



Timo Aittokoski

Inhalaattorianalytiikan automatisointilaitteen käyttöönottovaiheet

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Bio- ja kemiantekniikka

Insinöörityö

17.5.2023

Tiivistelmä

Tekijä:	Timo Aittokoski
Otsikko:	Inhalaattorianalytiikan automatisointilaitteen käyttöönotto- vaiheet
Sivumäärä:	40 sivua + 2 liitettä
Aika:	17.5.2023
Tutkinto:	Insinööri (AMK)
Tutkinto-ohjelma:	Bio- ja kemiantekniikka
Ammatillinen pääaine:	Materiaali- ja pinnoitetekniikka
Ohjaajat:	Project Manager Emilia Ängeslevä Lehtori Timo Laitinen

Tämän insinööriyön keskeisin tavoite oli perehtyä käyttäjävaatimusten laadintaan ja Orionin inhalaattorilaboratorion annosjakauma-analytiikkaa (FPD) tekevän automatisointilaitteen käyttöönottovaiheisiin. Työn tarkoituksena oli saattaa FPD-analytiikkaa tekevän automatisointilaitteen käyttäjävaatimusdokumentti ajan tasalle. Käyttäjävaatimus kuvaa, mitä kohteen tulee tehdä käyttäjän näkökulmasta. Laitteelle laadittiin alustava käyttöohje, joka kuvaa automatisointilaitteen käyttöä ja ylläpitoa. Valmis käyttäjävaatimusdokumentti mahdollistaa siirtymisen validointitestien laatimisvaiheeseen, jotta voidaan edetä laitteen validointivaiheisiin ja siten laitteen käyttöönottoon.

Osana insinööriyötä selvitettiin myös lääketeollisuuden kemiallisen laadunvalvonnan automatisoidun analytiikan nykytilannetta sekä kehityssuunnat. Katsauksessa selvitettiin lääketeollisuus 4.0:n tuomia etuja kemiallisen laadunvalvonnan näkökulmasta ja esiteltiin tällä hetkellä saatavilla olevia kemiallista analytiikkaa tekeviä automaattilaitteita. Näiden laitteiden tavoitteena on vähentää manuaalisten työvaiheiden määrää, riskiä analyysitulosten variaatioon ja manuaalisesti tulosten kirjaamisessa tapahtuvien mahdollisten virheiden määrää laboratoriotyöskentelyssä.

Insinööriyön katsauksesta Orionin kemiallisen laadunvalvonnan yksikkö saa tietoa automatisoidun analytiikan nykytilanteesta ja tulevista kehityssuunnista. Katsauksen pohjalta kemiallisen laadunvalvonnan yksikkö voi kartoittaa, onko näistä automatisoiduista laiteratkaisuista hyötyä laboratoriotyöskentelyä ajatellen.

Avainsanat: inhalaattori, analytiikka, automatisointi, käyttäjävaatimus, käyttöönotto, validointi

Abstract

Author: Timo Aittokoski
Title: Deployment Phase of Automated Inhaler Analytics Devices
Number of Pages: 40 pages + 2 appendices
Date: 17 May 2023

Degree: Bachelor of Engineering
Degree Programme: Biotechnology and Chemical Engineering
Professional Major: Materials and Surface Engineering
Supervisors: Emilia Ängeslevä, Project Manager
Timo Laitinen, Senior Lecturer

The main objective of this thesis was to explore the process of formulating user requirements and the implementation phases of the automation device that performs fine particle dose (FPD) analysis in Orion's inhalation laboratory. The purpose of the thesis was to update the user requirement document for the automation device that performs FPD analysis. A user requirement describes what the device should do from the user's perspective. An initial user manual was created for the device, which describes its usage and maintenance. With the completed user requirement document, the validation testing phase can be initiated, which will lead to the device validation stages and ultimately the device's deployment.

As part of the thesis, the current state and development trends of automated chemical analysis in the pharmaceutical industry were also explored. The review examined the benefits of pharmaceutical industry 4.0 from the perspective of chemical quality control and introduced currently available automation devices for chemical analysis. The goal of these devices is to reduce the amount of manual labor, the risk of variation in analysis results, and the potential errors in manual result recording during laboratory work.

Orion's chemical quality control unit can use the review of the thesis to gain insight into the current state and future development trends of automated analysis. Based on the review, the chemical quality control unit can assess whether these automated equipment solutions are beneficial for their laboratory work.

Keywords: inhaler, analytics, automation, user requirement specification, deployment phase, validation

Sisällys

Lyhenteet

1	Johdanto	1
2	Orion inhalaatiolääkkeiden valmistajana	3
3	Lääketeollisuuden automatisoitu analytiikka	5
3.1	Lähtökohdat lääketeollisuus 4.0:aan	5
3.2	Kemiallinen laadunvalvonta	7
3.2.1	Annosjakauma-analyysin näytteenotto	8
3.2.2	Annospitoisuusanalyysin näytteenotto analyysivalmiiksi	9
3.2.3	Hajoamisaika	10
3.2.4	Liukenemisnopeus	11
3.2.5	Näytteen käsittely analyysivalmiiksi	12
3.2.6	Esitötetyt kerta-annosruiskut ja kynät	13
3.2.7	Nitrosamiinianalytiikka	15
4	Inhalaattorianalytiikka	17
4.1	Kuivajauheinhalaattori (Dry Powder Inhaler)	17
4.2	Annospitoisuusanalyysi (Delivered Dose)	20
4.3	Annosjakauma-analyysi (Fine Particle Dose NGI-laitteistolla)	22
5	Laittevalidointi lääketeollisuudessa	26
5.1	Laittevalidoinnin määrittely	27
5.1.1	GxP-riskiluokitus	27
5.1.2	Käyttjävaatimus (URS)	28
5.1.3	Suunnittelun tarkastus (DQ)	30
5.2	Laitetoimittajan tiloissa tehtävä testaus (FAT)	30
5.3	Yrityksen tiloissa tehtävä testaus (SAT)	31
5.4	Laittevalidointisuunnitelma	31
5.5	Laittevalidoinnin toteutus	31
5.5.1	Asennustarkastus (IQ)	31
5.5.2	Toiminnallinen testaus (OQ)	32
5.5.3	Suorituskyvyn testaus (PQ)	32
5.6	Validointiraportti	32

6 Tulokset ja johtopäätökset	34
7 Yhteenveto	35
Lähteet	36
Liitteet	
Liite 1: FPD-laitteen käyttäjävaatimusdokumentin sisällysluettelo	
Liite 2: FPD-laitteen käyttäjävaatimusdokumentin versiohistoriataulukko	

Lyhenteet

- ACI: *Andersen Cascade Impactor*. Andersenin kaskadi-impaktori.
- API: *Active Pharmaceutical Ingredient*. Lääkkeen vaikuttava aine.
- CO_{2e}: *Carbon Dioxide Equivalent*. Hiilidioksidiekvivalentti on kasvihuonekaasupäästöjen yhteismitta, jonka avulla kuvataan eri kasvihuonekaasujen päästöjen vaikutus kasvihuoneilmion voimistumiseen.
- DD: *Delivered Dose*. Inhalaatiojauheen annospitoisuus.
- DQ: *Design Qualification*. Suunnittelun tarkastus.
- DPI: *Dry Powder Inhaler*. Kuivajauheinhalaattori.
- EHA: *Easyhaler Analytics Automation*. Projekti, jonka tarkoituksena on automatisoida inhalaatioanalytiikan kaksi merkittävintä analyysimenetelmää Orionin inhalaatiolaboratorioon.
- EHS: *Environment, Health, and Safety*. Ympäristö, terveys ja turvallisuus.
- EMA: *European Medicines Agency*. Euroopan lääkevirasto.
- FAT: *Factory Acceptance Test*. Laitetoimittajan tiloissa tehtävä testaus.
- FPD: *Fine Particle Dose*. Inhalaatiojauheen annosjakauma.
- GMP: *Good Manufacturing Practice*. Lääkkeiden hyvät tuotantotavat.
- GxP: *Good x Practices*. Määritelty lääkeyhtiöiden laboratorio-, tutkimus- ja valmistustoiminnoille. Niistä käytetään yleisnimitystä GxP, jossa x-kirjain tarkoittaa joko M=Manufacturing, L=Laboratory, C=Clinical tai D=Distribution/Documentation -käytäntöjä tai näitä kaikkia.

- HPLC: *High Performance Liquid Chromatography*. Korkean erotuskyvyn nestekromatografia.
- IQ: *Installation Qualification*. Asennustarkastus.
- ISPE: *The International Society for Pharmaceutical Engineering*. Voittoa tavoittelematon yhdistys, joka palvelee jäseniään tarjoamalla teknisiä ja toiminnallisia lääketeollisuuden ratkaisuja.
- MDI: *Metered Dose Inhaler*. Mitta-annosinhalaattori.
- MSLI: *Multi Stage Liquid Impinger*. Monitasoinen liuosimpaktori.
- MOC: *Micro-Orifice Contactor*. NGI:n kahdeksannen tason suutin.
- NGI: *Next Generation Impactor*. Uuden sukupolven impaktori.
- OQ: *Operational Qualification*. Toiminnallinen testaus.
- Ph. Eur: *European Pharmacopoeia*. Euroopan farmakopea, joka sisältää laatuvaatimukset muun muassa analyysimenetelmille, apuaineille ja lääkevalmisteille sekä lääkeaineille.
- PQ: *Performance Qualification*. Suorituskyvyn testaus.
- SAT: *Site Acceptance Test*. Yrityksen tiloissa tehtävä testaus.
- URS: *User Requirements Specification*. Käyttjävaatimusten määrittely.

1 Johdanto

Kemiallisessa laadunvalvontalaboratoriossa tapahtuva työskentely sisältää usein toistuvia samankaltaisia työliikkeitä. Koska laboratoriotyö eri prosessivaiheineen on pääosin käsityötä, siitä aiheutuu rasitusta työntekijän hartioille, niskaan ja yläraajoihin. Säännöllisesti toistuva kuormitus voi aiheuttaa erilaisia rasitussairauksia, kuten esimerkiksi jännetuppitulehduksen [1]. Kemiallisissa analyysivaiheissa korostuu analyysiä tekevän henkilön huolellisuus, kokemus, osaaminen ja paineensietokyky. Kaikki nämä tekijät vaikuttavat analyysin kulkuun ja siten lopputulokseen. Joissakin laboratorioissa työtehtävien toistuvuutta on pyritty ehkäisemään säännöllisellä työnkierrolla. Kaikissa laboratorioissa tämä ei kuitenkaan ole mahdollista, sillä jotkin vaativammat työt vaativat yrityksen sisäiset valtuudet suorittaa tiettyjä analytiikkatehtäviä.

Tämä insinöörityö tehtiin Orion Oyj:lle osana EHAA-projektia (Easyhaler Analytics Automation), jossa on tarkoitus ottaa käyttöön inhalaatiolaboratorioon kolmen automatisointilaitteen kokonaisuus. Kaksi automaatiolaitteista tekee FPD-analyysiä (Fine Particle Dose) eli annosjakaumamäärittäviä, joista ensimmäinen suorittaa annoksen ottamista ja jakautumista. Toinen laite liuottaa näytteet HPLC-näytepulloihin ja asettaa ne erilliselle tarjottimelle, jonka laboratoriotyöntekijä siirtää HPLC-laitteeseen eli korkean erotuskyvyn nestekromatografiaan (High Performance Liquid Chromatography) analysoitavaksi. Kolmas laite tekee DD-analyysiä (Delivered Dose) eli annospitoisuusmäärittäviä. DD- ja FPD-analyysijä käsitellään tarkemmin tämän työn kohdissa 4.2 ja 4.3. Kuvassa 1 on esitetty Orionin inhalaatiolaboratorion tiloihin hankittu FPD-analyysin annoksen ottamista ja jakautumisvaihetta tekevä laite.



Kuva 1. Annosjakauma-analyysin ensimmäistä vaihetta eli annoksen ottamista ja inhalaatiojauheen jakautumista suorittava automatisointilaitte.

Yhtenä hankittujen automaatiolaitteiden useista tavoitteista on parantaa työergonomiaa, jolloin analyysiä tehdessä inhalaattorin ravistelu ylös-alas-liikkeellä inhalaattorin annoskupin täyttämiseksi inhalaatiojauheesta ennen annoksen vapauttamista jää kokonaan pois. Automatisoinnin myötä käsivartta rasittava manuaalinen ravistelu ja annoksenotto jää kokonaan automaatiolaitteen tehtäväksi. Lisäksi samanlaisena toistuva ohjelmoitu ravistelu ja liuottaminen parantaa analyysien toistettavuutta ja pienentää riskiä analyysitulosten variaatioon. Käyttöön-oton valmistuttua inhalaatiolaboratorion kapasiteetti kasvaa arviolta kaksin-kolminkertaisesti nykyisestä. [2.]

Toimeksiannoksi tälle insinööriyölle EHAA-projektin osalta rajattiin URS-dokumentin (User Requirements Specification) eli käyttäjävaatimusdokumentin saatamiseen ajan tasalle projektityönä ja alustavan käyttöohjeen laatiminen FPD-analyysin liuotusvaihetta tekevälle laitteelle sekä katsauksen tekeminen lääke-teollisuuden kemiallisen laadunvalvonnan automatisoidun analytiikan nykytilanteesta. Työn keskeisin fokus on URS-dokumenttiin perehtyminen. Dokumentin valmistumisen myötä on mahdollista aloittaa validointitestien laatimisvaihe. Tämän jälkeen voidaan edetä laitteen validointivaiheisiin ja lopulta laitteen käyttöönottoon.

2 Orion inhalaatiolääkkeiden valmistajana

Orion perustettiin vuonna 1917. Yrityksen perustivat apteekkarit Onni Turpeinen, Eemil Tuurala ja Wiki Valkama. Alkuvuosien lääkepajatoiminnasta ja eri teollisuuden alojen liiketoiminnasta Orion on kasvanut kansainväliseksi, lääketieteellistä huippututkimusta tekeväksi yritykseksi, jonka pääkonttori sijaitsee Espoossa. Orion työllistää tällä hetkellä noin 3 500 henkilöä yli 20 maassa. Orionin Espoon lääketehaan lisäksi sillä on tehtaita Turussa, Salossa ja Kuopiossa. Orionin tytäryhtiö Fermionin tehtaot sijaitsevat Hangossa ja Oulussa. Orion kehittää, valmistaa ja markkinoi lääkkeitä ja lääkkeiden vaikuttavia aineita. Yrityksen missiona on rakentaa hyvinvointia. [3.]

Keuhkosairauksien hoitoon Orion on kehittänyt ja patentoinut oman Easyhaler®-inhalaattorin [4]. Easyhaler-tuoteportfolion ensimmäinen tuote saapui markkinoille vuonna 1993, ja tällä hetkellä siihen kuuluu kaikkiaan kuusi eri tuotetta. Easyhaler on Orionin myydyin alkuperäislääke [3]. Kuvassa 2 on esitetty markkinoilla olevat Easyhaler-tuotteet.



Kuva 2. Easyhaler-tuoteportfolio alkaen vasemmalta oikealle: Bufomix, Salfumix, Buventol, Formoterol, Budesonid ja Beclomet [5].

Taulukossa 1 on esitetty kuvassa 2 Easyhaler-tuoteperheeseen kuuluvien inhalaattorien vaikuttavat lääkeaineet.

Taulukko 1. Easyhaler-tuoteportfolion vaikuttavat lääkeaineet [6].

Lääkkeen nimi	Vaikuttava aine	Indikaatio	Markkinoille
Salfлумix Easyhaler	salmeteroli, flutikasoni	astma ja keuhko-ahtaumatauti	2018
Bufomix Easyhaler	budesonidi, formoteroli	astma ja keuhko-ahtaumatauti	2014
Formoterol Easyhaler	formoteroli	astma ja keuhko-ahtaumatauti	2004
Budesonid Easyhaler	budesonidi	astma ja keuhko-ahtaumatauti	2002
Beclomet Easyhaler	beklometasoni	astma ja keuhko-ahtaumatauti	1994
Buventol Easyhaler	salbutamoli	astma ja keuhko-ahtaumatauti	1993

Orionin inhalaatiolääkkeiden tuotantoprosessi koostuu massan valmistuksesta, inhalaattorien täytöstä ja lopputuotteiden pakkaamisesta tuotepakkauksiin. Tuotantoprosessi tapahtuu määrättyissä ja valvotuissa olosuhteissa. Prosessi alkaa massan valmistusvaiheesta, jossa raaka-aineista valmistetaan täyttömassa. Massa täytetään täyttövaiheen linjalla inhalaattoreihin. Tuotteet merkitään etikeillä, suljetaan alumiinipusseihin ja pakataan yhdessä potilasohjeen kanssa. Lääketurvallisuuden varmistamiseksi jokainen tuotannosta tullut erä analysoidaan kemiallisilla ja mikrobiologisilla laadunvalvonta-analyysillä GMP-standardien (Good Manufacturing Practice) eli hyvien tuotantotapojen mukaisesti. Analyysimenetelmät noudattavat Euroopan farmakopean (Ph. Eur.) menetelmäohjeita. Tuotantoerä voidaan vapauttaa myyntiin, kun se on hyväksytty analyysitulosten perusteella. Easyhaler-inhalaattorin teknistä toimintaperiaatetta käsitellään tämän työn kohdassa 4.1.

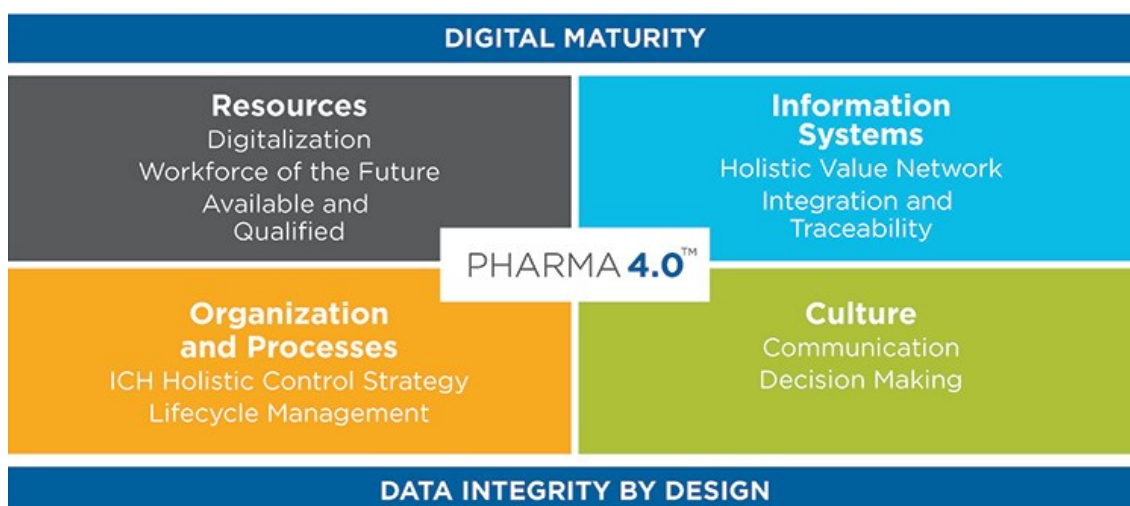
3 Lääketeollisuuden automatisoitu analytiikka

Tällä hetkellä lääketeollisuuden automatisoitua analytiikkaa kehitetään erityisesti kemiallisen laadunvalvonnan alalla. Tämä kehitys on osa kolmatta teollisuuden vallankumousta, joka pyrkii edistymään kohti neljättä vallankumousta. Tämä ilmenee siten, että esimerkiksi lääketuotannossa on jo pidempään hyödynnetty automaattioratkaisuja muun muassa materiaalien visuaaliseen ja fyysisten ominaisuuksien tarkastukseen sekä testaukseen. [7, s. 4.]

Koska tämä katsaus keskittyy kemialliseen laadunvalvontaan, selvitystyö tehtiin tekemällä tiedonhaku hyödyntäen eri biotekniikan ja lääketieteen tietokantoja, joihin on koottu tieteellisiä artikkeleita ja julkaisuja. Tiedonhaku tehtiin käyttäen seuraavien englanninkielisten sanojen eri yhdistelmiä: *automated, automation, analytics, delivery, drug, chemical, control, laboratory, pharmaceutical, quality, solutions ja testing*. Tiedonhakua tehdessä kävi ilmi, ettei tämän aihepiirin tieteellisiä julkaisuja vielä ole, mutta perinteisiä internetin hakukoneita käyttämällä valmiita kaupallisia ratkaisuja löytyi muutamia, joita esitellään myöhemmin.

3.1 Lähtökohdat lääketeollisuus 4.0:aan

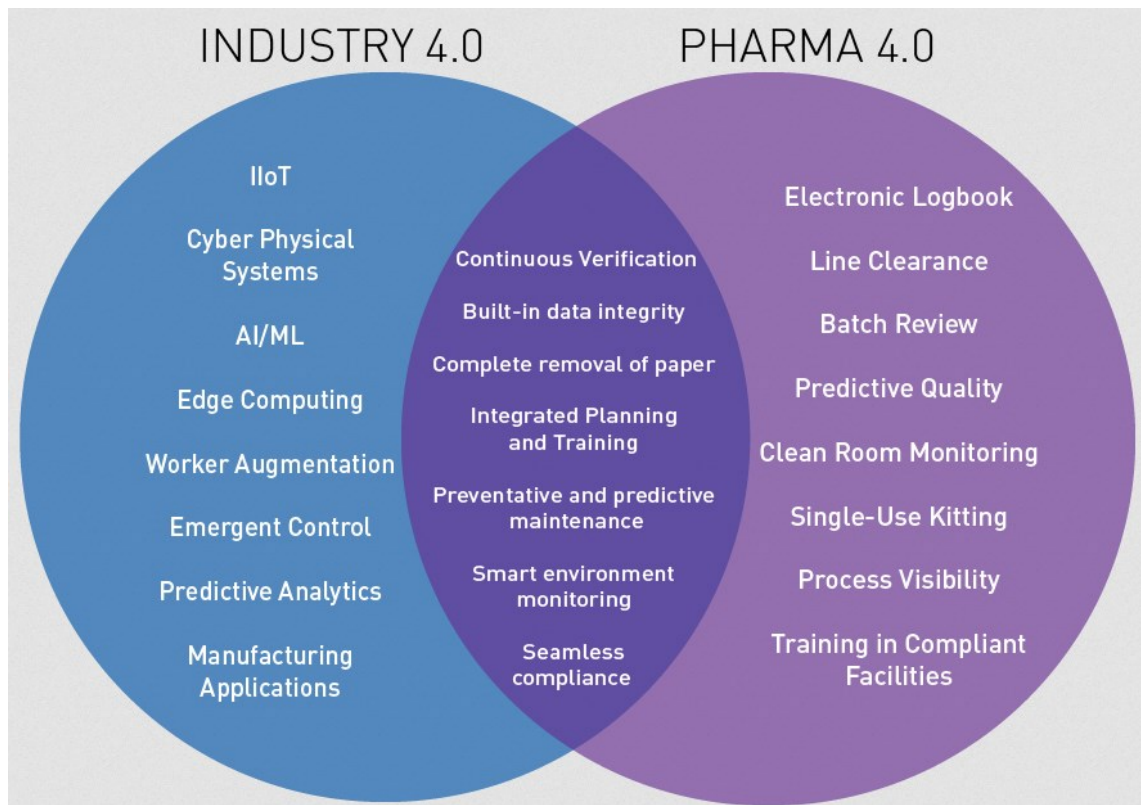
Lääketeollisuus 4.0 perustuu teollisuus 4.0:aan eli neljänteen teolliseen vallankumoukseen. ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) on kehittänyt teollisuus 4.0:aan pohjautuvan toimintamallin, joka on nimeltään lääketeollisuus 4.0. [10.] Tässä toimintamallissa kuvataan esimerkiksi digitaalista kypsyttä ja sisäänrakennettua tiedon eheyttä. Kuvassa 3 on esitetty ISPE:n näkemys lääketeollisuus 4.0:sta, joka pohjautuu teollisuus 4.0:aan.



Kuva 3. ISPE:n kehittämä toimintamalli lääketeollisuus 4.0:sta, jossa keskeisinä tekijöinä on sisäänrakennettu tiedon eheys ja digitaalinen kypsyys [10].

Lääketeollisuus 4.0 yhdistää modernin teollisuusteknologian ja digitaalisen kehityksen lääketeollisuudessa tavoitteena parantaa tuottavuutta, tehokkuutta ja laatua, vähentää kustannuksia sekä lyhentää lääkkeiden kehitysaikaa. Sen peruseriaate on tietojen kerääminen ja analysointi reaaliajassa koko tuotantoprosessin ajan, mikä johtaa parempaan laatuun ja tuottavuuteen. Lääketeollisuus 4.0 pyrkii parantamaan kemiallisen laadunvalvonnan laboratoriotyöskentelyä automatisoimalla analyysilaitteita, mikä johtaa tarkempaan ja nopeampaan laadunvalvontaan sekä vähentää mahdollisia virheitä. Tämän katsauksen fokus on näissä laboratoriotyön parannuksissa, joita lääketeollisuus 4.0 tuo mukanaan. [8; 9.]

Koska kyseessä on yleinen kuvaus toimintamallista, useat eri organisaatiot ja yritykset ovat julkaisseet siitä omia näkemyksiään. Niiden eri näkemyksissä on keskitytty eri osa-alueisiin, kuten esimerkiksi täysin paperittomaan laboratorioon, joka perustuu sisäänrakennettuun tiedon eheyden periaatteeseen [11.] Lääketeollisuus 4.0 on kokonaisuutena laaja konsepti (kuva 4), joten yleinen suositus on, että lääkeyhtiöt eivät voi tehdä siirtymää kokonaisvaltaisesti kerralla [12].



Kuva 4. Teollisuus 4.0:n ja lääketeollisuus 4.0:n keskeiset yhteiset tekijät kuvattuna keskellä, jossa muun muassa täysin paperiton työskentely ja sisäänrakennettu tiedon eheys [11].

Lääkeyhtiöiden tulee valita jo olemassa olevista toiminnoistaan sopiva kehityskohde, jota lähteä kehittämään [9]. Tämä voi esimerkiksi tarkoittaa täysin paperitonta laboratoriotyöskentelyä, jossa keskeisin tekijä on sisäänrakennettu tiedon eheys, jossa korostuu tiedon hallinta, ylläpito ja säilyvyys sen koko elinkaaren ajan [12]. Tämän lisäksi laboratorioautomaatiotekniikan hyödyntäminen on yksi keskeinen kehityssuunta. Molemmat näistä tekijöistä vähentävät ihmisten tekemiä virheitä manuaalisissa työvaiheissa sekä tulosten kirjaamisessa. Suurimmat yksittäiset rajoittavat tekijät ovat esimerkiksi automaatiolaitteiden kustannukset ja niiden soveltuvuus monimutkaisempiin analyysimenetelmiin [13.]

3.2 Kemiallinen laadunvalvonta

Aluksi tämän katsauksen osalta tehtiin rajausta yksinomaan Orionin valmistamiin lääkkeisiin. Alaluvuissa kuvaillaan analyysimenetelmiä yleisesti ja esitetään

niille markkinoilta tällä hetkellä löytyviä laitteita, jotka tekevät automatisoitua kemiallista laadunvalvontaa.

3.2.1 Annosjakauma-analyysin näytteenotto

FPD-analyysissä voidaan käyttää inhalaatiojauheen annosjakauma-analyysiä varten esimerkiksi NGI-laitteistoa eli uuden sukupolven impaktoria (Next Generation Impactor), jolla määritetään aerodynaamisesti pienhiukkaskokojakauma. Yhtenä esimerkkinä brittiläinen Astech on kehittänyt laitteiston (kuva 5), jolla tätä analytiikkaa voidaan tehdä käyttäen NGI-impaktoria [14.]



Kuva 5. FPD-analyysiä NGI-laitteistolla tekevä automatisointilaitte, jonka on valmistanut brittiläinen Astech [14].

Laite tekee Ph. Eur.:in mukaisen inhalaatiojauheen näytteenoton sekä kaskadierotuksen eli vaiheittaisen erottelun automaattisesti partikkelikoon mukaan keräilykuppeihin. Laite tarvitsee erillisen lisälaitteen, jolla näyte voidaan liuottaa NGI-impaktorista ja annostella HPLC-näytepulloihin [14.] NGI-analyysiprosessia kuvataan tarkemmin myöhemmin.

3.2.2 Annospitoisuusanalyysin näytteenotto analyysivalmiiksi

Ph. Eur:in mukaista annospitoisuusanalyysiä tehdään Delivered Dose -analyysillä, jonka analyysiprosessia kuvataan tarkemmin myöhemmin. Yhtenä esimerkkinä brittiläinen Astech on kehittänyt laitteiston, joka tekee automatisoidusti DD-analytiikkaa analyysivalmiiksi (kuva 6). Laite tekee automaattisesti annoksenoton, liuotusvaiheen ja lopuksi näytteen siirtämisen HPLC-näytepulloon. Laitteessa on myös ajon päätteeksi ajettava automaattinen puhdistustoiminto. [15.]



Kuva 6. Delivered Dose-näytteenottoa ja käsittelyä analyysivalmiiksi tekevä automatisointilaitte, jonka on valmistanut brittiläinen Astech [15].

3.2.3 Hajoamisaika

Hajoamisaikamittaus (engl. disintegration) on yksi keskeinen tablettien ja kapselien farmaseuttis-tekninen testi [16]. Hajoamisaikakokeella mitataan määrättyissä ja valvotuissa olosuhteissa, hajoavatko tabletit tai kapselit niille vaaditussa ajassa, kun ne asetetaan nestemäiseen väliaineeseen [17, s. 5].

Hajoamisaikakoetta varten markkinoilta löytyy usean eri valmistajan laitteita, joista yhtenä esimerkkinä saksalaisen Pharma Testin kehittämä täysin automatisoitu laite (kuva 7). Laitteella voidaan määrittää täysin automaattisesti tablettien ja muiden kiinteiden annosmuotojen hajoamisajat noudattaen Euroopan farmakopean menetelmävaatimuksia [18.]



Kuva 7. Täysin automatisoitu tabletin hajoamisaikatestauslaite, jonka on valmistanut saksalainen Pharma Test [18].

Hajoamisaikatestauslaite tarvitsee operaattorin asettamaan näytteen koetta varten laitteeseen. Laitteessa on automaattinen nesteen lämmitystoiminto, ja dekantterilaseissa olevien korien pohjaseulut on jaettu, mikä mahdollistaa yksittäisen näytteen lopullisen hajoamisajan määrittämisen. Laitteen elektroniset korit on varustettu lämpötila-anturilla, jotka tallentavat väliaineen todellista lämpötilaa

dekanterilasissa ajon aikana. Jokaisen yksittäisen tabletin hajoamisaika korissa havaitaan automaattisesti. Kokonaisaika tallennetaan, ja se sisältää kunkin näytteen hajoamisajan lisäksi yksittäisen minimi- ja maksimiajan. Jokaisen ajon valmistuttua laite nostaa korin nesteestä, mikä helpottaa sarjassa tehtäviä hajoamisaikamäärityksiä. [18.]

3.2.4 Liukenemisnopeus

Yksi useista farmaseuttis-teknisistä testeistä on lääkemuotojen liukenemisnopeuden (engl. dissolution test) määrittäminen [16]. Liukenemisnopeuskokeessa arvioidaan nopeutta ja laajuutta, millä nopeudella oraalinen kiinteä lääkeaine liukenee määrättyissä ja valvotuissa olosuhteissa. Liukenemistesti auttaa arvioimaan lääkkeen suorituskykyä ja osoittaa, toimiiko se sille asetettujen raja-arvojen mukaisesti [19.]

Markkinoilta löytyy useiden eri valmistajien ratkaisuja, joista yhtenä esimerkkinä sveitsiläisen Sotaxin kehittämä täysin automatisoitu liukenemisnopeutta määrittävä laite (kuva 8). Laitteessa on reaaliaikainen UV-Vis-analyysitoiminto. Liukenemisnopeutta täysin automaattisesti määrittävä laite pystyy suorittamaan useita kokeita ilman operaattorin valvontaa, ja siinä on analyysin päätteeksi tehtävä automaattinen puhdistustoiminto. Laitteelle voidaan määrittää erilliset liukenemisprofiilit yksityiskohtaisesti jokaista lääkevalmistetta varten. Liukenemisprofiilit määrittävät näytteen valmistelutavan, käytettävän aallonpituuden UV-Vis-määritystä varten, käytettävän standardiliuoksen sekä erillisen puhdistusohjelman parametrit. Laite pystyy tekemään pH-arvon muutosten seuranta ajon aikana. [20.]



Kuva 8. Täysin automatisoitu liukenemisnopeutta määrittävä laite, jonka on valmistanut sveitsiläinen Sotax [20.]

3.2.5 Näytteen käsittely analyysivalmiiksi

Automaattisen näytteen analyysivalmiiksi tekevän laitteen on kehittänyt sveitsiläinen Sotax (kuva 9). Laite pystyy käsittelemään kaikki lääkevalmisteet, pois lukiin suspensioliuokset. Tarvittaessa näytteet voidaan valmistaa yhden ajokerran aikana. Laitteessa on täysin automatisoitu näytteen käsittely ja liuotus HPLC-näytepulloon asti. Ajon valmistuttua laite ajaa automaattisen puhdistustoiminnon. [21.]



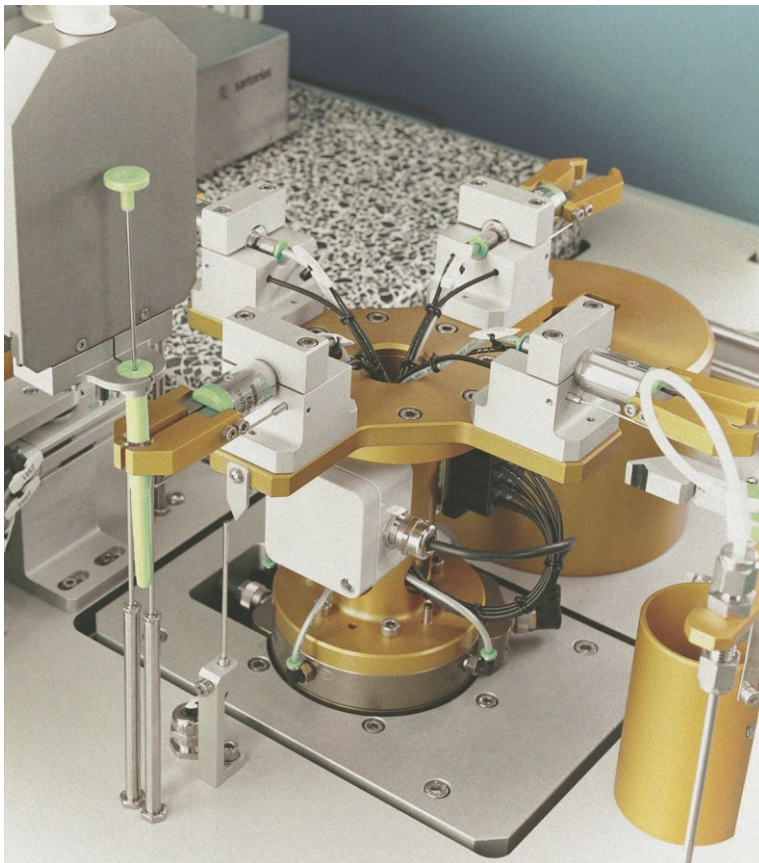
Kuva 9. Sveitsiläisen Sotaxin valmistama automaattista näytteen käsittelyä analyysivalmiiksi tekevä laite [21].

Laite punnitsee jokaisen näytteen ennen näytteen käsittelyä, jonka jälkeen se valmisteleo näytteet tehokkaalla sekoituksella, jotta näyte saadaan liuosmuotoon. Laite tekee automaattisesti suodatuksen ja laimennuksen, jossa näytteiden tilavuus varmistetaan gravimetrisesti jokaisessa vaiheessa koko prosessin ajan. Laitteessa on sisäänrakennettu HPLC-injektori, joka tukee on-line-analyysejä [21.]

3.2.6 Esitäytetyt kerta-annosuiskut ja kynät

Esitäytettyjen kerta-annosuisku- ja kynätuotteiden valmistus on tällä hetkellä kasvava trendi, ja niiden valmistus on erittäin säänneltyä fysikaalisten ja kemiallisten muutosten vuoksi, jotta voidaan varmistua lääkeaineen vaikutustehosta. Brittiläinen Astech on kehittänyt laitteen (kuva 10), jolla voidaan testata automaattisesti esitäytettyjen ruiskujen ja kynien sisällön tehokkuus eli lääkeaineen

pitoisuus HPLC-analyysillä. Laite on kehitetty säännöllisen erätestaustauksen laadunvarmistukseen. Näin varmistetaan, että vaatimus tuotteiden yhdenmukaisuudesta täyttyy. [22.]



Kuva 10. Brittiläisen Astechin valmistama automaattista esitäytettyjen ruiskujen ja kynien testausta tekevä laite [22].

Laitteeseen asetetaan esitäytettyjä ruiskuja tuotantolinjalta ja valitaan tarvittava testimenetelmä jokaiselle ruiskulle graafisen käyttöliittymän kautta. Järjestelmä suorittaa testauksen HPLC-tekniikalla automaattisesti ja raportoi analyysitulokset esimerkiksi ulkoiseen tietokantaan. Tulosten raportointitapa on kuitenkin räätälöitävissä asiakkaan toiveiden mukaisesti [22.]

3.2.7 Nitrosamiinianalytiikka

Nitrosamiinit ovat yleinen termi, jota käytetään kuvaamaan suurta ryhmää orgaanisia N-nitrosoyhdisteitä. Nitrosamiinit ovat luokka yhdisteitä, joilla on osoitettu olevan syöpää (karsinogeeninen), mutaatioita (mutageeninen) tai perimämyrkyllisiä aiheuttavia vaikutuksia (genotoksinen) useissa eri kudostyypeissä ja useilla eri altistumisreiteillä [23; 24; 25; 26]. Valmistusprosessin kehittämisen aikana lähtöaineiden, välituotteiden, lääkeaineiden, liuottimien, reagenssien ja katalyyttien väliset vuorovaikutukset on tutkittava perusteellisesti, ja Euroopan lääkevirasto EMA (European Medicines Agency) edellyttää, että lääkevalmistajat voivat määrittää ja luokitella valmistamiensa lääkkeiden nitrosamiinipitoisuudet. Lääkevalmistajien tulee voida luottaa käytettyjen laitteiden ja tulosten tarkkuuteen [27; 28.]

Tällä hetkellä nitrosamiinianalytiikkaa varten on kehitetty brittiläisen Ellutian valmistama automatisoitu kokonaisnitrosamiinipitoisuusanalyyttori, joka antaa hyväksytyt tai hylätyt tulokset kokonaisnitrosamiinipitoisuudelle. Laite perustuu headspace-tekniikkaan, jossa laite vie injektioneulan kaasufaasiin (headspace) ja ottaa siitä pienen määrän näytettä. Eli näytepullossa oleva kaasufaasi on kosketuksessa ja tasapainossa haihtumattoman näytteen kanssa. [29.]

Kuvassa 11 on esitetty automatisoitu kokonaisnitrosamiinipitoisuutta määrittävä analyyttori.



Kuva 11. Automatisoitu kokonaisnitrosamiinipitoisuutta määrittävä analysaattori, jonka on valmistanut brittiläinen Ellutia [29].

Laitteen käyttö edellyttää, että näytteet laitetaan manuaalisesti sen näytepulttarjottimelle. Näyte käsitellään automatisoidussa reaktioprosessissa, jossa tapahtuu nitrosamiinien vapautuminen. Näytteenottovaiheessa näyte siirtyy detektoriin, minkä jälkeen laitteen detektori havaitsee tulokset lämpöenergia-analysaattorilla ja tulos mitataan. [29.]

Laitetta voidaan käyttää esiasteen analytiikkaan, jolloin näytteet voidaan hyväksyä ilman, että tarvitaan erillisiä kaasu- tai nestemassakromatografiaan perustuvia laitteita. Eri nitrosamiinyhdisteiden selvittämistä varten voidaan tehdä tarkempia tutkimuksia hyödyntäen perinteisiä kromatografiamenetelmiä [27.]

Vaikka laite soveltuu laboratoriokäyttöön, ja todennäköisesti se soveltuu parhaiten on-line-analytiikkaan eli operaattorin käytettäväksi tuotantolinjan yhteyteen. Analysaattori on hyödyllinen esimerkiksi prosessinkehityksessä, jos prosessin tiedetään olevan herkkä nitrosamiinien muodostumiselle [30.]

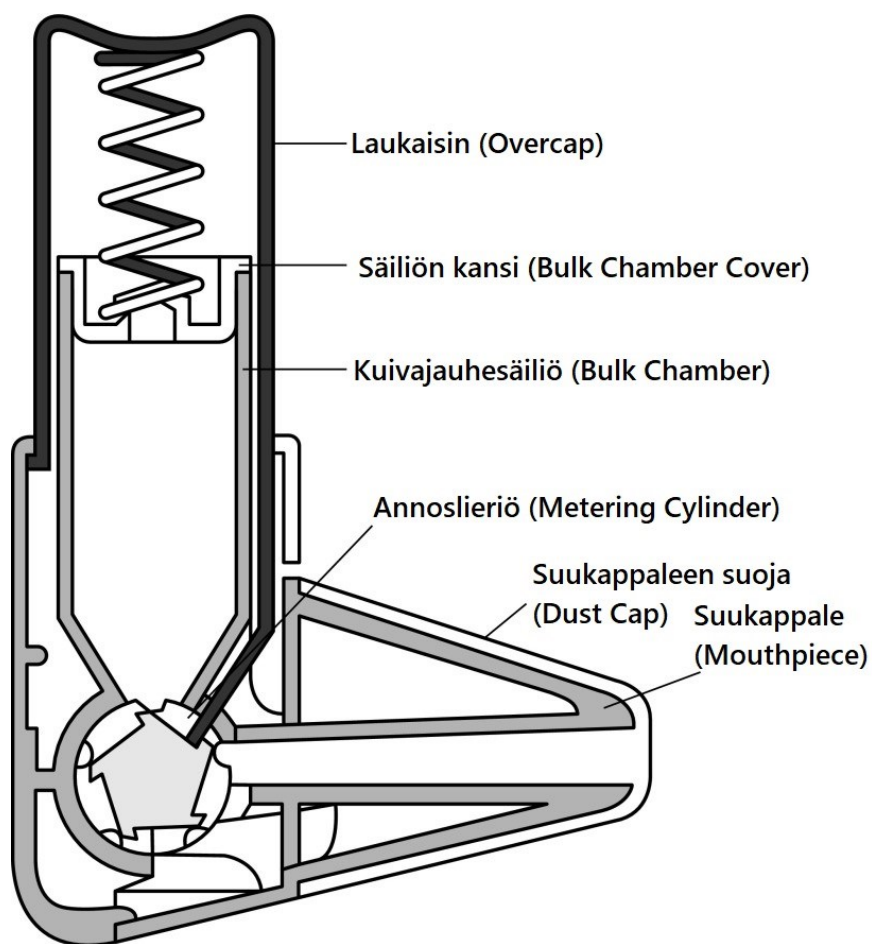
4 Inhalaattorianalytiikka

Inhalaattorianalytiikan kaksi keskeisintä analyysimenetelmää ovat DD- ja FPD-analyysit. FPD-analytiikassa käytettävät impaktorityypit ovat Euroopan farmakopean mukaan MSLI eli monitasoinen liuosimpaktori (Multi Stage Liquid Impinger), ACI eli Andersenin kaskadi-impaktori (Andersen Cascade Impactor) sekä NGI [31.] Tässä työssä tarkastellaan Orionin kehittämän Easyhaler-kuivajauheinhalaattorin toimintaperiaatetta, sillä työssä käsiteltävä automatisointilaite tekee FPD-analyysiä käyttäen NGI-laitteistoa ja on erikoisvalmistettu tätä inhalaattorimallia varten.

4.1 Kuivajauheinhalaattori (Dry Powder Inhaler)

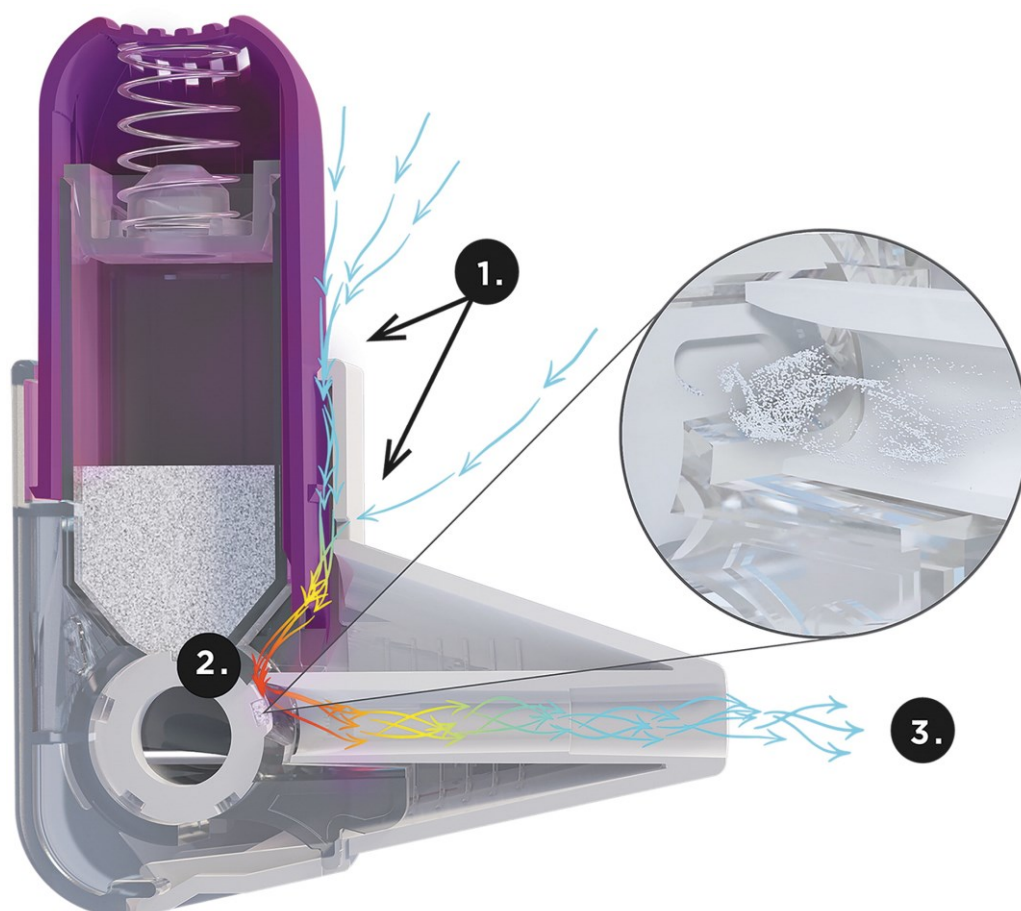
DPI (Dry Powder Inhaler) eli kuivajauheinhalaattori on tällä hetkellä yksi yleisimmistä hengitettävien astmalääkkeiden annostelutavoista [32]. Jauheannostelijoiden lisäksi astman ja keuhkohtaumataudin hoitoon käytetään myös MDI (Metered Dose Inhaler) eli mitta-annosinhalaattoreita sekä nebulisaattoreita eli lääkesumuttimia [33].

Easyhaler on kuivajauheinhalaattori, jonka keskimääräinen hiilijalanjälki on 0,567 kg CO_{2e} (kuva 12). Hiilidioksidiekvivalentti (CO_{2e}) on mittayksikkö, joka kuvaa eri kasvihuonekaasujen päästöjen yhteisvaikutusta kasvihuoneilmiön vahvistumiseen. Vertailun vuoksi ponnekaasua käyttävien inhalaattorien (MDI)



Kuva 13. Easyhaler-inhalaattorin rakenne [36].

Inhalaattorin lääkeannos vapautuu potilaan hengityksen avulla (kuva 14). Kun potilas hengittää sisään, ilma virtaa laitteeseen pienen ilmanvaihtoreiän kautta ja kohtaa korkean vastuksen pienen aukon koon vuoksi (1), vastus luo turbulentsin ilmvirran annoslieriön kuppiin (2) ja turbulentsin ilmvirta varmistaa lääkehiukkasten hajoamisen ja annoksen vapautumisen potilaan sisäänhengityksen kautta keuhkoihin (3). [35.]



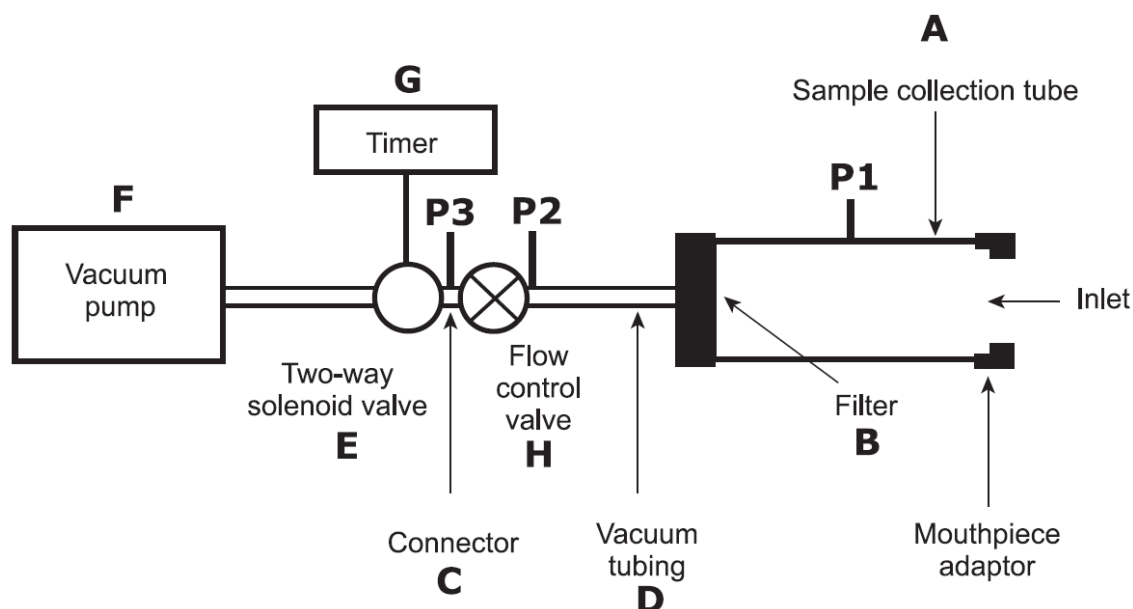
Kuva 14. Poikkileikkauskuva Easyhaler-inhalaattorin lääkeannoksen annostelumekanismista. Potilaan sisäänhengityksen aikana ilma virtaa laitteeseen pienen ilmanvaihtoreiän kautta ja kohtaa korkean vastuksen johtuen pienen aukon koosta (1). Tämä luo turbulenttisen ilmavirran annoslierion kuppiin (2) ja varmistaa lääkehiukkasten hajoamisen ja annoksen vapautumisen potilaan sisäänhengityksen kautta keuhkoihin (3). [32.]

4.2 Annospitoisuusanalyysi (Delivered Dose)

Delivered Dose -analyysi on annospitoisuusanalyysi, jolla määritetään API:n määrä yhdessä inhalaatioannoksessa. Analyysituloksen saamiseksi lasketaan usean inhalaattorin eri annosten keskiarvo. Säiliöinhalaattoreiden kvantitatiivinen analyysi aloitetaan analysoimalla ensimmäiset kolme annosta. Tämän jälkeen annoksia poistetaan, kunnes toimitettavia annoksia on jäljellä $n/2+1$, jossa n on inhalaattorin etiketissä ilmoitettu annosten lukumäärä, ja seuraavat neljä annosta analysoidaan. Tämän jälkeen annoksia poistetaan, kunnes jäljellä on inhalaattorin kolme viimeistä, jotka myös analysoidaan. Väliannosten

poistamisen jälkeen inhalaattoria voidaan tarpeen mukaan seisottaa sähköstaattisten varausten poistamiseksi. Ph. Eur.:in mukaan analyysitulokset on hyväksytyt, mikäli vähintään yhdeksän kymmenestä annoksesta on keskiarvotuloksen $\pm 25\%$ sisällä, ja kaikkien annosten on täytettävä $\pm 35\%$:n rajat. [38.]

DD-analyysissä käytetään laitteistoa, joka sisältää DD-näytteenkeräysputken (Sample collection tube, A), inhalaattorin suukappalesovitteet, suodattimen (Filter, B), ilmavirtauksensäätöventtiilin (Flow control valve, H) ja kaksitieventtiilin (Two-way solenoid valve, E), johon on liitetty ajastin (Timer, G), vakuuminlinjan (Connector & Vacuum tubing, C ja D) ja vakuumpumpun (Vacuum pump, F) (kuva 15). Analyysiä suoritettaessa sovite varmistaa ilmatiiviin liitoksen inhalaattorin ja DD-keräysputken välillä [38.]



Kuva 15. Systeemi, joka soveltuu annospitoisuuden määrittämiseen inhalaattoreista [38].

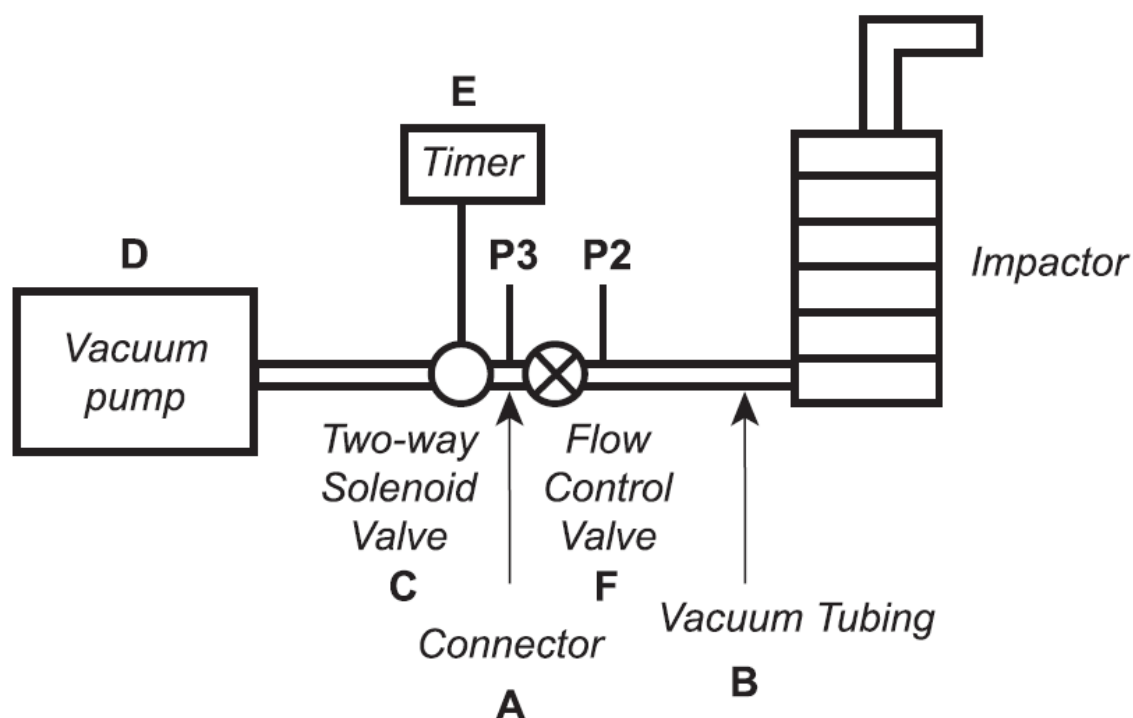
Inhalaattorista imetään annokset 4 kPa:n paineenalennemaa vastaavalla tilavuusvirtauksella. Kun vaadittu paineenalennema on saavutettu, putkeen kiinnitetään virtausmittari, joka mittaa putken läpi kulkevaa tilavuusvirtausta. Annoksen ottoon käytettävä aika määritetään sekunteina siten, että laitteen läpi ehtii kulkea 4,0 litraa ilmaa. Näin ollen voidaan laskea tarvittava imuaika analyysiä

varten jakamalla 240 annoksen ottoon käytettävällä tilavuusvirralla litroina minuuttia kohti. Esimerkiksi tilavuusvirtaukselle 60 l/min imuaika on 4,0 sekuntia. Tällä tavoin saavutetaan mahdollisimman hyvin keuhkojen voimakkuutta vastaava imu. DD-keräysputken pohjalla on suodatin, johon suurin osa näytteestä kerääntyy. Annoksen ottamisen jälkeen putkeen lisätään liuotinta, johon lääkeaine liukenee. Liuotuksen jälkeen keräysputkesta otetaan näyte, joka analysoidaan HPLC-laitteella. Analysoinnin aikana kaksitieventtiilistä kirjataan ylös P2- ja P3-arvot ja tarkastetaan, että kriittisen virtauksen vaatimus $P3/P2 \leq 0,5$ toteutuu. Mikäli vaatimus ei täyty, tulee käyttää tehokkaampaa vakuumpumppua. Kriteerin täytyessä voidaan varmistua venttiilin toimivuudesta ja riittävästä kapasiteetista. [38.]

4.3 Annosjakauma-analyysi (Fine Particle Dose NGI-laitteistolla)

Annosjakauma-analyysi eli Fine Particle Dose -analyysillä määritetään, kuinka suuri osuus inhalaatiojauheen pienimmistä partikkeleista ($<5 \mu\text{m}$) pääsee kulkeutumaan ihmiskeuhkojen syvimpiin osiin.

Kuvassa 16 on esitetty FPD-analyysilaitteiston osat, joka sisältää impaktorin, vakuumilinjan (Vacuum tubing, B) ja vakuumpumpun (Vacuum pump, D), ilmavirtauksen säätöventtiilin (Flow control valve, F) sekä kaksitieventtiilin (Two-way solenoid valve, C), joita yhdistää liitin (Connector, A). Venttiili on varustettu ajastimella (Timer, E), jolla säädetään ilman tilavuusvirta ja imuaika annoksen oton aikana [31.]

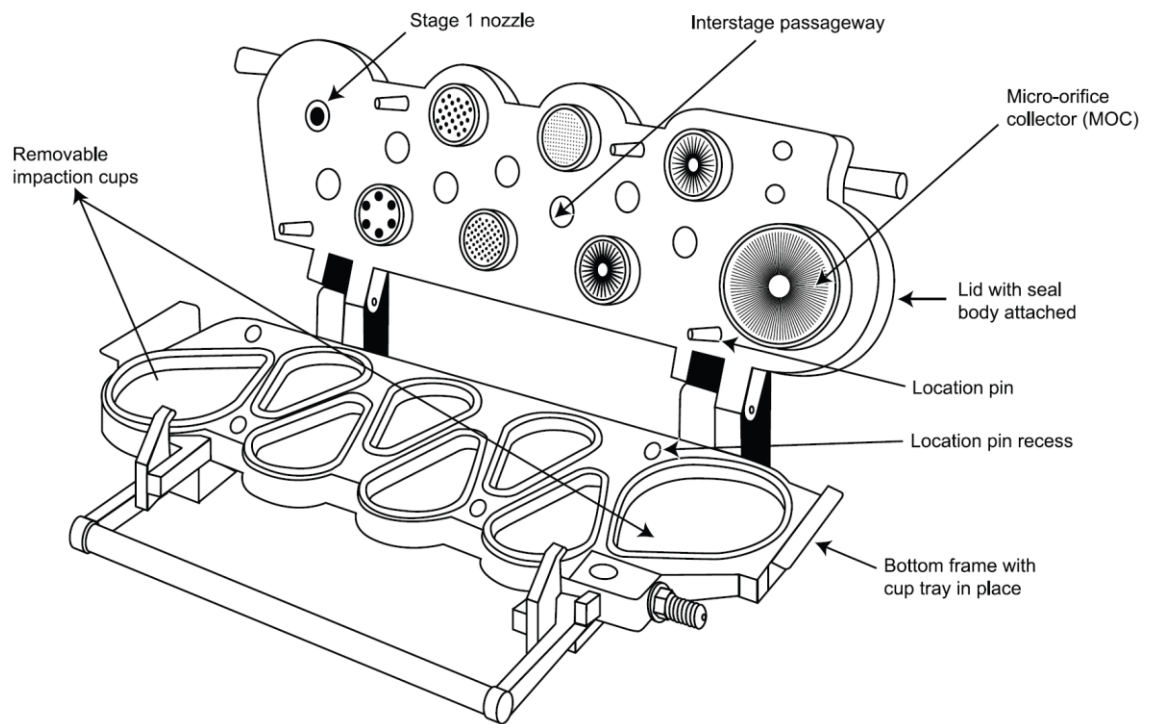


Kuva 16. Systeemi, joka soveltuu annosjakauman määrittämiseen inhalaattoreista käyttäen esimerkiksi NGI-laitteistoa [31].

Analyysin tilavuusvirtaus ja imuajan pituus määritetään samalla tavalla kuin Delivered Dose -analyysissä, jotta ne vastaavat 4 kPa:n paineenalennemaa ja 4,0 litran imutilavuutta. Impaktoriin kertyneen lääkemäärän on oltava $\pm 25\%$ DD-analyysin keskiarvotuloksesta. Tämä varmistaa, että analyysitulokset ovat luotettavia [31.]

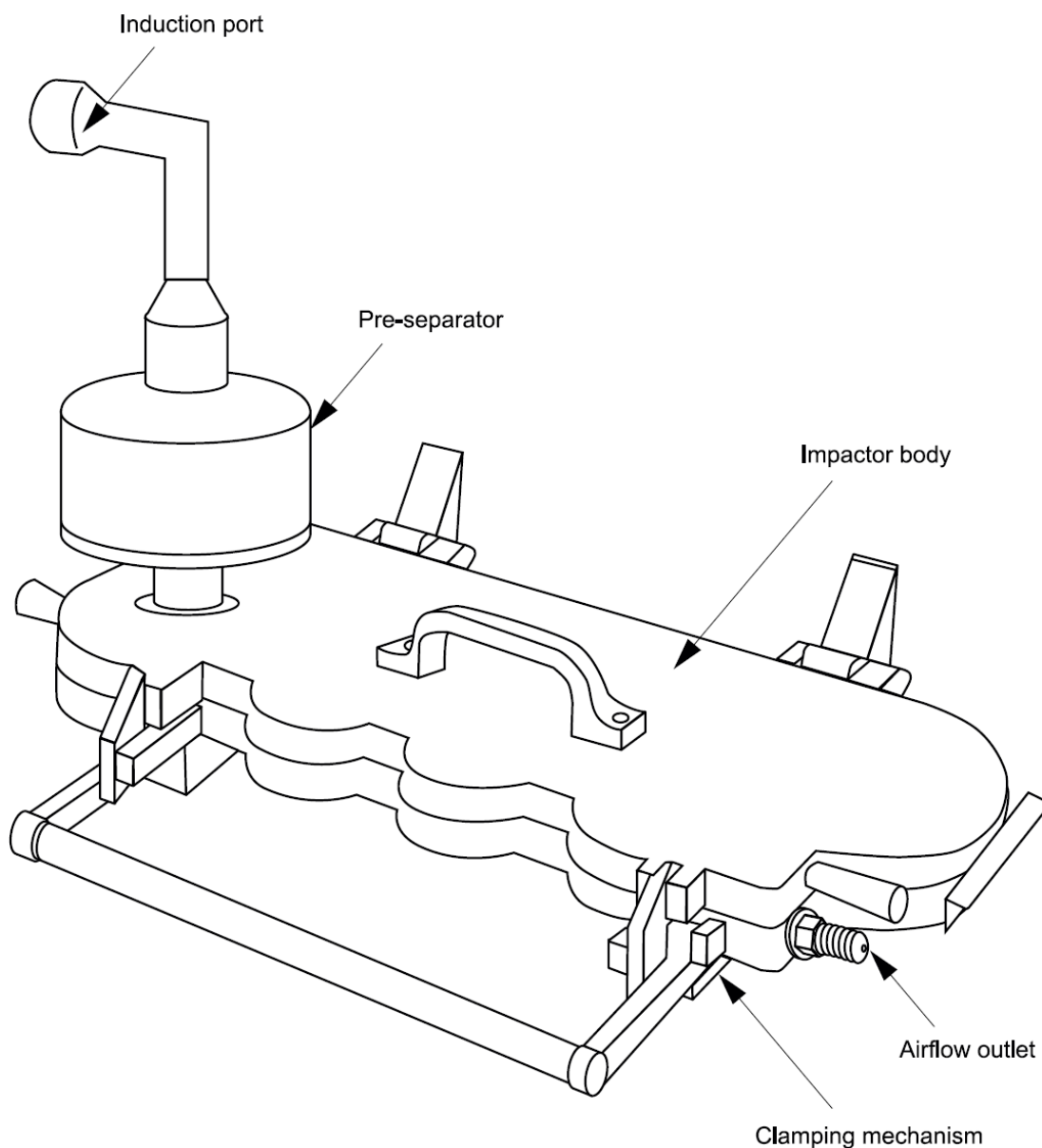
NGI-laitteisto (kuva 17) koostuu suu- ja nieluosasta eli suukappalesovittimesta ja kurkkuosasta, joiden avulla inhalaattori voidaan kiinnittää laitteistoon tiiviisti. Lisäksi laitteistoon kuuluvat esierotin, impaktori ja keräilykupit. Impaktorissa on kolme keskeistä komponenttia: pohjakehikko, jolle keräilykupit asetetaan, reikälevy sekä kansiosa. Reikälevyssä on seitsemän tasoa ja kahdeksas taso on MOC-keräystaso (Micro-Orifice Contactor). NGI:n materiaalina käytetään alumiinia, ruostumatonta terästä tai muuta sopivaa materiaalia. Impaktorin tarkoituksena on simuloida ihmisen keuhkoja. NGI-laitteisto on esitetty avattuna kuvassa 17, jossa kansiosan eri tasojen suuttimet ja pohjatasolle asetetut keräilykupit ovat näkyvissä. Keräilykupit ovat irti otettavia ja ne asetetaan yhdelle

tarjottimelle, joka mahdollistaa niiden hallitun siirtämisen ja poistamisen NGI-laitteistosta samanaikaisesti. Reikälevy ja kansiosa kiinnitetään ruuveilla toisiinsa. Tämän jälkeen tarjotin, jossa on keräilykupit, asetetaan pohjakehikon päälle, jonka jälkeen laite suljetaan tiiviisti. Impaktorin sisääntuloaukkoon yhdistetään esierotin sekä nielu- ja suuosat kuivajauheinhalaattorin kanssa. [31.]



Kuva 17. NGI-laitteisto avattuna [31].

Kuvassa 18 on esitetty NGI-laitteisto suljettuna, ja siihen on asetettu esierotin (Pre-separator) sekä kurkkusovite (Induction port) paikoilleen. Ilma kulkee laitteen sisällä sahalaitaisen kuvion läpi, ja partikkelit erotellaan eri tasoille inertiansa mukaan. Keräilykupit rasvataan glyserolilla, silikoniöljyllä tai vastaavalla korkean viskositeetin aineella varmistaen tehokkaan partikkelien kiinnittymisen alustojen pinnoille. Esierottimessa käytetään liuotinta, joka mahdollistaa siinä olevien partikkelien kerääntymisen pieneen kuppiin. Inhalaattori kiinnitetään ilmatiiviisti nieluosaan sopivalla sovittimella, joka toimii suosana. Inhalaattorin tulee olla orientoitu samalla tavalla kuin sitä käytettäessä. [31.]



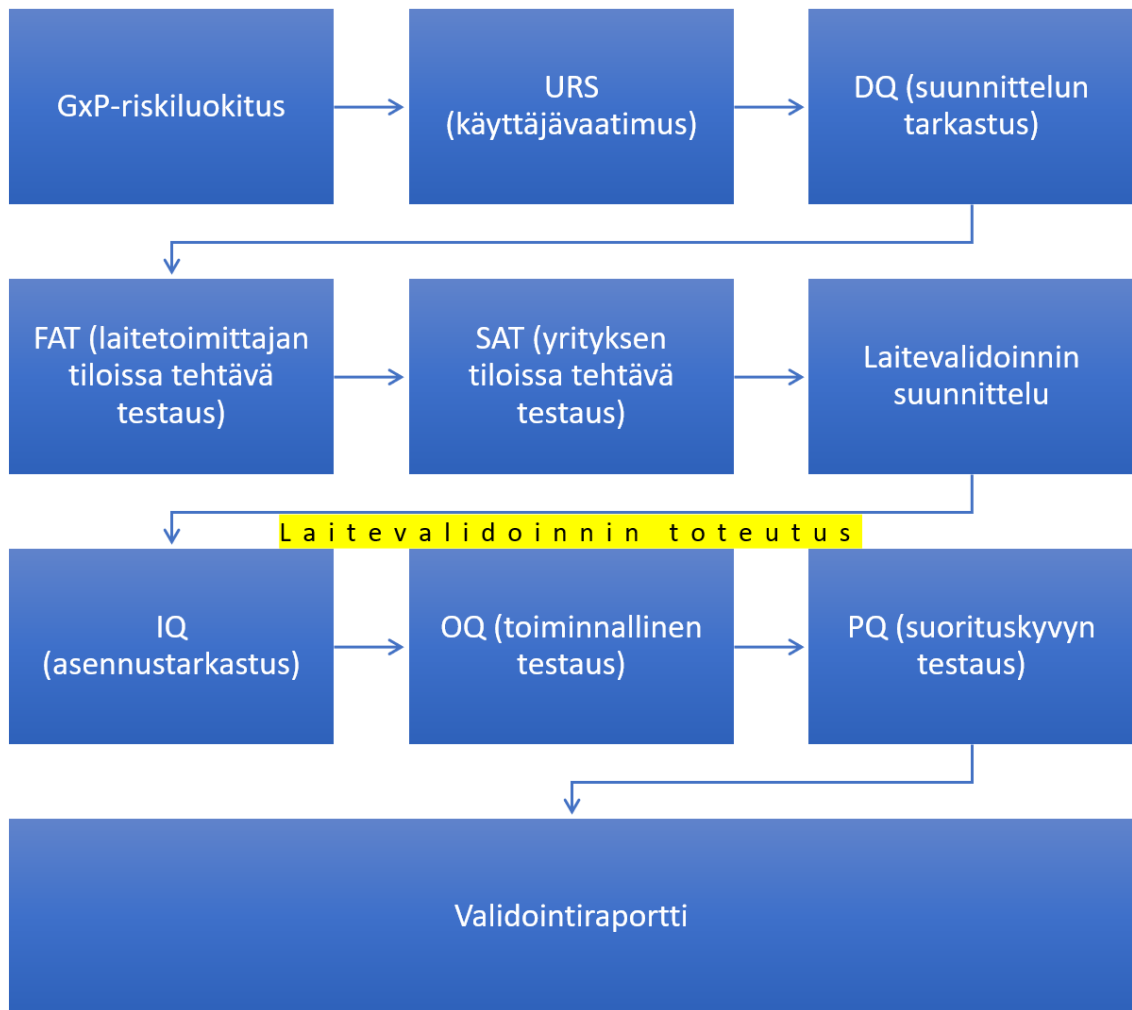
Kuva 18. NGI-laitteisto suljettuna [31].

NGI-annosjakauma-analyysissä inhalaattorista otetaan tarvittava määrä annoksia impaktoriin. Tämän jälkeen suu- ja nieluosa sekä esierotin irrotetaan NGI:stä. Sekä suu- ja nieluosaan että esierottimeen kertynyt jauhe liuotetaan tarvittavaan määrään liuotinta. Impaktori avataan ja keräilykupit nostetaan pois impaktorista tarjottimella. Keräilykupeille pipetoidaan tarvittava määrä liuotinta, joissa jauheen annetaan liueta. Tämän jälkeen kaikista liuoksista otetaan näytteet, jotka voidaan analysoida HPLC-laitteella. [31.]

5 Laitevalidointi lääketeollisuudessa

EU:n GMP-oppaassa validointi on määritelty seuraavasti: validointi on suoritettava GMP-ohjeiston mukaisesti ja sen tarkoituksena on osoittaa, että kaikki menetelmät, prosessit, laitteet, materiaalit, toiminnot tai järjestelmät todella tuottavat vaadittavat tulokset [39]. Läketeollisuuden näkökulmasta lääkevalmistajan tehtävä on osoittaa, että lakia noudatetaan, ja viranomaisen vastuulla on valvoa sen toteutuminen [40]. Validointivaatimus koskee kaikkea lääkevalmistukseen liittyvää toimintaa. Tässä työssä käsitellään laitevalidointia lääketeollisuuden näkökulmasta. Orionilla laitevalidointi sisältää tietokoneistettujen järjestelmien validoinnin. Tämä tarkoittaa, että tällainen järjestelmä kuuluu laitekategoriaan, joka sisältää ohjelmiston. Tietokoneistetun järjestelmän ohjelmisto määrittää laitteen toiminnallisuuden.

Laitevalidoinnin tarkoituksena on dokumentoidusti osoittaa, että laite tai järjestelmä täyttää sille määritetyt käyttäjävaatimukset. Laitevalidoinnissa testataan, että uusi tai jo käytössä oleva laite on toimintakuntoinen hyväksynnän yhteydessä ja kykenee toimimaan asianmukaisesti ja toistettavasti käytön aikana. Sen lisäksi varmistetaan, että toiminta vastaa tekniikaltaan kohteen käyttötarkoitusta. [41, s. 2–4.] Kuvassa on 19 on esitetty laitteen käyttöönottovaiheet prosessikaaviona.



Kuva 19. Prosessikaavio laitteen käyttöönotto vaiheista.

5.1 Laittevalidoinnin määrittely

5.1.1 GxP-riskiluokitus

Kohteelle tehtävällä GxP-riskiluokituksella (Good x Practices eli hyvät x tavat) määritetään laitteen riskiluokka. Luokitusta käytetään muun muassa perustelemaan validoinnin laajuus. GxP-kohteiden hankinnan ja käyttöönoton yhteydessä tehtävien laadunvarmistustoimenpiteiden tarpeellisuus varmistetaan kohteen GxP-riskiluokituksen avulla. Näin varmistetaan, että kohteen käytön aikana suoritettavat laadunvarmistustoimenpiteet on tunnistettu ja dokumentoitu, jotta kohde täyttää viranomaisvaatimukset. Kohteen luokittelu perustuu esimerkiksi laite- ja ohjelmistotyyppien riskeihin. [42.] Kohteelle voidaan määrittää

laiteluokka esimerkiksi numeroilla (1–5), jossa luku 5 kuvaa kohteen monimutkaisuutta. Laitteen oletetaan olevan sitä luotettavampi, mitä vähemmän toiminnallisuuksia siinä on [43, s. 171.]

GxP-riskiluokitukset suoritetaan kohteen hankintasuunnittelun yhteydessä ja viimeistään ennen hankintasopimuksen laatimista, sillä se vaikuttaa siihen, mitä toimittajalta tulee sopimuksessa vaatia ja myös projektin työmäärään. Ei-GxP-kohteen luokitus tarvitsee dokumentoida vain silloin, kun ei ole täysin selvää, miksi kohde ei ole GxP-riskiluokituksen alainen. [42.]

5.1.2 Käyttjävaatimus (URS)

Käyttjävaatimus kuvaa, mitä laitteen tulee tehdä käyttäjän ja viranomaisen näkökulmasta. Laitteen toimintaa kuvataan toiminnallisessa kuvauksessa ja kohteen suunnittelukuvauksissa. Käyttjävaatimukset määrittelevät ainoastaan ne toiminnot ja ominaisuudet, jotka ovat näkyvissä tai kriittisiä käyttäjälle. Eli tarkoituksena on, että laitteen sisäinen toimintaperiaate ei ilmene käyttäjälle. [43, s. 163.]

Lopullisen käyttjävaatimusdokumentin tulee olla aukoton, johdonmukainen ja muutettavissa. Eli kaikki käyttäjien ja viranomaisten asettamat vaatimukset on tunnistettu ja kuvattu. Dokumentti kuvaa kokonaisuudessaan sen osan kohteesta, jota käytetään. Käyttjävaatimusdokumentin rakenteen tulee olla looginen, noudattaa samaa terminologiaa ja yksittäisten vaatimusten välillä ei saa olla ristiriitaisuuksia tai päällekkäisyyksiä. Dokumentin tulee olla muokattavissa, ja yksittäisten vaatimusten muokkaamisen ei tule vaikuttaa muihin dokumentin osiin. [43, s. 164–165.]

Käyttjävaatimusten kirjoittaminen tulisi aloittaa mahdollisimman aikaisin. Aluksi vaatimukset voivat olla puutteellisia ja niitä tarkennetaan laadintaprosessin aikana. Laadinta tapahtuu usein työpajatyöskentelynä, josta vastaa laatijaryhmä. Ryhmän koko ja koostumus määräytyy hankittavan laitteen käyttölaajuuden ja monimutkaisuuden mukaan. Laatimisessa tulee ottaa huomioon käyttäjien

näkökulmat eri osastoilta, jotka tulevat käyttämään laitetta. Lisäksi eri teknisten asiantuntijoiden kokemusta ja tietämystä tulee hyödyntää käyttäjävaatimuksia laadittaessa. [43, s. 172–173.]

Käyttäjävaatimusdokumentin rakenteen tulee olla selkeä ja johdonmukainen, eli vaatimukset on ryhmiteltävä loogisesti esimerkiksi päätoimintojen, prosessivaiheiden tai käyttäjätasojen mukaan. Dokumentin tulee käsitellä hankittava kohde kokonaisuudessaan. Tarvittaessa leipätekstiä voidaan selkeyttää hyödyntämällä kuvia tai vuokaavioita [43, s. 171.]

Yksittäisiä käyttäjävaatimuksia laadittaessa tulisi keskittyä yksinomaan vaatimukseen eikä esittää suunnitteluratkaisuja. Suunniteluun liittyvät ratkaisut ovat osa laitetoimittajan suunnittelua, joista kuitenkin viime kädessä vastaa asiakas. Lauserakenteen tulee olla yksinkertainen, lyhyt ja ytimekäs. Tarvittaessa vaatimuksissa voidaan viitata liitteisiin, joita ei voida määritellä omina vaatimuksina niiden laajuuden vuoksi. Näitä voivat olla esimerkiksi erilaiset laiteparametrit ja raportointivaatimukset. [44.] Yleisesti jokaisen taulukoitavan vaatimuksen tulisi olla sellainen, että sen testattavuus ja validointivaiheen testin luonne tulisi ottaa huomioon. Tämä helpottaa validointitestien laatimista [45.] Vaatimukset tulee kirjata omalle rivilleen eli niitä ei tule yhdistää. Taulukossa 2 on esitetty esimerkki, jossa yläpuolella on väärin kirjattu vaatimus ja alapuolella vaatimus kirjattuna oikeaoppisesti kahdeksi omaksi vaatimukseksi.

Taulukko 2. Käyttäjävaatimus, jossa yläpuolella virheellisesti yhdistetty kaksi vaatimusta ja alapuolella sama vaatimus eritelty kahdeksi omaksi vaatimukseksi.

Vaatimusnumero	Vaatimus	Luokitus	Tärkeys
01.01-010	Laitteelle tulee olla käyttö- sekä huolto-ohje.	GxP	1
Vaatimusnumero	Vaatimus	Luokitus	Tärkeys
01.01-010	Laitteelle tulee olla käyttöohje.	GxP	1
01.01-020	Laitteelle tulee olla huolto-ohje.	GxP	1

Yksittäiset käyttäjävaatimukset tulee luokitella, eli luokittelukenttää ei voi jättää tyhjäksi. Luokittelukriteerit valitaan kohdekohtaisesti ja ne voivat perustua esimerkiksi GxP-määräyksiin, yrityksen toimintaohjeisiin tai EHS eli ympäristö-, terveys- ja turvallisuusmääräyksiin (Environment, Health, and Safety) [44.] Luokitusten lisäksi vaatimuksille tehdään numeroluokitus tärkeysjärjestyksessä, painottaen pakollisten vaatimusten tunnistamista. Tärkeysluokituksessa voidaan käyttää esimerkiksi kolmen tason tärkeysjärjestysjärjestelmää, jossa pakolliset vaatimukset ovat luokka 1, hyödylliset ovat luokka 2 ja ei toiminnan kannalta oleelliset ovat luokka 3 [43, s. 165.]

5.1.3 Suunnittelun tarkastus (DQ)

Suunnittelun tarkastuksen eli DQ:n (Design Qualification) tarkoituksena on varmistaa, että suunnitteludokumentaatio on olemassa, ajan tasalla sekä kaikki laitteen laatuun ja valmistamiseen liittyvät näkökohdat on otettu huomioon suunnitteluvaiheessa. Dokumentaatio tarkastetaan käyttäjävaatimusta ja viranomaisvaatimuksia vastaan [42.] DQ suoritetaan vähintään kaikille uusille GxP-laitteille, jotka kuuluvat laiteluokkaan 4–5, ja siitä laaditaan erillinen DQ-raportti [43, s. 171].

5.2 Laitetoimittajan tiloissa tehtävä testaus (FAT)

Laitetoimittajan tiloissa tehtävä testaus eli FAT (Factory Acceptance Test) tehdään laitteelle, joka sisältää uutta tai monimutkaista teknologiaa [41]. Näin laite voidaan tarvittaessa arvioida laitetoimittajalla ennen toimitusta. Toimittaja ja asiakas testaavat järjestelmän asiakkaan hyväksymiä testisuunnitelmia ja määrittelyjä noudattaen. Testisuunnitelma sisältää FAT-suunnitelman katselmoinnin ja hyväksynnän ennen varsinaista FAT-testausvaiheen suoritusta. Oleellisinta on testata kohde käyttäen FAT-testausmatriisia, joka pohjautuu URS-dokumenttiin. Näin tehden voidaan osoittaa, että järjestelmä on valmis asennettavaksi ja testattavaksi paikan päällä. [43, s. 203–205.]

5.3 Yrityksen tiloissa tehtävä testaus (SAT)

Yrityksen tiloissa tehtävä testaus eli SAT (Site Acceptance Test) tehdään, kun halutaan varmistaa FAT-testauksen tulosten toiminnallisuus sen asennuspai-
kassa [41]. Laitetoimittaja myös osoittaa, että mahdolliset FAT-vaiheessa havai-
tut puutteet on korjattu ja laite on suunnitteludokumentaation mukainen. Asiakas
suorittaa yhdessä laitetoimittajan kanssa testauksen SAT-jäljitettävyyismatriisia
ja laitetoimittajan SAT-protokollaa vastaan [43, s. 203–205.]

5.4 Laitevalidointisuunnitelma

Laitevalidointisuunnitelma perustuu ohjeisiin, GxP-riskiluokitteluun, laitteen käyt-
täjävaatimuksiin ja yrityksen sisäisiin vaatimuksiin. Suunnitelma sisältää laitteen
tunnistetiedot, testien kuvakset ja hyväksymiskriteerit sekä tarvittaessa vastuut
validoinnin suorittamisesta. Laitevalidointisuunnitelma testiliitteinen on hyväksyt-
tävä ennen validoinnin aloittamista. [41.] Suunnitelman tukena käytetään käyttä-
jävaatimusten jäljitettävyyismatriisia, jonka perusteella kaikki URS-dokumentissa
esitetyt vaatimukset testataan yleensä useissa validoinnin vaiheissa. Jäljitettä-
vyyismatriisi on osa validointiprotokollaa [43, s. 135–136.]

5.5 Laitevalidoinnin toteutus

Laitevalidoinnin toteutus perustuu laitevalidointisuunnitelmaan. Validointitestit
on laadittu URS-dokumentin pohjalta validointisuunnitelman mukaisesti, jossa
testataan vaiheittain (DQ, IQ, OQ ja PQ) käyttäjävaatimusten vastaavuus URS-
dokumenttia vastaan [41.] Myös SAT-vaiheen testejä voidaan hyödyntää vali-
doinnissa, jos ne on dokumentoitu asianmukaisesti ja jäljitettävästi [45].

5.5.1 Asennustarkastus (IQ)

Asennustarkastuksen eli IQ:n (Installation Qualification) tarkoituksena on var-
mistaa, että laitteen ja ohjelmiston komponentit, mitta- ja toimilaitteet, laitteiston
alalaitteet, putkistot sekä hyödykkeet on asennettu piirustusten ja

spesifikaatioiden mukaisesti. Samalla varmistetaan, että laitteen ja ohjelmiston asennus on toteutettu oikein. Tarkastukseen kuuluu myös, että hankinnan ja asennuksen vaatimat asiakirjat on laadittu asianmukaisesti, jolla varmistetaan asiakirjahallinta. Lopuksi tarkastetaan, että laitteen mahdollinen kalibrointi on suoritettu ja laite on rakennettu oikeista osista ja materiaaleista. [41.]

5.5.2 Toiminnallinen testaus (OQ)

Toiminnallisessa testauksessa eli OQ:ssa (Operational Qualification) tarkastetaan, että laite ja sen yksittäiset toiminnot täyttävät suunnitelman hyväksymiskriteerit. Myös laitteen toimintaan liittyvät raja-arvot varmistetaan sekä toiminta mahdollisissa tunnistetuissa ääriolosuhteissa testataan, näitä ovat esimerkiksi lämpötila ja suhteellinen kosteus. OQ-vaiheen tavoitteena on varmistaa, että laitteen toiminta on asianmukaisella tasolla, jotta voidaan siirtyä PQ-vaiheeseen. [41.]

5.5.3 Suorituskyvyn testaus (PQ)

Suorituskyvyn testauksen eli PQ:n (Performance Qualification) tarkoituksena on varmistaa, että laite on URS-dokumentissa vaadittujen tehokkuusvaatimusten mukainen. Näitä ovat esimerkiksi käyttö- ja ylläpito-ohjeet sekä ennaltaehkäisevät huoltosuunnitelmat. Suorituskyvyn testauksessa varmistetaan myös, että laitteisto toimii kokonaisuutena vaaditulla tavalla lopullisessa käyttöympäristössä. PQ-testauksessa käytetään oikean tuotteen materiaaleja tai koemateriaaleja, joiden ominaisuudet vastaavat oikean tuotteen ominaisuuksia. [41.]

5.6 Validointiraportti

Validointitestauksen jälkeen laaditaan validointiraportti, jonka sisältöön kuuluu selkeä yhteenveto suoritetusta validoinnista. Yhteenvedossa esitetään mahdolliset poikkeamat tai puutteet. Lisäksi kuvataan hyväksytyyn protokollan mahdolliset muutokset ja niihin liittyvät mahdolliset jatkotoimenpiteet. Myös muut laitteistoon tai järjestelmään tehdyt muutokset kuvataan, kuten esimerkiksi mekaaniset

tai ohjelmistolliset muutokset, jotka on tehty validoinnin aikana sekä tehtyjen muutosten vaikutus. Validoinnin aikana tuotettu dokumentaatio tulee säilyttää validoidun laitteiston tai järjestelmän koko elinkaaren ajan ja sen tulee olla jäljitettävissä kyseiseen validointiin. Hyväksytyyn validoinnin jälkeen laite on valmis seuraavaan vaiheeseen, joka voi sisältää esimerkiksi menetelmävalidoinnin ennen varsinaista käyttöönottoa. [41; 43, s. 146.]

6 Tulokset ja johtopäätökset

Työn keskeisin fokus oli perehtyä URS-dokumenttiin. Tavoite toteutui ja käyttäjävaatimusdokumentissa käytiin läpi noin 400 käyttäjävaatimusta, aikaa siihen kului noin 110 työtuntia. Liitteessä 1 on esitetty työstetyn URS-dokumentin sisällysluettelo, joka kattaa yrityksen sisäiseen käyttöön tarkoitetun dokumentin kokonaisuudessaan. Kokonaista dokumentin sisältöä ei voida julkaista. Liitteessä 2 on esitetty työstetyn URS-dokumentin versiohistoriataulukko, jossa on nähtävillä käyttäjävaatimusdokumenttiin tehdyt muutokset. Työn katsauksessa selvitettiin lääketeollisuuden kemiallisen laadunvalvonnan automatisoidun analytiikan nykytilanne. Katsauksessa esitetään automatisointiperiaatteiden taustaa ja lähtökohtia, sekä seitsemän erilaista automatisoitua kemiallista laadunvalvontaa tekevää laitetta. Lisäksi laitteiden analyysimenetelmiä kuvaillaan yleisesti.

Laitteen hankinta- ja käyttöönottoprojektissa laadukkaan lopputuloksen saavuttamiseksi on tärkeää suunnitella laatu etukäteen ja dokumentoida kaikki huolellisesti. Asiakkaan näkökulmasta keskeisin tavoite on varmistaa käyttäjävaatimusten täytyminen, kun taas laitetoimittaja vastaa teknisestä suunnittelusta. Käyttäjävaatimukset määritellään ennen laitteen tilausta, ja niitä tarkennetaan suunnittelun vaiheiden edetessä. Ammattitaitoisen henkilöstön lisäksi projektissa tarvitaan systemaattista toimintatapaa jäljitettävyyden ja laatuvaatimusten täyttämiseksi.

Käyttäjävaatimusten laadintaan perehtyessä kävi ilmi, että dokumentin laadintaprosessi toimii pohjana koko laitevalidointiprosessille. Tämän vuoksi ilman asianmukaisesti laadittua URS-dokumenttia ei voida edetä laitteen käyttöönottovaiheissa kohti validointitestien laadintavaihetta. Käytännössä kaikki automaatiotekniikka sisältävät laitteet ovat monimutkaisia tietokoneistettuja järjestelmiä. Tämän vuoksi käyttäjävaatimuksia laadittaessa on hyödynnettävä yrityksen sisäisten eri teknisten asiantuntijoiden kokemusta ja tietämystä.

7 Yhteenveto

Tämän insinööriyön keskeisin tavoite oli perehtyä käyttäjävaatimusten laadinnan periaatteisiin, osallistua käyttäjävaatimusten määrittelyprosessiin sekä tuottaa validointivalmis käyttäjävaatimusdokumentti. Käyttäjävaatimus kuvaa, mitä kohteen tulee tehdä käyttäjän ja viranomaisen näkökulmasta. Orionin inhalatiolaboratorioon on tarkoitus ottaa käyttöön FPD-analytiikkaa tekevä automatisointilaitte, jonka URS-dokumentti tuli saattaa ajan tasalle projektityönä.

Työn toisena toimeksiantona oli laatia alustava käyttö- ja ylläpito-ohje FPD-analyysin ensimmäistä vaihetta eli annoksen ottamista ja inhalaatiojauheen jakautumista suorittavalle automatisointilaitteelle. Alustava laiteohje valmistui ja se luovutettiin Orionin haltuun. Ohjetta tullaan päivittämään FPD-laitteen käyttöönotto-projektin edetessä. Laiteohjeen tarkastus on osa validointiprosessia. Valmiin URS-dokumentin myötä voidaan siirtyä validointitestien laatimisvaiheeseen. Tämän jälkeen voidaan edetä kohti laitteen validointivaiheita. Validoinnin hyväksynnän jälkeen laite on valmis seuraavaan vaiheeseen, johon voi kuulua esimerkiksi menetelmävalidointi ennen kaupallista käyttöönottoa. Työssä on kuvattu laitteen validointivaiheet lääketeollisuudessa.

Osana työn teoriaosuutta oli selvittää lääketeollisuuden kemiallisen laadunvalvonnan automatisoidun analytiikan nykytilannetta. Yksi keskeinen kehityssuunta on laboratorioautomaatiotekniikan hyödyntäminen, joka vähentää manuaalisten työvaiheiden toistoa, analyysitulosten variaatoriskiä sekä manuaalisesti tulosten kirjaamisessa tapahtuvien mahdollisten virheiden määrää. Katsauksessa esitellään tällä hetkellä saatavilla olevia kemiallista analytiikkaa tekeviä automaatiolaitteita. Tehdyn katsauksen myötä Orionin kemiallisen laadunvalvonnan yksikkö saa tietoa automatisoidun analytiikan nykytilanteesta ja vaihtoehdoista. Katsauksen pohjalta yksikkö voi kartoittaa, onko näistä automatisoiduista laiteratkaisuista hyötyä yrityksen laboratoriotyöskentelyssä.

Lähteet

- 1 Käden ja kyynärvarren rasitussairaudet. Verkkoaineisto. Työterveyslaitos. <<https://www.ttl.fi/teemat/tyoterveys/ammattitaudit/kaden-ja-kyynarvarren-rasitussairaudet>>. Luettu 15.1.2023.
- 2 Inhalaatiolaboratorion automatisointi tuo tehoja ja säästää käsivartta. 2022. Yrityksen sisäinen artikkeli. Orion Oyj.
- 3 Tietoa Orionista. Verkkoaineisto. Orion Oyj. <<https://www.orion.fi/tietoa-orionista/>>. Luettu. 17.1.2023.
- 4 Tavaramerkkietopalvelu. Verkkoaineisto. Patentti- ja rekisterihallitus. <<https://tavaramerkkietopalvelu.prh.fi/fi/trademark/T199104094/121119/>>. Luettu 18.1.2023.
- 5 Easyhaler-tuoteperhe. 2020. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 6 Lääkevalmisteet. Verkkoaineisto. Orion Oyj. <<https://www.orion.fi/tuotteet/laakevalmisteet/>>. Luettu. 17.1.2023.
- 7 N. Sarah, Arden; Adam, C. Fisher; Katherine, Tyner; Lawrence X., Yu; Sau L., Lee; Michael, Kopcha. 2021. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. Science Direct.
- 8 Carra, Norman; Makarova, Evgeniya; Morell, Jeff; Ringel, Matthias; Telpis, Vanya. 2021. Digitization, automation, and online testing: Embracing smart quality control. Verkkoaineisto. <<https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/digitization-automation-and-online-testing-embracing-smart-quality-control>>. Luettu 19.2.2023.
- 9 Pharma 4.0: Industry 4.0 Applied to Pharmaceutical Manufacturing. 2018. Verkkoaineisto. <<https://www.pharmaceuticalprocessing-world.com/pharma-4-0-industry-4-0-applied-to-pharmaceutical-manufacturing/>>. Luettu 16.2.2023.
- 10 Pharma 4.0. Verkkoaineisto. <<https://ispe.org/initiatives/pharma-4.0>>. Luettu. 14.2.2023.
- 11 Pharma 4.0: The Ultimate Guide to Digital Transformation for Life Sciences Manufacturers. Verkkoaineisto. <<https://tulip.co/ebooks/pharma-4-0/>>. Luettu 15.2.2023.

- 12 Newton, Emily. 3 Ways Automation Improves the Pharmaceutical Industry. Verkkoaineisto <<https://blog.isa.org/3-ways-automation-improves-the-pharmaceutical-industry>>. Luettu 19.2.2023.
- 13 Han, Yan; Makarova, Evgeniya; Ringel, Matthias; Telpis, Vanya. 2019. Digitization, automation, and online testing: The future of pharma quality control. Verkkoaineisto. <<https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/alcoa-what-does-it-mean>>. Luettu 19.2.2023.
- 14 Particle Size Determination (NGI). Verkkoaineisto. <<https://astechprojects.co.uk/drug-delivery/respiratory/particle-size-determination-ngi/>>. Luettu. 12.12.2022.
- 15 Dose Content Uniformity. Verkkoaineisto. <<https://astechprojects.co.uk/drug-delivery/respiratory/dose-content-uniformity/>>. Luettu. 12.12.2022.
- 16 Farmaseuttis-tekniset testit. 2023. Verkkoaineisto. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus. <https://www.fimea.fi/documents/160140/12584513/Farmaseuttis-tekniset+testit_2023_01_v.2.pdf> Luettu 13.2.2023.
- 17 ICH Topic Q4B Annex 5 Disintegration Test General Chapter. 2008. Verkkoaineisto. Euroopan lääkevirasto. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-4-b-annex-5-note-evaluation-recommendation-pharmacopoeial-texts-use-ich-regions-disintegration_en.pdf> Luettu 16.2.2023.
- 18 PTZ AUTO EZ Fully Automated Tablet Disintegration Testing. Verkkoaineisto. <<https://www.pharma-test.de/en/products/galenic-instruments/tablet-disintegration-testing/p-ptz-auto-ez/>>. Luettu 21.2.2023.
- 19 What is the USP dissolution test? Verkkoaineisto. Yhdysvaltain farmakopea. <<https://www.usp.org/small-molecules/dissolution-explained>>. Luettu. 16.2.2023.
- 20 AT MD UV On-/Offline. Verkkoaineisto. <https://www.sotax.com/dissolution_testing/usp_1_2_5_6/dissolution_tester/fully_automated_systems/fully_automated_benchtop_dissolution_tester>. Luettu 21.2.2023.
- 21 TPW – Automated Sample Preparation Workstation. Verkkoaineisto. <https://www.sotax.com/sample_preparation/tpw>. Luettu 21.2.2023.
- 22 Injectable Prefilled Syringe Content Uniformity Testing. Verkkoaineisto. <<https://astechprojects.co.uk/drug-delivery/injectable/>>. Luettu. 21.2.2023.

- 23 Karsinogeeni. 2016. Verkkoaineisto. Tieteen termipankki. <<https://tieteen-termipankki.fi/wiki/Biotekniikka:karsinogeeni>>. Päivitetty 2.12.2016. Luettu 15.2.2023.
- 24 Mutageeni. 2016. Verkkoaineisto. Tieteen termipankki. <<https://tieteen-termipankki.fi/wiki/Biotekniikka:mutageeni>>. Päivitetty 2.12.2016. Luettu 15.2.2023.
- 25 Genotoksinen. 2013. Verkkoaineisto. Tieteen termipankki. <<https://tieteen-termipankki.fi/wiki/Biologia:genotoksinen>>. Päivitetty 2.7.2013. Luettu 15.2.2023.
- 26 The Current Concerns About Genotoxic Impurities Found in Commonly Used Prescription and Over the Counter Pharmaceutical Drugs. Verkkoaineisto. <https://www.waters.com/waters/library.htm?locale=en_US&lid=135041302>. Luettu 15.2.2023.
- 27 Assessment report: Nitrosamine impurities in human medicinal products. 2020. Verkkoaineisto. Euroopan lääkevirasto. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf>. Luettu 15.2.2023.
- 28 Moving forward with N-nitrosamine analysis. 2021. Verkkoaineisto. <https://manufacturingchemist.com/news/article_page/Moving_forward_with_N-nitrosamine_analysis/177498>. Luettu 15.2.2023.
- 29 Automated Total Nitrosamine Analyser. Verkkoaineisto. <<https://www.ellutia.com/automated-total-nitrosamine-analyser>>. Luettu 15.2.2023.
- 30 Heikkilä, Anne. 2023. Senior Development Chemist. Orion Oyj. Espoo. Keskustelu. 1.2.2023.
- 31 2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles. 2023. European Pharmacopoeia 11.2. Ranska, Strasbourg: Euroopan farmakopea, Euroopan neuvosto.
- 32 Eriksson, Patrik; Haikarainen, Jussi; Happonen, Anita; Husman-Piirainen, Johanna; Turpeinen, Anni. 2021. Consistent Dosing Through the Salmeterol–Fluticasone Propionate Easyhaler for the Management of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Robustness Analysis Across the Easyhaler Lifetime. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 189-196.
- 33 Paakkari, Pirkko. 2022. Astmalääkkeet. Verkkoaineisto. Lääkärikirja Duodecim. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00910>>. Luettu 5.3.2023.

- 34 Hiilijalanjäljen arviointi Orionin kuivajauheinhalaattoreille. Verkkoaineisto. Orion Oyj. <<https://www.orion.fi/vastuullisuus/ymparisto/toiminnan-ymparistovaikutukset/hiilijalanjaljen-arviointi-orionin-kuivajauheinhalaattoreille/>>. Luettu. 31.3.2023.
- 35 Chudek, Jerzy; Gálffy, Gabriella; Haahtela, Tari; Lavorini, Federico; Palarés-Sanmartín, Abel; Pelkonen, Anna S.; Ryttilä, Paula; Syk, Jörgen; Szilasi, Maria; Tamási, Lilla; Xanthopoulos, Athanasios. 2021. Switching to the Dry-Powder Inhaler Easyhaler®: A Narrative Review of the Evidence. *Pulmonary Therapy* 7, 409–427.
- 36 Lappi, Jarno. 2023. Development Manager. Orion Oyj. Espoo. Keskustelu. 12.1.2023.
- 37 Lavorini, Federico. 2019. Easyhaler®: an overview of an inhaler device for day-to-day use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Verkkoaineisto. *Drugs in Context*. <<https://doi.org/10.7573/dic.212596>>. Luettu 5.3.2023.
- 38 0671 Preparations for Inhalation: Inhalanda, Inhalation Powders. 2023. European Pharmacopoeia 11.2. Ranska, Strasbourg: Euroopan farmakopea, Euroopan neuvosto.
- 39 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Glossary. EudraLex luku 4. 2004. Verkkoaineisto. Euroopan komissio. <https://health.ec.europa.eu/document/download/e99884fd-2b52-470b-9453-10346ddb6cbd_en?filename=glos4en200408_en.pdf>. Luettu 13.3.2023.
- 40 Lääkelaki. 1987. 395/10.4.1987.
- 41 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15: Qualification and Validation. EudraLex luku 4. 2015. Verkkoaineisto. Euroopan komissio. <https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf>. Luettu 13.3.2023.
- 42 SOP 31019 Laitteiden ja tietokoneistettujen järjestelmien GxP-arvio ja laadunvarmistustaso. 2021. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 43 Wingate, Guy (toim.). 2008. ISPE GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. Yhdysvallat, Tampa: The International Society for Pharmaceutical Engineering.

- 44 WI 40958 Käyttäjävaatimusten kirjoitusohje. 2022. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 45 Lampi, Juhani. 2023. Validation Manager. Orion Oyj. Espoo. Keskustelu. 7.4.2023.

FPD-laitteen käyttäjävaatimuskäytännön sisällysluettelo

Käyttäjävaatimuskäytännön sisällysluettelo osa 1/3.

Table of Contents

1. INTRODUCTION	5
2. PROCESS AND OPERATIONAL ENVIRONMENT OVERVIEW	5
2.1 PROCESS DESCRIPTION (HIGH-LEVEL)	5
2.1.1 Identify NGI Parts and Inhaler	7
2.1.2 NGI Integrity Testing	7
2.1.3 Measure Sampling Parameters	7
2.1.4 Take Sample Dose.....	8
2.1.5 Remove Waste Doses / Mechanical Function Test	8
2.1.6 Product Change	9
2.1.7 Cleaning.....	9
2.1.8 Products and Packaging Materials	9
2.2 DATA FLOW	9
2.3 REGULATORY ENVIRONMENT	11
2.3.1 GxP Environment.....	11
2.3.2 EHS Environment	11
2.4 QUALITY REQUIREMENTS FOR SUPPLIER.....	12
2.5 GENERAL DESCRIPTION OF THE FACILITIES	12
2.6 GENERAL DESCRIPTION OF THE UTILITIES	12
2.7 DATA STORAGE AND CAPACITY REQUIREMENTS	13
2.8 SYSTEM AVAILABILITY AND PERFORMANCE REQUIREMENTS	13
3. FUNCTIONAL REQUIREMENTS	13
3.1 IDENTIFY NGI PARTS AND INHALER	15
3.2 NGI INTEGRITY TESTING	16
3.3 MEASURE SAMPLING PARAMETERS	17
3.4 TAKE SAMPLE DOSE	17
3.5 MECHANICAL FUNCTION TEST.....	18
3.6 REQUIREMENTS FOR PRODUCT AND BATCH CHANGE	18
3.7 REQUIREMENTS FOR CLEANING	19
3.8 REQUIREMENTS FOR MAINTENANCE.....	19
3.9 SPECIAL REQUIREMENTS OF PRODUCTS.....	19
4. PROCESS CONTROL REQUIREMENTS	20
4.1 ERROR MESSAGES AND ALARMS	20
4.2 REPORTING REQUIREMENTS	21
4.2.1 Run Report	22
4.2.2 Mechanical Functioning of the Device.....	23
4.3 CALCULATIONS	24
4.4 PROCESS WORKFLOW REQUIREMENTS	25
4.5 METHOD CONTROL REQUIREMENTS	25
4.5.1 Product Method	26
4.5.2 Cleaning Method	27
4.6 CRITICAL PROCESS PARAMETERS AND MEASUREMENTS	28
4.6.1 NGI Integrity.....	28
4.6.1.1 NGI Integrity – Control Parameters	28

Käyttjävaatimuskirjan sisällysluettelo osa 2/3.

4.6.1.2	NGI Integrity – Measuring Parameters	28
4.6.2	<i>Shaking</i>	28
4.6.2.1	Shaking – Control Parameters	28
4.6.2.2	Shaking – Measuring Parameters	29
4.6.3	<i>Actuation</i>	29
4.6.3.1	Actuation – Control Parameters	29
4.6.3.2	Actuation – Measuring Parameters	29
4.6.4	<i>Sampling</i>	29
4.6.4.1	Sampling – Control Parameters	29
4.6.4.2	Sampling – Measuring Parameters	30
4.6.5	<i>Critical Product Related Parameters</i>	30
4.6.6	<i>Critical Control Parameters</i>	30
4.6.7	<i>Critical Cleaning Parameters</i>	30
4.6.8	<i>Critical Measurements</i>	30
5.	DATA INTEGRITY REQUIREMENTS	31
5.1	SYSTEM DATA	31
5.2	ACCESS CONTROL	31
5.3	ACCESS ROLES	32
5.4	TIME CONTROL	33
5.5	TRACEABILITY OF DATA CHANGES AND TRANSACTIONS	34
5.5.1	<i>Traceability of Data Changes</i>	34
5.5.2	<i>Traceability of Transactions</i>	35
5.6	AVAILABILITY AND READABILITY OF DATA	35
5.6.1	<i>Data Backup and Recovery</i>	36
5.6.2	<i>Availability of the Validated Application Version</i>	36
5.6.3	<i>Data Archiving</i>	36
5.7	ELECTRONIC SIGNATURES	36
5.8	OPEN SYSTEM	37
6.	INTERFACES	37
6.1	SYSTEM INTERFACES	37
6.1.1	<i>Eelis (LIMS)</i>	38
6.2	INTERFACES WITH OTHER EQUIPMENT	38
6.3	USER INTERFACE REQUIREMENTS	39
7.	TECHNICAL REQUIREMENTS AND CONSTRAINTS	39
7.1	EQUIPMENT AND SYSTEMS	39
7.1.1	<i>Information Technology system requirements</i>	40
7.1.1.1	<i>Workstation requirements</i>	40
7.1.2	<i>Equipment Material Requirements</i>	41
7.1.3	<i>Design Requirements</i>	41
7.2	REQUIREMENTS SET ON AND CONSTRAINTS SET BY PREMISES	41
7.2.1	<i>Physical Security</i>	41
7.2.2	<i>Layout</i>	41
7.2.3	<i>Environmental Condition of Premises</i>	41
7.3	ENVIRONMENT, HEALTH, AND SAFETY (EHS) REQUIREMENTS	42
7.3.1	<i>Machine Safety Requirements</i>	42
7.3.2	<i>Exposure Requirements</i>	43

Käyttäjävaatimuskokeman sisällysluettelo osa 3/3.

7.3.3	<i>Ergonomy</i>	43
7.3.4	<i>ATEX Requirements</i>	43
8.	DOCUMENTATION REQUIREMENTS	43
8.1	DOCUMENTATION OF MAINTENANCE RESPONSIBILITIES	43
8.2	DEVELOPMENT, OPERATION, AND MAINTENANCE INSTRUCTIONS	44
8.3	SYSTEM IDENTIFICATION	44
8.4	DOCUMENTATION REQUIREMENTS FOR ORION.....	44
8.4.1	<i>IM</i>	45
8.5	DESIGN DOCUMENTS	45
8.6	FUNCTIONAL DOCUMENTS.....	45
8.7	MAINTENANCE DOCUMENTS	46
8.8	AUTOMATION DOCUMENTS	46
8.9	DATA CONTROL DOCUMENTS	46
8.10	MATERIAL DOCUMENTS.....	47
8.11	EHS DOCUMENTS	47
8.12	VALIDATION DOCUMENTS	48
9.	GLOSSARY	48
10.	REQUIREMENT CLASSIFICATION	49
11.	REFERENCES	50
12.	CHANGE HISTORY OF THE DOCUMENT	50

FPD-laitteen käyttäjävaatimusedokumentin versiohistoriataulukko

Versiohistoriataulukko, jossa on nähtävillä käyttäjävaatimusedokumentiin tehdyt muutokset.

Document version	Change Description	Change Number
4.0	<p>-Removed requirements:</p> <p>08.02-040; 08.02-060; 08.05-010; 08.06-020; 08.05-050; 08.08-020; 08.08-060; 08.08-070; 08.10-010; 08.10-030; 08.10-040; 08.10-050; 08.10-060; 08.10-070; 08.12-010; 08.12-040; 08.12-070; 08.12-080; 08.05-030; 03.00-050; 03.00-060; 03.00-090; 03.00-130; 03.00-200; 03.00-210; 03.01-040; 03.01-050; 03.01-100; 03.01-110; 03.01-111; 03.01-112; 03.01-120; 03.02-020; 03.02-030; 03.03-010; 03.03-030; 03.03-040; 03.03-050; 03.03-060; 03.03-070; 03.03-080; 03.03-090; 03.03-100; 03.03-110; 03.03-120; 03.04-050; 03.07-010; 03.07-020; 04.02-070; 04.02-080; 04.02.01-010; 04.02.01-020; 04.02.01-030; 04.02.01-040; 04.02.02-010; 04.02.02-020; 04.02.02-030; 04.05-030; 04.05- 040; 04.05.01-010; 04.05.01-020; 04.05.01-040; 04.05.01- 050; 04.05.01-060; 04.05.01-070; 05.02-030; 05.02-030; 05.02-060; 05.02-100; 05.02-120; 05.05.01-020; 05.05.01- 070; 05.05.01-100; 05.05.02-010; 05.06-040; 05.07-010; 05.07-020; 05.07-030; 05.07-040; 05.07-050; 05.07-060; 07.01-030; 07.01-040; 07.01.01.01-040; 07.01.01.01-050; 07.01.01.01-080; 07.01.02-010; 07.01.02-020; 07.01.02-030; 07.01.03-010; 07.03.02-030; 08.01-010; 03.01-090</p> <p>-Changed requirements:</p> <p>04.03-050; 08.07-020; 08.11-020; 02.08-010; 03.01-020; 03.01-030; 03.03-130; 03.05-050; 03.08-020; 03.08-030; 03.08-040; 04.00-010; 04.01-040; 04.01-060; 04.01-110; 04.02-050; 04.02-090; 04.02-100; 04.05-010; 05.02-070; 05.02-090; 05.04-040; 05.05.01-010; 05.05.01-030; 05.05.01- 040; 05.05.01-060; 05.05.01-080; 05.06-010; 05.06-020; 06.02-010; 06.03-020; 06.03-060; 07.01-020; 07.01-050; 07.01.01.01-020; 07.01.01.01-070; 07.03.01-020; 03.00-030; 03.00-180; 08.02-030; 04.05-090; 06.03-070</p> <p>-Added requirements:</p> <p>03.00-230; 03.00-240; 03.01-035; 03.04-060; 03.04-070; 04.01-130; 03.00-250; 05.02-130; 03.03-140; 03.00-260</p>	