

# **Retsch AS 200 – seula-analyysilaitteiston validointi**

Patrik Hellström

OPINNÄYTETYÖ	
Arcada	
Utbildningsprogram:	Maskin- och Produktionsteknik
Identifikationsnummer:	3807
Författare:	Patrik Hellström
Arbetets namn:	Validering av Retsch AS 200 partikelstorleks analysator
Handledare (Arcada):	Mariann Holmberg
Uppdragsgivare:	Orion Oyj
<p>Sammandrag:</p> <p>Bestämning av partikelstorlek har stor betydelse inom läkemedelsindustrin. Partikelstorleksfördelningen påverkar starkt flödesegenskaperna hos granulaten och kan även klargöra hur lyckade tidigare processteg har varit. Orion skaffade två nya siktanalys apparater för bestämmandet av partikelstorleksfördelningar. Den nya Retsch AS 200 siktanalys utrustningen skulle ersätta gamla utrustningen, Retsch VS 1000. Utrustningen består av siktapparaten, vågen och ett utvärdering-program. Syftet med denna studie var att validera den nya utrustningen enligt de metoder som är beskrivna i valideringsplanen. Utrustningen skulle kvalificeras med hjälp av test som beskrivs i valideringsplanen. Dessutom gjordes en grundlig jämförelse mellan de två den nya och den gamla apparaten. Jämförelsen bestod av en jämförelse mellan apparaternas parametrar och en jämförelse av de resultat de producerar. Partikelstorleksfördelning mättes utav tre olika produkter. Mätningarna utfördes på två separata avdelningar.</p> <p>Jämförelsen av mätningarna visar, att båda apparaterna producerar något olika resultat. Skillnader i amplituden som användes för siktapparaterna försämrade resultatens tillförlitlighet. Justeringen av amplituden till 2 mm, på modellen Retsch VS 1000, visade sig vara praktiskt taget omöjligt. Skillnader mellan de två modellerna fanns också i intervallfunktionen. Homogeniteten hos analysproven påverkade också resultatet. Vid kontroll av mätningar gjorda med den nya modellen, visade det sig att den ger reproducerbara resultat, även om standardavvikelsen för mätningarna, utförda med den nya modellen var märkbart högre, än standardavvikelsen för mätningarna som genomfördes med den äldre modellen.</p> <p>På basis av de mätningarna som genomfördes, befanns att Retsch AS 200 producera reproducerbara resultat och sålunda kunde anses vara lämpliga för användning i produktion. Valideringen kan dock inte godkännas förrän alla dokument är tillhanda.</p>	
Nyckelord:	Validering, siktanalys, partikelstorlek, Orion, partikelstorleksfördelning
Sidantal:	90
Språk:	Finska
Datum för godkännande:	20.12.2012

MASTER'S THESIS	
Arcada	
Degree Programme:	Machine- and Produktion technics
Identification number:	3807
Author:	Patrik Hellström
Title:	Validation of Retsch AS 200 control particle - size analyzer
Supervisor (Arcada):	Mariann Holmberg
Commissioned by:	Orion Oyj
<p><b>Abstract:</b></p> <p>The determination of particle-size has great importance in the pharmaceutical industry. The flow ability of masses of granulated particles is greatly influenced by the particle-size distribution. Particle-size determination also clarifies the success of previous process steps. At Orion, the sieve analysis is performed with Retsch VS 1000 equipment and the equipment was to be replaced by a newer model, Retsch AS 200. The equipment consists of the sieve shaker, the balance and an evaluation-software.</p> <p>The aim of this study was to validate the new equipment according to the procedures described in the written validation plan. The equipment was to be qualified using the qualification tests described in the validation plan. Also, a thorough comparison was to be conducted between the two models. The comparison consisted of a comparison between parameters of the equipment and a comparison of the results they produce. The particle-size distributions of three products were measured. The measurements were conducted on two separate departments.</p> <p>The comparison of the measurements shows that the two models produced in all cases somewhat differing results. The reliability of the results was lowered by the differences in amplitude of the sieve shakers. On Retsch VS 1000 the adjustment of the amplitude to a value of 2 mm was found to be almost impossible. Differences were also found in the interval function of the two models. The homogeneity of the samples had an influence on the results as well. Upon inspection of the measurements of the new model, it was found that it does produce reproducible results, though the standard deviation of the measurements, conducted with the new model was noticeably higher than the standard deviation of the measurements, conducted with the older model.</p> <p>On the basis of the measurements conducted, Retsch AS 200 was found to produce reproducible results and thus be suitable for use in production. The validity however, remains unstated because of lack of certain documents.</p>	
Keywords:	Validation, Sieve analysis, Particle-size, Orion, particle-size distribution
Number of pages:	90
Language:	Finish
Date of acceptance:	20.12.2012

OPINNÄYTE	
Arcada	
Koulutusohjelma:	Kone- ja Tuotantotekniikka
Tunnistenumero:	3807
Tekijä:	Patrik Hellström
Työn nimi:	Retsch AS 200 seula-analyysilaitteiston validointi
Työn ohjaaja (Arcada):	Mariann Holmberg
Toimeksiantaja:	Orion Oyj
<p>Tiivistelmä:</p> <p>Lääketeollisuudessa reaktion määrittäminen on tärkeää sillä se selvittää lääkemassan volumin ominaisuuksia sekä edellisten prosessivaiheiden onnistumista. Orionille hankittiin kaksi Retsch AS 200 seula-analyysilaitetta joilla määritetään lääkemassojen raekokojakauma. Laitekoonpanohoin kuuluu ravistelija, vaaka sekä laskentaohjelma. Laitteet hankittiin korvaamaan vastaavat vanhat niinkään Retschin, mallia VS 1000 olevat laitteet.</p> <p>Tämän työn tarkoituksena oli validoida Retsch AS 200 seula-analyysilaitteistot suorittamalla validointisuunnitelman mukaiset kvalifiointi testit sekä tekemällä kattava vertailu mallien AS 200 sekä VS 1000 välillä. Vertailussa verrattiin sekä laitteiden mitta-, säätö- ja ohjausparametreja että laitteiden tuottamia tuloksia. Raekokojakauma mittauksia tehtiin kolmea eri tuotetta käyttäen, kahdella eri osastolla.</p> <p>Tehtyjen mittausten perusteella huomattiin laitteiden tuottavan eroavaia tuloksia. Tuloksien luotettavuutta heikensivät ravistelijoiden amplitudien erot. Retsch VS 1000 laitteiden amplitudien säätö 2 mm osoittautui lähes mahdottomaksi. Myös intervalli toiminnoissa oli eroja. Lisäksi näytteiden eroavaisuudet vaikuttivat myös negatiivisesti mittausten luotettavuuteen. Retsch AS 200 laitteen tuottamia tuloksia tarkastellessa todettiin laitteen tuottavan toistettavaa tulosta vaikka tulosten keskihajonta oli huomattavasti suurempi kuin VS 1000:lla.</p> <p>Tehtyjen mittausten perusteella laitteet tuottavat toistettavaa tulosta ja ovat niiltä osin soveltuva tuotantoon, mutta validoinnin tiettyjen dokumenttien puute estää toistaiseksi laitteiden käyttöönoton osastoilla.</p>	
Avainsanat:	Validointi, Seula-analyysi, raekoko, Orion, raekokojakauma
Sivumäärä:	90
Kieli:	Suomi
Hyväksymispäivämäärä:	20.12.2012

# SISÄLTÖ

<b>JOHDANTO .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Validointi .....</b>	<b>11</b>
1.1 Riskihallinta .....	11
1.2 Muutoksenhallinta.....	13
<b>2 Seula-analyysi.....</b>	<b>13</b>
2.1 Laitteisto .....	14
2.1.1 Vaatimukset.....	15
2.1.2 Retsch AS 200 Control seula-analyysilaitteisto.....	15
2.1.3 Laskentaohjelma Easysieve.....	17
2.2 Raekoko .....	19
2.2.1 Raekoon kontrolloiminen .....	20
2.2.2 Raekoon vaikutus tuotteeseen .....	20
<b>3 Tutkimuksen menetelmät.....</b>	<b>21</b>
3.1 Validointi suunnitelma .....	21
3.1.1 Käyttäjävaatimukset .....	21
3.1.2 GxP- riskiluokitus.....	22
3.2 Kvalifiointi testit.....	23
3.2.1 Suunnittelun kvalifiointi (DQ).....	23
3.2.2 Asennuksen kvalifiointi (IQ).....	23
3.2.3 Toiminnan kvalifiointi (OQ).....	23
3.2.4 Toiminnallisuuden kvalifiointi (PQ).....	24
3.3 Uuden laitteen tekninen vastaavuus .....	26
3.4 Validointiraportti.....	26
<b>4 Tutkimustulokset.....</b>	<b>26</b>
<b>5 Pohdinnat.....</b>	<b>38</b>
5.1 Laittevertailu .....	39
5.2 Tulosten luotettavuus .....	39
5.3 Jatkotutkimusehdotukset.....	40
<b>LÄHTEET .....</b>	<b>41</b>

## Kuvat

Kuva 1. Laaturiskihallintaprosessi.....	12
kuva 2. Seula-analyysilaitteiston toiminta .....	16
kuva 3. Retsch AS 200 Control .....	17
Kuva 4. Easysieve tietojen syöttö.....	18
Kuva 5. Easysieve raportti .....	19
kuva 6. Mittaukset Osasto 1. ....	25
kuva 7. Mittaukset Osasto 2. ....	25

## Taulukot

taulukko 1. GxP-kriittisyyden arvo.....	22
taulukko 2. IQ testitulokset .....	27
taulukko 3. OQ - testien tulokset .....	27
Taulukko 4. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch VS 1000, Tuote A.....	31
Taulukko 5. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch AS 200, Tuote A.....	32
Taulukko 6. Ravistelijoiden suhteellinen ero ja uuden ravistelijan suhteellinen keskihajonta, Tuote A .....	32
Taulukko 7. Seulakoon läpäisevyudet, tuote A .....	33
Taulukko 8. Varianssianalyysin tulokset, tuote A .....	33
Taulukko 9. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch VS 1000, Tuote B.....	34
Taulukko 10. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch AS 200, Tuote B.....	34
Taulukko 11. Ravistelijoiden suhteellinen ero ja uuden ravistelijan suhteellinen keskihajonta, Tuote B .....	34
Taulukko 12. Seulakoon läpäisevyudet, tuote B .....	35
Taulukko 13. Varianssianalyysin tulokset, tuote B .....	35
Taulukko 14. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch VS 1000, Tuote C.....	35
Taulukko 15. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch AS 200, Tuote C.....	36
Taulukko 16. Ravistelijoiden suhteellinen ero ja uuden ravistelijan suhteellinen keskihajonta, Tuote C .....	36
Taulukko 17. Seulakoon läpäisevyudet, tuote C .....	37
Taulukko 18. Varianssianalyysin tulokset, tuote C .....	37

## Liitteet

Liite 1, Tuote A, VS 1000, näyte 1 .....	43
Liite 2, Tuote A, VS 1000, näyte 2 .....	45
Liite 3, Tuote A, VS 1000, näyte 3 .....	47
Liite 4, Tuote A, VS 1000, näyte 4 .....	49
Liite 5, Tuote A, VS 1000, näyte 5 .....	51
Liite 6, Tuote A, VS 1000, näyte 6 .....	53
Liite 7, Tuote A, AS 200, näyte 1 .....	55
Liite 8, Tuote A, AS 200, näyte 2 .....	56
Liite 9, Tuote A, AS 200, näyte 3 .....	57
Liite 10, Tuote A, AS 200, näyte 4 .....	58
Liite 11, Tuote A, AS 200, näyte 5 .....	59
Liite 12, Tuote A, AS 200, näyte 6 .....	60
Liite 13, Tuote B, VS 1000, näyte 1 .....	61
Liite 14, Tuote B, VS 1000, näyte 2 .....	63
Liite 15, Tuote B, VS 1000, näyte 3 .....	65
Liite 16, Tuote B, VS 1000, näyte 4 .....	67
Liite 17, Tuote B, VS 1000, näyte 5 .....	69
Liite 18, Tuote B, VS 1000, näyte 6 .....	71
Liite 19, Tuote B, AS 200, näyte 1 .....	73
Liite 20, Tuote B, AS 200, näyte 2 .....	74
Liite 21, Tuote B, AS 200, näyte 3 .....	75
Liite 22, Tuote B, AS 200, näyte 4 .....	76
Liite 23, Tuote B, AS 200, näyte 5 .....	77
Liite 24, Tuote B, AS 200, näyte 6 .....	78
Liite 25, Tuote C, VS 1000, näyte 1 .....	79
Liite 26, Tuote C, VS 1000, näyte 2 .....	81
Liite 27, Tuote C, VS 1000, näyte 3 .....	83
Liite 28, Tuote C, VS 1000, näyte 4 .....	85
Liite 29, Tuote C, AS 200, näyte 1 .....	87
Liite 30 Tuote C, AS 200, näyte 2 .....	88
Liite 31 Tuote C, AS 200, näyte 3 .....	89
Liite 32 Tuote C, AS 200, näyte 4 .....	90

## Lyhenteet

ANOVA	(Analysis of variation) Varianssianalyysi
GMP	(Good Manufacturing Practice) on tuotannon ja testauksen menettely tapa jota lääkevalmistuksessa on noudatettava.
GLP	Good Laboratory Practice
GCP	Good Clinical Practice
GxP-tiedot	GxP – tiedot ovat tiedot, joilla voi olla vaikutusta lääkkeen laatuun ja lääketurvallisuuteen tai tiedot, joilla osoitetaan lääkkeen laatu ja lääketurvallisuus.
GxP	GMP, GLP ja GCP
VMP	Validation Master Plan
DQ	Design qualification
IQ	Installation qualification
OQ	Operational qualification
PQ	Performance qualification
QA	Quality assurance
ISO	International Organization for Standardization
FDA	US Food and Drug Administration
EMA	European Medical Agency
URS	(User requirements specification) Käyttäjävaatimukset
SUPAC	Scale-Up and Post-Approval Change

## Rajaukset

Tässä dokumentissa puhutaan järjestelmistä jolla tarkoitetaan laitekoonpanoa johon voi sisältyä tietokone ohjelmia ja oheislaitteita.



## JOHDANTO

Seula-analyysillä tarkoitetaan menetelmää jolla määritetään eri aineiden tai aineyhdistelmien hiukkas- tai raekokojakauma. Lääkeaineiden hiukkaskoon määrittäminen on tärkeää koska sillä on vaikutus lääkeaineiden imeytymiseen. Lääkeaineilla, joiden tiedetään omaavan suurempi raekoko, on huomattu hitaampi ja vähäisempi imeytyminen elimistöön. Tämä on tärkeää lääkkeen suunnittelussa koska monissa lääkkeissä vaikuttavan aineen määrä on niin pieni että pienetkin erot imeytymismäärässä vaikuttavat lääkkeen toimivuuteen. Seula-analyysillä voidaan myös todeta aikaisempien prosessiaskelten onnistuminen.

Validoinnilla taas tarkoitetaan prosessia joka selvittää jonkin asian (tilan, prosessin, puhdistuksen tai laitteen) soveltuvuutta ja toimivuutta sille määritettyihin käyttövaatimuksiin. Sillä on myös tarkoituksena luoda dokumentoidut todisteet siitä, että laite on suunniteltu ja asennettu oikein ja että se toimii odotetulla tavalla. Validoinnilla myös varmistetaan, että oikeat tahot ovat tarkastaneet ja hyväksyneet laitteen, järjestelmän tai tilan käyttöönottoon vaaditut dokumentit.

Validoinnille tehdään suunnitelma ja laaditaan validoitavalle kohteelle käyttäjävaatimukset jotka määrittävät laiteelle, prosessille tai tilalle asetetut vaatimukset. Lisäksi tehdään riskiarvio jossa arvioidaan ne GxP-kriittiset kohdat jotka vaikuttavat tuotteen laatuun. Validointi alkaa suunnitelmien tarkastelulla (Design Qualification, DQ) ja jatkuu asennus- ja vastaanottotarkastelulla (Installation Qualification, IQ) sekä toiminnan tarkastelulla (Operational Qualification, OQ). Lopuksi testataan laitteiden suorituskyky (Performance Qualification, PQ).

Tässä työssä käsitellään aluksi yleisesti validointiin liittyvää käytäntöä ja lainsäädäntöä. Tämän jälkeen käsitellään Orionille hankittujen seula-analyysilaitteille, Retsch AS 200, tehtävän validoinnin menetelmät ja siihen vaadittavat dokumentit. Tämän jälkeen laaditaan muutoksenhallinta dokumentit, GxP-riskiarvio ja käyttäjävaatimukset ko. järjestelmälle jotka toimivat perustana validointisuunnitelmalle ja määrittävät kvalifioinnin laajuuden. Lopuksi järjestelmä validoidaan tarkastamalla käyttäjävaatimusten toteutuminen validointiin kuuluvilla kvalifiointi testeillä (DQ, IQ, OQ ja PQ).

Tavoitteena on saada uudet seula-analyysilaitteet käyttöön Orionin Espoon tuotannon molemmilla tablettivalmistusosastoilla validointiraportin myötä. Muutoksenhallinta lo-

makkeella haetaan laitteille lopullinen käyttöluva mutta sen saaminen vaatii, että kaikki siinä mainitut dokumentit on tehty ja että ne ovat tarkastettu ja hyväksytty mm. tuotannosta vastaavan sekä QA:n toimesta.

Työn tarkoitus ja tavoitteet ovat:

- tutkia validoinnin yleistä käytäntöä
- tutkia raekoon vaikutusta tuotteeseen lääketeollisuudessa
- tutkia kahden eri seula-analyysilaitteiston eroja
- saada uusille laitteille käyttöluva tuotantoon

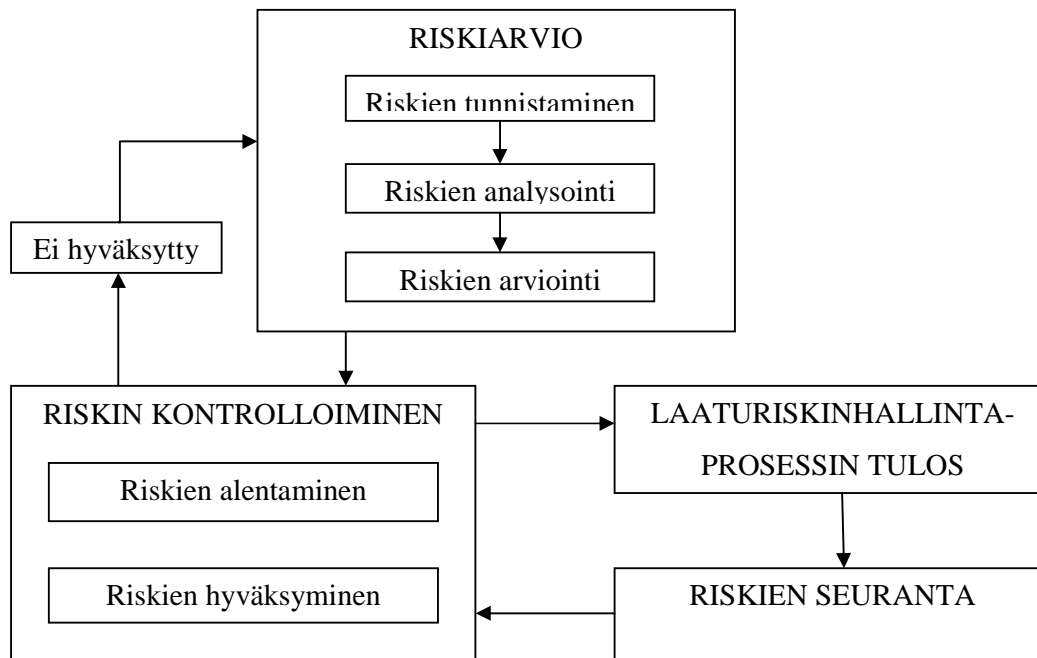
# 1 VALIDOINTI

Yleisesti validoinneissa noudatetaan FDA:n ja EU:n komission asettamia ohjeita sekä GMP:tä. Yrityksen sisäisesti yllä mainitut ohjeistukset tulkitaan ja kiteytetään omaan sisäiseen toimintaohjeeseen. Ennen uuden järjestelmän validoinnin aloittamista täytyy järjestelmälle tehdä riskiarvio jossa arvioidaan ne parametrit jotka ovat kriittisiä tuotteelle ja kohdat jotka saattavat vaikuttaa tuotteen laatuun. Uusille järjestelmille määritellään hankintavaiheessa myös käyttötarkoitus ja käyttäjävaatimukset(USR). Kun nämä edellä mainitut dokumentit on laadittu, luodaan järjestelmille muutoksenhallinta lomakkeet. Näillä lomakkeilla haetaan seuraaville vaiheille toteutuslupa, väliaikainen käyttöönottolupa ja lopullinen käyttöönottolupa.

## 1.1 Riskihallinta

Riskiarviossa käydään läpi kaikki riskiarvion kohdetta koskevat parametrit, materiaalit, komponentit ja dokumentit. Arviota tehdessä tulee ottaa huomioon ne parametrit jotka ovat tärkeitä GMP:n noudattamisen kannalta. Mittalaitteiden tarkkuus ja kalibrointi, hallintalaitteiden ja ohjelmien validointi sekä niiden tuottamat dokumentit ja materiaalien soveltuvuus tarkoitettuun prosessiin ovat kaikki kriittisiä GMP- riskiarviossa tarkastettavia asioita.

ISO:n (the International Organization for Standardization) laatima standardi, EN ISO 14971, määrittelee terveydenhuollon laitteiden, tarvikkeiden ja niiden lisälaitteiden riskien arviointiin ja riskin hallintaan suositeltavat menettelytavat. Näitä menetelmiä ja systemaattista kokemusta, näkemystä ja harkintaa noudattaen, valmistaja voi arvioida riskien suuruuden ja valvoa näitä riskejä.[1] FDA (Food and Drug Administration) määrittelee tyypillisen laaturiskihallintaprosessin kuvan 1 mukaan.



Kuva 1. Laaturiskinhallintaprosessi

Tässä riskinhallintaprosessissa ei ole kuvattu vaiheiden interaktiivisuutta, mutta on kuitenkin ymmärrettävä että vaiheisiin voidaan palata esim. jos kerätty informaatio ei ole riittävä. Riskiarvio voidaan myös lopettaa kokonaan jos se kerätyn aineiston perusteella nähdään aiheelliseksi.[2]

Riskien tunnistamisen apuna voi käyttää kolmea fundamentaalista kysymystä jotka selvittävät niin riskien todennäköisyyttä kuin riskien vakavuuttakin.

1. Mikä voisi mennä vikaan?
2. Millä todennäköisyydellä vioittuminen toteutuu?
3. Mitkä ovat vian seuraukset?

Näihin kysymyksiin vastattaessa on tarkoitus havaita ne toimenpiteet jotka vähentävät tai eliminoivat tunnistetut riskit.

Laitteille voidaan esimerkkeinä pitää niille tehtäviä ennakkohuoltoja, kalibrointeja ja päivittäistarkastuksia. Laitteita sijoittaessa on myös syytä ottaa huomioon ristikontaminaatiovaara sekä laitteen operaattoriin kohdistuvat riskit. Myös puhdistus menetelmät tulee määrittää. Onko puhdistus riittävä? Menetelmän validoinnille tulee asetta hyväksyttävät rajat.

Tietokoneistetuille järjestelmille tulee ottaa huomioon elektronisten kirjausten ja dokumentaation luotettavuus[2].

## 1.2 Muutoksenhallinta

Muutos lääketeollisuudessa sisältää monta käsitettä jotka kaikki vaativat muutoksenhallintaa prosessin toteuttamista. Näihin käsitteisiin kuuluvat muun muassa muutokset laitteisiin, tiloihin, prosesseihin, materiaaleihin, tuotteisiin, pakkauksiin, tietokoneistettuihin järjestelmiin ja käyttö- ja menettelyohjeisiin. Muutoksenhallinta on yksinomaan valmistajan harteilla ja hallinnan menettelytavat ovat muokattavissa. On kuitenkin syytä muistaa että FDA:n ja ISO:n ohjeita noudattavissa laitoksissa pienikin asiaton tai hallitsematon muutos voi aiheuttaa tuotteen markkinoilta vetämisen tai pahimmassa tapauksessa vaikuttaa potilas turvallisuuteen[3]. Kun riskiarvion tehty, laitteille tai järjestelmille tehdään muutoksenhallinta lomakkeet. Lomakkeesta selviää riskiarvion tulos ja sen perusteella kokenut henkilö voi arvioida, mitkä toimenpiteet ovat tarpeellisia jotta laite voidaan ottaa käyttöön tuotannossa. Muutokset hyväksyy QA ja tuotannon vastaava henkilö. Nämä henkilöt myös myöntävät toteutusluvan muutoksessa kuvatuille toimenpiteille ja käyttöönottoluvan laitteille.

## 2 SEULA-ANALYYSI

Seula-analyysi on yksi vanhimmista menetelmistä raekokojakauman määrittämiseen. Sen tarkoituksena on yksinomaan määrittää raekokojakauma analysoidusta yksittäisestä näytteestä. Analyysin ei ole tarkoitus määrittää yhdelle seulalle jäänyttä näytemäärää eikä yhden seulan läpäisyyttä näytemäärää.[10]

Uudemmat optiset mittalaitteet ja laitteet jotka käyttävät valon diffraktiota(laser diffraction) partikkeleiden koon määrittämiseen tekevät jo tuloaan lääketeollisuudessa. Nämä analyysimenetelmät soveltuvat hyvin tuotantoon sillä niillä voidaan mitata partikkeli kokoja jotka ovat pienempiä kuin mihin seula analyysi pystyy. FDA:n määrittämässä PAT(Process analytical technology) käsitteessä pyritään ymmärtämään prosessia paremmin prosessin kriittisten parametrien kautta. Mitä lähemmäksi ajantasaista prosessikontrollia päästään, sen paremmin pystytään määrittämään eri parametrien vaikutus prosessiin. Näitä prosessin aikana raekokoa mittaavia laitteita on jo olemassa mutta niiden hyväksyminen osaksi validoitua menetelmää vie aikaa. Paineet ovatkin nyt lääkealan yrityksillä osoittaa, että nämä mittausmenetelmät takaavat saman laadun kuin prosessin jälkeen suoritettut mittaukset.[7]

Seula-analyysi on juuri tämän takia vielä varteenotettava vaihtoehto raekoon määrittämiseen. Sitä suositellaan erityisesti jos määritettävässä jauheessa yli 80 % partikkeleista on kokoa 75 µm tai suurempia.[4] Ongelmana tässä menetelmässä on näytteenoton toistettavuus ja hidat suoritusajat. Näytteet otetaan prosessilaitteesta tai prosessiastiasta kauhomalla. Näytteet ovat yksilöllisiä ja eroavat toisistaan jonka vuoksi näyteainetta on oltava riittävä määrä luotettavan tuloksen tuottamiseen. USA:n pharmacopeian mukaan näytettä tulisi olla 25 – 100 g riippuen analysoidavan aineen tiheydestä.[10]

Seula-analyysi on ns. kaksikulotteinen arvio raekoosta sillä seula-aukon läpäisevyys riippuu rakeiden leveydestä ja paksuudesta, ei pituudesta[10]. Koska rakeet ovat erimuotoisia, ovaalit ja sylinterimäiset suuremmat rakeet voivat läpäistä seula-aukon, jonka halkaisija on pienempi kuin rakeen pituus.

## 2.1 Laitteisto

Laitteisto jakaa analysoidavan massan partikkelit eri jakeisiin. Partikkelit putoavat seulaverkkojen reistä painovoiman ansiosta ja jakeisiin jäänyt massa riippuu siitä läpäisekö yksittäinen partikkeli seulaverkon. Seulojen silmäkoot kasvavat EMEA:n suositusten mukaan kertoimella  $\sqrt{2}$ . [4] Seuloja mahtuu ravistelijaan 8 kappaletta ja ne kootaan pohja-astian päälle pienimmästä silmäkoosta aloittaen. Seulonta tapahtuu ravistelijan liikuttaessa seuloja ja näin ollen näytteen partikkelit liikkuvat seulaverkon päällä, pudoten sen aukoista. Käytettävässä seulasarjassa tulisi aina olla yksi seulaverkko, jonka näyte läpäisee kokonaisuudessaan. Ravistelutapoja on erilaisia ja ne voivat tuottaa erilaisen tuloksen analyysissä. Ravistelu voi tapahtua mekaanisesti tai elektromagneettisesti. Seulojen liike voi olla vertikaalisesti oskilloiva tai horisontaalisesti pyörivä. Vertikaalisessa ravistelussa, ravistelulle asetetaan amplitudi arvo joka määrittää ravistelun vertikaalisen liikkeen tiheyden ja korkeuden. Jotkut laitteet mahdollistavat myös seulojen nakutuksen. Partikkeleiden liikkuminen seuloissa voi johtua myös yllä mainittujen tapojen yhdistelmästä. Useimmilla laitteilla ravistelu voidaan myös suorittaa intervalleissa. Intervallilla tarkoitetaan jaksottaista seulontaa, jossa ravistelu pysähtyy tietyn aikavälein ja jatkuu taas tietyn ajan kuluttua. Ravistelutavan tulee myös olla selvitettyinä analyysin raportissa varsinkin jos ravistelutapaa on mahdollista muuttaa analyysiä suorittavalla laitteella[10].

### **2.1.1 Vaatimukset**

Seula-analyysin tuottaman raportin tulisi käsittää vähintään näytteen paino, ravistelun kesto, ravistelutapa ja kaikkien muutettavissa olevien parametrien asetusarvot sekä jokaiselle seulaverkolle ja pohjalle jääneiden näytemäärien painot[10].

Useimmat analyysiohjelmitot muuttavat nämä vaadittavat tiedot helpommin ymmärrettävään muotoon esim. muuttamalla jakeet prosenttiosuuksiksi ja laskemalla seulojen läpäisevyyden.

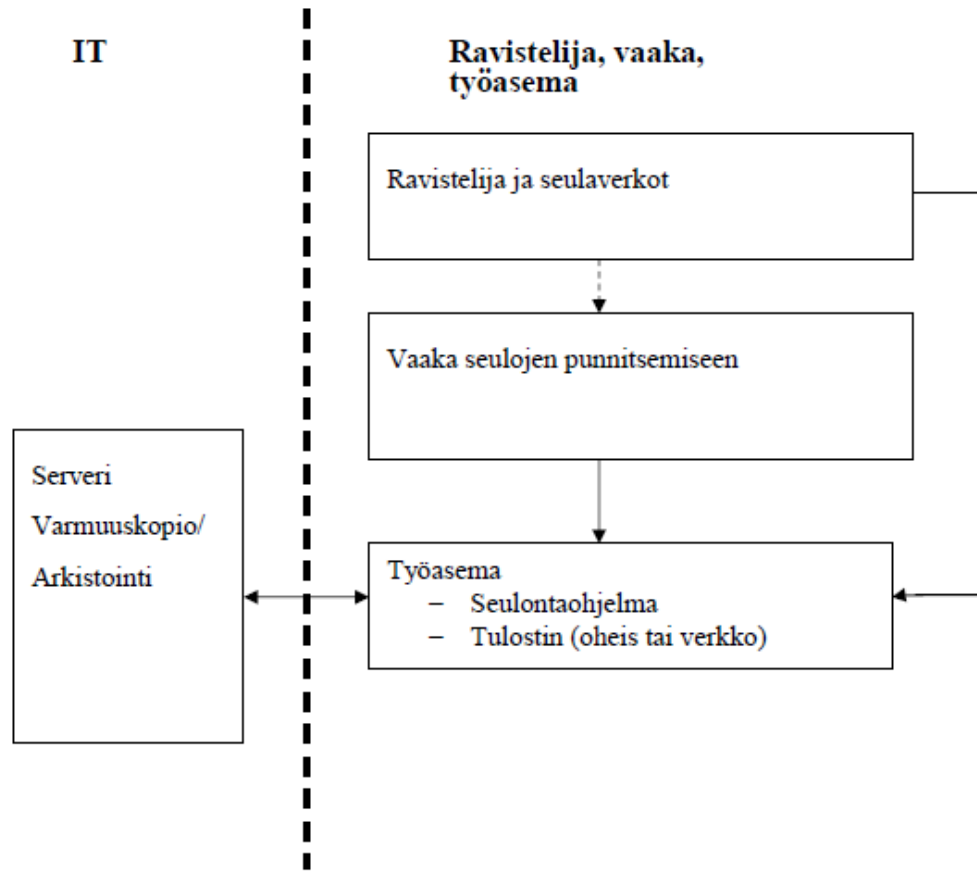
Lääketeollisuudessa jokaiselle tuotteelle käytettävät seula-analyysin parametrit ja seula-verkot tulisi validoida siten että ne luotettavasti määrittävät ko. tuotteen raekokojakauman toistettavasti. Yhdelle seulaverkolle tai pohjalle ei saisi jäädä yli 50 % määrää näytteen kokonaispainosta. Lisäksi seulasarjaan tulisi sisältää yksi seula jonka näyte läpäisee kokonaisuudessaan. Seulonta-aika määritellään ravistelemalla tuotetta ensin 5 minuutin ajan, jonka jälkeen seulat punnitaan ja ravistelua jatketaan. Kun seulojen painerot ravistelun jälkeen alittavat viisi prosenttia, voidaan analyysi todeta päättyneeksi. Näytteen hävikki ei saa kuitenkaan ylittää viittä prosenttia[10].

### **2.1.2 Retsch AS 200 Control seula-analyysilaitteisto**

Orionille hankittuihin seula-analyysilaitteistoihin sisältyy Retsch AS 200 Control seularavistelijä, Mettler XS6002SDR vaaka, Easysieve laskentaohjelma ja seula-verkot.

Verkot ovat valmistettu punotusta ruostumattomasta teräksestä ja täyttävät ISO3310 standardin mukaiset vaatimukset.

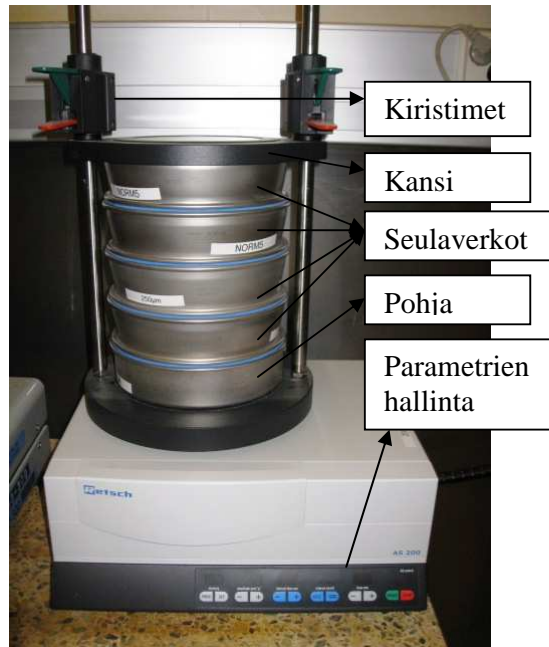
Ravistelijä ja vaaka toimivat yhdessä, kytkettynä PC-päätteeseen, Easysieve-ohjelmiston kautta. Tarkoituksena on että kaikki parametrien hallinta tapahtuu Easysieve-ohjelmistoa käyttäen. Näin parametrien hallinta on mahdollista ainoastaan käyttöoikeudet omaavalta henkilöltä. Laitteisto toimii kuvan 2 mukaisesti.



kuva 2. Seula-analysilaitteiston toiminta

Ravistelijan ja seulaverkkojen toiminta on erittäin yksinkertainen. Massanäyte kaadetaan ylimmän seulaverkon(suurin aukko) päälle ja seulasarja kiinnitetään ravistelijaan puristamalla kansi tiukasti kiinni kiristimillä. Kun seulasarja on tiukasti kiinni ravistelijassa, valitaan halutut parametrit ja käynnistetään ravistelu. Ravistelijan eri osat on esitetty kuvassa 3.





kuva 3. Retsch AS 200 Control

Ravistelu käynnistetään jolloin seulaverkot oskilloivat valitulla amplitudilla. Ravistelu voidaan myös suorittaa intervaleissa jolloin ravistelu pysähtyy valitun aikajakson välein (10 - 99 sekuntia). Retsch AS 200 myös kääntää seulaverkkoja akselinsa ympärillä muutaman asteen verran ravistelun aikana jonka ansiosta seuloille kaadettu massanäyte leviää tasaisesti koko seulan pinta-alalle.

### 2.1.3 Laskentaohjelma Easysieve

Easysieve on Retschin oma kaupallinen seula-analyysin tuloksia tulkitseva ohjelma. Erona Orionilla aiemmin käytettyyn SP1000 laskentaohjelmaan Easysieve on Windows-pohjainen ja se tuo seulontaan tarkemman parametrien kontrolloinnin.

Uuden analyysin aloitettua, ohjelma pyytää syöttämään halutut seulontaparametrit. Vaihtoehtoisesti voi valita ennalta tallennetut parametrit, joka nopeuttaa analyysin tekemistä. Tämän jälkeen ohjelma pyytää käytettävien seulojen taaratietoja (kuva 4). Taarat voi lähettää ohjelmaan suoraan vaa'an tulostuspainikkeella. Seuraavaksi syötetään näytteen paino jonka jälkeen ravistelu käynnistetään.

**Sieve analysis**

Result file: C:\EASYSIEVE\DATA\Tulokset\TESTI2.afg\_002.rdf  
 Size classes file: TESTI2.gkl  
 Sieving machine: AS 200 control - automatical  
 Balance: Mettler - automatical

Sieve, Calculate, Cancel

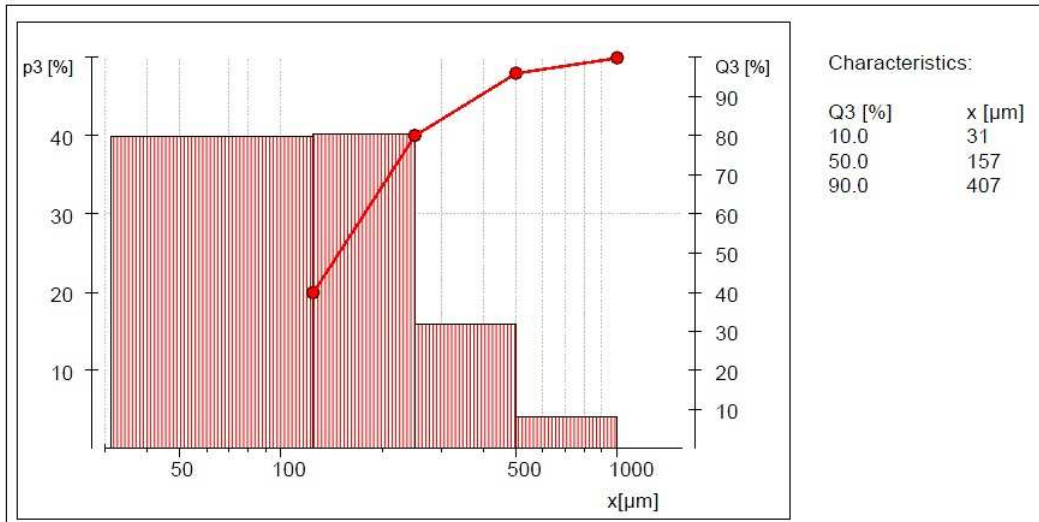
No.	Sieve [mm]	Tare weight [g]:	Sieve weight [g]:	Fraction [g]:
1	Bottom	346.83		xxx
2	0.125	246.07		xxx
3	0.250	275.66		xxx
4	0.500	264.94		xxx
5	1.000	299.25		xxx
		Sample quantity [g]:		xxx

Kuva 4. Easysieve tietojen syöttö

Ravistelun jälkeen ohjelma pyytää seulojen painoja. Seulat punnitaan yksitellen vaa'alla ja punnitustieto lähetetään ohjelmaan. Kun kaikki tiedot on syötetty, ohjelma tarkistaa seulonnan hävikin. Jos hävikki on suurempi kuin kaksi prosenttia, ohjelma kehottaa tarkastamaan taaratiedot uudelleen.

Jos suurempaa hävikkiä ei ole huomattavissa, ohjelma laskee jokaisen jakeen prosentuaalisen osuuden, jokaisen jakeen kumulatiivisen prosenttiosuuden ja seulakoon läpäisevyyden(kuva 5).

Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 125	39.9	39.9	60.1	19.91
125 - 250	40.2	80.1	19.9	20.09
250 - 500	15.8	95.9	4.1	7.91
500 - 1000	4.0	99.9	0.1	2.01
> 1000	0.1	100.0	0.0	0.03



Kuva 5. Easysieve raportti

Tärkeänä seikkana uudessa ohjelmassa on, että se on liitettävissä Orionin tietoliikenneverkkoon ja myös, että sen käyttö on Windows-pohjaisuutensa takia suojattavissa luvatomilta henkilöiltä. Windowsissa raporttien tallennus on toteutettu siten, että raportti tallentuu sekä varjo- että verkkokovalevyille. Tiedonsiirto tapahtuu kerran päivässä, määritettyyn kellonaikaan.

## 2.2 Raekoko

Suurin osa teollisuudessa valmistettavista materiaaleista on hiukkasmuodossa. Itse asiassa liki 75 % maailmassa valmistetuista materiaaleista ovat hiukkasmuodossa ja ne voivat esiintyä kiinteänä, nesteessä tai kaasussa. Osa näistä materiaaleista on luonnollisia, toiset taas synteettisiä.

Kun lääketieteellisyydessä puhutaan rakeesta, tarkoitetaan usein monista aineista koostuvaa partikkeliä. Rakeen muodostuminen vaatii siteiden muodostumista hiukkasten välille. Nämä siteet muodostuvat kun liuosta lisättäessä kapillaari- ja viskoosiset voimat sitovat kosteita hiukkasia yhteen. Rakeita kuivatessa hiukkasten välille muodostuu kestä-

vämpiä siteitä joka johtaa agglomeraattien muodostumiseen. Toisena vaihtoehto rakeen muodostumiselle on kuivien aineiden kompaktointi levyksi. Kompaktorin syöttöruuvit syöttävät raaka-aineet valssien väliin. Valssien paine saa aikaan aineiden tiiviiksi pakautumisen ja paineen voiman ansiosta muodostuu raaka-aineista koostuvaa levyä. Levyt rikotaan ja seulotaan haluttuun raekokoon ensin karkea- sitten hienoseulalla.

Rakeiden koko ja muoto vaihtelee. Tämä tarkoittaa siis sitä, että rakeella voi olla monta erikokoista pinta-alaa riippuen siitä mistä kohti raeita tarkastellaan. Seula-analyysillä raekoon määrittämisessä tulee ymmärtää, että rakeen ollessa pystyasennossa, sen suurin halkaisu pinta-ala määrittää sen potentiaalisen läpäistä seulaverkon aukon.

### **2.2.1 Raekoon kontrolloiminen**

Raekokoon vaikuttaa prosessin aikana monet parametrit kuten liuoksen sekä määrä, sekoituksen voimakkuus ja kesto. Ainoa tapa jolla lopullisen lääkemassan raekokoa voidaan kontrolloida tarkasti, on seulomalla rakeita. Tyypillisesti märkärakeistuksen prosessiin sisältyy märkäseulonta, joka tapahtuu rakeistuksen jälkeen ja kuivaseulonta, joka suoritetaan rakeiden kuivaamisen jälkeen. Leijurakeistus prosessissa taas märkäseulontaa ei suoriteta sillä rakeiden kostutus ja kuivaus tapahtuu peräkkäin saman laitteen toimesta. Onnistunut kuivaseulonta määrittää rakeiden maksimaalisen teoreettisen raekoon.

### **2.2.2 Raekoon vaikutus tuotteeseen**

Useat tutkimukset ovat osoittaneet partikkelikoolta olevan vaikutuksen partikkeleiden liukoisuuteen. Yleisenä sääntönä pidetään, että mitä suurempi partikkeli sitä huonompi liukoisuus. Lääkkeen liukoisuus vaikuttaa suuresti sen bioaatavuuteen jonka avulla lääke suunnitellaan. H.G. Merkus viittaa kirjassaan American Pharmacists Association, APhA:n tekemään tutkimukseen jossa selvitettiin fenasetiinin hiukkaskoon vaikutusta liukoisuuden määrään ja nopeuteen. Partikkelit joiden koko oli väliltä 0,11 - 0,15 mm liukenivat noin kahdessa minuutissa ja liennut määrä oli noin 175 mg, kun taas partikkeleista joiden koko oli väliltä 0,5 – 0,71 mm vain alle 100 mg oli liennut 10 minuutin kuluessa[6]. Tämä on selitettävissä partikkeleiden pinta-ala / volyyymi suhteena. Pienillä partikkeleilla pinta-ala verrattuna volyyymiin on suurempi kuin suurilla partikkeleilla.

Rakeistetun lääkeaineen raekoko vaikuttaa suuresti lääkemassan tabletointiin. Massoilla joilla on pieni raekoko (alle 100 µm) on todettu huono valuvuus. Tämä johtuu myös rakeiden suuresta pinta-alasta verrattuna volyyymiin. Huono valuvuus johtaa siihen että massan valuu epätasaisesti tablettikoneen tablettipainimiin ja näin ollen tablettien painojen vaihteluun. Myös rakeen muodolla on suuri vaikutus valuvuuteen. Pyöreillä rakeilla on optimaaliset ominaisuudet valuvuuden kannalta kun taas levymäiset tai pitkät rakeet tarttuvat toisiinsa ja laitteiden seinämiin[11].

### **3 TUTKIMUKSEN MENETELMÄT**

Tässä kappaleessa selvitetään mitkä ovat seula-analysilaitteiston Retsch AS 200 control validoinnin menetelmät. Kappaleessa käsitellään myös vaatimukset joilla osoitetaan laitteen validisuus.

#### **3.1 Validointi suunnitelma**

Validointisuunnitelmassa on määritetty validoinnissa tehtävät toimenpiteet ja niiden järjestys. Suunnitelma käsittää validoinnin strategian, kvalifioinnin(DQ, IQ, OQ ja PQ) sekä validoinnin hyväksyntäkriteerit.

Validoinnissa pyritään osoittamaan, että käyttäjävaatimuksissa esitetyt vaatimukset täyttyvät. Validoinnissa tulee myös varmistua siitä, että ohjelmisto on kehitetty ja tuotettu laadukkaasti ja että järjestelmän käytölle ja ylläpidolle on pystytetty tarvittavat menettelyt, joiden avulla järjestelmän validisuus käytön aikana varmistetaan.

##### **3.1.1 Käyttäjävaatimukset**

Käyttäjävaatimus on keskeinen dokumentti validoinnissa, koska siinä määritellään käyttäjän asettamat kriteerit laitteelle tai järjestelmälle. Ne laaditaan laitekokonaisuuden hankintavaiheessa. Laitteen toimittajalla on vastuu siitä, että laite täyttää kauppasopimuksessa esitetyt käyttäjävaatimukset.

Yleisesti käyttäjävaatimukset käsittävät kaikki GxP-kriittiset kohdat. Niiden perusteella laaditaan laitteen kvalifiointia koskevat testit. Kvalifioinnissa tarkastetaan että kaikki käyttäjän asettamat vaatimukset toteutuvat ja että laite toimii odotetulla tavalla.

EMEA:n määrittämien ohjeiden mukaan tietokoneistettujen järjestelmien käyttö tulisi olla rajattu. Ainoastaan koulutetulla ja käyttöoikeudet omaavalla henkilöllä tulisi olla oikeudet käyttää järjestelmää.[4]

### 3.1.2 GxP- riskiluokitus

GxP-kriittisen tiedon säilyttäminen on lääketeollisuudessa äärimmäisen tärkeää ja jäljitettävyyden on säilyttävä kauan tuotteen valmistuksen jälkeen. Orionilla käytetyt seula-analysilaitteet ovat vanhoja ja käyttävät Dos pohjaista laskentaohjelmaa. Tämän takia tehtaalle on hankittu vanhoja seula-analysilaitteita vastaavat uudet, jotka ovat ohjattavissa tietokone ohjelman kautta. Uudet laitteet mahdollistavat myös GxP – tiedon varmuuskopioinnin erilliselle serverille.

Riskiluokituksella pyritään kartoittamaan ohjelmiston validointi tarvetta ja laajuutta sekä määrittämään sen kriittisyys osana lääketeollisuuden laadunvarmistus prosessia.

GxP-kriittisyydelle annetaan arvo alla olevan taulukon mukaan.

*taulukko 1. GxP-kriittisyyden arvo*

GxP-Kriittisyys		Ohjelmiston kriittisyys	
A	Suuri	1	Räätälöity ohjelmisto
B	Merkittävä	2	Konfiguroitu ja/tai osittain räätälöity valmisohjelmisto
C	Vähäinen	3	Valmisohjelmisto
D	Ei ole	4	Firmware tai muu yksinkertainen laiteohjaus
		5	Ei luokkiin 1-4 luokiteltavaa ohjelmistoa

Tämän taulukon perusteella Easysieve-ohjelmistolle on annettu arvo B3. Ohjelmiston kriittisyysluokka on 3, sillä se on kaupallinen täysin räätälöimätön valmisohjelma. Ohjelmisto kuitenkin tuottaa GxP-kriittistä tietoa jonka perusteella sen GxP-kriittisyysluokka on B.

## **3.2 Kvalifiointi testit**

Kvalifiointi koostuu seuraavista osuuksista: suunnittelun kvalifiointi (DQ), asennuksen kvalifiointi (IQ), toiminnan kvalifiointi (OQ) ja toiminnallisuuden kvalifiointi (PQ). Testauksen laajuus, syvyys ja hyväksynät suhteutetaan riskiarviointien tulosten mukaan.

Testaukseen sisältyy käyttöön validoitavien toimintojen testaus normaaleissa käyttötilanteissa, GxP-kriittisten toimintojen testaus poikkeus-, häiriö-, vika- ja käyttövirhetilanteissa sekä GxP-kriittisten toimintojen parametrien ja tietokenttien raja-arvojen testaus.

### **3.2.1 Suunnittelun kvalifiointi (DQ)**

Erillistä tarvetta suunnitteluun ei ollut, sillä ohjelmisto on kaupallinen versio eikä sitä ole räätälöity vastaamaan käyttötarkoitustaan. Myös ravistelijä ja vaaka asennetaan kaupallisesta versiosta muokkaamattomana.

### **3.2.2 Asennuksen kvalifiointi (IQ)**

Asennuskvalifioinnissa tarkastetaan laitteiston ja ohjelmiston asennuksen suunnitelman mukainen toteutus ja dokumentointi. Toimittajan tekemät testit ja niiden tuottama dokumentaatio tarkastetaan. Vaihtoehtoisesti testit voidaan uusiksi jos dokumentointi nähdään puutteelliseksi.

Asennuksen tarkastuksessa tarkastetaan myös ne kohdat jotka ovat esitettyinä käyttäjävaatimuksissa. Näihin kuuluu mm. laitteiston oikea asennus, ohjelmiston asennus, dokumentaation ja kalibrointien tarkastus. Tärkeää on myös tarkistaa että tila, johon laitteisto asennetaan täyttää valmistajan asettamat vaatimukset.

### **3.2.3 Toiminnan kvalifiointi (OQ)**

Toiminnallisuuden tarkastelussa varmistetaan laitteen ja ohjelmiston toiminta lopullisessa käyttöympäristössä. Tässä vaiheessa tarkastetaan mahdolliset virheilmoitukset, käyttäjäoikeusasiat, tietojen syöttö ja prosessin toiminta. FDA:n vaatimuksena tietokoneistetuille järjestelmille on, että tieto ja dokumentit jotka järjestelmä tuottaa on var-

muuskopioitava[8]. Tässä tapauksessa, kopiointi tapahtuu verkkokovalevyille joten työaseman on oltava yhdistettynä Orionin tietoliikenneverkkoon. FDA vaatii myös, että kaikista muutoksista jää tieto, kuka muutoksen on tehnyt ja milloin. Tärkeänä pidetään myös sitä että, ainoastaan henkilöt joilla on tarpeenmukainen koulutus ja joilla on käyttöoikeus laitteeseen, voivat sitä käyttää.[8]

### **3.2.4 Toiminnallisuuden kvalifointi (PQ)**

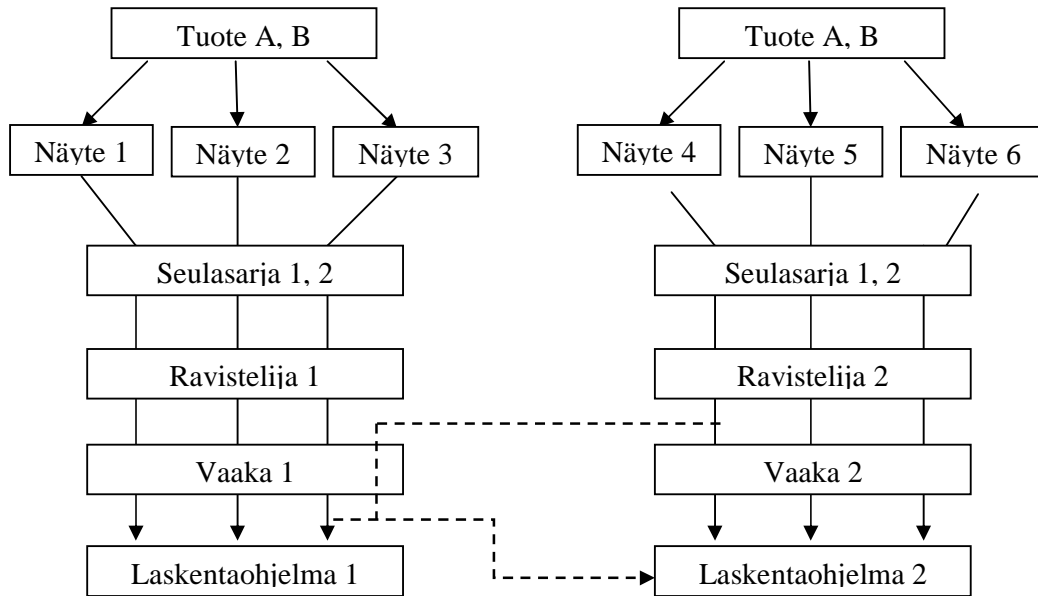
PQ testinä suoritetaan tuotannossa tehdyn massan raekokojakauman määrittäminen ja käsitellään laskentaohjelman tuottamia tuloksia. Testissä verrataan vanhan ravistelijan tuottamia tuloksia uuden ravistelijan tuloksiin. Tällä pyritään osoittamaan että laitteiden toimintatavat ovat yhtenevät ja että ne tuottavat toisiinsa verrattavissa olevaa tulosta. Mikäli mittausten tuloksissa havaitaan eroja, pohditaan erojen syitä ja myös mitkä ovat jatkotoimenpiteet. Testi tehdään kolmea eri tuotetta (tuote A, tuote B, tuote C) käyttäen. Lisäksi tehdään testi jolla tarkastetaan laskentaohjelman laskennan oikeellisuus. Tämä tehdään tekemällä mittaus, laskemalla vaaditut arvot käsin ja vertaamalla käsin laskettuja tuloksia ohjelman tuottamiin tuloksiin.

Vaiheessa 1, tuotteelle A ja B tehdään mittaukset uudella laitteella(ravistelijalla 2) ja vanhalla Retsch VIBRO:lla(ravistelijalla 1) kahta eri seulakoon seulasarjaa(seulasarjat 1 ja 2) käyttäen. Näistä mittauksista lasketaan mittausten keskihajonta, suhteellinen keskihajonta ja verrataan laitteiden tuottamia tuloksia. Yhdestä näytteestä tehdään myös laskentaohjelman testaus. Vanhan ravistelijan seulaverkkojen taarat syötetään Easysieve ohjelmaan ja vanhalla ravistelijalla saadut massajakeet syötetään sekä SP 1000(laskentaohjelma 1) laskentaohjelmaan että Easysieve:en(laskentaohjelma 2). Näin nähdään onko laskentaohjelmien tuottamissa tuloksissa eroavaisuuksia.

Punnitaan myös yhden mittauksen massajakeet molemmilla vaa'oilla(vaa'at 1 ja 2). Tällä selvitetään vaa'ojen mittaus eroa.

Mittaukset on esitetty systemaattisesti kuvassa 6.

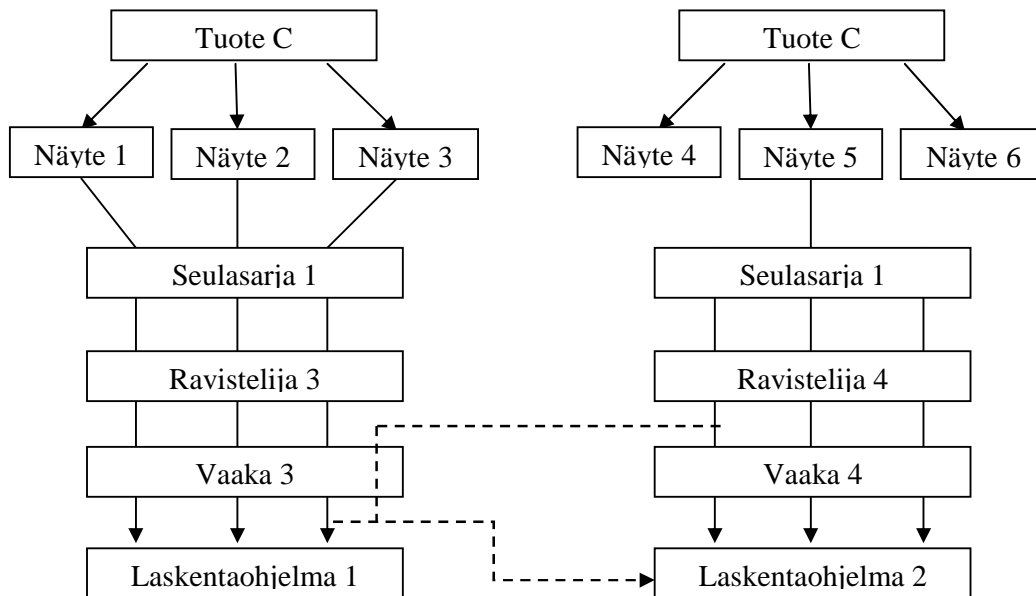




kuva 6. Mittaukset Osasto 1.

Vaiheessa 2, C tuotteella tehdään mittaukset uudella laitteella(ravisteliija 4) ja Retsch VS 1000(ravisteliija 3) seulasarjaa 1 käyttäen. Mittaukset tehdään samaan malliin kuin vaiheessa 1.

Vaiheen 2 mittaukset on esitetty kuvassa 7.



kuva 7. Mittaukset Osasto 2.

Mittauksissa käytetyt seulasarjat ovat seulakooltaan erilaiset. Seulasarja yksi sisältää 0,125 mm, 0,250 mm, 0,500 mm sekä 1 mm seulat. Seulasarja kaksi sisältää 0,212 mm, 1 mm ja 1,25 mm seulat.

### **3.3 Uuden laitteen tekninen vastaavuus**

Uudelle laitteelle tehdään teknisen vastaavuuden toteaminen jos laite korvaa vanhan käytössä olevan laitteen. Tällä menetelmällä on tarkoitus varmistua siitä että uusi laite on käyttöominaisuuksiltaan ja menetelmiltään vanhempaa laitetta kehittyneempi. Vertailussa vertaillaan niitä GxP-kriittisiä parametreja joilla voidaan nähdä olevan vaikutusta tuotteen laatuun. Myös GxP-kriittiset tekniset ominaisuudet ja suoritusarvot tarkastetaan. Seula-analyysilaitteiston tapauksessa näitä parametreja ovat pääimmäisenä seulonnan amplitudi ja seulonnan intervalli toimintojen ohjaus ja mittaus. Seulaverkkojen koot ja niiden aukkojen koot vaikuttavat myös suuresti raekokojakauma tulokseen. Myös seulonnan aika vaikuttaa tulokseen.

Vertailu tehdään laitetoimittajan dokumentaatiota tarkastellen sekä laitteiden ominaisuuksia testaten. Vertailussa tarkastetaan onko laitteiden ohjaus-, mittaus- sekä säätöparametreissa päällekkäisyyksiä.

Vertailussa tarkastetaan myös SUPAC – ohjeistuksen mukainen laiteluokka ja alaluokka. Ohjeistuksessa nimetyt luokat määrittävät laitteelle mahdollisesti vaadittavia lisätoimenpiteitä.

### **3.4 Validointiraportti**

Validointiraportti kirjoitetaan kun validoinnin kaikki osat on saatettu päätökseen. Siinä todennetaan että dokumenttien tarkastukset, kvalifikaation testit sekä vertailutestit ovat suoritettu hyväksytysti ja että ne ovat tarkastettu ja hyväksytyt oikeiden tahojen toimesta.

## **4 TUTKIMUSTULOKSET**

Ensin tarkastellaan IQ ja OQ testien tuloksia. Tämän jälkeen tarkastellaan PQ vertailutestin tuloksia ja pohditaan mahdollisten eroavaisuuksien syitä. Erillistä DQ testiä ei

tehdä sillä laitteet ja ohjelmisto ovat kaupallisia versioita joihin ei ole tehty asennuskoh-  
taisia muutoksia.

IQ testeissä tarkastettiin että taulukossa 2 olevat dokumentit ovat tarkastettu ja hyväk-  
sytty oikeilta tahoilta.

*taulukko 2. IQ testitulokset*

Ohjelmistotoimittajan testausdokumentti ohjelmiston testauksesta DIN ISO IEC 12119 – ohjelmistostandardin mukaan.	EI, Ohjelmiston toimittajalta on parhail- laan hankkimassa ohjelmistolle DIN ISO IEC 12119-sertifikaattia.
Seulaohjelman käyttöohjeet	KYLLÄ
Vaa’an käyttö- ja huolto-ohjeet	KYLLÄ
Seularavistelijan käyttö- ja huolto-ohjeet	KYLLÄ
Seulojen testiraportti tai ISO 3310-1 yh- denmukainen tarkistus sertifikaatti	KYLLÄ
Seulojen kalibrointitodistukset	KYLLÄ
Vaatimusten mukaisuus vakuutus – CE - merkintä	KYLLÄ
GxP – riskiluokitus	KYLLÄ
Käyttäjävaatimus	KYLLÄ
Käyttö- ja puhdistusohjeistus (SOP)	KYLLÄ
Ennakkohuolto-ohjelma	KYLLÄ
Prosessivaa’an ja ravistelijan kalibroin- tiohjelma	KYLLÄ, Prosessivaa’at liitetty osastoilla sijaitsevien muiden vaakojen kalibrointi- ryhmään.
Laitearvio	KYLLÄ
Työaseman ja ohjelmiston asennustodistus	EI, tarkastetaan uudelleen ennen käyttöön- ottoa.

Lisäksi IQ testeissä on varmistettu että prosessin parametrit voidaan tallentaa ravisteli-  
jan muistiin.

OQ testien tulokset on esitetty taulukossa 3.

*taulukko 3. OQ - testien tulokset*

Seularavisteliijaan mahtuu 8 seulaa, sekä pohja-astia.	KYLLÄ
Seulat saadaan kiristettyä paikoilleen ravisteliijaan.	KYLLÄ
Seulasarjassa on 125, 250, 500 ja 1000 µm seulat, sekä pohja- astia. Lisäksi toinen sarja, 212 ja 1250 µm seulat sekä pohja- astia.	KYLLÄ
Seulan sarja on merkitty jokaiseen seulaan yksiselitteisesti.	KYLLÄ
Seulan koko on merkitty jokaiseen seulaan yksiselitteisesti.	KYLLÄ
Seulan halkaisija on 200 mm ja korkeus 50mm.	KYLLÄ
Tyhjien seulojen punnitustulos, siirtyy elektronisesti ohjelmis- toon.	KYLLÄ
Tyhjien seulojen punnitustulos voidaan siirtää ohjelmistoon	KYLLÄ

käsin.	
Seulojen ja raejakaumien punnitustulos, siirtyy elektronisesti ohjelmistoon.	KYLLÄ
Seulojen ja raejakaumien punnitustulos voidaan siirtää ohjelmistoon käsin.	KYLLÄ
Ohjelma laskee näytteen jokaisen jakeen massan.	KYLLÄ
Ohjelma laskee näytteen jokaisen jakeen prosenttiosuuden näytteen kokonaismassasta, p3.	KYLLÄ
Ohjelma laskee näytteen jokaisen jakeen kumulatiivisen prosenttiosuuden, Q3.	KYLLÄ
Ohjelma laskee näytteen jokaisen jakeen kumulatiivisen prosenttiosuuden käänteisluvun, 1-Q3.	KYLLÄ
Ohjelma laskee seulakoon läpäisevyyden mukaan. D1 (läpäisee 10 % massasta) D2 (läpäisee 50 % massasta) D3 (läpäisee 90 % massasta)	KYLLÄ
Ohjelma laskee seulottavan massan hävikin.	KYLLÄ
Seulontaohjelmaan voidaan tallentaa muistiin vähintään 5 seulasarjaa.	KYLLÄ
Laitteen ensisijainen operointikieli on englanti.	KYLLÄ
Käytetyn ohjelmiston versio on oltava nähtävissä käyttäjällä.	KYLLÄ
Jos seula painaa vähemmän kuin alkupunnituksessa, hälytyksen tulee näkyä operointiaseman ruudulla tekstimuodossa.	KYLLÄ
Jos seulottavan massan hävikki on yli 2 %, hälytyksen tulee näkyä operointiaseman ruudulla tekstimuodossa.	KYLLÄ
Vaa'an ja ohjelmiston välisen häiriön hälytysten tulee näkyä operointiaseman ruudulla tekstimuodossa, mikäli vaaka on kytketty ohjelmistoon.	EI
Ravistelijan ja ohjelmiston välisen häiriön hälytysten tulee näkyä operointiaseman ruudulla tekstimuodossa, mikäli ravistelijä on kytketty ohjelmistoon.	KYLLÄ
Järjestelmän luvaton käyttö tulee olla estetty. Järjestelmän käyttö on suojattava henkilökohtaisilla käyttäjätunnuksilla ja salasanoilla.	KYLLÄ
Järjestelmässä on oltava käyttöoikeustasot vähintään pääkäyttäjälle ja käyttäjälle.	KYLLÄ
Järjestelmä tulee olla liitettävissä Orion tietoliikenneverkkoon (TCP/IP).	KYLLÄ
Ohjelmiston on tallennettava seuraava tieto sähköisesti <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyysipäivä ja kellon aika</li> <li>• Käyttäjän nimi tai käyttäjätunnus</li> <li>• Näytteen tiedot: tuotenumero, tuotenimi, eränumero ja</li> </ul>	KYLLÄ

<p>alaerän numero</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaa'an ja ravistelijan SOTU:t, sekä käytetyn seulasarjan tunnistenumero</li> <li>• Seulonta amplitudi</li> <li>• Intervalli seulonta Y/N</li> <li>• Intervallin aika</li> <li>• Näytteen kokonaismassa</li> <li>• Hävikki</li> <li>• Seulonta-aika</li> <li>• Seulaverkkojen koot</li> <li>• Massajakeiden massat</li> <li>• Massajakeiden prosenttiosuus näytteestä p3</li> </ul> <p>Kumulatiivinen prosenttiosuus massajakeille Q3</p>	
<p>Raportointi</p> <p>Raportti sisältää:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– sähköisesti tallennetun tiedon</li> <li>–massajakeiden prosenttiosuuden histogrammin ja kumulatiivisen kuvaajan seulakokojen funktiona</li> <li>– seulakoot D1 (10 %), D2 (50 %) ja D3 (90 %)</li> </ul>	KYLLÄ
<p>Laiteen SOTU -numeron, käyttäjän nimen tai käyttäjätunnuksen, tuotenimen, tuote-eränumeron, päiväyksen ja kellonajan on tulostuttava raportin kaikille sivuille.</p>	KYLLÄ
<p>Mittaustiedot talletetaan valvomoasemalle, ja verkkopalvelimelle.</p>	KYLLÄ
<p>Kellonajan ja päiväyksen muodon on oltava yksiselitteinen. Ohjelmiston kellonaika on GMT+2 h.</p>	KYLLÄ
<p>Työaseman kellon aika ja päivämäärä tulee ottaa automaattisesti luotettavasta lähteestä esim. Orionin aikapalvelimelta.</p>	KYLLÄ
<p>Seulojen materiaali AISI 316 tai vastaava.</p>	KYLLÄ

Testeissä on havaittu satunainen yhteysongelma ravistelijan ja easyseave-ohjelman välillä. Ravistelija ei saa ohjelmasta lähetettyä käynnistys pyyntöä jonka takia ravistelija on käynnistettävä manuaalisesti. Toimintaohjeeseen on lisätty kohta joka määrittää toimenpiteet yhteysvirheen sattuessa.

Retsch AS 200 control laitteita verrattiin toiminnallisuuden kannalta tehtaalla aiemmin käytettyihin Retsch VS 1000 laitteisiin. Vertailu tehtiin kahdessa osassa, kolmella eri tuotteella. Ennen mittausten suorittamista seulaverkot pestiin, kuivattiin ja taarat kirjattiin ohjelmistojen muistiin. Lisäksi jokaisen mittauksen välissä seulaverkot puhdistettiin ja taarat tarkastettiin. Parametreina mittauksissa käytettiin 2 mm amplitudia, intervalliseulontaa sekä viiden minuutin seulonta-aikaa. Nämä parametrit ovat kuvattu Orionin sisäisessä toimintaohjeessa raekoon määrittämiseksi. Retsch AS 200 laitteella intervalli aika oli asetettu 10 sekunnille. Retsch VS 1000:lla ei intervalliajan säätömahdollisuutta ole, mutta dokumentaatiota tarkastaessa selvisi että sen intervalli kytkein asettaa automaattisesti 10 sekunnin intervalliajan.

Jokaisella tuotteella tehtiin raekokojakauman määrittäminen sekä vanhalla että uudella laitteella. Tuotteilla A ja B tehtiin kuusi mittausta laitetta kohden osastolla 1 ja tuote C neljä mittausta laitetta kohden osastolla 2. Näyte otettiin valmiista massasta 500 ml purkkiin, yhdestä kohdasta välivarastointikonttia. Ennen jokaista mittausta näyte sekoitettiin jotta jokaisen mittauksen näytemassa olisi mahdollisimman homogeeninen. Kaikista näytteistä on laskettu laskentaohjelman tuottamien tuloksien lisäksi keskiarvo, keskihajonta, suhteellinen ero sekä uuden laitteen suhteellinen keskihajonta. Keskihajonta on laskettu yhtälöllä;

$$\text{Keskihajonta} = \sqrt{\frac{[(x_1 - \mu)^2 + (x_2 - \mu)^2 + \dots + (x_N - \mu)^2]}{n - 1}}$$

Jossa n on mittausten määrä,  $x_1, x_2, \dots, x_N$  ovat yksittäisten mittausten tuloksia ja  $\mu$  on mittausten keskiarvo.

Lisäksi tehtiin varianssianalyysi jokaiselle tuotteelle, käyttäen tuotteen D50 arvoa muuttujana. Koska muuta verrattavaa aineistoa ei ole, oletetaan että populaation keskiarvo koostuu ryhmien keskiarvojen keskiarvosta. Analyysin neliösummat on laskettu seuraavilla yhtälöillä,

$$SS_{WG} = \sum [(x_{11} - \bar{x}_1)^2 + \dots + (x_{21} - \bar{x}_2)^2 + \dots + (x_{kn} - \bar{x}_k)^2]$$

$$SS_{BG} = \sum [(\bar{x}_1 - \bar{x}_G)^2 * n + (\bar{x}_2 - \bar{x}_G)^2 * n + \dots + (\bar{x}_k - \bar{x}_G)^2]$$

$$SS_{total} = SS_{wg} + SS_{bg}$$

joissa  $x$  on yksittäisen havainnon arvo,  $\bar{x}_k$  on ryhmän keskiarvo ja  $\bar{x}_G$  on yhteiskeskiarvo. Vapausasteet ovat laskettu yhtälöillä  $df_{total} = N - 1$ ,  $df_{wg} = N - k$  ja  $df_{bg} = k - 1$  joissa  $N$  on havaintojen lukumäärä,  $k$  on ryhmien määrä ja  $n$  on jokaisen ryhmän havaintojen määrä. Neliösummat on laskettu yhtälöillä,

$$s_{total}^2 = \frac{SS_{total}}{df_{total}}$$

$$s_{wg}^2 = \frac{SS_{wg}}{df_{wg}}$$

$$s_{bg}^2 = \frac{SS_{bg}}{df_{bg}}$$

joista F-suhde saadaan yhtälöllä  $F = \frac{s_{bg}^2}{s_{wg}^2}$ . F-suhdetta verrattaessa kriittiseen arvoon (taulukkoarvo) voidaan todeta poikkeavatko ryhmien keskiarvot tilastollisesti merkittävästi toisistaan[12].

Taulukko 4. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch VS 1000, Tuote A

VS1000	näyte 1- %	näyte 2- %	näyte 3- %	näyte 4- %	näyte 5- %	näyte 6- %	keskiarvo	keskihajonta
<125	48,4	46,9	47,9	46,3	47,3	46,8	47,27	0,77
125-250	25,6	24,6	24,8	25,5	25,3	24,8	25,10	0,42
250-500	9,1	9	8,8	9,4	9	9,4	9,12	0,24
500-1000	10,1	11,2	10,6	11	10,6	11,2	10,78	0,43
>1000	6,9	8,2	7,8	7,8	7,8	7,8	7,72	0,43

Taulukossa 4 nähdään vanhan järjestelmän tuottamat tulokset. Testi tehtiin osastolla 1 tuotetta A käyttäen. Testejä tehdessä havaittiin että vanhan ravistelijan amplitudin säätö ei pysy asetetussa arvossa. Lisäksi amplitudi hakee asetusarvoa jokaisen intervallin jälkeen jonka vuoksi amplitudin keskiarvo koko analyysille jäi alle 2 mm.

Taulukko 5. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch AS 200, Tuote A

AS200	näyte 1- %	näyte 2- %	näyte 3- %	näyte 4- %	näyte 5- %	näyte 6- %	keskiarvo	keskihajonta
<125	43,8	46,1	47,8	45,6	45,7	46,7	45,95	1,33
125-250	26,3	26	26	25,9	25,7	26,1	26,00	0,20
250-500	10,5	10,1	9,6	10,1	10	10,1	10,07	0,29
500-1000	11	10,2	9,6	10,6	10,6	10,1	10,35	0,49
>1000	8,3	7,7	7	7,8	8	7	7,63	0,53

Taulukossa 5 on esitetty uuden ravistelijan tuottamat tulokset osastolla 1 käyttäen tuotetta A.

Taulukko 6. Ravistelijoiden suhteellinen ero ja uuden ravistelijan suhteellinen keskihajonta, Tuote A

Tuote A	Suhteellinen ero	suhteellinen keskihajonta AS200
<125	-2,9	2,9
125-250	3,5	0,8
250-500	9,4	2,9
500-1000	-4,2	4,7
>1000	-1,1	7,0

Ravistelijoiden suhteellinen ero on laskettu yhtälöllä,

$$ero = \left( \frac{massa - \%_{uusi\ ravistelijä} - massa - \%_{vanha\ ravistelijä}}{massa - \%_{uusi\ ravistelijä}} \right) * 100$$

Suhteelliset erot vanhan ja uuden ravistelijan ovat suhteellisen pieniä lukuun ottamatta 250 – 500 µm välistä eroa.

Uuden ravistelijan suorituskykyä ja tarkemmin toistettavuutta tarkasteltiin laskemalla sen tuottamien tulosten suhteellinen keskihajonta. Suhteellinen keskihajonta on laskettu yhtälöllä;

$$Variaatio(suhteellinen keskihajonta) = \frac{jakeen\ keskihajonta}{jakeen\ keskiarvo} \times 100$$



Jokaisella massajakeella suhteellinen keskihajonta on alle 5 % lukuun ottamatta yli 1 mm jaetta jossa suhteellinen keskihajonta on 7 %. Yli 1 mm suhteelliseen keskihajontaan vaikuttaa se että seulalle jää vain pieni osa näytteestä. Testeistä voi kuitenkin huomata otosten yhtäläisyyden.

Taulukko 7. Seulakoon läpäisevyydet, tuote A

AS	a1	a2	a3	a4	a5	a6	keskiarvo	SD	prop. SD
D10	29	27	27	26	27	27	27,17	0,98	3,6
D50	154	144	146	136	146	141	144,50	5,99	4,1
D90	922	886	896	843	907	851	884,17	31,28	3,5

VS	a1	a2	a3	a4	a5	a6	keskiarvo	SD	prop. SD
D10	26	27	26	27	27	26	26,50	0,55	2,1
D50	133	141	136	143	141	138	138,67	3,72	2,7
D90	844	921	897	901	902	897	893,67	25,92	2,9

Suhteellinen keskihajonta D1, D2 ja D3 seulakooilla on kummallakin laitteella alle viisi prosenttia. Uudella laitteella suhteellinen keskihajonta on kuitenkin huomattavasti suurempi.

Arvoilla D50 on tehty yksisuuntainen varianssianalyysi (Anova) jonka tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko 8. Varianssianalyysin tulokset, tuote A

keski arvoi	keski arvoi	varianssit
ryhmä 1	144,500	35,900
ryhmä 2	138,667	13,867
populaatio	141,583	

	vapausasteet	SS	s <sup>2</sup>	F suhde
df(wg)	10	248,83	24,88	4,10
df(bg)	1	102,08	102,08	
df(total)	11	350,92	31,90	

F arvo kertoo kuinka kaukana tulos on nollihypoteesista. Koska taulukko arvo  $F_{1,10}^{Kriittinen}(5\%) = 4,96$  on suurempi kuin analyysien arvoilla saatu F-suhde(4,10), on johtopäätöksenä että nämä otokset eivät poikkea merkittävästi toisistaan.

Taulukko 9. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch VS 1000, Tuote B

VS1000	näyte 1- %	näyte 2- %	näyte 3- %	näyte 4- %	näyte 5- %	näyte 6- %	keskiarvo	keskihajonta
<212	34,8	33,1	34,4	34,3	34,1	35,6	34,38	0,82
212-1250	64,6	66,3	65	65,1	65,3	63,8	65,02	0,82
>1250	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,00

Tuotteella B tehdyt mittaukset vanhalla laitteella osoittavat hyvän toistettavuuden. Ravistelijaan asetettu amplitudiarvo ei pysynyt tasaisena vaan laite haki arvoa jokaisen intervallin jälkeen. Keskimääräinen amplitudin jäi alle 2 mm.

Taulukko 10. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch AS 200, Tuote B

AS200	näyte 1- %	näyte 2- %	näyte 3- %	näyte 4- %	näyte 5- %	näyte 6- %	keskiarvo	keskihajonta
<212	33,7	36	37,2	37,2	35,4	38,2	36,28	1,61
212-1250	65,8	63,7	62,4	62,4	64,3	61,4	63,33	1,59
>1250	0,5	0,3	0,4	0,4	0,3	0,4	0,38	0,08

Keskihajonta uudella ravistelijalla tehdyissä mittauksissa tuotteella B on selkeästi korkeampi kuin vanhalla laitteella. Jakeiden prosentuaaliset määrät ovat kuitenkin suuria, joten suhteelliset erot(taulukko 10) jäävät pieniksi.

Taulukko 11. Ravistelijoiden suhteellinen ero ja uuden ravistelijan suhteellinen keskihajonta, Tuote B

Tuote B	Suhteellinen ero	suhteellinen keskihajonta AS200
<212	5,2	4,4
212-1250	-2,7	2,5
>1250	-56,5	19,6

Toistettavuus uudella laitteella on hyväksyttävä sillä suhteelliset keskihajonnat ovat alle 5 %. Yli 1250 µm suhteellinen keskihajonta on 19,6 % mutta koska tämä jae käsittää vain alle 0,5 % näytteestä on se hyväksyttävä.

Taulukko 12. Seulakoon läpäisevyydet, tuote B

AS	b1	b2	b3	b4	b5	b6	keskiarvo	SD	prop. SD
D10	63	59	57	57	60	55	58,50	2,81	4,8
D50	469	441	424	425	448	411	436,33	20,72	4,7
D90	1100	1093	1090	1091	1094	1087	1092,50	4,42	0,4

VS	b1	b2	b3	b4	b5	b6	keskiarvo	SD	prop. SD
D10	61	64	62	62	62	60	61,83	1,33	2,1
D50	456	476	461	463	464	446	461,00	9,88	2,1
D90	1099	1103	1100	1100	1100	1097	1099,83	1,94	0,2

Tuotteen B kohdalla, suhteelliset keskihajonnat uudella laitteella ovat kaksinkertaiset verrattaessa vanhaan laitteeseen.

Taulukko 13. Varianssianalyysin tulokset, tuote B

keski arvoi	keski arvoi	variassit
ryhmä 1	436,333	429,467
ryhmä 2	461,000	97,600
populaatio	448,667	

	vapausasteet	SS	s <sup>2</sup>	F suhde
df(wg)	10	2635,33	263,53	6,93
df(bg)	1	1825,33	1825,33	
df(total)	11	4460,67	405,52	

Tuotteelle B tehdyn varianssianalyysin kriittinen F-arvo on  $F_{1,10}^{Kriittinen}(5\%) = 4,9646$  ja se on pienempi kuin analyysien arvoilla saatu F-suhde(6,93). Johtopäätöksenä on että nollahypoteesi hylätään ja todetaan että nämä otokset poikkeavat merkittävästi toisistaan.

Taulukko 14. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch VS 1000, Tuote C

VS1000	näyte 1- %	näyte 2- %	näyte 3- %	näyte 4- %	keskiarvo	keskihajonta
<125	40,1	39,2	40,8	39,4	39,88	0,73
125-250	40,1	40,2	39,6	40,6	40,13	0,41
250-500	15,4	16,2	15,3	15,2	15,53	0,46
500-1000	4,4	4,4	4,2	4,8	4,45	0,25
>1000	0	0	0	0	0,00	0,00

Tuotteella C tehtiin neljä mittausta molemmilla laitteilla osastolla 2. Mittauksien aikana havaittu että vanhan ravistelijan kannen kiristimet eivät kestä kahden millimetrin amplitudi asetusta. Mittausten aikana ravistelijaa seurattu ja amplitudia säädetty siten, ettei kansi irtoa. Lopullinen amplitudi jäi hieman yli 1 millimetriin mikä on Orionin sisäisen ohjeen mukaan liian pieni raekoon määrittämiseen. Tuloksista voi kuitenkin havaita toistettavuuden olevan parempi vanhalla laitteella vaikka uuden laitteen mittausparametrit ja ravistelutoiminnot ovat täysin samat jokaisessa mittauksessa.

Taulukko 15. Jakeiden prosentuaalinen osuus, Retsch AS 200, Tuote C

AS200	näyte 1- %	näyte 2- %	näyte 3- %	näyte 4- %	keskiarvo	keskihajonta
<125	39,9	36	37,4	38,7	38,00	1,68
125-250	40,2	40,5	39,6	38,9	39,80	0,71
250-500	15,8	18,3	17,7	17,3	17,28	1,07
500-1000	4	5,1	5,2	5,1	4,85	0,57
>1000	0,1	0,1	0,1	0,1	0,10	0,00

Tuotteella C uutta laitetta käyttäen tehdyt mittaukset osastolla 2 ovat keskihajonnaltaan suurempia kuin vanhalla laitteella. Varsinkin alle 125 µm sekä 250 - 500 µm jakeet osoittavat suurehkoa vaihtelua.

Taulukko 16. Ravistelijoiden suhteellinen ero ja uuden ravistelijan suhteellinen keskihajonta, Tuote C

Tuote C	Suhteellinen ero	suhteellinen keskihajonta AS200
<125	-4,9	4,4
125-250	-0,8	1,8
250-500	10,1	6,2
500-1000	8,2	11,7
>1000	100,0	0,0

Suhteellinen keskihajonta uudella laitteella suurempi kuin muilla tuotteilla. Tämä voi tulla johtua mittausten pienemmästä määrästä. Määrät 500 ja 1000 mikrometrin välillä osoittavat suurta suhteellista hajontaa mutta prosentuaalisesti tuon jakeen määrä on kuitenkin suhteellisen pieni (noin 5 % näytteestä).

Taulukko 17. Seulakoon läpäisevyydet, tuote C

AS	c1	c2	c3	c4	keskiarvo	SD	prop. SD
D10	31	35	33	32	32,75	1,71	5,2
D50	157	168	165	161	162,75	4,79	2,9
D90	407	435	434	430	426,50	13,18	3,1

VS	c1	c2	c3	c4	keskiarvo	SD	prop. SD
D10	31	32	31	32	31,50	0,58	1,8
D50	156	159	154	158	156,75	2,22	1,4
D90	409	414	405	414	410,50	4,36	1,1

Kuten muillakin tuotteilla uuden laitteen toistettavuus on huomattavasti huonompi kuin vanhan laitteen.

Taulukko 18. Varianssianalyysin tulokset, tuote C

keski arvoi	keski arvoi	variانسsit
ryhmä 1	162,750	22,917
ryhmä 2	156,750	4,917
populaatio	159,750	

	vapausasteet	SS	s <sup>2</sup>	F suhde
df(wg)	6	83,50	13,92	5,17
df(bg)	1	72,00	72,00	
df(total)	7	155,50	22,21	

Tuotteelle C tehdyn Anova testin tulos antaa F-suhteen 5,17 ja koska taulukko arvo vapausasteilla 1 ja 6 on  $F_{1,6}^{Kriittinen}(5\%) = 5,99$  ei nollahypoteesia voida hylätä. Todetaan että nämä otokset eivät poikkea toisistaan merkittävästi.

Lisäksi molemmilla laitteilla on tehty mittaus jossa vanhan laitteen seulaverkkojen tarrat on lisätty easysieve-ohjelmaan, ravistelu on suoritettu vanhalla ravistelijalla ja tulokset on syötetty molempiin laskentaohjelmiin. Laskentaohjelmien tuotetut tulokset olivat yhtäläiset ja ainoan pienenä erona voi nähdä uuden vaa'an kahden desimaalin tarkkuus verrattuna vanhan vaa'an yhteen desimaaliin.

## 5 POHDINNAT

Tämän työn tarkoituksena oli suorittaa Orionille hankittujen, kahden Retsch AS 200 control seula-analyysilaitteen validointi. Tarkoituksena oli analysoida uudella laitteella massanäytteiden raekokoja jotta näillä tuloksilla voitaisiin osoittaa uuden laitteen toiminnan toistettavuus. Myös uuden ja vanhan laitteen vastaavuus piti osoittaa ensin parametreja, prosessivaiheita ja laitteen osia tarkastellen, sitten mittausten tulosten perusteella todeta että ne tuottavat yhteneviä tuloksia. Uuden laitteen vastaavuutta vanhaan ei ole todettu sillä vastaavuuden tarkastamisen suunnitelma on hyväksymättä. Kun dokumentti on hyväksytty, vastaavuus voidaan todeta tai laitteet voidaan todeta toisistaan eroaviksi. Kriteerinä vastaavuudelle on että uudessa ja vanhassa laitteessa on ainakin osittain päällekkäisyyksiä sekä parametrien hallinnassa että toiminnassa. Uusi laite voidaan todeta vanhaa vastaavaksi jos se on teknisesti kehittyneempi kuin vanha. Lisäksi toisella osastolla ohjelmistolle ei olla lisätty käyttäjäkantaa, joten toistaiseksi kuka tahansa pystyy tekemään analyysin ilman että analyysistä selviää kuka sen on tehnyt. Samoin dokumentoinnissa on vielä puutteita. Laitteistojen asennusraportteja ei ole toimitettu validoinnin suorittajalle.

Easysieve-ohjelmistolta puuttuu DIN ISO IEC 12119 sertifikaatti. Ohjelmiston toimittaja on ilmoittanut ohjelman olevan testattavana juuri tuon sertifikaatin hankkimista varten. Käyttäjävaatimus koskien sertifikaattia on kuitattu puutteelliseksi ja siihen on lisätty aikataulu jolla tarkastetaan onko sertifikaatti saatavilla. Myös ohjelman toiminnassa havaittiin muutamia ongelmia. OQ testissä havaittu puute käyttäjävaatimuksissa olleessa vaatimuksessa; Ohjelma antaa häiriöilmoituksen vaa'an ja ohjelman yhteyshäiriöstä. Ohjelma ei anna virheilmoitusta vaa'an ja ohjelmiston välisestä häiriöstä koska ohjelmisto ei lähetä tietoja/käskyjä vaa'alle, vaan vaaka lähettää tiedot ohjelmistoon. Tämän takia kyseinen vaatimus poistettiin käyttäjävaatimuksista. Lisäksi ohjelma antaa satunnaisesti virheilmoituksen ohjelman ja ravistelijan välisestä yhteyshäiriöstä. Tämä pakottaa operaattorin käynnistämään ravistelun käsin. Häiriöstä on lisätty toimintaohjeeseen ohjeistus, miten tilanteessa toimitaan.

Validointi jää vielä toistaiseksi keskeneräiseksi sillä muutamat aikaisemmin mainitut dokumentit ovat vielä puutteellisia. Lisäksi PQ testin laskentaohjelman laskennan oikeellisuuden tarkastus on tekemättä. Jotta validointi voidaan saattaa loppuun ja uudet laitteet hyväksyä tuotantoon täytyy testit saattaa loppuun ja tulokset hyväksyä. Viimei-

seksi kirjoitetaan validointi raportti jossa todetaan validointitestien hyväksytyt tai hylätyt tulokset.

## 5.1 Laittevertailu

Laitteiden vertailua varten suoritetuissa raekokomittauksissa havaittiin jo laitteiden toiminnassa suuria eroja. Nämä erot voivat olla osasyynä mittausten eroavaisuuteen laitteiden välillä. Orionin raekokojakauman määrittämisen toimintaohjeessa on määritetty ravistelun amplitudiksi 2 mm ja seulonnan tavaksi intervalliseulonta. Vanhat ravistelijat eivät kuitenkaan pystyneet tasaiseen suoritukseen 2 mm amplitudilla. Ensimmäisellä osastolla ravisteluamplitudin säätö ei pysynyt asetetussa arvossa ja asetetun amplitudin hakeminen kesti ravistelijalta lähes koko intervalliajan. Tuloksena oli epätasainen ja alimitoitettu ravistelu. Toisella osastolla yllämainittujen ongelmien lisäksi ravistelijan kannen kiristimiä oli hiottu siten, että ne pystyttiin niitä kääntämällä nostamaan kokonaan pois kiristystangoilta. Tämä aiheutti sen, että kiristimet kääntyivät ravistelun voimasta ja kansi irtosi ravistelun aikana. Tästä johtuen ravistelun amplitudia jouduttiin säätämään entistä pienemmälle heikentäen mittausten luotettavuutta entisestään.

Mittaustuloksia heikensivät myös näytteiden eroavaisuudet. Massa näyte ei missään tapauksessa ollut täysin homogeeninen vaikka sitä ennen jokaista mittausta sekoitettiin. Laittevertailuun käytettyjen näytteiden määrä oli riittämätön osoittamaan mitkä ovat ne osat ja parametrit jotka aiheuttavat eroja laitteiden välillä. Suppean näytemäärän ansiosta nähtiin aiheelliseksi testata uuden järjestelmän toimivuus kokonaisuudessaan ja tarkastella niitä tuloksia joita uusi järjestelmä tuottaa. Tuloksista voi todeta että vaikkakin keskihajonnat uusilla laitteilla olivat korkeammat kuin vanhoilla laitteilla, toistettavuus uusilla laitteilla pysyi hyväksyttävänä.

## 5.2 Tulosten luotettavuus

Tulosten luotettavuus kärsii suuresti näytteiden homogeenisuudesta sekä vähäisestä mittausten määrästä. Saadut tulokset ovat suuntaa-antavia mutta vertailussa mittauksia tulisi olla enemmän jotta tuloksista voisi vetää tarkat johtopäätökset. Uuden laitteen testeistä voi huomata, että jokaisen tuotteen ensimmäinen mittaus poikkeaa enemmän tuotteen

muista mittauksista, kuin muut mittaukset keskenään. Jos ensimmäinen mittaus hylättäisi, laskisi mittausten keskihajonta huomattavasti.

Lisäksi testeissä vertaillessa testeissä oli kolme muuttujaa (ravistelija, seulasarja sekä näyte) mikä vaikuttaa negatiivisesti testien luotettavuuteen. Vaakoja ja laskentaohjelmia ei lasketa muuttujiksi sillä ne tuottavat samaa tulosta uutta ja vanhaa verrattaessa. Kolmen muuttujan ansiosta on mahdoton vetää johtopäätöksiä siitä mistä tulosten eroavaisuus johtuu.

Varianssianalyysiä varten tarvittaisiin niinkään lisää mittaustuloksia luotettavan tuloksen saavuttamiseksi. Analyysissä jokaisen vertailtavan ryhmän koko tulisi olla suurempi kuin 20.

Testien laajuus on kuitenkin tätä työtä varten laajempi kuin mitä yrityksen sisäinen valdointipolitiikka olisi tämän tyyppiselle validoinnille vaatinut. Validoinnissa hyväksyttäväksi tulokseksi riittää laitekokonaisuuden tuottamien tulosten oikeellisuuden toteaminen sekä uuden laitteen toistettavuuden toteaminen. Toistettavuuden voi tehdyillä mittauksilla todeta.

### **5.3 Jatkotutkimusehdotukset**

Seulasarjan vaikutusta raekokojakaumaan ei tässä työssä tutkittu. Tämä voisi olla yksi keino selvittää missä laitteiden eroavaisuudet piilevät. Tekemällä toistuvia mittauksia molemmilla ravistelijoilla samaa seulasarjaa käyttäen voitaisiin varmistaa onko seulasarjalla vaikutusta tuloksiin.

Myöskään seulonnan amplitudin vaikutusta ei tutkittu vaikkakin eri laitteilla amplitudit erosivat. Tämä on myös potentiaalinen syy uusien ja vanhojen laitteiden tuottamien tulosten eroavaisuuteen. Mielenkiintoista on se, kuten tuloksista voi päätellä, että suurempi amplitudi ei takaa suurempaa läpäisevyyttä. Suuremmalla amplitudilla myös tulosten keskihajonta oli korkeampi. Esimerkiksi tuotteilla A ja C, pienimmän seulaverkon keskimääräinen läpäisevyys oli suurempi vanhalla laittella, jossa amplitudia jouduttiin säätämään alhaisemmaksi modifioitujen kiristysruuvien takia. Tutkimalla eri amplitudeilla tehtyjä mittauksia voitaisiin selvittää, onko amplitudilla vaikutusta raekokojakauman laajuuteen tai eri jakeiden hajontaan.



## LÄHTEET

1. ISO 14971, APPLICATION OF RISK MANAGEMENT TO MEDICAL DEVICES, 3.12.2000
2. FDA, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073511.pdf> , [viitattu 18.10.2012]
3. J. Clegg, Change Control - Continuous Quality Improvement in FDA and ISO Environments, Marraskuu 2010, [viitattu 20.10.2012]
4. EMEA, ANNEX 12 TO NOTE FOR EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON ANALYTICAL SIEVING GENERAL CHAPTER [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500044305.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500044305.pdf) [viitattu 26.10.2012]
5. Retsch, [http://www.retsch.com/dltmp/www/20588ce63db5e660/brochure\\_sieving\\_en.pdf](http://www.retsch.com/dltmp/www/20588ce63db5e660/brochure_sieving_en.pdf), [viitattu 29.10.2012]
6. Henk G. Merkus, Particle size measurement; fundamentals, practice, quality , Springer Science + Business Media B.V. 2009
7. T. Närvänen, Particle size determination during fluid bed granulation, <http://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/44940/particle.pdf?sequence=1> [haettu 8.11.2012]
8. FDA, CFR – Code of Federal Regulation Title 21, Part 11 Electronic records; electronic signatures, 01.04.2012
9. R. Agrawal & Y. Naveen, Pharmaceutical processing – A review on wet granulation technology, International journal of pharmaceutical frontier research, Issue 1, 2011.
10. U.S. Pharmacopeia, USP29-NF24 General chapter 786, Particle size distribution estimation by analytical sieving, [http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c786.html](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c786.html) [haettu 28.11.12]
11. O. Antikainen, New method to evaluate applicability of powders and granules for tablet compression, University of Helsinki, 2003

12. L. Nummenmaa, Käyttäytymistieteiden tilastolliset menetelmät, Tekijä ja kustannusyhtiö Tammi, 2009

Liite 1, Tuote A, VS 1000, näyte 1

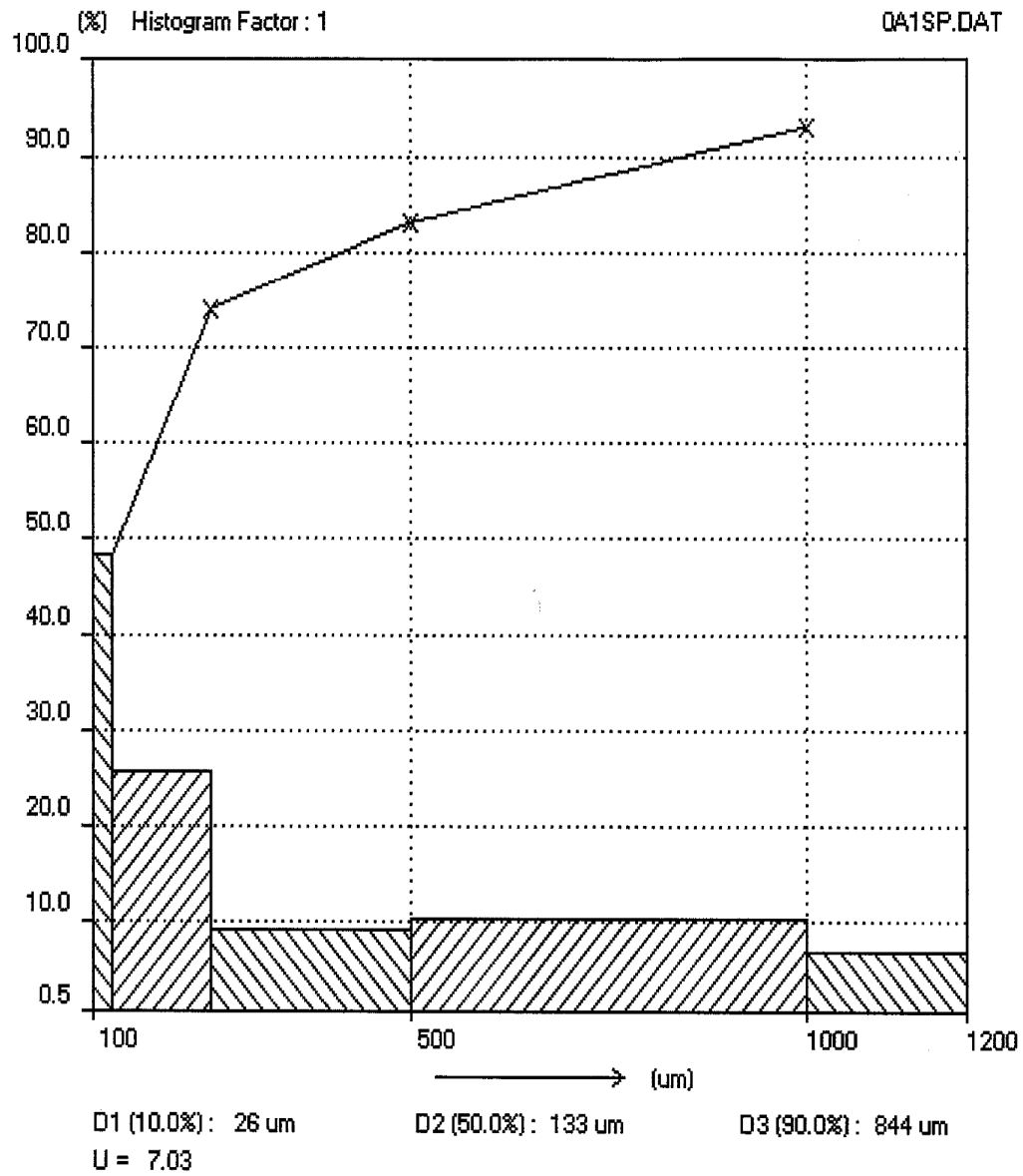
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	24.00	48.4	0.387	48.4	51.6
125 - 250	12.70	25.6	0.205	74.0	26.0
250 - 500	4.50	9.1	0.036	83.1	16.9
500 - 1000	5.00	10.1	0.020	93.1	6.9
1000 - 1300	3.40	6.9	0.023	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 49.60      Sieving loss (g) : 0.40 ==> 0.8 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 2, Tuote A, VS 1000, näyte 2

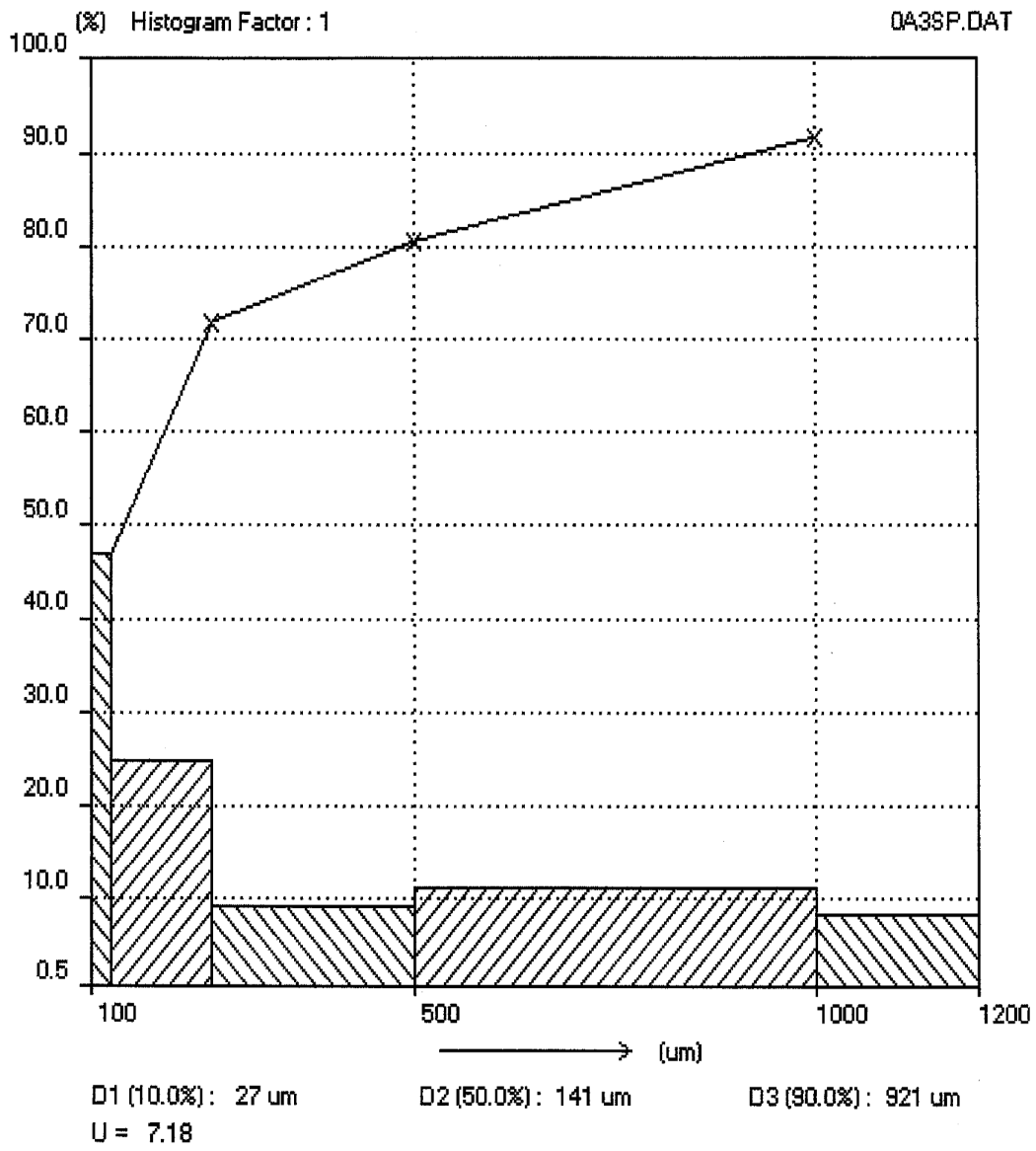
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	23.40	46.9	0.375	46.9	53.1
125 - 250	12.30	24.6	0.197	71.5	28.5
250 - 500	4.50	9.0	0.036	80.6	19.4
500 - 1000	5.60	11.2	0.022	91.8	8.2
1000 - 1300	4.10	8.2	0.027	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 49.90      Sieving loss (g) : 0.10 ==> 0.2 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 3, Tuote A, VS 1000, näyte 3

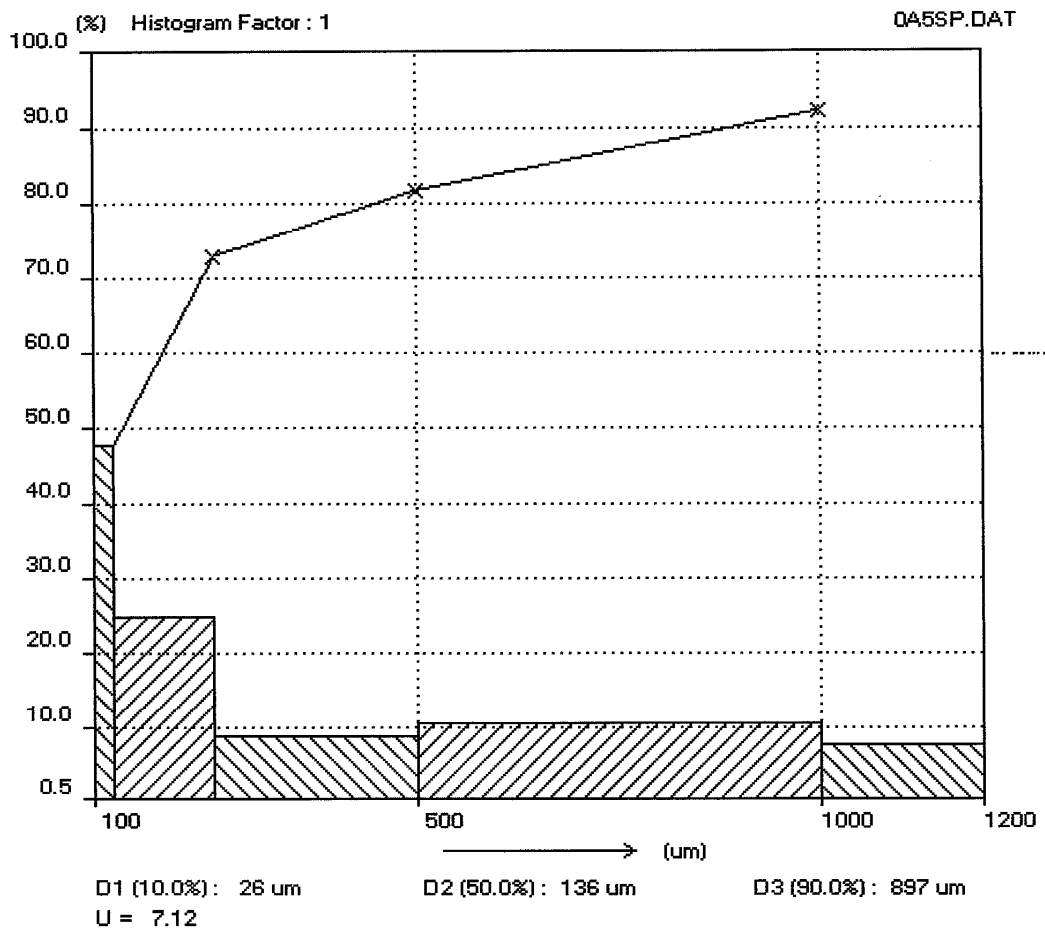
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	23.90	47.9	0.383	47.9	52.1
125 - 250	12.40	24.8	0.199	72.7	27.3
250 - 500	4.40	8.8	0.035	81.6	18.4
500 - 1000	5.30	10.6	0.021	92.2	7.8
1000 - 1300	3.90	7.8	0.026	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 49.90      Sieving loss (g) : 0.10 ==> 0.2 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved





Liite 4, Tuote A, VS 1000, näyte 4

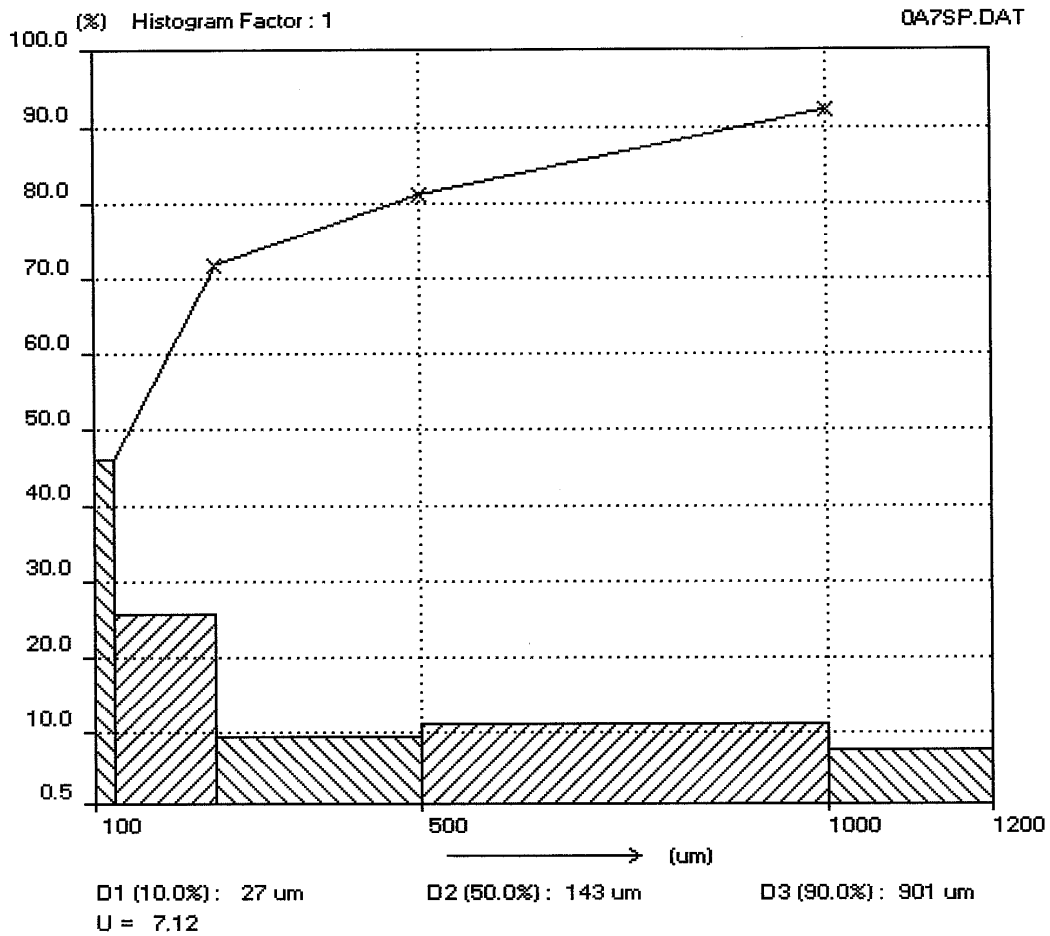
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
	No. of sieves : 5
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	23.10	46.3	0.370	46.3	53.7
125 - 250	12.70	25.5	0.204	71.7	28.3
250 - 500	4.70	9.4	0.038	81.2	18.8
500 - 1000	5.50	11.0	0.022	92.2	7.8
1000 - 1300	3.90	7.8	0.026	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 49.90      Sieving loss (g) : 0.10 ==> 0.2 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 5, Tuote A, VS 1000, näyte 5

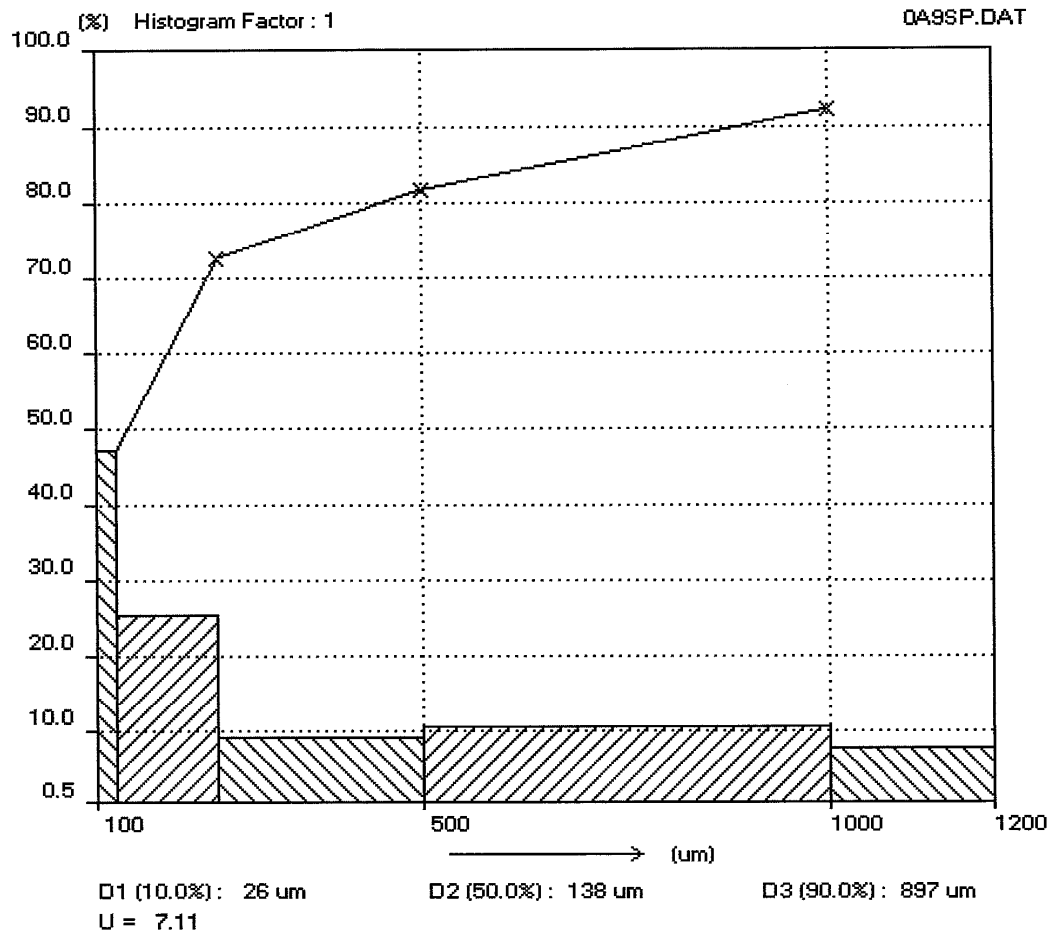
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time (min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	23.60	47.3	0.378	47.3	52.7
125 - 250	12.60	25.3	0.202	72.5	27.5
250 - 500	4.50	9.0	0.036	81.6	18.4
500 - 1000	5.30	10.6	0.021	92.2	7.8
1000 - 1300	3.90	7.8	0.026	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 49.90      Sieving loss (g) : 0.10 ==> 0.2 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 6, Tuote A, VS 1000, näyte 6

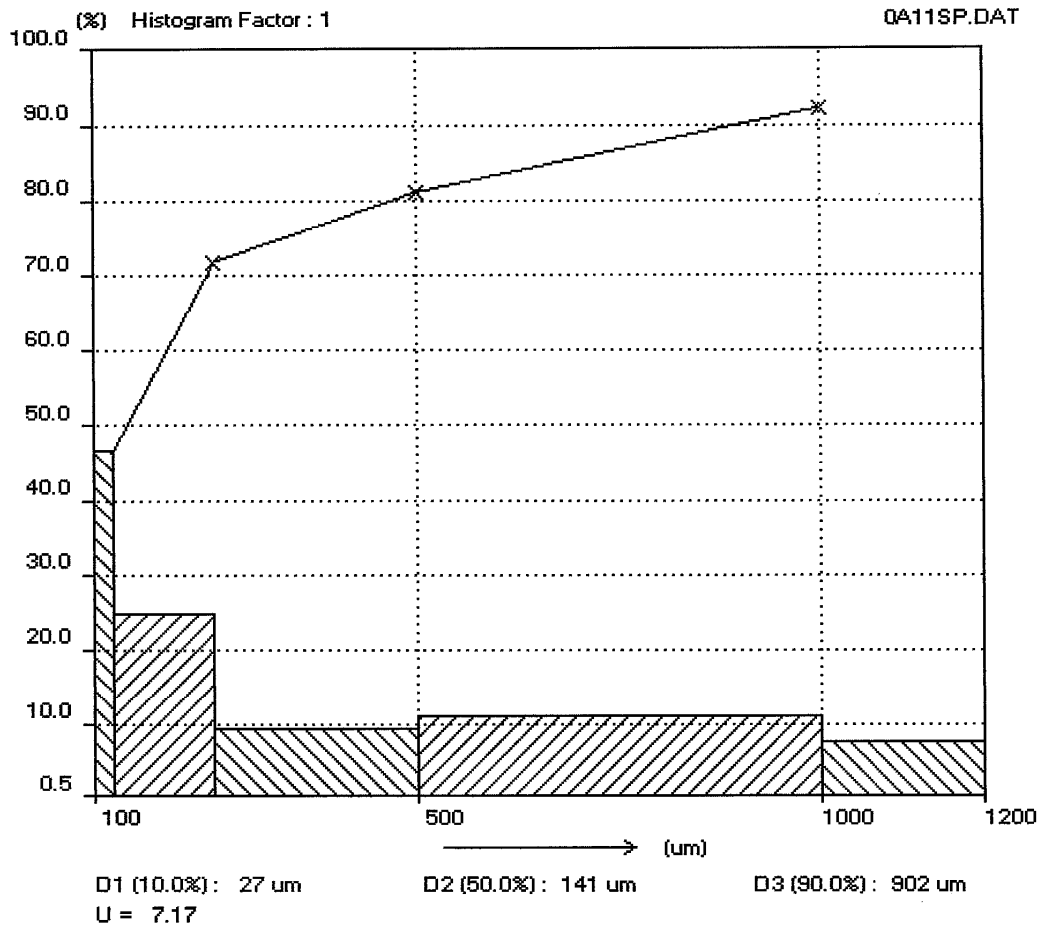
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	23.40	46.8	0.374	46.8	53.2
125 - 250	12.40	24.8	0.198	71.6	28.4
250 - 500	4.70	9.4	0.038	81.0	19.0
500 - 1000	5.60	11.2	0.022	92.2	7.8
1000 - 1300	3.90	7.8	0.026	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.00      Sieving loss (g) : 0.00 ==> 0.0 %

Signature :

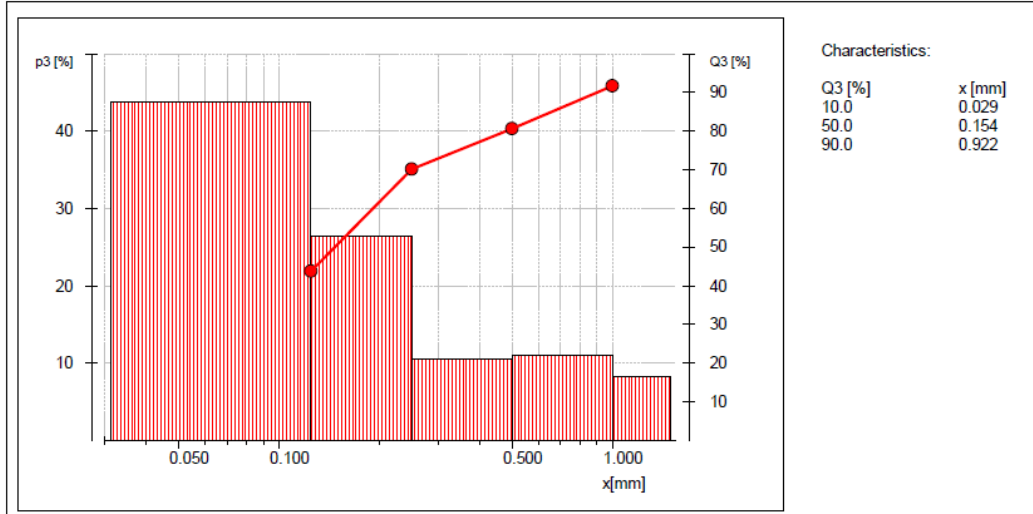
SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 7, Tuote A, AS 200, näyte 1

Sample quantity [g]:	50.01	Sum loaded sieve weights [g]: 49.87	
Sieve loss [%]:	0.28		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

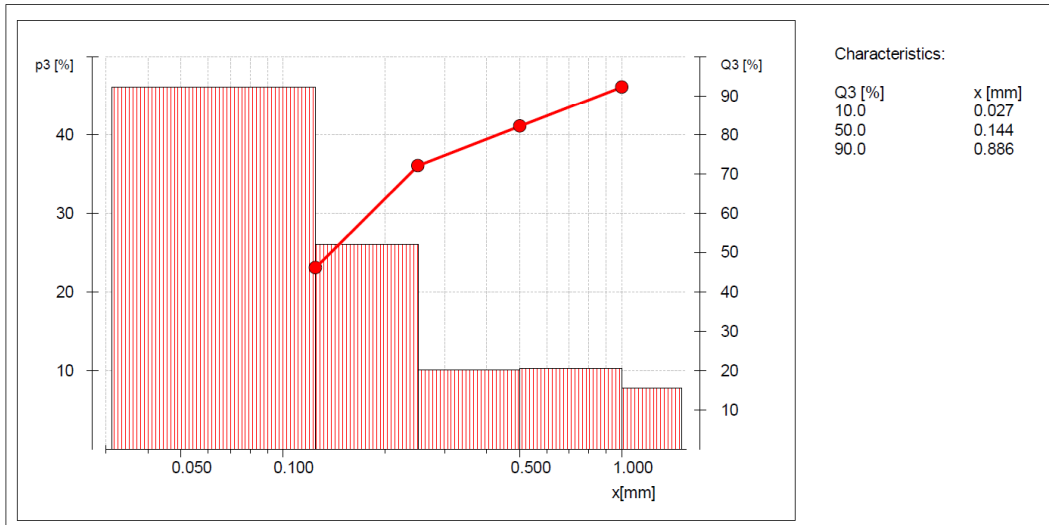
Size class [mm]	p3 [%]	Q3 [%]	Δm [g]
< 0.125	43.8	43.8	21.85
0.125 - 0.250	26.3	70.1	13.13
0.250 - 0.500	10.5	80.7	5.25
0.500 - 1.000	11.0	91.7	5.51
> 1.000	8.3	100.0	4.13



Liite 8, Tuote A, AS 200, näyte 2

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	49.96
Sieve loss [%]:	0.08		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

Size class [mm]	p3 [%]	Q3 [%]	Δm [g]
< 0.125	46.1	46.1	23.02
0.125 - 0.250	26.0	72.1	12.99
0.250 - 0.500	10.1	82.1	5.03
0.500 - 1.000	10.2	92.3	5.08
> 1.000	7.7	100.0	3.84

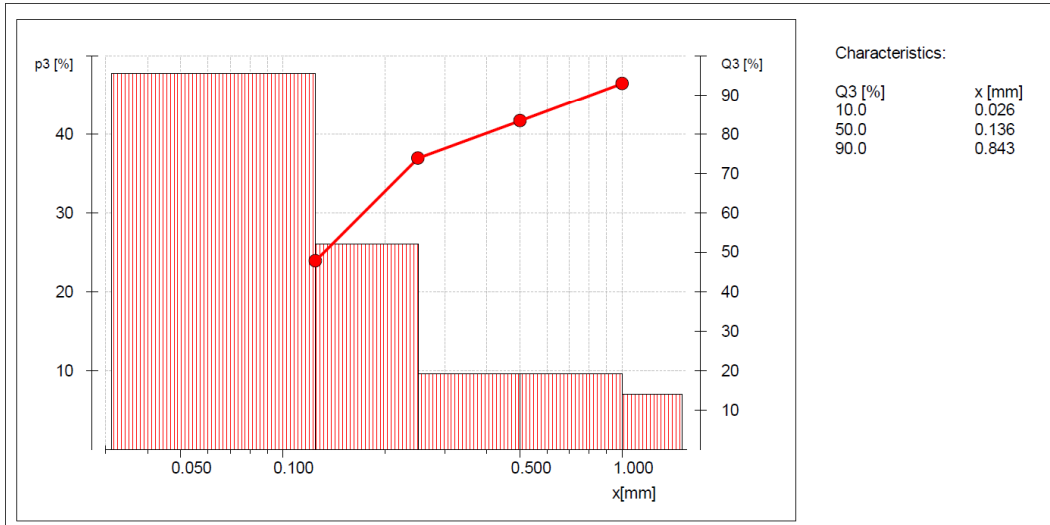




Liite 9, Tuote A, AS 200, näyte 3

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	50.01
Sieve loss [%]:	-0.02		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

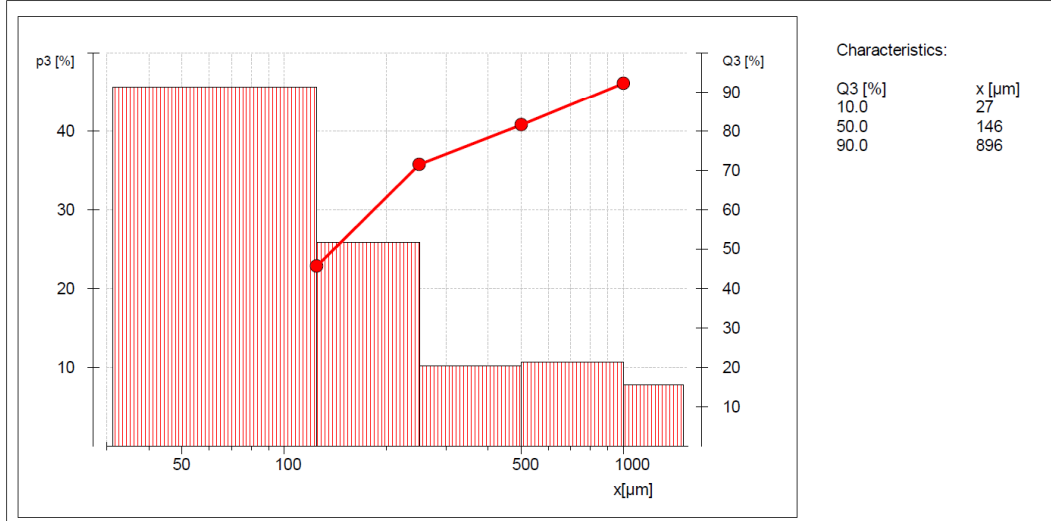
Size class [mm]	p3 [%]	Q3 [%]	Δm [g]
< 0.125	47.8	47.8	23.89
0.125 - 0.250	26.0	73.8	13.01
0.250 - 0.500	9.6	83.4	4.81
0.500 - 1.000	9.6	93.0	4.81
> 1.000	7.0	100.0	3.49



Liite 10, Tuote A, AS 200, näyte 4

Sample quantity [g]:	50.01	Sum loaded sieve weights [g]:	49.96
Sieve loss [%]:	0.10		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

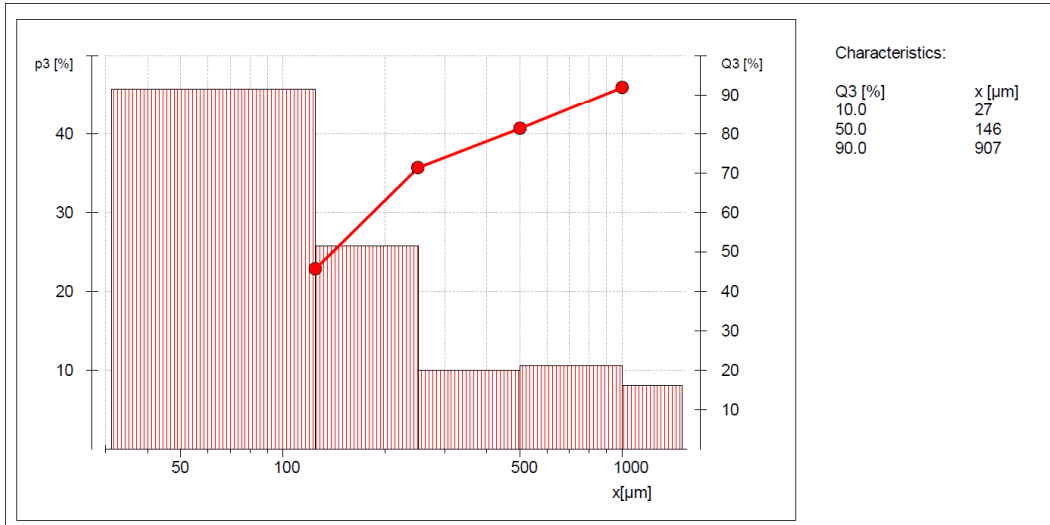
Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	Δm [g]
< 125	45.6	45.6	22.79
125 - 250	25.9	71.5	12.92
250 - 500	10.1	81.6	5.06
500 - 1000	10.6	92.2	5.30
> 1000	7.8	100.0	3.89



Liite 11, Tuote A, AS 200, näyte 5

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	49.97
Sieve loss [%]:	0.06		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

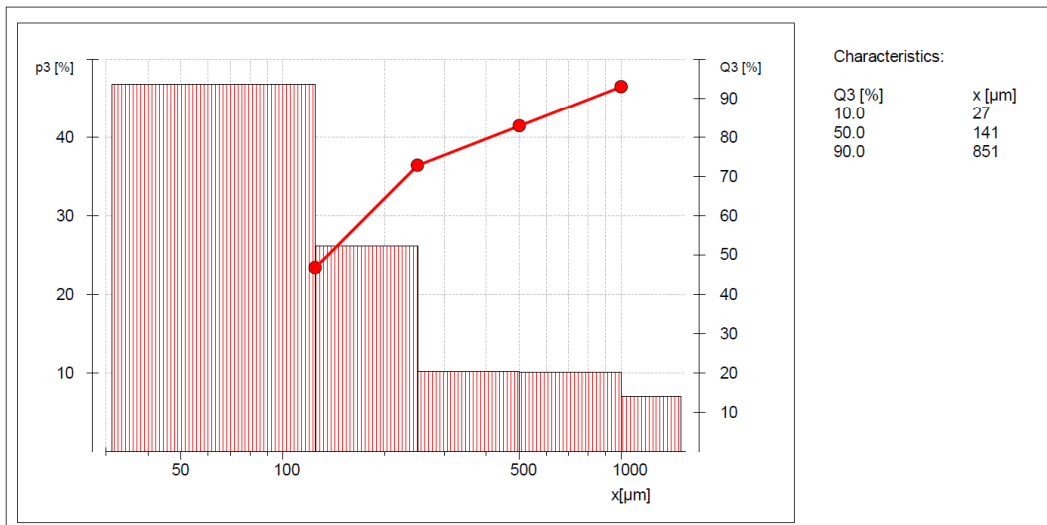
Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	Δm [g]
< 125	45.7	45.7	22.84
125 - 250	25.7	71.4	12.84
250 - 500	10.0	81.4	4.99
500 - 1000	10.6	92.0	5.28
> 1000	8.0	100.0	4.02



Liite 12, Tuote A, AS 200, näyte 6

Sample quantity [g]:	50.01	Sum loaded sieve weights [g]:	49.90
Sieve loss [%]:	0.22		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	Δm [g]
< 125	46.7	46.7	23.32
125 - 250	26.1	72.8	13.01
250 - 500	10.1	82.9	5.05
500 - 1000	10.1	93.0	5.03
> 1000	7.0	100.0	3.49



Liite 13, Tuote B, VS 1000, näyte 1

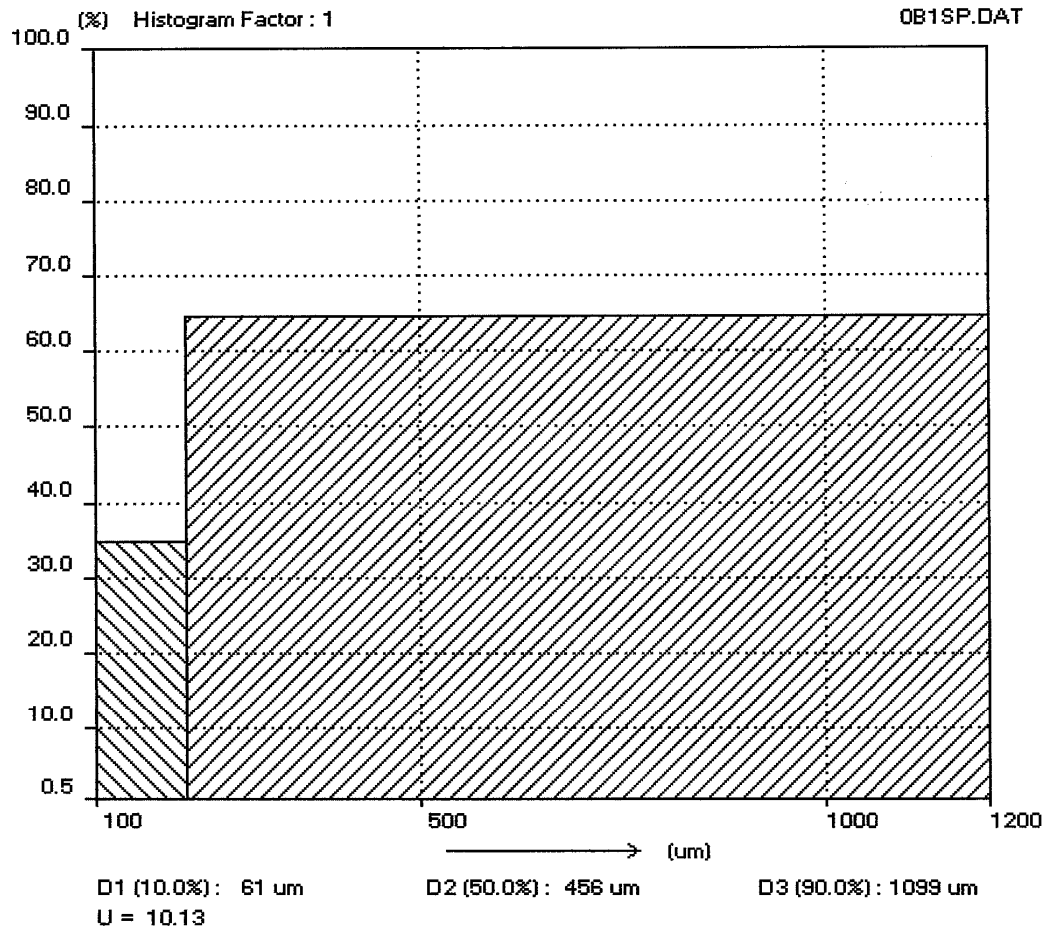
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 3	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 212	17.40	34.8	0.164	34.8	65.2
212 - 1250	32.30	64.6	0.062	99.4	0.6
1250 - 1300	0.30	0.6	0.012	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.00      Sieving loss (g) : -0.00 ==> -0.0 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 14, Tuote B, VS 1000, näyte 2

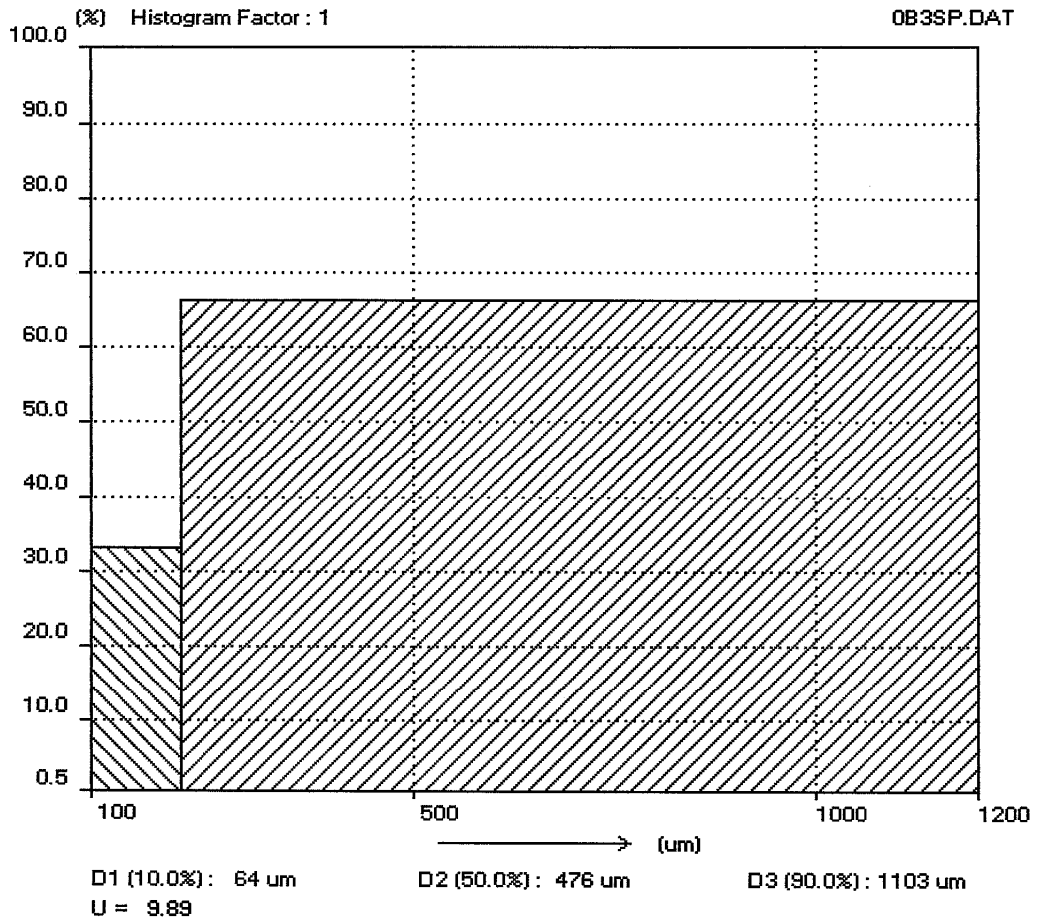
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
	No. of sieves : 3
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 212	16.60	33.1	0.156	33.1	66.9
212 - 1250	33.20	66.3	0.064	99.4	0.6
1250 - 1300	0.30	0.6	0.012	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.10      Sieving loss (g) : -0.10 ==> -0.2 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved





Liite 15, Tuote B, VS 1000, näyte 3

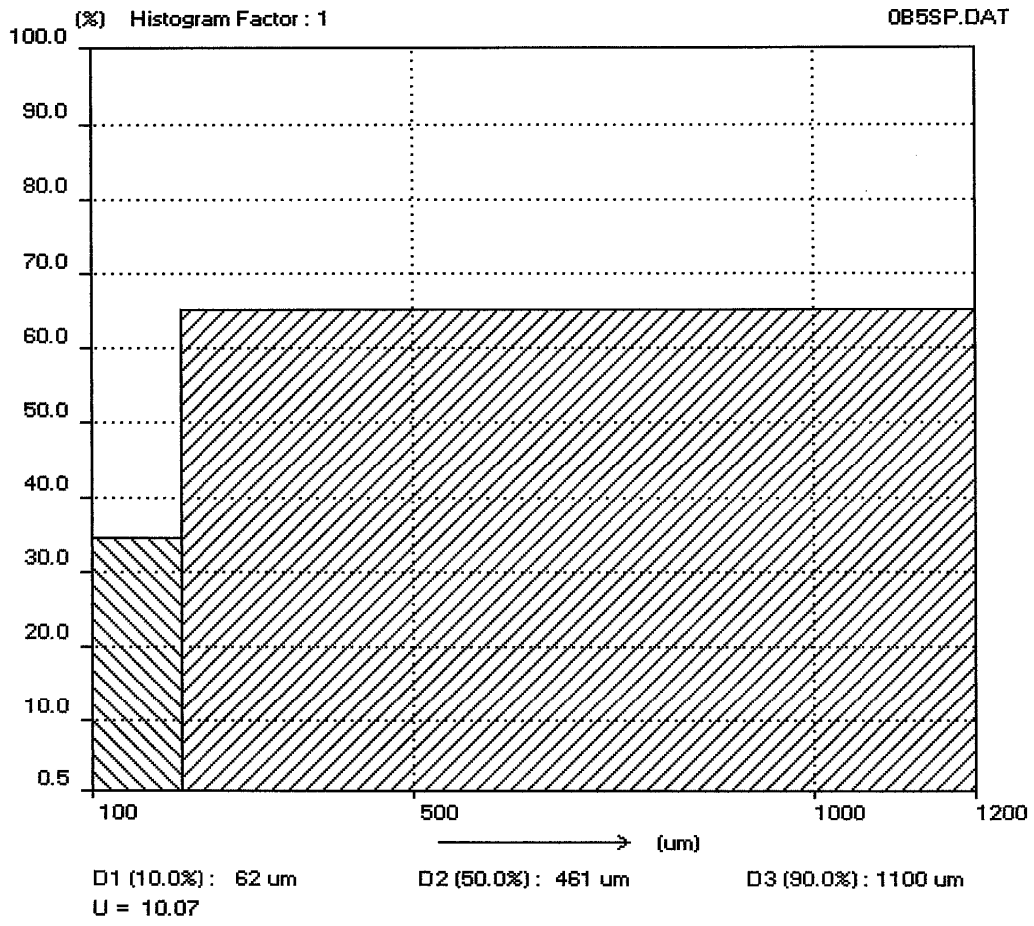
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 3	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 212	17.20	34.4	0.162	34.4	65.6
212 - 1250	32.50	65.0	0.063	99.4	0.6
1250 - 1300	0.30	0.6	0.012	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.00      Sieving loss (g) : 0.00 ==> 0.0 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 16, Tuote B, VS 1000, näyte 4

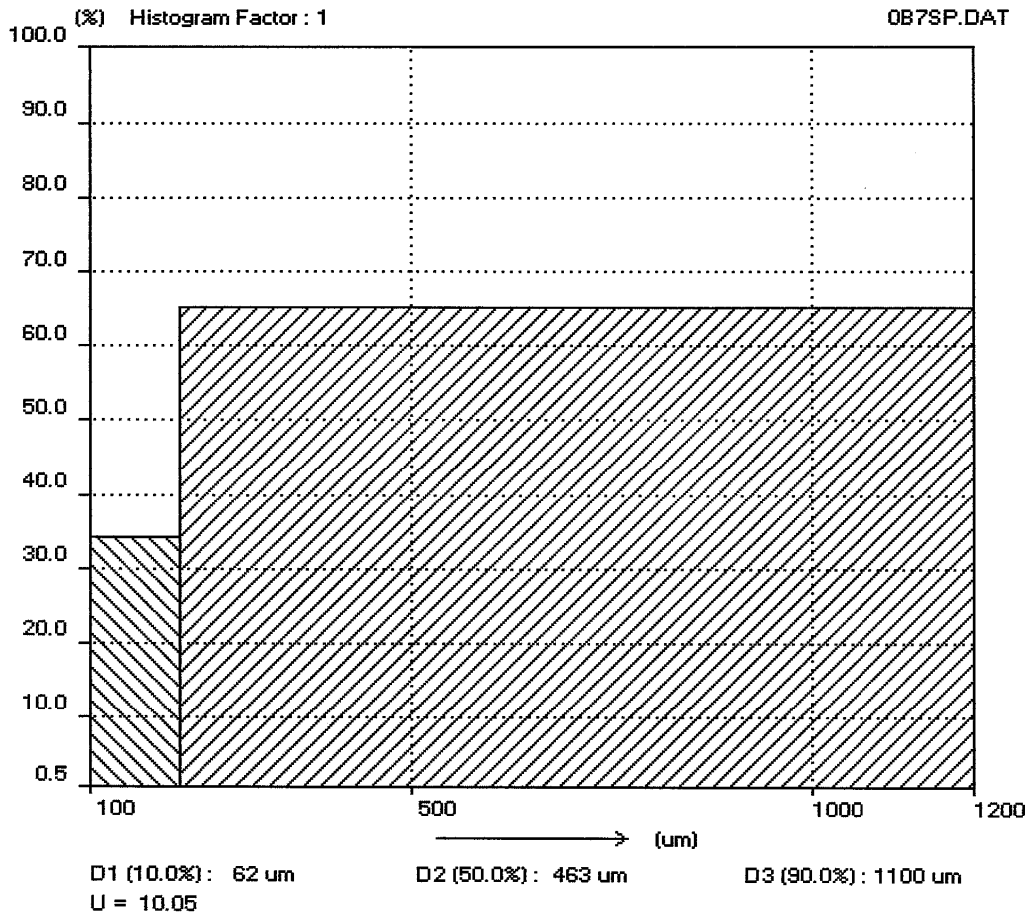
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 3	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 212	17.20	34.3	0.162	34.3	65.7
212 - 1250	32.70	65.1	0.063	99.4	0.6
1250 - 1300	0.30	0.6	0.012	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.20      Sieving loss (g) : -0.20 ==> -0.4 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 17, Tuote B, VS 1000, näyte 5

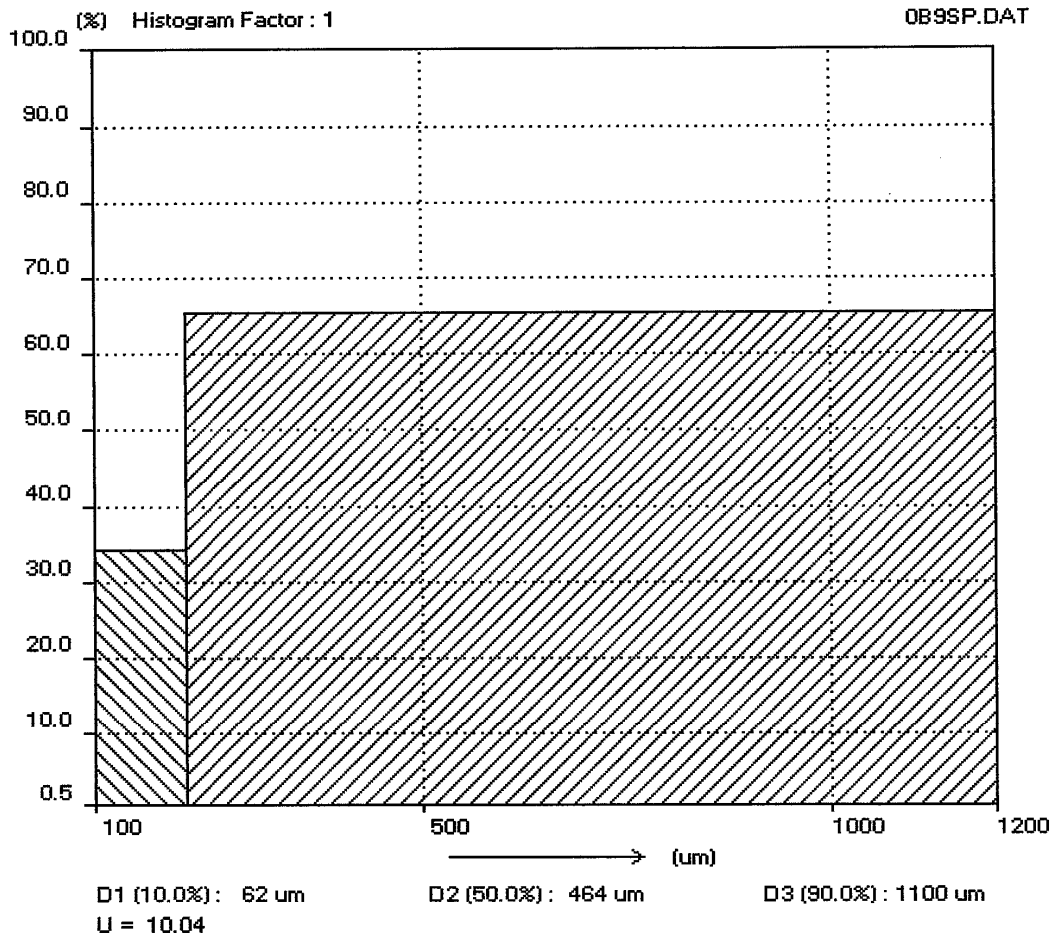
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 3	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 212	17.10	34.1	0.161	34.1	65.9
212 - 1250	32.70	65.3	0.063	99.4	0.6
1250 - 1300	0.30	0.6	0.012	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.10      Sieving loss (g) : -0.10 ==> -0.2 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 18, Tuote B, VS 1000, näyte 6

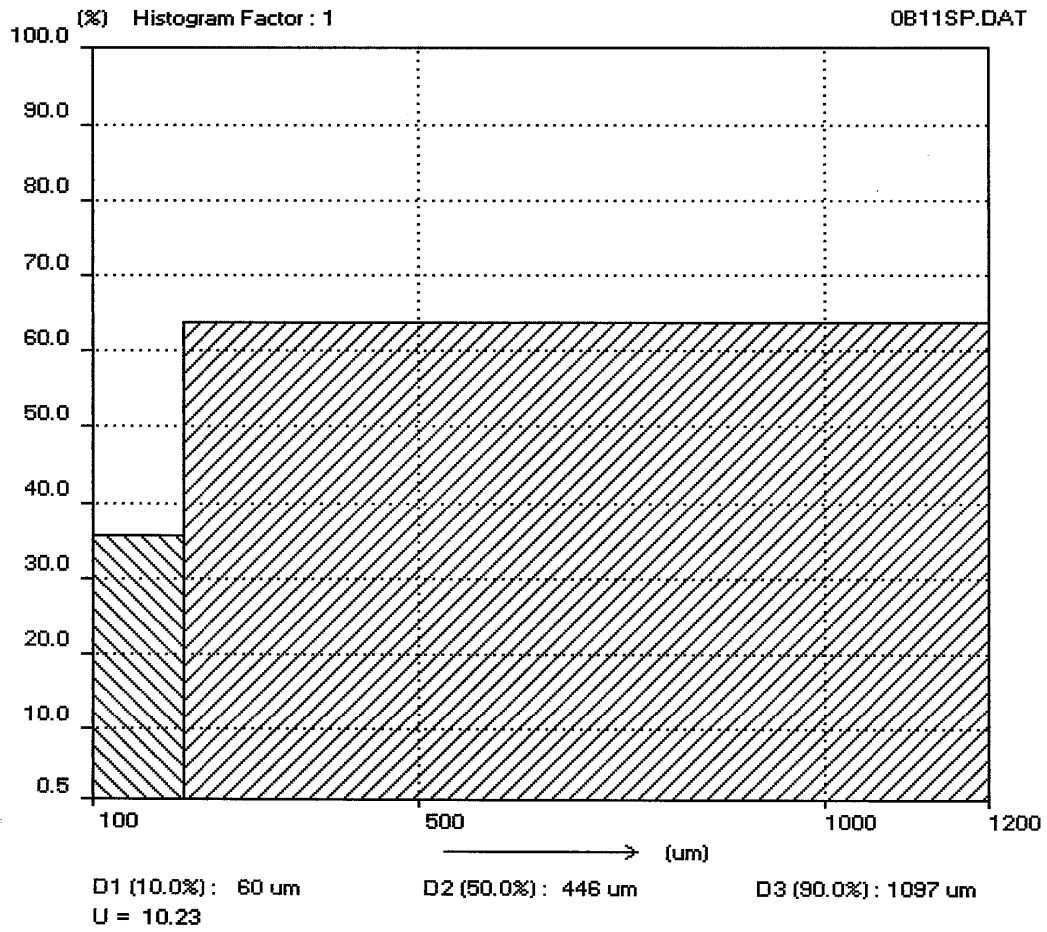
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 3	
Standard of sieves : 'STM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 212	17.80	35.6	0.168	35.6	64.4
212 - 1250	31.90	63.8	0.061	99.4	0.6
1250 - 1300	0.30	0.6	0.012	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.00      Sieving loss (g) : -0.00 ==> -0.0 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved

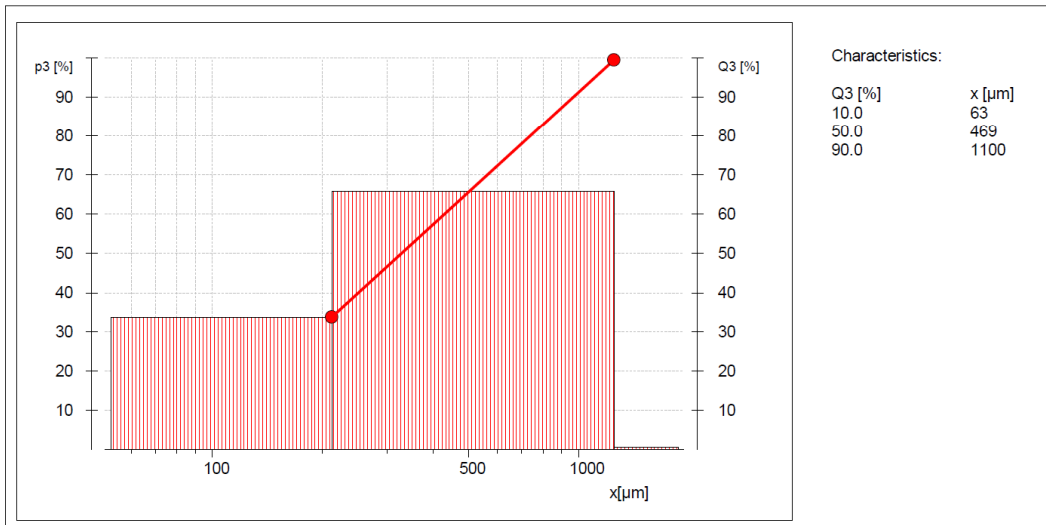




Liite 19, Tuote B, AS 200, näyte 1

Sample quantity [g]:	50.01	Sum loaded sieve weights [g]: 49.99	
Sieve loss [%]:	0.04		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

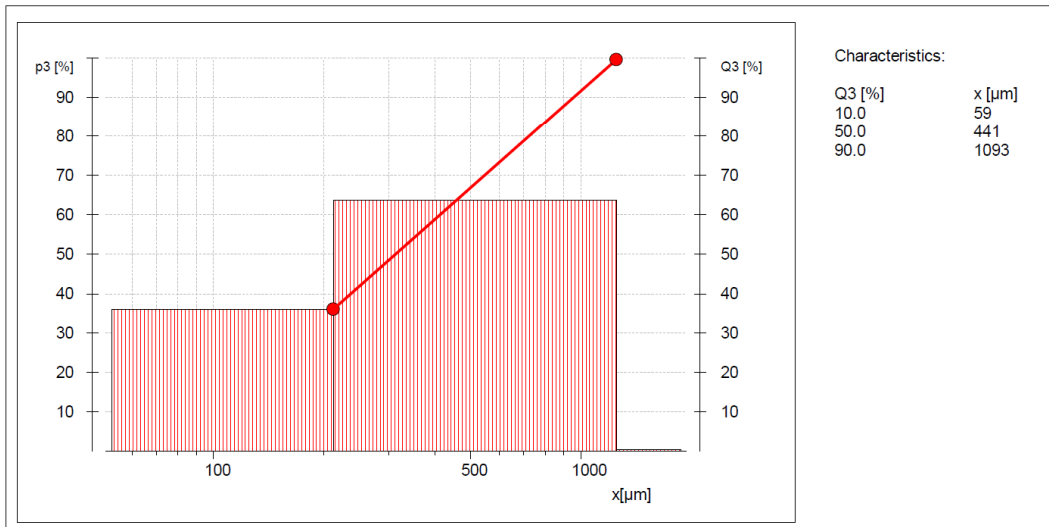
Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 212	33.7	33.7	66.3	16.87
212 - 1250	65.8	99.5	0.5	32.88
> 1250	0.5	100.0	0.0	0.24



*Liite 20, Tuote B, AS 200, näyte 2*

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	49.97
Sieve loss [%]:	0.06		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

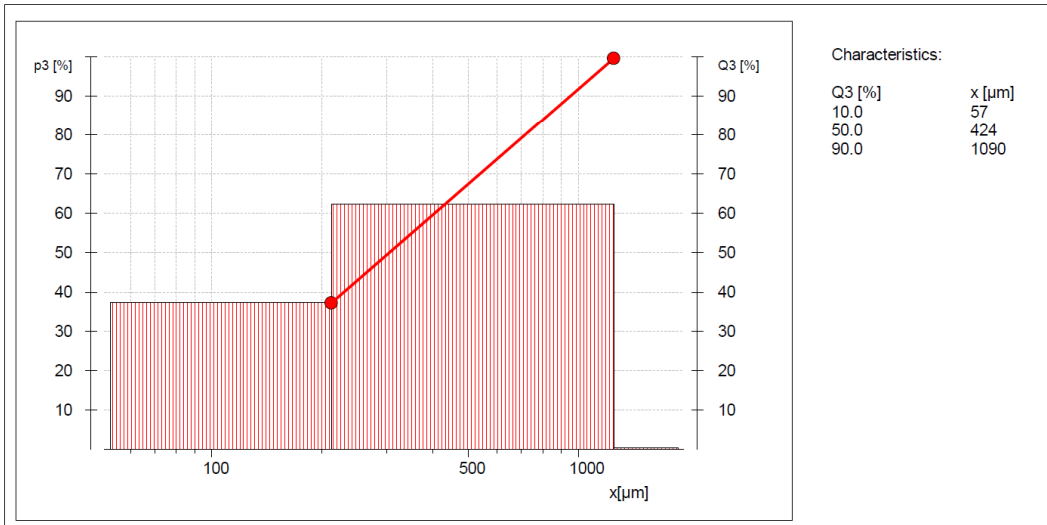
Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 212	36.0	36.0	64.0	17.98
212 - 1250	63.7	99.7	0.3	31.82
> 1250	0.3	100.0	0.0	0.17



Liite 21, Tuote B, AS 200, näyte 3

Sample quantity [g]:	50.01	Sum loaded sieve weights [g]:	50.05
Sieve loss [%]:	-0.08		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

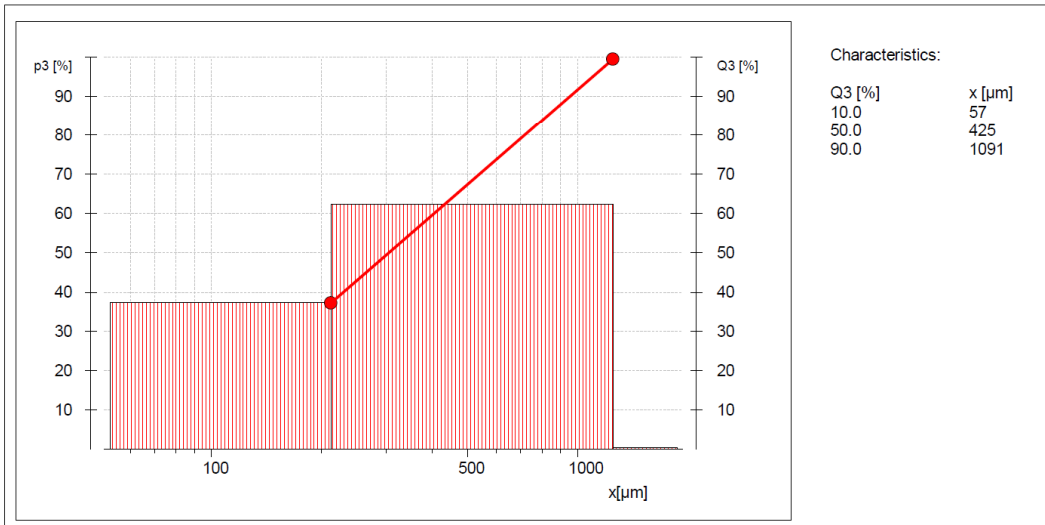
Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 212	37.2	37.2	62.8	18.64
212 - 1250	62.4	99.6	0.4	31.21
> 1250	0.4	100.0	0.0	0.20



Liite 22, Tuote B, AS 200, näyte 4

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	50.03
Sieve loss [%]:	-0.06		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

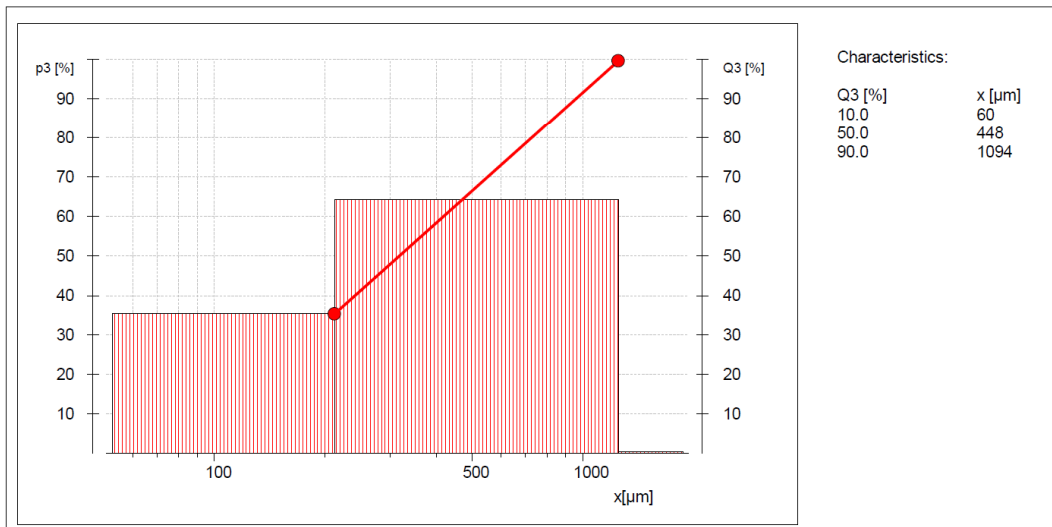
Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 212	37.2	37.2	62.8	18.62
212 - 1250	62.4	99.6	0.4	31.20
> 1250	0.4	100.0	0.0	0.21



Liite 23, Tuote B, AS 200, näyte 5

Sample quantity [g]:	50.02	Sum loaded sieve weights [g]:	49.98
Sieve loss [%]:	0.08		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

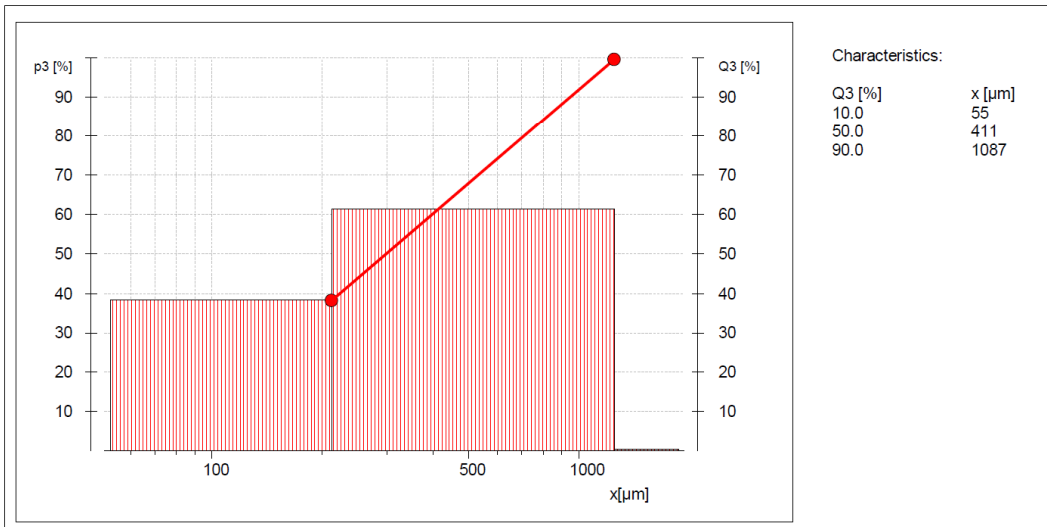
Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 212	35.4	35.4	64.6	17.68
212 - 1250	64.3	99.7	0.3	32.14
> 1250	0.3	100.0	0.0	0.16



Liite 24, Tuote B, AS 200, näyte 6

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	49.97
Sieve loss [%]:	0.06		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS 200	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:			

Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 212	38.2	38.2	61.8	19.10
212 - 1250	61.4	99.6	0.4	30.69
> 1250	0.4	100.0	0.0	0.18



Liite 25, Tuote C, VS 1000, näyte 1

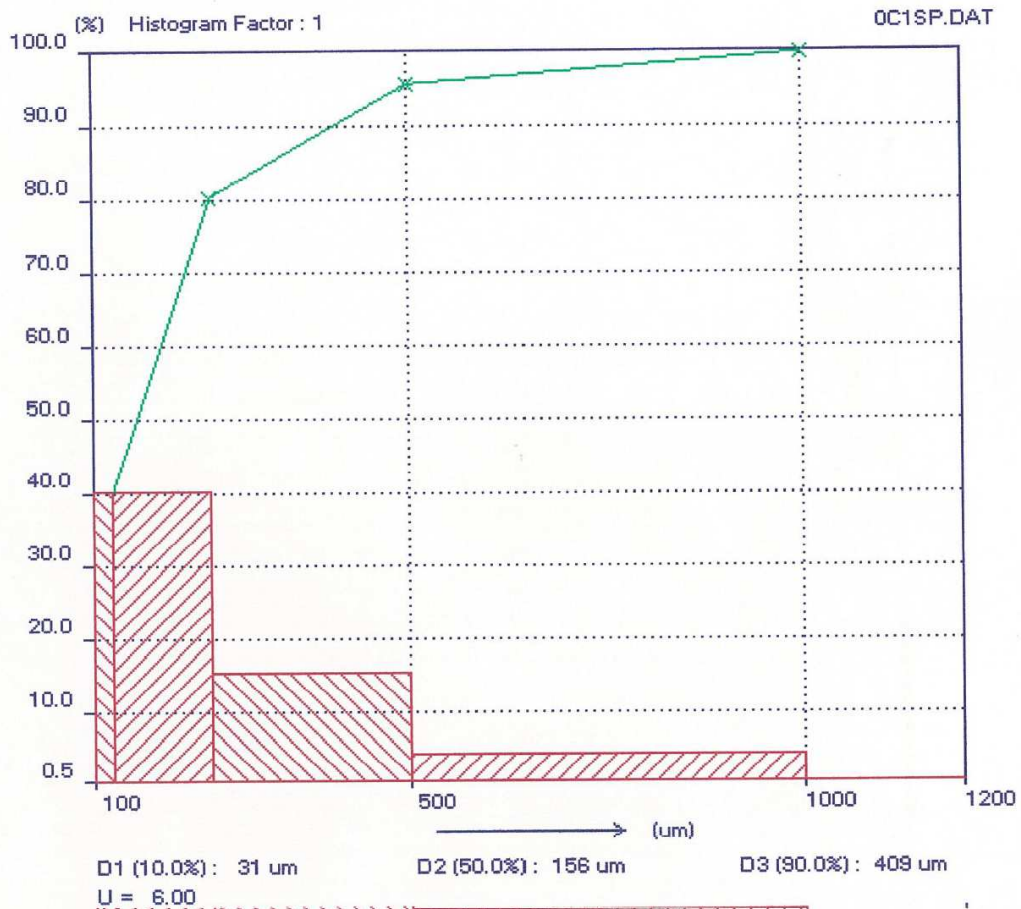
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : ASTM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	20.00	40.1	0.321	40.1	59.9
125 - 250	20.00	40.1	0.321	80.2	19.8
250 - 500	7.70	15.4	0.062	95.6	4.4
500 - 1000	2.20	4.4	0.009	100.0	0.0
1000 - 1300	0.00	0.0	0.000	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 49.90      Sieving loss (g) : 0.10 ==> 0.2 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved





Liite 26, Tuote C, VS 1000, näyte 2

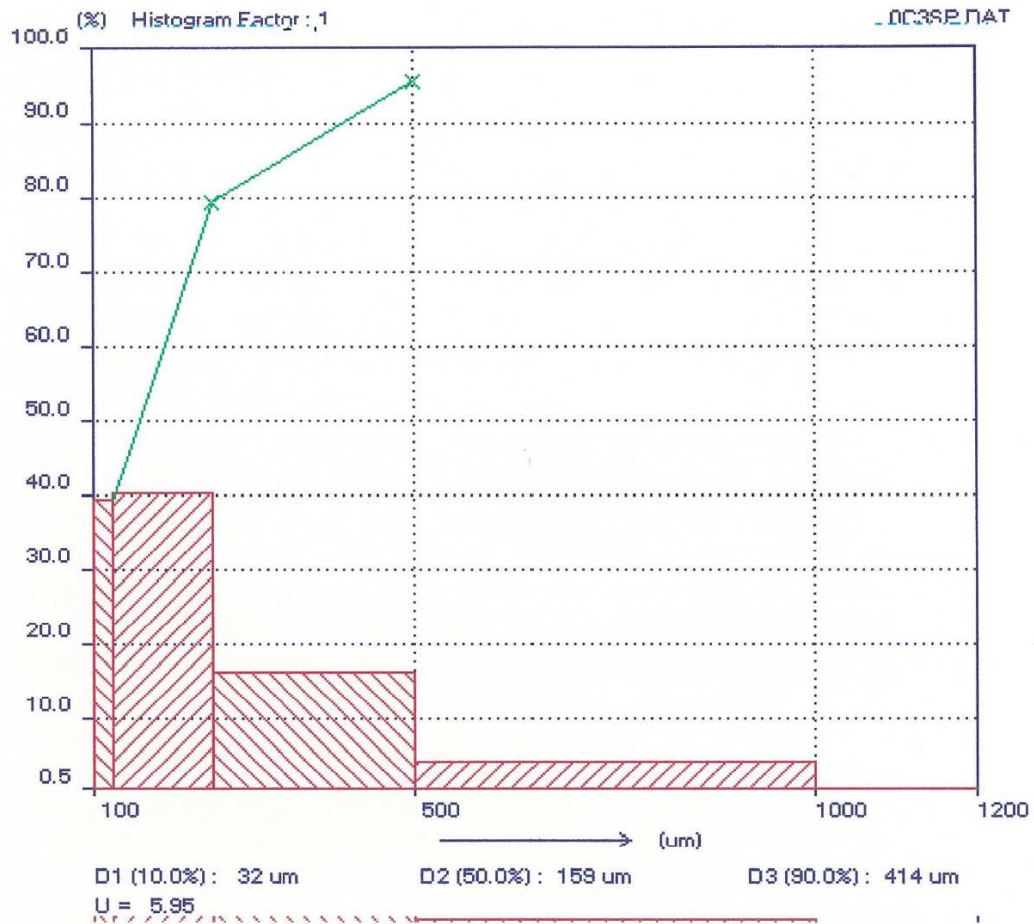
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : ASTM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	19.60	39.2	0.314	39.2	60.8
125 - 250	20.10	40.2	0.322	79.4	20.6
250 - 500	8.10	16.2	0.065	95.6	4.4
500 - 1000	2.20	4.4	0.009	100.0	0.0
1000 - 1300	0.00	0.0	0.000	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.00      Sieving loss (g) : -0.00 ==> -0.0 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 27, Tuote C, VS 1000, näyte 3

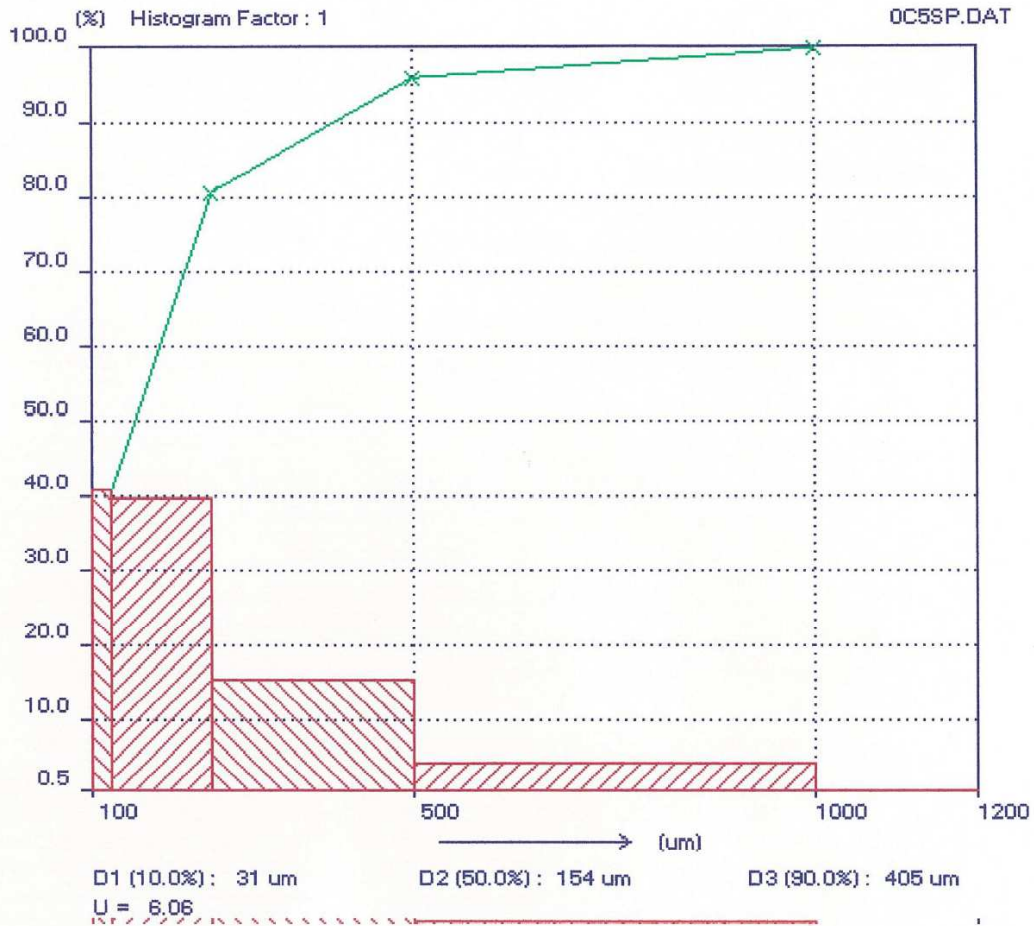
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : ASTM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	20.50	40.8	0.327	40.8	59.2
125 - 250	19.90	39.6	0.317	80.5	19.5
250 - 500	7.70	15.3	0.061	95.8	4.2
500 - 1000	2.10	4.2	0.008	100.0	0.0
1000 - 1300	0.00	0.0	0.000	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.20      Sieving loss (g) : -0.20 ==> -0.4 %

Signature :

SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 28, Tuote C, VS 1000, näyte 4

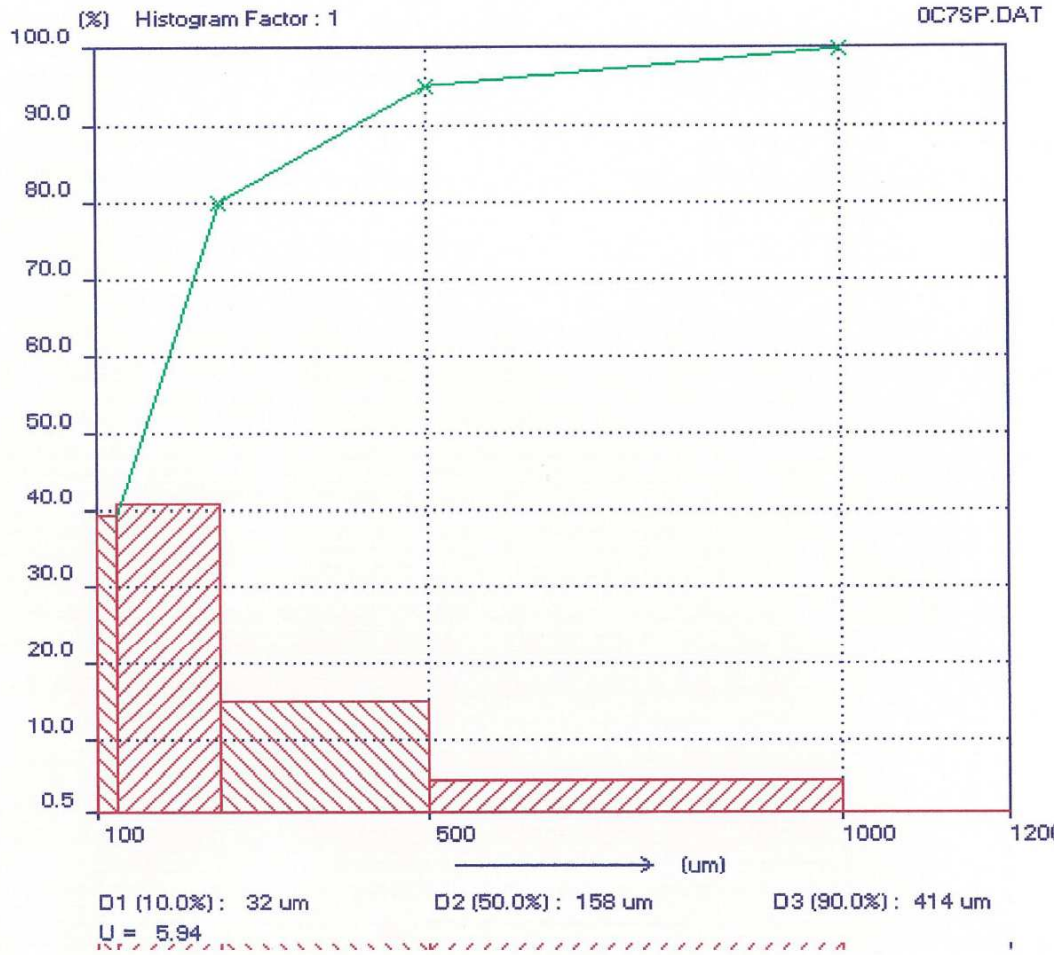
Sieve shaker: RETSCH AS 200 control	Amplitude (mm) : 0.20
Interval (Y/N) : Y	Interval time (sec): 10
Type of movement : Electromagnetisch	Wet sieving(Y/N): N
Sieve diameter (mm) : 200	Height (mm) : 50
No. of sieves : 5	
Standard of sieves : ASTM	
Sample weight (g) : 50.00	Sieving time(min): 5
Sieving aid : EI KÄYTÖSSÄ	

Particle size (um)	Tot.weight		Density frequency q3 (%/um)	Cumulative (%)	
	(g)	(%)		Q3 (D)	1-Q3 (R)
< 125	19.70	39.4	0.315	39.4	60.6
125 - 250	20.30	40.6	0.325	80.0	20.0
250 - 500	7.60	15.2	0.061	95.2	4.8
500 - 1000	2.40	4.8	0.010	100.0	0.0
1000 - 1300	0.00	0.0	0.000	100.0	0.0
> 1300	0.00	0.0		100.0	0.0

Collected (g) : 50.00      Sieving loss (g) : 0.00 ==> 0.0 %

Signature :

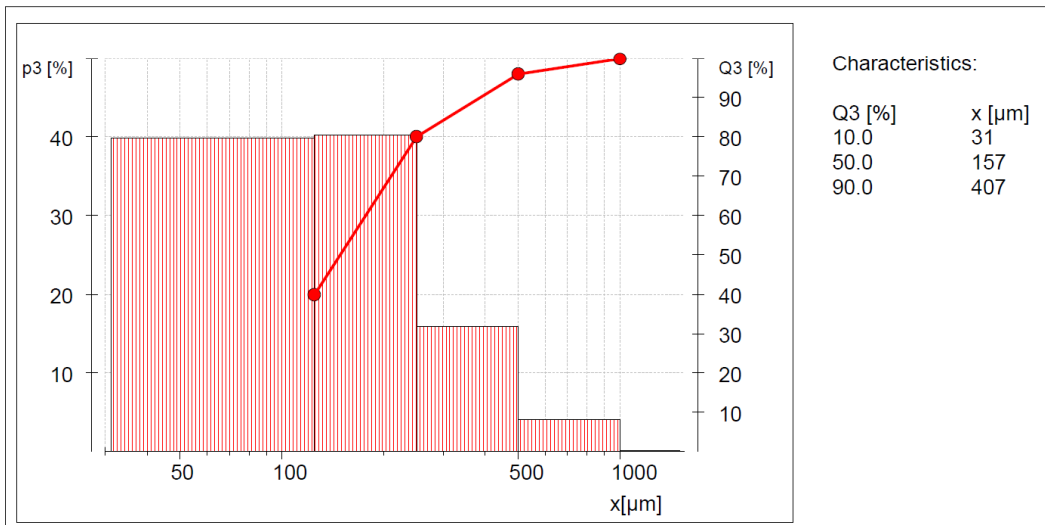
SP1000, Copyright Retsch GmbH, 1993 All rights reserved



Liite 29, Tuote C, AS 200, näyte 1

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	49.95
Sieve loss [%]:	0.10		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional A	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:	[REDACTED]		

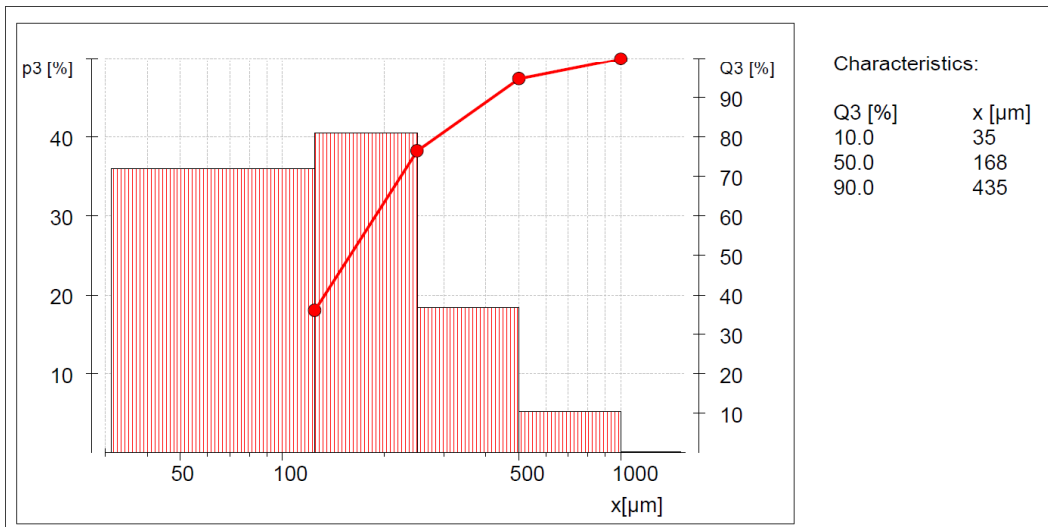
Size class [ $\mu\text{m}$ ]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	$\Delta m$ [g]
< 125	39.9	39.9	60.1	19.91
125 - 250	40.2	80.1	19.9	20.09
250 - 500	15.8	95.9	4.1	7.91
500 - 1000	4.0	99.9	0.1	2.01
> 1000	0.1	100.0	0.0	0.03



Liite 30 Tuote C, AS 200, näyte 2

Sample quantity [g]:	50.01	Sum loaded sieve weights [g]: 50.05	
Sieve loss [%]:	-0.08		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:	[REDACTED]		

Size class [ $\mu\text{m}$ ]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	$\Delta m$ [g]
< 125	36.0	36.0	64.0	18.01
125 - 250	40.5	76.5	23.5	20.26
250 - 500	18.3	94.8	5.2	9.18
500 - 1000	5.1	99.9	0.1	2.56
> 1000	0.1	100.0	0.0	0.04

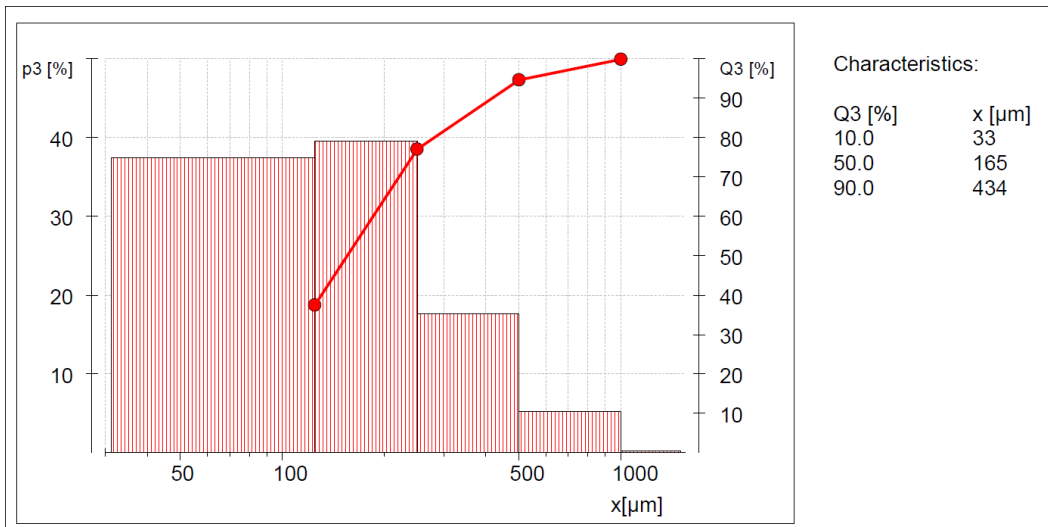




Liite 31 Tuote C, AS 200, näyte 3

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	50.08
Sieve loss [%]:	-0.16		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:	[REDACTED]		

Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 125	37.4	37.4	62.6	18.75
125 - 250	39.6	77.0	23.0	19.82
250 - 500	17.7	94.7	5.3	8.84
500 - 1000	5.2	99.9	0.1	2.61
> 1000	0.1	100.0	0.0	0.06



Liite 32 Tuote C, AS 200, näyte 4

Sample quantity [g]:	50.00	Sum loaded sieve weights [g]:	50.13
Sieve loss [%]:	-0.26		
Sampling:	Online	Sample preparation:	No sample preparation
Sieve method:	three-dimensional AS	Sieve diameter:	200 x 50 mm
Sieves according to standard:	DIN ISO 3310-1	Sieving aids:	No sieving aids
Comment:	[REDACTED]		

Size class [μm]	p3 [%]	Q3 [%]	1-Q3 [%]	Δm [g]
< 125	38.7	38.7	61.3	19.39
125 - 250	38.9	77.6	22.4	19.50
250 - 500	17.3	94.9	5.1	8.67
500 - 1000	5.1	99.9	0.1	2.54
> 1000	0.1	100.0	0.0	0.03

