihen, että näyteputkien korkit vaihdetaan jokaisen näytepipetoinnin yhteydessä. Tämä tarkoittaa sitä, että näytekontaminaatoriskiä ei ole, mutta se aiheuttaa kustannuksia sekä ylimääräistä jätettä.

#### 7.4.3 Laskennallinen näyteanalysointi-aikataulu ja henkilöstöresurssit

Analysointiprosessiin aikatauluttamiseksi laskettiin ensin, kuinka monta 96-mikroputkilevyä tulisi prosessoida viikkotasolla, jotta tarvittava näytemäärää pystytään analysoimaan (Taulukko 7). Laskuissa käytettiin oletuksena asiakkaan toivetta, että yksi mikroputkilevy (RUN) sisältää kolme kontrollia (NC, LPC, HPC) näytesarjan alussa. Tällöin yhteen 96-mikroputkilevyyn mahtuu 45 näytettä, kun näytteet analysoidaan duplikaattina. Laskuissa huomioitiin myös se, että analyysimenetelmä on kaksipäiväinen. Tämä tarkoittaa sitä, että määrittystä ei voida aloittaa viikon viimeisenä työpäivänä.

Taulukko 7. Näyteanalysointimäärät muutettuna työstettävien erien määräksi.

näyteanalysointimäärät eräkokoina	kpl
näytemäärä / päivä	550
näytemäärä / viikko, 5 työpäivää	2750
näytemäärä / mikroputkilevy	45
mikroputkilevy / viikko, 5 työpäivää	61
mikroputkilevyjen erä koko	4
erien lukumäärä / viikko, 5 työpäivää	15,3
aloituspäiviä / viikko	4
erien lukumäärä / aloituspäivä	4

Kapasiteetin testauksen yhteydessä todettiin, että analysointiprosessi on jaettavissa osiin siten, että useampi analysoija voi työstää samaa analysoitavaa erää. Tiimityön ansiosta näyteanalysointiin vaaditaan vähemmän henkilöstöresursseja, minkä takia pystytään minimoimaan henkilöstöresursseista johtuvat riskit näyteanalysoinnin keskeytymiselle. Analysointiprosessin muista työtehtävissä tulisi olla koko ajan vapautettavissa henkilöstöä kriittisenä pidettävään näyteanalysointivaiheeseen. Koko tiimin henkilöstö on koulutettu tekemään analysointiprosessin kaikkia osa-alueita, joten siirrot tehtävien välillä sujuvat todennäköisesti joustavasti. Työn suorituksen aikana nähdään, miten tutkimuksessa onnistutaan pitämään riittävät ”vapaana” olevat henkilöstöresurssit.

Näytteiden työstäminen tiimityönä pienentää läpimenoaikaa ja prosessin siirrot eri vaiheiden välillä saadaan sujumaan joustavammin, kun vastuu on kaikkien yhteinen. Tiimityöskentely edellyttää hyvän kommunikaatioyhteyden löytymistä tiimin jäsenten kesken. Näyteanalysointivaiheen etenemistä seurataan analyysiprotokollasta, johon jokainen työvaihe merkitään. Kokonaisvaltainen analysointiprosessin eteneminen on suunniteltu kirjattavaksi henkilöstön nähtäville laboratorion isolle tussitaululle. Toteutus analysointiprosessin etenemisen seuraamiseksi hakee vielä muotojaan.

Kaksi päiväisen analyysimenetelmän molemmille päiville laadittiin laskennallinen aikataulu, jotta saatiin käsitys tarvittavista laite- ja henkilöstöresursseista (Taulukko 8 ja Taulukko 9). Laskennallisissa aikatauluissa huomioitiin, että analyysimenetelmän ensimmäinen ja toinen päivä etenee laboratoriossa samanaikaisesti.

Taulukko 8. Laskennallinen aikataulu näyteanalyysin ensimmäiselle päivälle.

näyteanalyysi		A1	A2	A1-3	A3	A3	A3	A3	A3	A3	A3	A3
		Assist Plus 1	Assist Plus 2	Viaflo 1	Viaflo 2	Viaflo 3	Viaflo 4	vortex	sentrifugi 1	sentrifugi 2	dekantoi	inkuboi
<b>PÄIVÄ 1</b>	erä	klo (tt:mm)										
Lisää kontrolli/ näyte 25 µL / putki.	1	9.00										
	2		9.00									
	3	11.45										
	4		11.45									
Lisää puskuria nro 1 100 µL / putki.	1			10.05	online							
	2			10.05	online							
	3			12.50	online							
	4			12.50	online							
Lisää puskuria nro 2 50 µL / putki.	1				10.15							
	2				10.15							
	3				13.00							
	4				13.00							
Lisää saostusliuos 500 µL / putki.	1					10.25						
	2					10.25						
	3					13.10						
	4					13.10						
Laita kansi. Sekoita 20 s.	1							10.35				
	2							10.35				
	3							13.20				
	4							13.20				
Sentifugoi 20 min.	1								10.45			
	2									10.45		
	3								13.30			
	4									13.30		
Dekantoi ja valuta putket.	1										11.10	
	2										11.10	
	3										13.55	
	4										13.55	
Lisää leimaliuos 100 µL / putki.	1						11.20					
	2						11.20					
	3						14.05					
	4						14.05					
Laita kansi. Sekoita 20 s.	1							11.30				
	2							11.30				
	3							14.15				
	4							14.15				
Inkuboi +5 °C, 15- <del>X</del> h.	1											11.40
	2											11.40
	3											14.25
	4											14.25

A = analysoija, X = määritetään menetelmän validoinnissa

Taulukko 9. Laskennallinen aikataulu näyteanalyysin toiselle päivälle.

näyteanalyysi		A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4
		Viaflo 2	Viaflo 3	vortex	sentrifugi 1	sentrifugi 2	dekantoi	näyte- telineet	Wizard 1	Wizard 2
<b>PÄIVÄ 2</b>	erä	klo (tt:mm)								
Lisää puskuria nro 2 50 µL / putki.	1	7.30								
	2	7.30								
	3	11.30								
	4	11.30								
Lisää saostusliuos 500 µL / putki.	1		7.40							
	2		7.40							
	3		11.40							
	4		11.40							
Laita kansi. Sekoita 20 s.	1			7.50						
	2			7.50						
	3			11.50						
	4			11.50						
Sentifugoi 20 min.	1				8.00					
	2					8.00				
	3				12.00					
	4					12.00				
Dekantoi ja valuta putket.	1						8.25			
	2						8.25			
	3						12.25			
	4						12.25			
Lisää saostusliuos 500 µL / putki.	1		8.35							
	2		8.35							
	3		12.35							
	4		12.35							
Sentifugoi 20 min.	1				8.45					
	2					8.45				
	3				12.45					
	4					12.45				
Dekantoi ja valuta putket.	1						9.10			
	2						9.10			
	3						13.10			
	4						13.10			
Siirrä mikroputket Wizardin näytetelineisiin.	1							9.20		
	2							9.20		
	3							13.20		
	4							13.20		
Käynnistä mittaus.	1								9.35	
	2									9.50
	3									13.35
	4									13.50
Mittauksen päättymisaika.	1									12.47
	2									13.02
	3									16.47
	4									17.02

A = analysoija

Analysointiprosessin kannalta tutkittiin, olisiko menetelmän kehittäminen yksipäiväiseksi kannattavaa tehostamisen näkökulmasta katsottuna. Yksipäiväisellä määrityksellä päästään tavoitteena olevaan näyteanalyysien määrään (Taulukko 7), jos jokaisena työpäivänä analysoidaan kolme erää näytteitä (60 mikroputkilevyä/viikko). Laadittiin laskennallinen aikataulu yhden päivän analyysimenetelmästä (Taulukko 10). Jotta näytteet voitaisiin analysoida yksipäiväisellä menetelmällä, vaatisi se inkubaatioajan merkittävää lyhentämistä (luku 6.4). Reaktiota voidaan nopeuttaa inkuboimalla huoneen lämmössä (room temperature, RT). Laskelmista kuitenkin havaittiin, että pelkästään kahden tunnin inkubaatioaika muuttaisi prosessia siihen suuntaan, etteivät työntekijät pystyisi enää työskentelemään liukuvilla päivävuorotyöajoilla vaan työ olisi käytännössä tehtävä kahdessa vuorossa (Taulukko 10).

Taulukko 10. Laskennallinen aikataulu analyysimenetelmän suorittamiseksi yhden päivän aikana.

<b>näyteanalyysi</b>	erä	RT klo	Wizard 1 klo	Wizard 2 klo
Ota näytteet sulamaan.	1	6.00		
	2	6.00		
	3	6.00		
Inkubaatio RT, 2 h.				
Käynnistä mittaus.	1		14.25	
	2			14.25
	3		17.37	

RT = room temperature, huoneenlämpö

Analysointiprosessin henkilökapasiteetin tulee olla sellainen, ettei näyteanalyysit keskeydy. Kapasiteetin testauksen perusteella arvioitiin, että projektille tulee varata neljä työntekijää laboratorioon analysoimaan näytteitä sekä hoitamaan analysointiprosessin syötteitä (Taulukko 8 ja Taulukko 9). Analysointiprosessin suunnitteluun ja laaduntarkastukseen laskettiin kaksi työntekijää täysipäiväisesti. Analysointiprosessin lisäksi henkilöstöresursseja tarvitaan QA-osastolta sekä tutkimuksessa toimivalta tutkijalta. Työkokemukseen perustuen mitoituksen tulee olla riittävä, jotta tarvittava määrä näyteanalysointeja saadaan tehtyä sovitussa aikatauluissa.

#### 7.4.4 Laiteresurssit

Laitekannan tarpeet laskettiin analyysimenetelmän laskennallisen aikataulun perusteella (Taulukko 11).

Taulukko 11. Analysointiprosessin laitekannan tarpeet.

laite	lukumäärä (kpl)
pipetointirobotiikka, näytteiden pipetointiin	2
pipetointirobotiikka, nesteiden annosteluun	4
sekoittaja	2
jähdyttävä sentrifugi	3
mittalaite	2

#### Pipetointirobotiikka

Liuosten annosteluun 96-mikroputkilevyille riittäisi kolme laitetta. Neljännen laitteen hankinnalla nähtiin kuitenkin huomattavia etuja. Virheiden mahdollisuus vähenee, kun yhdellä laitteella pipetoidaan vain yhtä liuostyyppiä. Pipetin kärkiä kuluu vähemmän, kun niitä ei tarvitse vaihtaa ennen jokaista pipetointia samaa liuosta pipetoitaessa. Prosessin sujuvuus ja riskienhallinta paranee, kun prosessia voidaan jatkaa keskeytyksettä samalla tehokkuudella, vaikka yksi laitteista olisi epäkunnossa.

Näytteiden pipetointiin ehdotettiin hankittavaksi kaksi pipetointilaitetta. Koska näytteiden pipetointiaika käytettävällä pipetointiohjelmalla on alle viisi minuuttia, riittää myös yhden laitteen kapasiteetti pipetoimaan näytteet siten, ettei päivittäiseen aikatauluun tarvitse tehdä muutoksia. Näytepipetointi on määrityksen kannalta kriittinen vaihe, joten kahdella laitteella pystytään takamaan paitsi operaattorin työrauha myös näytepipetointiin liittyvä riskienhallinta. Riskienhallintaan liittyen analyysimenetelmän validoinnissa on

tarkoituksena osoittaa, että menetelmä voidaan tehdä sekä käsikäyttöisillä pipeteilla että pipetointilaitteilla.

Integran pipetointilaitteet ovat monen muun laitevalmistajan laitteisiin verrattuna hyvin yksinkertaisia, mikä mahdollistaa niiden käytön työympäristössä, jossa tutkimusten näytemäärät eivät ole yleensä kovin suuria. Pipetointilaitteiden ohjelmointiin käytettävä aika on suhteutettava ohjelman käyttötarpeeseen, mikä tukee Assist Plus ja Viaflo 96 laitteiden valintaa yrityksen tulevaisuuden käyttötarpeet huomioiden. Toiminnoiltaan monimutkaisempien laitteiden ohjelmointi on yleensä aikaa vievä työvaihe, jolloin näytemäärältään pienempien tutkimusten osalta laitteen käyttäminen ei olisi kannattavaa. Lisäksi ohjelmointiosaamisen jäisi helposti yksittäisen työntekijän osaamisalueeksi, etenkin ellei laite olisi jatkuvassa käytössä. Integran pipetointilaitteiden eduksi katsottiin myös niiden hinta (Taulukko 12), sillä monipuolisempien pipetointirobottien hinnat kipuavat helposti yli sadantuhannen euron.

Taulukko 12. Pipetointirobotiikan suuntaa antavat kustannukset.

laite	hinta (€)	yhteensä (€)
Assist Plus -pipetointilaitte	16 000	
Assist Plus -putkelineet	1 200	
VOYAGER, 8-kanavainen pipetti	2 400	19 600
VIAFLO 96 -pipetointilaitte	12 000	
96-kanavainen pipetointipää	7 400	
VIAFLO 96 -laitteen tarvikkeet	400	19 800

## Sentrifugit

Menetelmä on riippuvainen tarvittavasta määrästä jäähdyttäviä sentrifugeja.

Menetelmän laskennallisen aikataulun mukaan jäähdyttäviä sentrifugeja

tarvitaan kaksi kappaletta. Laboratoriossa on entuudestaan yksi menetelmään

soveltuva sentrifugi (Mega Star 3.0R). Sentrifugia päätettiin hankkia kaksi lisää.

Tällöin yksi sentrifugeista jää täysin muuhun käyttöön sekä toimii

varasentrifugina. Koska laboratoriossa olevaa mallia ei ollut enää saatavilla,

päätettiin hankkia malli (Mega Star 4.0R), jonka osat ovat yhteensopivat edeltävän mallin kanssa. Käytettävyyden kannalta on myös järkevää, että laboratorioon valitut mallit ovat lähellä toisiaan, jolloin työskentely on jouhevampaa.

## **Sekoittajat**

Vanhat sekoittajat olivat tulleet elinkaarensa lopulle. Sekoitusvaiheen onnistuminen on kriittinen näyteanalysoinnin onnistumisen kannalta. Tämän vuoksi uusi sekoittaja (Multi-tube Vortex Mixer VXMT) hankittiin varhaisessa vaiheessa, jotta analyysimenetelmän sekoitusnopeus ja -aika pystyttiin optimoimaan sakan irrottamiseksi kapean mikroputken pohjalta. Aiemmasta sekoittajasta poiketen valittuun sekoittajamalliin mahtui samanaikaisesti ainoastaan kolme mikroputkilevyä. Tällä ei kuitenkaan ole käytännössä vaikutusta analysointiprosessin tehokkuuteen, sillä sekoitusvaihe ei aiheuta pullonkaulaa analysointiprosessissa. Analysointiprosessissa tarvitaan vain yhtä sekoittajaa, mutta myös tämän osalta päätettiin minimoida riskit ja hankkia toinen sekoittaja varalle. Aiemmin hankitun sekoittajan analogiset säätönupit osoittautuivat haastaviksi, minkä vuoksi hankintalistalle päivitettiin saman sekoittajan digitaalinen versio (VXMTDG-malli).

## **Mittalaitteet**

Näytteen radioaktiivinen  $^{125}\text{I}$ -gammasäteily mitataan käyttämällä Wizard<sup>2</sup>-gammalaskijaa, jossa on 10 detektoria, eli laitteella voidaan mitata 10 näytettä samanaikaisesti. Laitteelle mahtuu 550 näyteputkea yhdellä latauksella, joka vastaa 275 duplikaattina mitattavaa näytettä/kontrollia. Lukumäärässä tulee lisäksi huomioida radioaktiivisuuden kokonaismäärän määrittävät totaaliputket (4 kpl) jokaisessa näyteanalyysisarjassa (SET). Mittaustulokset käsitellään MyAssays Desktop -analysointiohjelmalla, johon tulokset ohjautuvat automaattisesti mittauksen päätyttyä. (SOP 746 2022 v. 2, 3.) Yhden erän mittausaika on 3 tuntia 12 minuuttia. Vastaavasti neljän erän mittaamiseen

kuluu 12 tuntia 48 minuuttia. Teoriatasolla yhden laitteen kapasiteetti riittää mittamaan päivittäisen näytemäärän (96 mikroputkea x 4 RUN x 4 SET + 4 SET x 4 totaaliputkea = 1552 näyteputkea). Käytännössä mittalaitteita tarvitaan kuitenkin kaksi kappaletta laskennallisen aikataulun mukaisesti (Taulukko 9).

#### 7.4.5 Maksimikapasiteetti

Näyteanalysointikapasiteettia on mahdollista nostaa ylityöllä tai siirtymällä kahteen vuoroon. Selkein vaihtoehto on tehdä näyteanalysointeja viikonloppuna, jolloin voidaan säilyttää sama näyteanalysointirytmi. Henkilöstölisäykset eivät tapahdu hetkessä, sillä työnteko edellyttää GxP-pätevyyttä, jonka saamiseen menee useita viikkoja tai kuukausia riippuen henkilön aiemmasta työhistoriasta ja perehdyttämiseen varatuista resursseista. Analysointiprosessissa työskentelevien henkilöiden tulee olla pätevoitetty tekemään kyseistä analyysimenetelmää ja koulutettu käyttämään tarvittavia laitteita.

Taulukko 13. Maksimikapasiteetti viikon tyøjaksossa.

kapasiteetti viikon jaksolla	kapasiteetti kpl	maksimikapasiteetti kpl
näytemäärä / 96-mikroputkilevy	45	45
96-mikroputkilevy / eräko	4	4
erien lukumäärä / päivä	4	4
työpäivien määrä / viikko	4	7
viikon näytemäärä	2880	5040

Menetelmän kapasiteetti on 2 880 näytettä viikossa, mutta sitä voidaan nostaa 5 050 näytteeseen viikossa aloittamalla näyteanalysointi viikon jokaisena työpäivänä (Taulukko 13). Kapasiteettia voidaan nostaa keskeytymättömällä työllä jopa 2160 näytettä viikotasolla, mikä tarkoittaa kapasiteetin kasvua 43 %:lla.

## 8 Tulosten analysointiohjelma ja laaduntarkastaminen

Tulosten käsittelyn automatisoinnilla on tarkoitus löytää keinoja, joilla voidaan vähentää tulosten käsittelyyn kohdistuvia vaiheita (luku 4.4) siten, että tiedon eheys ja koskemattomuus voidaan edelleen osoittaa. Näyteanalysointiprosessin laaduntarkastuksen (QC) suuntaa antava työosuus on arviolta 20 %. Tulosten laaduntarkastuksen tarkoituksena on varmistaa, että raportoitava näytetulos on oikea eli että mittalaitteelta saatu tulos tietylle näytteelle vastaa sen raportoitua tulosta. Tulosten käsittelyn automatisoinnilla pyritään vähentämään myös QC-tarkastusvaiheita siten, että niiden luotettavuus ei kärsi.

### 8.1 MyAssays Desktop -analysointiohjelma

Tulosten käsittelyn automatisointi ratkaistiin MyAssays Desktop -analysointiohjelmalla, jolla voidaan analysoida eri mittateknologioilla ja eri valmistajien mittalaitteilla tuotettuja tuloksia (MAD opetusvideot\_1). Sen lisäksi sillä voidaan käsitellä mittaustuloksia sekä kuoppalevylukijalta että näyteputkilukijalta (MyAssays Desktop User's Guide, 18).

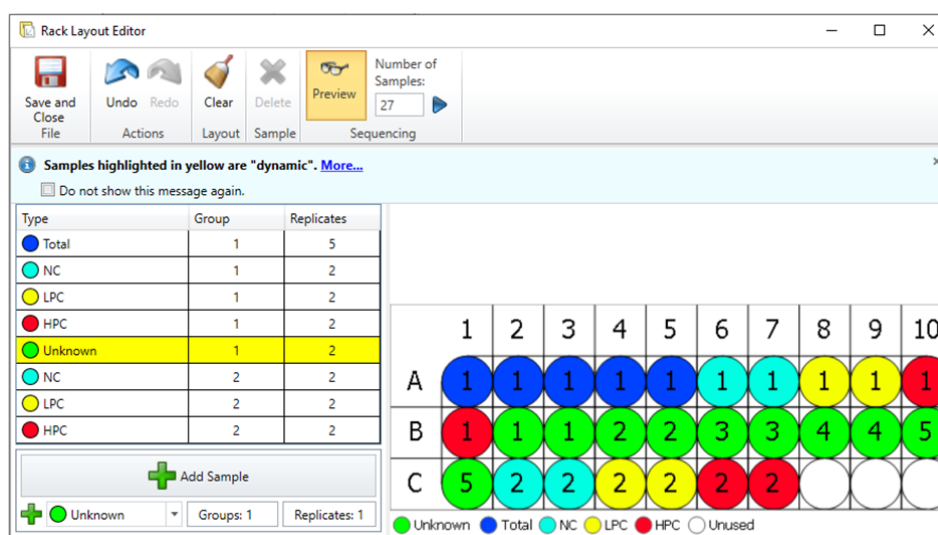
MAD-analysointiohjelma sisältää karkeasti ottaen seuraavat tulosten analysointivaiheet: Pipetointikaavio (pipetointi-layout), protokolla, tulostiedosto ja raportti. Näytteiden sijainti näytetelineessä tai kuoppalevyllä määritetään pipetointikaaviotiedostossa, joka liitetään MAD-protokollaan. MAD-protokolla pitää sisällään tiedon siitä, miten mittaustulokset tuodaan analysointiohjelmaan sekä miten mittaustulokset analysoidaan ja raportoidaan. Mittaustulokset tuodaan analysointiohjelmaan, ja ne analysoidaan MAD-protokollalla, jolloin syntyy MAD-tulostiedosto. Lopuksi raportti ohjautuu protokollassa määritettyyn sijaintiin kuten esim. tutkimuksen verkkokansioon ennalta määritetyssä muodossa lähtökohtaisesti Excel- ja PDF- tiedostona. (MAD opetusvideot\_2.) Automaattisesti tulostuvasta tulosraportista voidaan välittömästi nähdä, täyttääkö kontrollit sekä näytteet määritykselle asetetut hyväksymiskriteerit. Läpimenoaika vähenee tulosten käsittelyn nopeutuessa merkittävästi, ja

mahdolliset laatuongelmat voidaan havaita heti niiden ilmaantuessa (Modig & Åhlström, 2016, 51).

### 8.1.1 Näytemäärään mukautuva pipetointikaavio

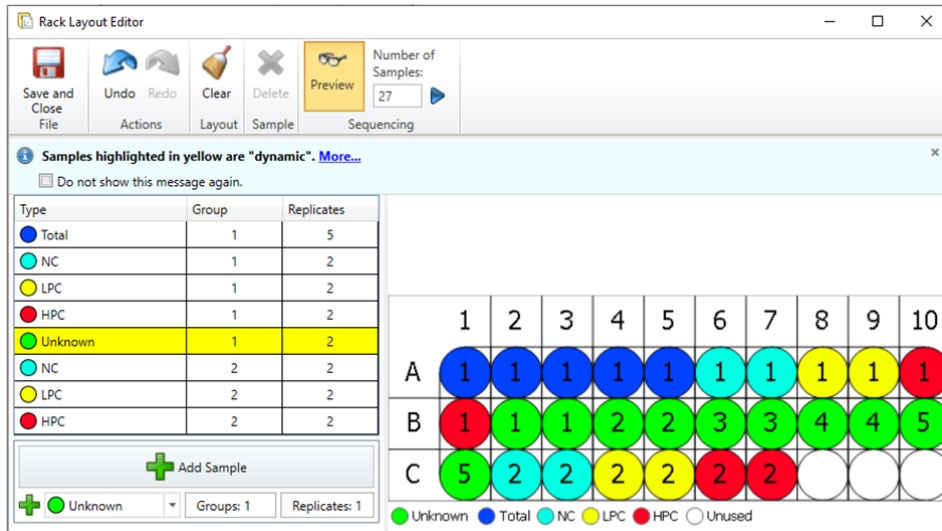
Wizard<sup>2</sup>-mittalaitteella näytteiden mittaus tapahtuu näyteputkista, jolloin MAD-protokollassa valitaan käytettäväksi telineille soveltuva pipetointikaavio. MAD-protokollassa määritetään lisäksi näytteiden määrä mittaustelineessä (esim. 10 näytettä/mittausteline). (MAD opetusvideot\_4; MyAssays Desktop User's Guide, 92, 96.)

Tiettyjen näytetyyppien, kuten totaalien, standardien ja/tai kontrollien, halutaan useimmiten sijaitsevan tietyssä kohtaa mitattavaa näytesarjaa. (MyAssays Desktop User's Guide, 97.) Näytetyyppejä käytetään näytteiden analysoimiseen kuten esim. standardikuvaajan muodostamiseen, ja näin ollen pipetointikaavion tulee vastata mitattua näytesarjaa (MAD opetusvideot\_4). Näytemäärät voivat kuitenkin vaihdella mittauksesta toiseen. Ratkaisuna pipetointikaavion muutoksille on dynaaminen pipetointikaavio, jossa kunkin mittauksen pipetointikaavio määräytyy mitattujen näytteiden kokonaismäärän mukaan (MAD opetusvideot\_5; MyAssays Desktop User's Guide, 97).

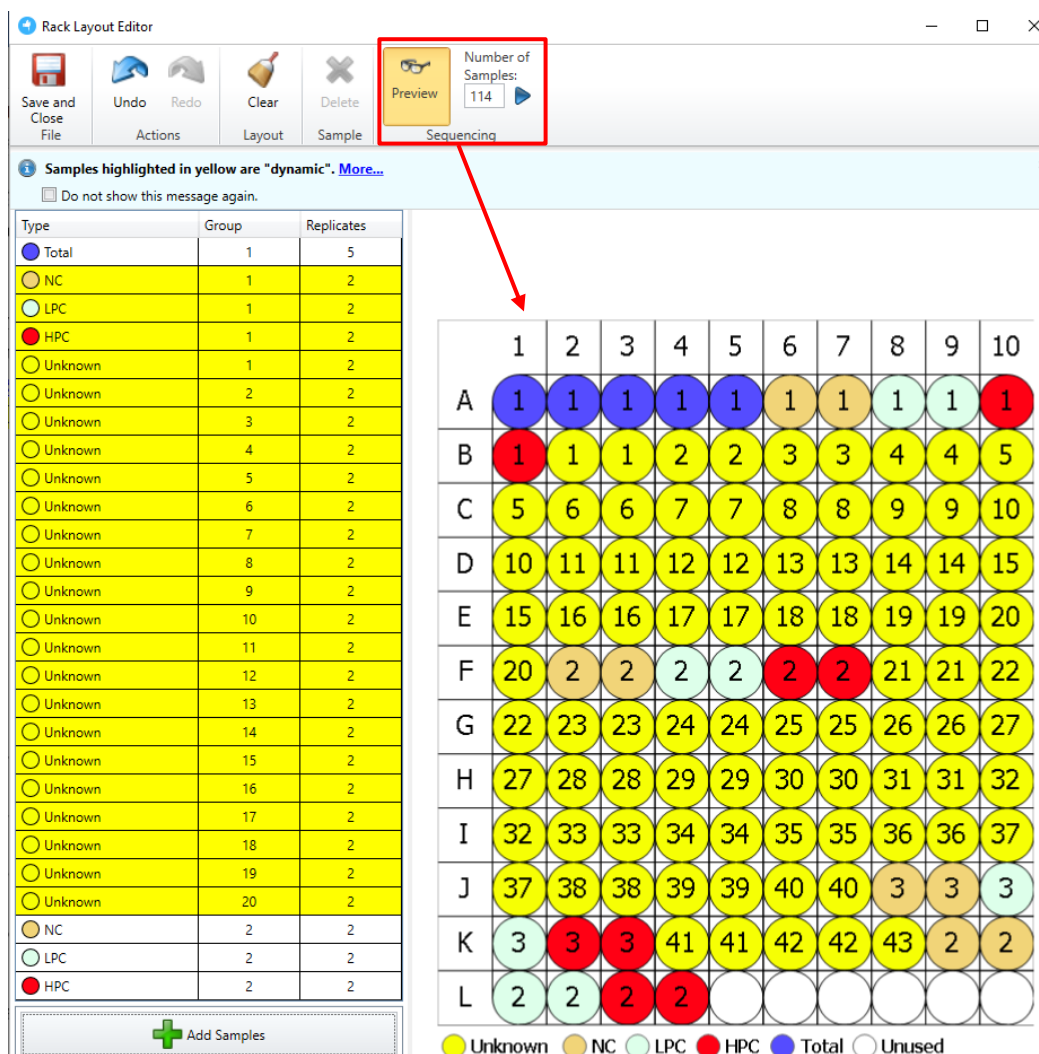


Kuva 25. Näytemäärä on dynaaminen tuntemattomien näytteiden osalta.

Kuvassa on esitetty pipetointikaavio, jossa tuntemattomien näytteiden lukumäärä on määritetty dynaamiseksi (



Kuva 25). Näytesarja alkaa aina totaali- ja kontrollinäytteillä päättyen kontrollinäytteisiin. (MAD opetusvideot\_5; MyAssays Desktop User's Guide, 97).



Kuva 26. Kontrollit säännöllisissä sykleissä pipetointikaaviossa.

Kuvassa on esitetty dynaaminen pipetointikaavio, jossa kontrollien väliin jää vakiomäärä näytteitä (20 kpl), ja mittaus päättyy aina lopetuskontrolleihin (Kuva 26). Esitettyssä pipetointikaaviossa näytemittaus päättyy aina kontrolleihin huolimatta mitattujen näytteiden kokonaismäärästä. (MAD opetusvideot\_5; MyAssays Desktop User's Guide, 9), 7).

### 8.1.2 Näytetunnisteiden automatisointi

Tulosten käsittelyn automatisoimiseksi näytetunnisteet tulee tuoda automaatiotoimintona MAD-tulostiedostoon (MAD opetusvideot\_6). Se onnistuu

usealla eri tavalla (Kuva 27):

- (1) Määrittämällä käytettävä tiedosto.
- (2) Käyttämällä hyväksi mittaustulosten metadataa.
- (3) Käyttämällä uusinta tiedostoa määritetystä kansioista.
- (4) Valitsemalla näytetunnistetiedosto määritetystä kansioista tulosten käsittelyn yhteydessä. (MAD opetusvideot\_7.)

**On future runs of this protocol, Sample IDs data will be automatically imported from a file (e.g. worklist file). Select which file to import the data from:**

Specified file

Dynamic filepath

The newest file in a specified folder

Prompt user to select a file

Kuva 27. Näytetunnisteet voidaan lisätä monella eri tavalla.

Käytännössä ainoa vaihtoehto on valita käytettäväksi uusin tiedosto määritetystä kansiossa. Valinta edellyttää, ettei kansioon ole mahdollista laittaa kahta saman analyysimenetelmän näytetunnistetiedostoa ennen kuin edellinen mittaus on valmistunut.

Näytetunnistetiedosto voidaan määrittää tuotavaksi analysointiohjelmaan myös Wizard<sup>2</sup>-mittalaitteen kautta. Tällöin näytetunnisteet tulee kirjata aina tiettyyn ennalta määritettyyn tiedostoon, eikä tiedoston nimeä saa muuttaa. Lisäksi on huomioitava, että mittalaitteelta tuotavaan näytetunnistetiedostoon on kirjattava jokaiselle näyteputkelle oma tunniste, eli näytetunnisteet lisätään singlikaattina.

## 8.2 Analysointiohjelman käyttäjävaatimukset

MyAssays Desktop -analysointiohjelmaa (MAD) käytetään osana Wizard<sup>2</sup>-mittalaitetta. Analysointiohjelman osalta määritettiin käyttäjävaatimuksissa seuraavia asioita (2020011-01 URS updated):

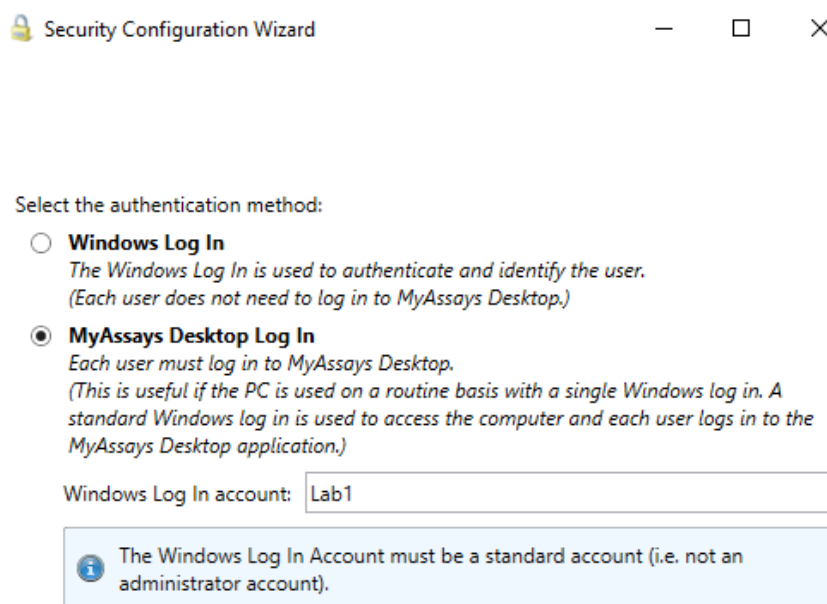
- Järjestelmän on pystyttävä laskemaan tulokset automaattisesti (UR no. 7).
- Tahattomien muutosten tekeminen on voitava estää (UR no. 10).
- Tulostiedostojen poistamista tai niiden muuttamista on voitava rajoittaa (UR no. 11).
- Tieto tulee olla vietävissä analysointiohjelman ulkopuolelle (UR no. 12).
- Raporttiin tulee olla automaattisesti liitettävissä yksilöivät tunnisteet kuten tutkimusnumero, analyysimenetelmän ja mittauksen tunnistetiedot sekä mittalaitteen ja analysointiohjelman käyttäjätiedot (UR no. 13).
- Raportti tulee olla tulostettavissa (UR no. 13).
- Sähköinen allekirjoitus on otettavissa käyttöön (UR no. 17).
- Yksilöllisten käyttäjätunnusten käyttö (UR no. 35) ja sitä vastaava salasana (UR no. 36).
- Eritasoisten käyttöoikeuksien luominen käyttäjätasoilla ja käyttäjäryhmillä (UR no. 37).
- Laiteloki (audit trail), johon tallentuu kaikki toiminnot (esim. MAD-protokollan muokkaaminen päivämäärä- ja aikaleimalla) (UR no. 39–40).
- Laitelokin tiedot tulee olla lukittuna siten, että tallennettuja tietoja ei voida muuttaa (UR no. 42).

### 8.3 Analysointiohjelman suojausmekanismit

Analysointiohjelman käyttäminen GxP- ja 21 CFR Part 11 -ympäristössä edellytti, että suojausasetukset (security configuration) otettiin käyttöön (MyAssays Desktop User's Guide, 292). Suojausasetuksissa määritettiin mm. kirjautumistapa analysointiohjelman (luku 8.3.1), automaattisen sisäänkirjautumisen (autologin) asetukset (luku 8.3.3), tiedostojen tuonti analysointiohjelman datan eheys huomioiden (luku 8.3.5) sekä Word- ja Excel-raportin suojaus (luku 8.3.6). Suojausasetusten käyttöönotto aktivoi automaattisesti analysointiohjelman käyttäjien hallinnan (luku 8.3.2) ja lokitiedostot (luku 8.3.4). (MAD opetusvideot\_11.)

### 8.3.1 Analysointiohjelmaan kirjautuminen

Analysointiohjelmaan kirjaututaan yksilöllisellä käyttäjätunnuksella ja salasanalla. Kirjautumistapa valitaan MAD-analyysiohjelman Security Configuration -asetuksista, mikä voidaan tehdä vain organisaation IT-admin oikeuksilla (MAD opetusvideot\_10). Kirjautumistapa määritetään kullekin MAD-lisenssille erikseen (Kuva 28).



Kuva 28. Analysointiohjelman lisenssi kohtaiset kirjautumisvaihtoehdot.

Toimistopisteiden tietokoneilla käytetään Windows Log In -kirjautumistapaa. Toimistopisteillä käyttöjärjestelmään kirjaututaan kunkin käyttäjän henkilökohtaisilla Windows-tunnuksilla, jolloin tunnistautuminen tapahtuu järjestelmään kirjautuessa, eikä erillistä sisäänkirjautumista analysointiohjelmaan tarvita.

Wizard2-mittalaitteelle valittiin MyAssays Desktop Log In -kirjautumistapa. Sujuvan käytettävyyden takaamiseksi mittalaitteen Windows-käyttöjärjestelmään kirjaututaan kaikille käyttäjille yhteisellä käyttäjätunnuksella. Jotta käyttäjä voidaan tunnistaa, on MyAssays Desktop -

ohjelmaan kirjaututtava erikseen kunkin käyttäjän henkilökohtaisilla tunnuksilla. (MAD opetusvideot\_8; MyAssays Desktop User's Guide, 295–296.)

### 8.3.2 Analysointiohjelman käyttäjien hallinta

Analysointiohjelmaan voidaan luoda eritasoisia käyttöoikeuksia (esim. unrestricted, run and preview). Käyttöoikeudet määritetään käyttäjätasojen ja käyttäjäryhmien avulla. (MAD opetusvideot\_9.)

#### **Käyttäjätasot**

Analysointiohjelmassa on kolme käyttäjätasoa, joita ovat system administrator, user administrator ja user. Windows-käyttöjärjestelmän IT-admin-tunnukset omaavat henkilöt toimivat analysointiohjelman järjestelmänvalvojina. Järjestelmänvalvoja voi asentaa analysointiohjelman tietokoneelle ja hallinnoida sen suojausasetuksia. User Administrator -tunnukset omaava henkilö hallinnoi puolestaan analysointiohjelman käyttöoikeuksia. Analysointiohjelman käyttäjälle voidaan myöntää joko User- tai User Administrator -käyttäjätaso. (MAD opetusvideot\_9; MyAssays Desktop User's Guide, 328, 343, 349)

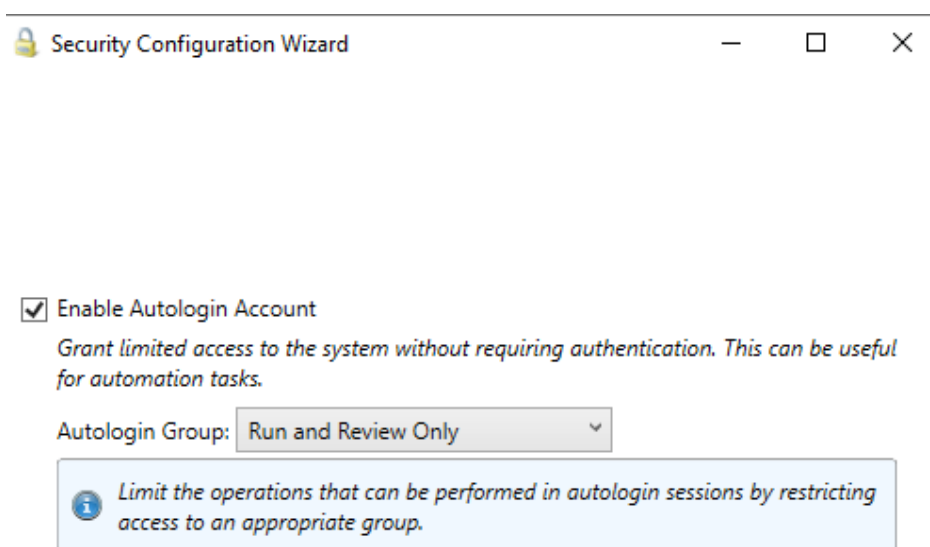
#### **Käyttäjäryhmät**

Käyttäjäryhmien avulla määritetään käyttöoikeudet tulosten käsittelemiseksi kuten esim. rajoittamattomat oikeudet (unrestricted) tai hyvin rajalliset oikeudet (run and review only). Saman käyttäjätason käyttäjillä voi olla käytössään toisistaan poikkeavat käyttäjäryhmät. (MAD opetusvideot\_8, MAD opetusvideot\_9.) Alustavat käyttäjäryhmät luotiin käyttäjätasojen mukaisesti kolmeen ryhmään. Käyttäjäryhmiä voidaan luoda lisää työn sujumuuden ja luotettavuuden takaamiseksi käyttökokemuksen karttuessa. Käyttäjäryhmien oikeudet määritettiin ja dokumentoitiin. Käyttäjille luotiin yksilölliset käyttäjätunnukset sekä salasana käyttäjäryhmittäin (UR no. 35–37).

Käyttöoikeuksien avulla rajoitettiin mm. analysointiprotokollaan tehtäviä muutoksia (UR no. 10).

### 8.3.3 Autologin-käyttäjä

Autologin-käyttäjän avulla tulokset voidaan analysoida automaattisesti mittauksen päätyttyä, koska autologin-käyttäjän kirjautuminen analysointiohjelmaan tapahtuu ilman tunnistautumista (UR no. 7). Autologin-käyttäjä voidaan aktivoida turvallisuusasetuksista ja käyttöoikeuksia tulee rajata Run and Preview -oikeuksilla. (MAD opetusvideot\_15).



Kuva 29. Automaattisen sisäänkirjautumisen aktivointi.

Automaattinen sisäänkirjautuminen aktivoitiin turvallisuusasetuksista ja rajoitetut oikeudet otettiin käyttöön (Kuva 29). Mittalaitteen käyttäjä ei tarvitse välttämättä lainkaan käyttöoikeuksia analysointiohjelmaan, kun autologin-käyttäjä on aktivoitu (MAD opetusvideot\_16).

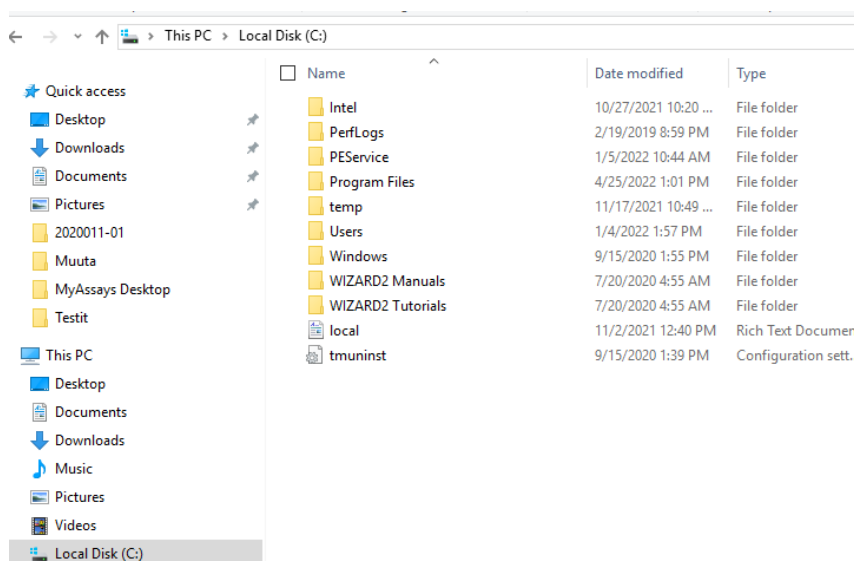
### 8.3.4 Lokitiedostot

MyAssays Desktop -analysointiohjelman laiteloki, eli audit trail -loki ja login logs -loki, testattiin käyttäjävaatimusten mukaisiksi. Analysointiohjelmassa tehtävät

toimenpiteet sekä käyttöoikeuksiin tehtävät muutokset kirjautuvat päivämäärä- ja aikaleimalla laitelokiin (UR no. 39–40). Vastaavasti analysointiohjelmaan kirjautumiset tallentuvat login logs -lokiin (UR no. 39–40). Analysointiohjelman administrator-käyttäjätasojen oikeudet omaavilla käyttäjillä on lokeihin lukuoikeudet sekä lisäksi mahdollisuus tallennus- ja tulostamistoimintojen käyttöön (UR no 42). (MAD opetusvideot\_13.)

### 8.3.5 Raakatiedon eheys ja sen tuonti analysointiohjelmaan

Tietojärjestelmän validoinnissa osoitettiin, ettei käyttäjä pysty poistamaan tai muuttamaan mittalaitteelta syntyviä tulostiedostoja (UR no 11). Automaattisen tulosten käsittelyn yhteydessä mittalaitteelta muodostuvat tulostiedostot tallentuvat automaattisesti laitevalmistajan määrittämään kansioon (C:\ProgramData\Wizard2), johon laitteen käyttäjillä ei ole pääsyä (Kuva 30).



Kuva 30. Laitteen käyttäjällä ei ole pääsyä C:\ProgramData\Wizard2 -kansion tietokantaan (2020011-01 screen shot, 8).

Tietojärjestelmän validoinnissa pystyttiin lisäksi osoittamaan, että mittalaitteen tuottama raakatieto on siirrettävissä ehyessä alkuperäisessä muodossa analysointiohjelmaan hyödyntäen analysointiohjelman suojaustekniikoita

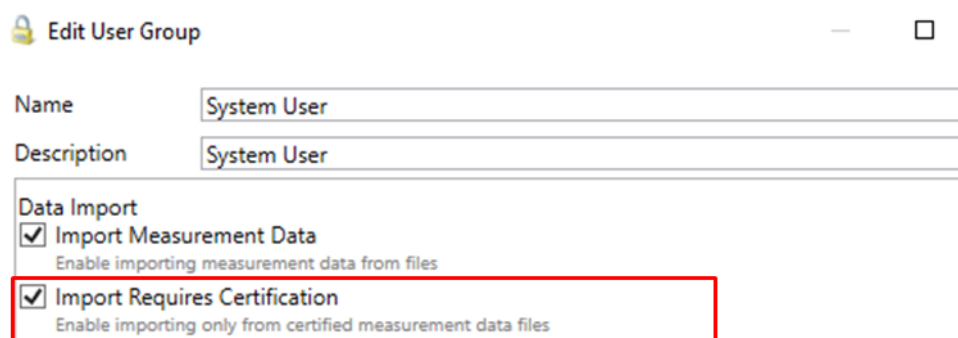
(UR no 11). Suojaustekniikkoina käytettiin analysointiohjelman approved data folder -toimintoa ja datasertifikaattia.

### Approved data folder -toiminto

Approved data folder -toiminnolla rajoitettiin tulostiedostojen tuonti analysointiohjelman vain ennalta määritetystä kansioista, johon myös mittaustulokset ohjattiin suoraan mittalaitteelta. Ensimmäisessä vaiheessa suojausasetuksista määritettiin sellainen kansio, josta tiedostot voidaan hyväksyttävästi tuoda analysointiohjelman (MAD opetusvideot\_8). Toisessa vaiheessa hyväksytyn kansion käyttö määritettiin käyttäjäoikeuksista pakolliseksi kaikille Wizard<sup>2</sup>-mittalaitteen käyttäjille (MAD opetusvideot\_14). Lisäksi Wizard<sup>2</sup>-protokollien asetuksista tulee valita tulostiedostojen vienti hyväksytyyn kansioon (MAD opetusvideot\_8).

### Datan sertifiointi

Datasertifikaattitiedosto generoituu samalla, kun tulostiedosto syntyy mittalaitteelta mittauksen päätyttyä. Datan sertifiointi ei ole validi, mikäli tulostiedostoa on muokattu tahattomasti taikka tahallisesti. Käyttäjien oikeuksia rajoitettiin siten, että datasertifikaatti on edellytys tulostiedostojen tuomiseksi analysointiohjelman (Kuva 31). (MAD opetusvideot\_12.)

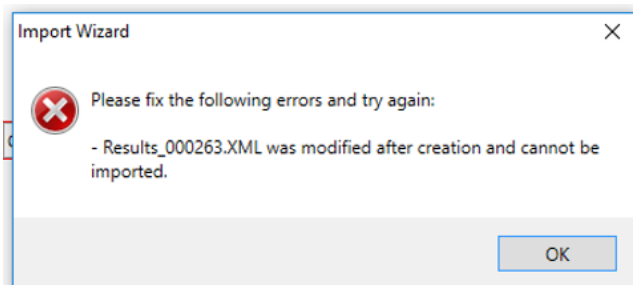


The screenshot shows the 'Edit User Group' window. The 'Name' field contains 'System User' and the 'Description' field also contains 'System User'. Under the 'Data Import' section, there are two checkboxes: 'Import Measurement Data' (checked) and 'Import Requires Certification' (checked). The 'Import Requires Certification' checkbox and its label are highlighted with a red rectangular box.

Kuva 31. Tulostiedosto tuominen analysointiohjelman vaatii sertifikaatin.

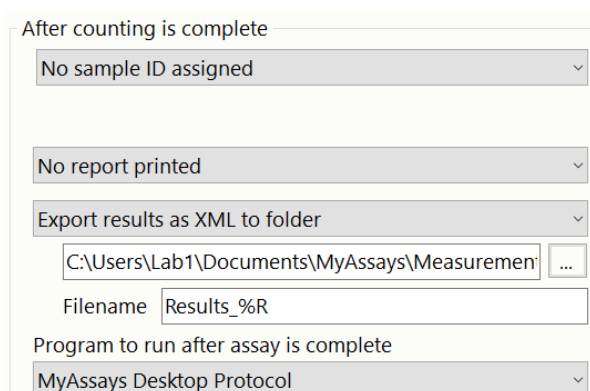
Mikäli datan sertifikaatti ei ole validi tai se puuttuu, tulostiedoston tuonti analysointiohjelman estyy ja analysointiohjelma antaa virheilmoituksen (Kuva

32). Yritys tuoda manipuloitua tietoa analysointiohjelmaan kirjautuu laitelokiin. Tulosraporttiin voidaan lisätä sertifiikaattikuvake osoittamaan, ettei raakatieta ole muutettu ennen sen tuontia analysointiohjelmaan. (MAD opetusvideot\_12.)



Kuva 32. Virheilmoitus tulostiedostoon tehdystä muutoksesta (MAD opetusvideot\_12).

Tietojärjestelmän validoinnissa havaittiin, että Wizard<sup>2</sup>-mittalaitteen tulokset tallentuvat ensin käyttäjiltä suojattuun C:\ProgramData\Wizard2 -sijaintiin, kun Wizard<sup>2</sup>-protokollasta on valittuna tulosten automaattinen käsittely MyAssays Desktop -protokollalla mittauksen päätyttyä (Kuva 33). Tämän jälkeen tulostiedosto tallentuu kopiona Wizard<sup>2</sup>-protokollassa valittuun kansioon, joka oli myös määritetty hyväksytyksi kansioiksi (Kuva 33).



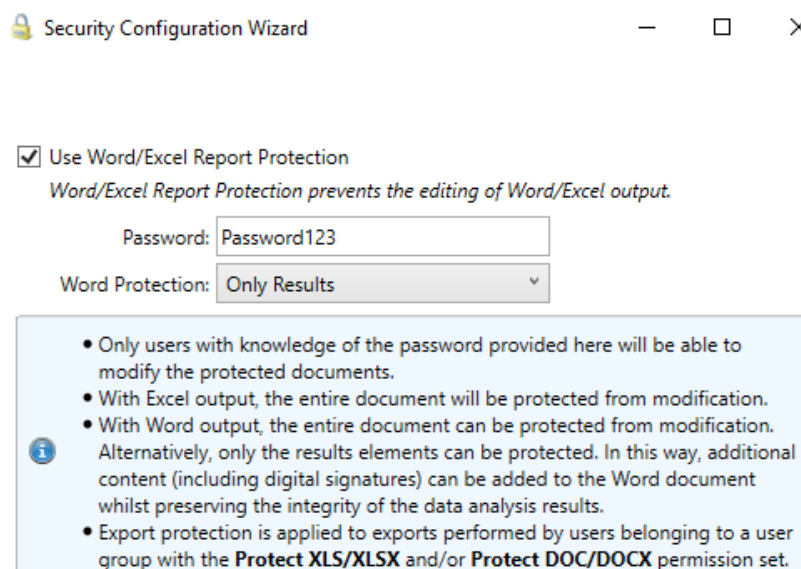
Kuva 33. Wizard<sup>2</sup>-protokolla: Export-kansio ja MyAssays Desktop Protocol.

Datan sertifiointiin käyttö edellyttää, että analysointiohjelmaan tuotavat tulostiedostot ovat alkuperäisiä. Tämän vuoksi approved data -kansion tulee olla sellainen kansio, johon alkuperäiset tulokset tallentuvat. Validoinnissa

C:\ProgramData\Wizard2 -sijainti vaihdettiin hyväksytyksi kansioksi. Voidaan kuitenkin katsoa, ettei approved data folder -toiminnon käyttö anna lisäarvoa silloin, kun datasertifikaattitoiminto on käytössä ja tulokset käsitellään automaattisesti. Approved data folder -toiminnon käyttöä Wizard<sup>2</sup>-mittalaitteella tulisi arvioida ja perustella tarkemmin, sillä toiminnon käyttö pakottaa valitsemaan joko automaattisen tai manuaalisen tulosten käsittelyn. Lisäksi automaattisen tulosten käsittelyn osalta toiminto rajoittaa muiden tiedostojen kuten näytetunnistetiedostojen (luku 8.1.2) tuomista analysointiohjelmaan, koska käyttäjällä ei ole oikeutta tallentaa tiedostoja C:\ProgramData\Wizard2 -sijaintiin.

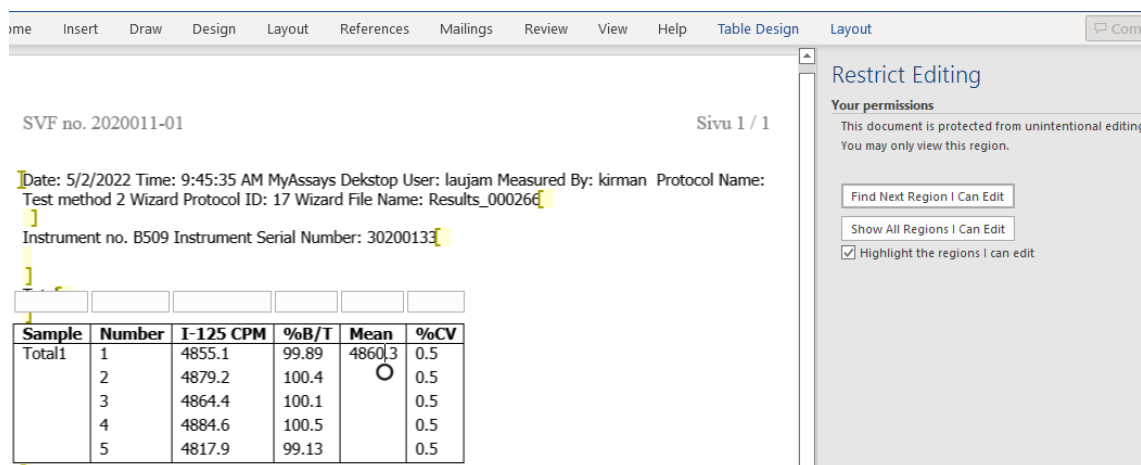
### 8.3.6 Raportin eheys ja datan vienti analysointiohjelmasta

Word- ja Excel-raportin suojaus aktivoidaan suojausasetuksista (Kuva 34). Aktivointi suojaa koko Excel-raportin, jolloin käyttäjä ei voi tehdä siihen muutoksia. Word-dokumentin osalta voidaan suojata joko koko raportti tai ainoastaan tulokset, jolloin raporttiin voidaan tehdä lisäyksiä, mutta itse tulokset pysyvät muuttumattomina. (MAD opetusvideot\_8.)



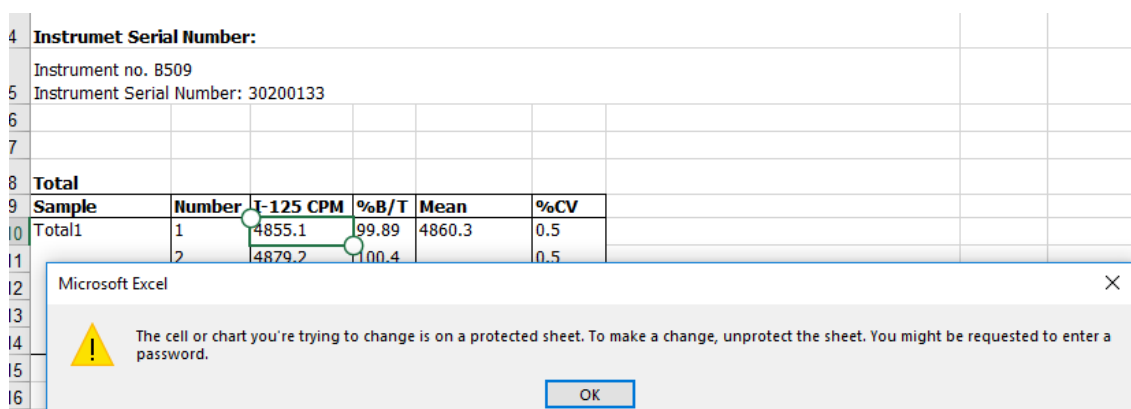
Kuva 34. Word- ja Excel-raportin suojaus.

Word- ja Excel-raportin suojaus otettiin käyttöön. Tietojärjestelmän validoinnissa testattiin tulosten vieminen analysointiohjelman ulkopuolelle.



Kuva 35. Suojatun Word-raportin vieminen analysointiohjelmasta (2020011-01 screen shot, 29).

Analysointiohjelman Word-raportti on suojattu tietojen tahattomalta muokkaukselta (Kuva 35). Word-raporttiin voidaan kuitenkin tehdä lisäyksiä sen suojaamattomalle alueelle. Excel-raportti on suojattu kokonaisuudessaan tahattomalta muokkaukselta (Kuva 36).



Kuva 36. Suojatun Excel-raportin vieminen analysointiohjelmasta (2020011-01 screen shot, 30).

Käyttäjävaatimusten mukaisesti analysointiohjelman tulosraporttien tahatonta ja tahallista muokkaamista pystytään rajoittamaan (UR no. 10 ja 11), ja

tulosraportit ovat vietävissä analysointiohjelman ulkopuolelle (UR no.12). Tulosraporttiin on myös automaattisesti liitettävissä yksilöivät tunnisteet kuten tutkimusnumero, menetelmän ja mittauksen tunnistetiedot sekä mittalaitteen ja analysointiohjelman käyttäjätiedot (Kuva 35). Tulosraportti on mahdollista tulostaa automaattisesti tai manuaalisesti analysointiohjelmasta, tai se voidaan ensin tallentaa toisaalle ja tulostaa miltä tahansa toimistokoneelta (UR no. 13) (MyAssays Desktop User's Guide, 286).

### 8.3.7 Analysointiohjelman FDA 21 CFR Part 11 -arviointi

Analyysiohjelmassa on laiteloki (audit trail), johon keskeiset tapahtumat kirjautuvat päivämäärä- ja aikaleimoilla sekä käyttäjätiedoilla. Analyysiohjelman osalta on mahdollisuus ottaa käyttöön 21 CFR 11- ja OECD GLP -vaatimukset täyttävä elektroninen käyttäjän allekirjoitus (user ID), joka lisätään käyttäjätunnuksella ja sitä vastaavalla salasanalla (UR no. 17) (ENV/JM/MONO(2016)13, 24-25; MAD opetusvideot\_3). Mikäli analyysiohjelman elektronin allekirjoitus otetaan käyttöön, on sen käyttöönotto validoitava ja käyttö kuvattava ohjeissa (ENV/JM/MONO(2016)13, 24). Yrityksessä on käytössä käsin kirjoitettu allekirjoitus, ja raakatieto määritetään paperiseksi (2020011-01 validation plan, 4).

### 8.4 Tulosten käsittelyn tehostaminen automatisoinnilla

Tulokset voidaan käsitellä automaattisesti ja turvallisesti MyAssays Desktop -analysointiohjelmalla kuten tietojärjestelmän validoinnissa on osoitettu. Automatisoitua tulosten käsittelyä MyAssays Desktop -analysointiohjelmalla verrattiin analyysimenetelmässä aiemmin käytettyyn MultiCalc-laskentaohjelmaan, jossa tulosten käsittelyn voidaan katsoa tapahtuvan manuaalisesti. Taulukko 14 havainnoi erot vaiheittain automaattisen ja manuaalisen tulosten käsittelyn välillä. Manuaalisessa tulosten käsittelyssä on useita eri vaiheita, vaikka ylimääräiset tulosten siirrot tiedostosta toiseen on pyritty pitämään minimissään. Tulosten siirto tiedostosta toiseen edellyttää aina

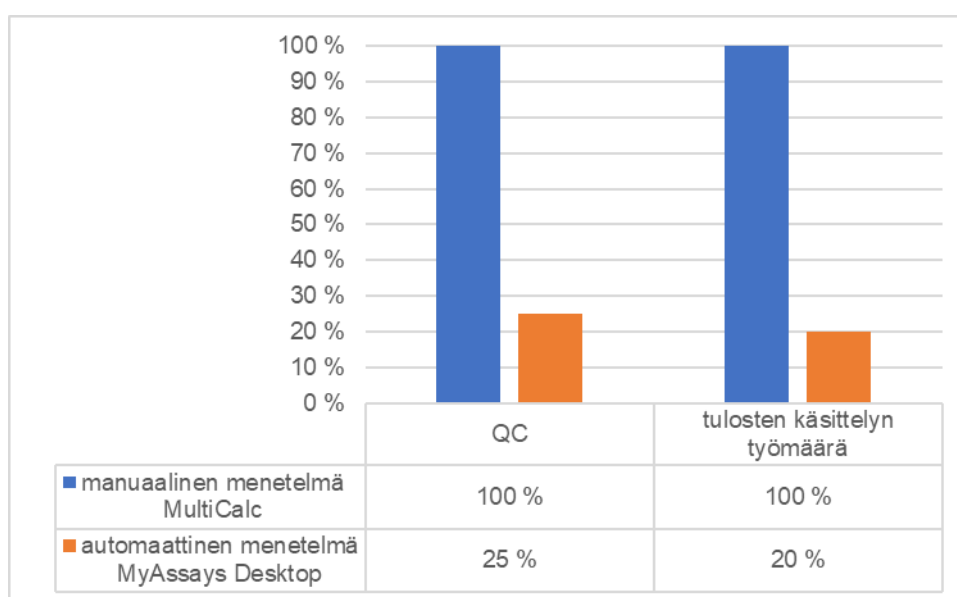
QC-tarkastuksen suorittamista, jotta voidaan varmistua tietojen eheydestä eli saatujen tulosten kohdistumisesta niitä vastaaville näytteille.

Taulukko 14. Tulosten käsittely manuaalasti vs. automatisointi.

MultiCalc-laskentaohjelma	MyAssays Desktop -analysointiohjelma
Näytetunnisteiden vieminen mittalaitteen MultiCalc-ohjelmaan.	Näytetunnistetiedoston tallentaminen ennalta määritettyyn kansioon.
Mittaustulokset tulostuvat automaattisesti.	Tulosraportti tulostuu automaattisesti.
Mittaustulokset: cpm-arvo, sitoutuminen (%B/T) ja variaatiokerroin (%CV).	Tulosraportti: cpm-arvo, sitoutuminen (%B/T), variaatiokerroin (%CV), S/N-suhde, näytetulos (pos/neg) ja cut point -arvo.
Mittaustulokset viedään manuaalisesti verkkoaseman juuren, josta tiedosto siirretään edelleen tutkimuksen kansioon.	Tulosraportti ohjautuu automaattisesti tutkimuksen verkkokansioon.
Tulokset avataan Excel-laskentaohjelmassa.	
Näytteiden %B/T-arvot siirretään tulospokumenttiin, jossa lasketaan S/N-suhde.	
Tulospokumentti tulostetaan tutkimuksen raakatietoon.	
QC: Tulospokumentti tarkastetaan mittaustuloksia vastaan, jokaisen näytteen osalta. Laskujen oikeellisuus tarkastetaan (Excel).	
Mittaustulos- ja tulospokumentin sisältämät tiedot siirretään edelleen näytetulostaulukkoon, jossa lasketaan näytetulos (pos/neg).	Tulosraportin tiedot siirretään suoraan näytetulostaulukoihin.
QC: Näytetulostaulukko tarkastetaan mittaustuloksia sekä tulospokumenttia vastaan jokaisen näytteen osalta. Laskujen oikeellisuus tarkastetaan (Excel).	QC: Näytetulostaulukko tarkastetaan otannalla tulosraporttia vastaan.

Täysin automatisoidusta tulosten käsittelystä saadaan paras hyöty silloin, kun mittaustulokset analysoidaan samaa kaavaa noudattaen, kuten esimerkiksi tehtäessä näyteanalysointia kliinisessä tutkimuksessa. Täysin automatisoitua tulosten käsittelyä ei käytetty menetelmän validoinnissa, sillä jokaisen testin

tulokset analysoitiin eri tavoin, eikä analysointiohjelman käyttö ollut vielä täysin hallussa. Tämän vuoksi automatisoidun tulosten käsittelyn tehokkuudesta ei ole toistaiseksi tarkkaa käsitystä. Automatisoinnin arvioitiin kuitenkin vähentävän QC-tarkastuksen määrää tulosten käsittelyn osalta jopa 75 % (Kuva 37). QC-tarkastaminen tehostuu luonnollisesti, kun automatisoinnin takia tulosten siirtäminen tiedostosta toiseen vähenee. Lisäksi Excel-laskentataulukossa työnettävien vaiheiden osuus vähenee, jolloin vaadittavien QC-tarkastusten määrä vähenee samassa suhteessa. Tulosten käsittelyn työmäärän on arvioitu tehostuvan huomasti eli jopa 80 % automatisoidulla prosessilla (Kuva 37).



Kuva 37. QC-tarkastuksen ja työmäärän osuus eri menetelmien välillä.

MyAssays Desktop -analysointiohjelman käyttöönotolla on myös selkeä synenegría muihin tuleviin projekteihin, joissa yksittäisen menetelmän tehostamisen vaikutukset saadaan hyödynnettyä. MyAssays Desktop -analysointiohjelma ei ole sidoksissa vain yhteen mittalaitteeseen, vaan samaa ohjelmaversiota voidaan hyödyntää myös muiden käytössä olevien mittalaitteiden kuten esim. Victor-monileimalaskijan tulosten käsittelyyn. Analysointiohjelman käyttöönotto muilla mittalaitteilla edellyttää kunkin tietojärjestelmän uudelleen validointia, jossa tulee huomioida tietojen eheyttä koskevat toimintatavat kuten käytettävät suojausmenetelmät.

Tiedon osoittamista eheäksi voitaisiin edelleen kehittää hyödyntämällä näytteen ID-tunnisteen viivakoodia pipetointivaiheessa. Ajatuksena on, että systeemi tunnistaisi pipetointivaiheessa näytteen ID-tunnisteen, joka voitaisiin aukottomasti liittää mittaustulokseen. Tämä vaatisi kuitenkin systeemiä, jossa näytteen ID-tunniste pystyttäisiin lukemaan ja liittämään luotettavasti osaksi näytelistää. Näytelistan tulisi olla siirrettävissä edelleen koskemattomana kansioon, josta tunnistetiedot olisivat vietävissä tulosraporttiin (luku 8.3.5). Tällaisen systeemin rakentaminen on tuskin mahdotonta, mutta sen aukottamaksi osoittaminen ei ole helppo tehtävä GxP-laboratoriossa, jossa laboratorion vastuulla on osoittaa tiedon eheys ja luotettavuus.

## 9 Avaimet analysointiprosessin tehostamiseen

Lean-periaatteiden mukaisessa laboratoriossa työ ei odota tekijäänsä, jolloin työntekijä voi joutua odottamaan työtä, vaikka se ei olisi resurssitehokkuuden näkökulman mukaista. Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli tutkia, millä keinoin asiakkaan tarpeeseen nähden riittämättömän analysointiprosessin kapasiteetti olisi mahdollista kasvattaa yli kymmenkertaiseksi nykyisestä.

Tutkimusongelmaan haettiin ratkaisua lean-ajattelun hengessä pyrkimällä parantamaan analysointiprosessin virtaustehokkuutta. Tavoitteen saavuttaminen edellytti prosessin pullonkaulojen tunnistamista ja kartoittamista sekä näiden osien virtaaman lisäämistä. Toisin sanoen tavoitteen saavuttaminen edellytti kokonaisvaltaista analysointiprosessiketjun kehittämistä, minkä lisäksi oli otettava huomioon GxP-laboratoriolle (lääketutkimuksia ja lääkkeiden valmistusta ohjaavat laatustandardit) asetetut laatuvaatimukset. Työ suoritettiin yhteistyössä tutkimustiimin ja sidosryhmien kanssa.

Tutkimuksen alussa määritystä kokeiltiin tehtäväksi 96-levyformaattissa (96-mikroputkilevyllä) koeputkien sijaan, mistä saatiinkin heti lupaavia tuloksia. Määrittäessä siirryttiin 96-levyformaatin käyttöön, joka mahdollisti yksinkertaisten pipetointirobottien käytön. Tämän jälkeen tehty pienen mittakaavan kapasiteettitestaus osoitti tarvittavan näyteanalysointikapasiteetin olevan saavutettavissa, mikä samalla tarkoitti, että projektilla oli edellytyksiä jatkoa. Menetelmän tehostamista koskevassa työosuudessa tehtiin lukuisia laboratoriotestejä, ja lopulliseen formaattiin päädyttiin yhteistyössä asiakkaan kanssa. Kapasiteettitestauksen yhteydessä kerättiin lisäksi tietoa, jonka perusteella oli mahdollista laskea laite- ja henkilöstöresurssiarviot projektille. Hankittavien laitteiden osalta huomioitiin niiden soveltuvuus myös tulevilla tutkimusprojekteilla.

Analysointiprosessin tehostamiseksi myös aiempaa yksilökeskeistä toimintatapaa muutettiin enemmän tiimeissä tapahtuvaksi. Tiimityöskentelyn ansiosta analysointiprosessi on paremmin hallittavissa, jolloin myös siirtymät eri prosessivaiheiden välillä sujuvat joustavammin. Tiimityöskentelyyn liittyvänä

riskinä voidaan nähdä se, että sitä ei ole testattu käytännössä. Teoriatasolla sen voidaan kuitenkin nähdä kasvattavan virtaustehokkuutta näytteiden läpimenoaikojen lyhentyessä, millä on suora vaikutus lisätyön määrään. Lisätyön määrän vähentyessä myös resurssien tarve luonnollisesti vähentyy. Henkilöstöresursseihin kohdistuvat riskit ovat myös paremmin hallittavissa tiimityömuodossa. Tiimityön onnistuminen vaatii kuitenkin sujuvaa kommunikaatiota, jossa jokainen tiimin jäsen on tietoinen töiden etenemisestä, mitä edesauttaa, jos työn kulku on kaikkien nähtävillä. Tämän vuoksi olisi syytä kehittää systeemi, jonka avulla tiimin henkilöstö pystyy seuraamaan analysointiprosessin etenemistä. Sujuvan kommunikaation aikaansaaminen ei tapahdu itsestään, vaan se vaatii työtä. Tiimin henkilöstön vaihtumattomuus tutkimuksen alkumetreillä olisi eduksi, sillä ryhmäytyminen on kommunikaation sujuvuuden kannalta tärkeää.

Tulosten käsittelyn työkaluksi tuotiin raportointiväline, joka mahdollisti mittaustulosten käsittelyn automatisoinnin. Mittaustulosten manuaalinen siirtäminen paikasta toiseen useaan otteeseen on ollut aiemmin omiaan vaarantamaan tiedon eheyden. Lisäksi laskentapohjien laskukaavat ovat olleet alttiina tahattomille ja tahallisille muutoksille, joita on pyritty minimoimaan laaduntarkastuksen avulla. Tulosten analysointiohjelman avulla pystyttiin parantamaan laatua ja luotettavuutta sekä tehostamaan tulosten käsittelyä. Mittalaitteella tuotetut mittaustulokset ovat siirrettävissä automaattisesti analysointiohjelmaan siten, ettei niitä voi muokata tai muuttaa, jolloin tiedon eheyttä koskevat vaatimukset voidaan täyttää. Analysointiohjelma laskee tulokset automaattisesti ennalta määritetyn analysointiprotokollan mukaisesti. Analysointiohjelman käyttöä on rajattu siten, että ainoastaan rajatulla henkilöstöllä on oikeudet tehdä muutoksia analysointiprotokoliin. Analysointiprotokoliin tehdyt muutokset tallentuvat lokitiedostoon (audit trail), jolloin jäljitettävyyks säilyy. Tulosten käsittelyn automatisoituminen vähentää tulosten käsittelyyn tarvittavia työvaiheita, jonka myötä laaduntarkastuksen työosuus vähenee ja resursseja säästyy muulle työnteolle. Analysointiohjelman käyttöä on tarkoitus laajentaa tulevaisuudessa asteittain myös muiden mittalaitteiden käyttöön laboratoriossa.

Opinnäytetyön hyvänä osoituksena on, että menetelmäkohtaisen analysointiprosessin systemaattinen kehittäminen vaikuttaa lopulta tehostavasti myös muihin laboratorion analysointiprosesseihin. Aiempaa merkittävästi tehokkaampi analysointiprosessi johti yritykselle merkittävien kliinisten tutkimusten analysointisopimukseen. Prosessien edelleen kehittämiseksi tarvitaan kuitenkin jatkuvaa parantamista, joka tapahtuu työn ohessa näyteanalysointeja tehdessä. Voimme lopuksi todeta, että vaikka Lean-ajattelulla tähdätään parantamaan analysointiprosessin virtaustehokkuutta, säästää se lopulta myös henkilöstöresursseissa.

## Lähteet

AlteCap™ Switch. 2022. Semi-automated screw cap handling. AltemisLab  
AlteCap™ Switch. Viitattu 30.08.2022 <https://www.altemislab.com/tube-decapping/decapping-column-or-row/>

EMA/INS/GCP/532137/2010. 2010. Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples. GCP Inspectors Working Group. London: European Medicines Agency.

EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. 2017. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. European Medicines Agency (EMA).  
Saatavilla 27.09.2022 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf)

EMA/CHMP/EWP/192217/2009. 2011. Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency (EMA). Saatavilla 27.09.2022  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)

ENV/CBC/MONO(2021)26. 2021. Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, no. 22. Pariisi: Organisation for Economic Co-operation and Development.

ENV/JM/MONO(99)20. 1999. Quality Assurance and GLP. OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring no. 4 (Revised). Pariisi: Organisation for Economic Co-operation and Development.

ENV/JM/MONO(2007)10. 2007. Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring no 15. Pariisi: Organisation for Economic Co-operation and Development.

ENV/JM/MONO(2016)13. 2016. Application of the principles of GLP to computerised systems. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, no. 17. Pariisi: Organisation for Economic Co-operation and Development.

ENV/MC/CHEM(98)17. 1997. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997). OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring no. 1. Pariisi: Organisation for Economic Co-operation and Development.

FDA Bioanalytical Method Validation. 2018. Guidance for Industry – Bioanalytical Method Validation 05/24/18. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine. Saatavilla 29.08.2022 <https://www.fda.gov/media/70858/download>

FDA Data Integrity. 2018. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP. Questions and Answers Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Veterinary Medicine (CVM). Saatavilla 17.10.2022 <https://www.fda.gov/media/119267/download>

FDA Immunogenicity. 2019. Guidance for Industry – Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Saatavilla 13.10.2022 <https://www.fda.gov/media/119788/download>

FDA 21 CFR Part 11. 2003. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. Pharmaceutical CGMPs.

Grant V. & Stiles T. 2012. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). December 2012. Research Quality Association (RQA).

Integra 125950\_V18. 2021. VIAFLO 96/384 Operating instructions. Switzerland: INTEGRA Biosciences AG. Saatavilla 25.08.2022 [https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/documents/125950\\_oi\\_viaflo\\_96\\_384\\_en\\_2.pdf](https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/documents/125950_oi_viaflo_96_384_en_2.pdf)

Integra 128950\_V06. 2021. ASSIST PLUS Operating Instructions. Switzerland: INTEGRA Biosciences AG. Saatavilla 22.08.2022 [https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/documents/128950\\_oi\\_assist\\_plus\\_en\\_6.pdf](https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/documents/128950_oi_assist_plus_en_6.pdf)

Integra 128951\_V08. 2022. Integra VIALAB Operating instructions. 128951\_V08\_OI\_VIALAB.docx. Switzerland: INTEGRA Biosciences AG. Saatavilla 23.08.2022 [https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/2019-02/128951\\_v03\\_oi\\_vialab.pdf](https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/2019-02/128951_v03_oi_vialab.pdf)

Interga 161950\_V13. 2022. VIAFLO Electronic Pipettes and VOYAGER Adjustable Tip Spacing Pipettes. Operating instructions. Switzerland: INTEGRA Biosciences AG. Saatavilla 23.08.2022 [https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/documents/161950\\_oi\\_viaflo\\_voyager\\_pipettes\\_en\\_0.pdf](https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/documents/161950_oi_viaflo_voyager_pipettes_en_0.pdf)

Integra 900-00007-00\_V13. 2021. VIALINK Operating instructions 900-00007-00\_V13\_OI\_VIALINK\_5.docx. Switzerland: INTEGRA Biosciences AG. Saatavilla 24.08.2022 [https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/900-00007-00\\_oi\\_vialink.pdf](https://www.integra-biosciences.com/sites/default/files/900-00007-00_oi_vialink.pdf)

Laavola, M. 2021. GLP-uutiset. Seminaari 02.12.2021. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselta Fimea. Viitattu 10.08.2022 [https://www.fimea.fi/valvonta/glp-valvonta/glp-valvonnan\\_seminaarimateriaalit](https://www.fimea.fi/valvonta/glp-valvonta/glp-valvonnan_seminaarimateriaalit)

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

Lecklin, O & Laine, R. 2009. Laadunkehittäjän työkalupakki. Innovatiivisen johtamisjärjestelmän rakentaminen. Helsinki: Talentum.

Lehtolainen-Dalkilic, P. 2017. GLP ja lääkeainevalmisteet. Seminaari 12.10.2017. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselta Fimea. Viitattu 11.8.2022 [https://www.fimea.fi/valvonta/glp-valvonta/glp-valvonnan\\_seminaarimateriaalit](https://www.fimea.fi/valvonta/glp-valvonta/glp-valvonnan_seminaarimateriaalit)

MAD opetusvideot\_1. MyAssays. n.d. Get Started with MyAssays Desktop (Concepts and Processes). Haettu 12.09.2022 [https://www.myassays.com/video/get-started-with-myassays-desktop-\(concepts-and-processes\)](https://www.myassays.com/video/get-started-with-myassays-desktop-(concepts-and-processes))

MAD opetusvideot\_2. MyAssays. n.d. Get Started with MyAssays Desktop (Using the Software). Haettu 12.09.2022 [https://www.myassays.com/video/get-started-with-myassays-desktop-\(using-the-software\)](https://www.myassays.com/video/get-started-with-myassays-desktop-(using-the-software))

MAD opetusvideot\_3. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Electronic Signatures Introduction. Haettu 14.09.2022

<https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-electronic-signatures-introduction>

MAD opetusvideot\_4. MyAssays. n.d. RIA Data Analysis with MyAssays Desktop. Haettu 16.09.2022

<https://www.myassays.com/video/ria-data-analysis-with-myassays-desktop>

MAD opetusvideot\_5. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Rack Layout Editor. Haettu 16.09.2022

<https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-rack-layout-editor>

MAD opetusvideot\_6. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Sample IDs and Worklists. Haettu 16.09.2022

<https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-sample-ids-and-worklists>

MAD opetusvideot\_7. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Dynamic Worklist Import. Haettu 16.09.2022

<https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-dynamic-worklist-import>

MAD opetusvideot\_8. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Configuration for WIZARD<sup>2</sup> PC (1 of 4). Haettu 19.09.2022

[https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration-for-wizard2-pc-\(1-of-4\)](https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration-for-wizard2-pc-(1-of-4))

MAD opetusvideot\_9. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Configuration for WIZARD<sup>2</sup> PC (2 of 4). Haettu 19.09.2022

[https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration-for-wizard2-pc-\(2-of-4\)](https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration-for-wizard2-pc-(2-of-4))

MAD opetusvideot\_10. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Authentication Methods and Configuration. Haettu 19.09.2022

<https://www.myassays.com/myassays-desktop-enhanced-security-authentication-methods-and-configuration.video>

MAD opetusvideot\_11. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Introduction. Haettu 19.09.2022

<https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-introduction>

MAD opetusvideot\_12. MyAssays. n.d. Securing Data Import with Data Certification. Haettu 20.09.2022 <https://www.myassays.com/video/securing-data-import-with-data-certification>

MAD opetusvideot\_13. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Audit Trail. Haettu 20.09.2022 <https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-audit-trail>

MAD opetusvideot\_14. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Configuration. Haettu 22.09.2022 <https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration>

MAD opetusvideot\_15. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Configuration for WIZARD<sup>2</sup> PC (3 of 4). Haettu 22.09.2022 [https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration-for-wizard2-pc-\(3-of-4\)](https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration-for-wizard2-pc-(3-of-4))

MAD opetusvideot\_16. MyAssays. n.d. MyAssays Desktop Enhanced Security Configuration for WIZARD<sup>2</sup> PC (4 of 4). Haettu 22.09.2022 [https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration-for-wizard2-pc-\(3-of-4\)](https://www.myassays.com/video/myassays-desktop-enhanced-security-configuration-for-wizard2-pc-(3-of-4))

Malm, H. & Ritvanen, A. 2015. Talidomidi eilen ja tänään. Sic! nro 2. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Haettu 09.08.2022 <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201602247352>

Master Pipetting & improving daily results. 2021. VWR. Webinaari 15.06.2021.

MHRA Data Integrity. 2018. MHRA GXP Data Integrity Guidance and Definitions; Revision 1. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Micronic CS500 2022. Capping & Decapping Systems. Micronic Screw Cap Recapper CS500. Viitattu 30.08.2022 <https://micronic.com/product/screw-cap-recapper-cs500/>

Modig, N & Åhlström, P. 2016. Tätä on Lean – Ratkaisu tehokkuusparadoksiin. Rheologica publishing.

MyAssays Desktop User's Guide. 2021. MyAssays Desktop Product Version 8.4 from MyAssays Ltd., <https://www.myassays.com>

Nevala, N; Pekkarinen, A; Toivonen, R; Rytönen, E; Sillanpää, J & Laaksonen, M. 2012. Ergonominen laboratorio. Helsinki: Työterveyslaitos.

PI 041-1. 2021. Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments. Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection co-operation scheme. Saatavilla:

<https://picscheme.org/docview/4234#page=5&zoom=100,116,845>

RQA. 2018. Quality Systems Guide. Research Quality Association.

Sariola H. 2019. Talidomidikatastrofi levisi Suomeen 60 vuotta sitten. Viikon juttu 02. Lääketieteellinen tiedekunta. Helsinki: Helsingin Yliopisto. Viitattu 09.08.2022 <https://blogs.helsinki.fi/med-viikonjuttu/2019/02/>

SOP 001. 2022. SOP-järjestelmä. Versio 29. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 101. 2022. Dokumentointi. Versio 30. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 102. 2022. Archiving. Versio 28. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 104. 2022. Suunnitelmat. Versio 18. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 105. 2022. Raportit. Versio 13. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 110. 2022. Laaduntarkastus (Quality control, QC). Versio 4. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 207. 2022. Näytelogiikka. Versio 25. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 400. 2022. Bioanalyttisen menetelmän validointi. Versio 16. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 400.1. 2022. Immunogeenisyysmenetelmän validointi. Versio 15. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 401. 2022. Bioanalyttinen näyteanalyysi. Versio 19. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 401.1. 2022. Immunogeenisyysanalyysi. Versio 15. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 466. 2020. Determination of X antibodies in human serum with a radioimmunosprecipitation assay (RIA). Versio 4. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 703. 2021. Pipettien yleisohje. Versio 19. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 703.9. 2012. Assist Plus -pipetointilaite. Versio 1. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 703.10. 2022. Viaflo 96 -pipetointilaite. Versio 1. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 746. 2022. Wizard B509. Tutkimusten tarkastaminen. Versio 2. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 901. 2022. Tutkimusten tarkastaminen. Versio 12. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 902. 2019. Tilojen tarkastaminen. Versio 7. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 905. 2020. Tietojärjestelmien tarkastaminen. Versio 9. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 909. 2022. Poikkeamat, löydökset ja CAPA-tiedosto sekä muutoshallinta. Versio 23. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 1000. 2022. Sisäiset IT-toiminnot. Versio 27. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 1001. 2022. Tietojärjestelmien elinkaari ja validointi. Versio 20. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

SOP 1010. 2022. Categorization and risk assessment of laboratory instruments and data integrity. Versio 7. Turku: Yrityksen sisäinen ohje.

Suomen Standardisoimisliitto. 2016. Mitä laatu on? Artikkelin 15.2.2016. Viitattu 24.10.2022 <https://sfs.fi/mita-laatu-on/>

Torkkola, S. 2015. Lean asiantuntijatyön johtamisessa. Helsinki: Talentum Pro.

Tuominen, K. 2021. Tehoa ja laatua tuotteiden ja tuotantojärjestelmien kehittämiseen. Uusittu painos 2021. Turenki: Hansaprint Oy.

Validation report 2018047. 2019. Method validation of an ADA assay (RIA) for the determination of binding antibodies against x in human serum. Tutkimuksen validointiraportti. Turku: Yrityksen ja asiakkaan välinen dokumentti.

Wizard Instrument Manual. 2019. 2470/3470 and 2480 WIZARD2® for software version 2.0. No. 8860112 Rev. D Singapore: PerkinElmer Ltd.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali nro 1. 2022. Laatu järjestelmät.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali nro 2. 2013. GMP:n perusteet.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali nro 3. 2022. GxP peruskoulutus. GCP.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali nro 4. 2022. GxP peruskoulutus. GLP.

Yrityksen sisäinen koulutusmateriaali nro 5. 2022. GxP peruskoulutus. GMP.

2020011-01 screen shots. 2022. User Acceptance Tests (UAT) Screen Shots. Turku: Yrityksen sisäinen dokumentaatio.

2020011-01 URS updated. 2022. User Requirements Specification – Wizard. User requirements specification updated during validation. Turku: Yrityksen sisäinen dokumentaatio.

2020011-01 validation plan. 2022. Validation Plan – Wizard. Turku: Yrityksen sisäinen dokumentaatio.