



Shamsudiin Ahmed

Sentrifugin käyttöönottoprosessi lääketehtaassa

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Bio- ja kemiantekniikka

Insinöörityö

26.5.2023

Tiivistelmä

Tekijä: Shamsudiin Ahmed
Otsikko: Sentrifugin käyttöönottoprosessi lääketehaassa
Sivumäärä: 27 sivua
Aika: 26.5.2023

Tutkinto: Insinööri (AMK)
Tutkinto-ohjelma: Bio- ja kemiantekniikka
Ammatillinen pääaine: Kemian prosessitekniikka
Ohjaajat: Yliopettaja Riitta Lehtinen
Team Lead, Validation Lari Jetsonen

Tässä insinööriyössä kuvataan sentrifugin käyttöönottoprosessia lääketehaalla. Työn tavoitteena oli varmistaa laitteen tehokas toiminta ja korkea laatu GMP-ympäristössä. Opinnäytetyön toimeksiantaja on FinVector Oy.

Työn toisena tavoitteena oli laatia henkilökunnalle kattava opas sentrifugien käyttöönottoprosessiin lääketehaassa. Opas sisältää yksityiskohtaiset ohjeet asennuksesta, testauksesta ja käyttöönotosta, jotta varmistetaan laitteen tehokas toiminta ja korkea laatu GMP-ympäristössä. Tämä insinööriyö toimii arvokkaana resurssina henkilökunnalle, joka vastaa sentrifugien käyttöönotosta, auttaen heitä tekemään tärkeitä päätöksiä ja huomioimaan kaikki tarvittavat vaatimukset ja suositukset.

Työn teoriaosuutena käsiteltiin sentrifugin teknisiä toimintoja, laitteelle tehtävää kriittisyysarvio, GMP-säädöksiä ja kvalifiointivaiheita. Työn käytännön osio sisältää ohjeen, miten sentrifugi kvalifioidaan lääketehaalla. Valitettavasti laitteen viivästymisen ja ajan puutteen vuoksi varsinaista kvalifiointia ei suoritettu.

Avainsanat: validointi, kvalifiointi, GMP

Abstract

Author: Shamsudiin Ahmed
Title: Centrifuge Commissioning Process in a Pharmaceutical Factory
Number of Pages: 27 pages
Date: 26 May 2023

Degree: Bachelor of Engineering
Degree Programme: Biotechnology and Chemical Engineering
Professional Major: Chemical Engineering
Supervisors: Lari Jetsonen, Team Lead Validation
Riitta Lehtinen, Principal Lecturer

The purpose of this engineering thesis was to describe the process of commissioning a centrifuge in a pharmaceutical factory, with the aim of ensuring its effective operation and high quality in a GMP environment. This thesis project was done for FinVector Oy

The second objective of the thesis was to create a comprehensive guide for the staff on the implementation process of centrifuges in a pharmaceutical factory. The thesis includes detailed instructions on installation, testing, and implementation to ensure effective operation and high quality in a GMP-environment. This engineering thesis serves as a valuable resource for the staff responsible for implementing centrifuges, helping them make important decisions and consider all necessary requirements and recommendations.

The theoretical part of the thesis addresses the technical functions of the centrifuge, the criticality assessment of the device, GMP-regulations, and qualification phases. The practical part of the thesis includes instructions on how to qualify the centrifuge at FVT. Unfortunately, due to delays in the device and lack of time, the actual qualification could not be performed.

Keywords: Qualification, Validation, GMP

Sisällys

Lyhenteet ja käsitteet

1	Johdanto	1
2	Teoria	1
2.1	Sentrifugi	1
2.2	Lainsäädäntö lääketehtaalla	2
2.3	Dokumentointi	3
3	Kriittisyys ja riskinarviointi laitteelle	4
3.1	Kriittisyydenarviointi	4
3.2	Riskienhallinta	5
4	Laitteiden kvalifointi lääketehtaalla	6
4.1	Laitteiden huolto, kalibrointi ja uudelleen validointi	6
4.2	Muutostenhallinta	7
5	Laitteiden kvalifointi	8
5.1	Validointisuunnitelma	9
5.2	Käyttjävaatimus (URS)	9
5.3	Suunnittelu tarkastus (DQ)	10
5.4	Toimittajalla ja asiakkaalla suoritettavat testaukset (FAT ja SAT)	10
5.5	Jäljitettävyyssmatriisi (RTM)	11
5.6	Suunnittelu	12
5.6.1	Toiminnallinen spesifikaatio	12
5.6.2	Suunnittelun spesifikaatio	12
5.7	Kvalifointisuunnitelma	13
5.7.1	Asennustarkastus (IQ)	13
5.7.2	Toiminnallinen testaus (OQ)	14
5.7.3	Suorituskyvyn testaus (PQ)	15
5.8	Validointiraportti (VSR)	15
5.9	Uudelleenqualifointi	16
6	Kvalifiointiohje	16
6.1	Validointisuunnitelma	16

6.2	Käyttjävaatimus (URS)	17
6.3	Asennuksen and toiminnallisuuden tarkastus (IQ/OQ)	18
6.3.1	Dokumentoinnin tarkistus	20
6.3.2	Asennuksen tarkistus	20
6.3.3	Komponenttien tarkistus	20
6.3.4	Kannen toiminnallisuuden tarkistus	21
6.3.5	Ohjauspaneelin tarkistus	21
6.3.6	Nopeuden tarkistus	21
6.3.7	Ajan tarkistus	22
6.3.8	Lämpötilan tarkistus	22
6.4	Validointiraportti	22
7	Yhteenveto	23
	Lähteet	25

Lyhenteet ja käsitteet

- cGMP: Current Good Manufacturing Practice on säännöstö, joka määrittelee laadunvalvonnan ja hyvän valmistustavan vaatimukset lääkeaineiden ja lääkevalmisteiden valmistukselle.
- CQA: Critical Quality Attributes, CQA. Kriittiset laatuominaisuudet
- DQ: Design qualification. Suunnittelun tarkastus
- FAT: Factory Acceptance Test. Laitetoimittajalla suoritettavat testaukset ennen laitteen toimitusta asiakkaalle
- FVT: FinVector Oy
- GMP: Good Manufacturing Practice. Lääkkeiden hyvät tuotantotavat.
- IQ: Installation Qualification. Asennustarkastus on yksi kvalifioinnin vaiheista.
- Kvalifiointi: Yksi validoinnin vaiheista
- OQ: Operational Qualification. Toiminnallinen testaus
- PQ: Performance Qualification. Suorituskyvyn testaus
- QC: Quality Control. Laadunvalvonta
- QA: Quality Assurance. Laadunvarmistus
- SAT: Site Acceptance Test. SAT-testauksella tarkoitetaan laitteen käyttäjän asennuksen jälkeen suoritettavia testauksia.

SOP: Standard Operation Procedure. Toimintaohje.

Validointi: Validointi on prosessi, jolla varmistetaan, että järjestelmä tai prosessi toimii suunnitellulla tavalla ja tuottaa tarkoituksenmukaisia ja luotettavia tuloksia.

VSR: Validation Summary Report on asiakirja, joka kokoaa yhteen validoinnin tulokset ja arvioi, että järjestelmä tai prosessi täyttää asetetut vaatimukset ja on hyväksyttävissä käyttöönotettavaksi

1 Johdanto

Tämän insinöörityön tarkoituksena on käsitellä sentrifugin käyttöönottoprosessia FinVectorilla (FVT). Tavoitteena on tutkia uuden laitteen käyttöönoton prosessimenettelyä. Työssä perehdytään vaiheisiin laitteiden tarpeesta laitteen käyttöön asti. Laitteen käyttöönottoa varten täytyy noudattaa FVT:n omia vaatimuksia ennen laitteen hankkimista. Uudelle laitteelle laaditaan käyttäjävaatimus. Hankittavan laitteen tulee vastata asetettuja käyttäjävaatimuksia. Jokaiselle laitteelle tehdään kriittisyyden arviointi, ja sen mukaan määräytyy kvalifiointi. Jotta laitetta voidaan käyttää lääkkeiden valmistuksessa, niin se täytyy kvalifioida. Tämän työn suoritusvaihe sisältää paljon luottamuksellisia tietoja, jotka ovat salassa pidettäviä, minkä vuoksi työn sisältö keskittyy enemmän prosessin yleiskuvaan.

Opinnäytetyön toimeksiantaja on FVT. FVT kuuluu Ferring Pharmaceuticals -konserniin, ja se on maailman johtava organisaatio viruspohjaisen geeniterapian tuotannossa ja kehittämisessä. Yritys on erikoistunut geeni- ja viruslääkkeiden valmistamiseen, ja se sijaitsee Kuopiossa. Tällä hetkellä FinVector työllistää lähes 300 työntekijää. [1.]

2 Teoria

2.1 Sentrifugi

Sentrifugi on laite, joka erottaa nesteen tai kaasun komponentit keskipakovoimalla tiheyden perusteella. Sen toiminta perustuu siihen, että laite pyörii suurilla nopeuksilla ja hyödyntää keskipakovoimaa astiassa, mikä saa aikaan raskaamman komponentin laskeutumisen astian pohjalle. Tätä menetelmää kutsutaan sentrifugoimiseksi. Sentrifugia käytetään yleensä tutkimus- ja kliinisissä laboratorioissa. Esimerkki sentrifugin käytöstä kliinisissä olosuhteissa on veren komponenttien erottaminen. [2.]

Lääketehtaalla käytössä oleva Thermo Scientific SL16-sentrifugi on esitetty kuvassa 1, ja sitä käytetään solujen erottamiseen. Arkielämässä sentrifugia käytetään kuivausrummussa, jossa vaatteet lingotaan, jolloin vesi puristuu vaatteista pois.



Kuva 1. Thermo Scientific SL16-sentrifugi. [3.]

2.2 Lainsäädäntö lääketehaalla

FVT harjoittaa luvanvaraista valmistustoimintaa, ja se on sitoutunut noudattamaan hyviä tuotantotapoja eli GMP (Good Manufacturing Practice). GMP-vaatimuksien avulla voidaan varmistaa tuotteiden laadun ja turvallisuuden ja viranomaisvaatimusten mukaan toimiminen. FVT on vastuussa siitä, että yrityksen markkinoille tuomat lääkeaineet täyttävät lainsäädännön vaatimukset ja ovat ihmisille turvallisia. Euroopan markkinoille myytävistä lääkevalmisteista vastaa Suomessa Fimea ja USA:n markkinoiden osalta FDA. [4.]

GMP-ohjeiden noudattaminen on keskeinen osa lääkevalmistajan laatujärjestelmää ja sen kautta on tärkeä varmistaa seuraava:

- Työntekijöiden pätevyys annettuihin tehtäviin vastaa niiden vaatimaa osaamista työtehtävästä.
- Tilat ja laitteet ovat sopivia aiottuun käyttöön ja ylläpitoon.
- Dokumentaatiolla voidaan osoittaa tiedon eheys.
- Laatuvirheiden ja poikkeamisen tunnistaminen, joka on tärkeä osa laadunvalvontaprosessia.
- Lääkkeiden jäljitettävyyden varmistamiseksi otetaan käyttöön sopivat järjestelmät.

2.3 Dokumentointi

Hyvä dokumentointi on avain GMP-vaatimustenmukaisuuteen ja varmistaa kaikkien kehitys-, valmistus- ja testaustoimintojen jäljitettävyys. Dokumentoinnit voivat esiintyä eri muodossa, mukaan lukien paperina tai sähköisenä. Dokumentteista saatu tieto täytyy olla ymmärrettävää ja saatavilla jokaisessa elinkaaren vaiheessa. Sen avulla voidaan pitää todisteena, että vaatimuksia on noudatettu GMP-säädöksen mukaan. [5; 6, s.2–3.]

Hyvä dokumentointi sisältää kaikkien asiakirjojen valmistelun, tarkastuksen, todentamisen, myöntämisen, säilyttäminen ja tarkistaminen. Dokumentoinnin ominaisuuksiin kuuluu myös seuraava:

- Kaikki olennaiset tiedot on kirjattava.
- Kaikkien dokumenttien on oltava luettavia, allekirjoitettuja ja päivättyjä.
- Tietojen on oltava ajan tasalla ja tarkkoja.

FVT:lla on omia toimintaohjeita, jotka sisältävät vaiheittaisia ohjeita tiettyyn prosessin suorittamiseen. Toimintaohjeiden seuraaminen on äärimmäisen tärkeää GMP-tuotannossa. Ilman sitä tuotteen laatu kärsii siitä, että työntekijät tekevät asiat omalla tavallaan mikä johtaa epäjärjestykseen ja virheisiin.

Sentrifugin kvalifointiin vaaditaan seuraavat dokumentit:

- validointisuunnitelma
- kriittisyydenarvio
- käyttäjävaatimus (URS)
- suoritettavat testaukset (FAT & SAT)
- jäljitettävyydsmatriisi (RTM)
- asennuksen and toiminnallisuuden tarkastus (IQ/OQ)
- uudelleenqualifointi
- validointiraportti (VSR)

3 Kriittisyys ja riskinarviointi laitteelle

3.1 Kriittisyydenarviointi

Kriittisyyden arviointi on prosessi, jossa arvioidaan järjestelmän tai komponentin kriittisyyttä suuremmissa järjestelmissä, tyypillisesti riskienhallinnan yhteydessä. Järjestelmän tai komponentin kriittisyys mittaa sen tärkeyttä tai merkitystä suhteessa sen vaikutukseen järjestelmän yleiseen suorituskykyyn tai sen vian seurauksiin. [7.]

Kriittisyyden arviointi tehdään jokaiselle uudelle laitteelle ja siitä päätellään, miten laite vaikuttaa tuotteeseen. Vaikutusarviointi täytyy suorittaa ennen laitteen kvalifointia, ja sen avulla tunnistetaan, mitkä järjestelmät ja niiden komponentit vaikuttavat tuotteen laatuun.

FVT:lla on kolme kriittisyysluokkaa näiden tunnistamiseen, jotka ovat seuraavat:

- Suora vaikutus: Laitteella on arvioitu olevan suora vaikutus tuotteen laatuun, ja yrityksen ohjeistuksen mukaisesti laite kvalifoidaan.
- Epäsuora vaikutus: Laitteella on arvioitu olevan epäsuora vaikutus tuotteen laatuun, ja yrityksen ohjeistuksen mukaisesti laite kvalifoidaan ensisijaisesti.
- Ei vaikutusta: Laitteella ei ole vaikutusta tuotteen laatuun, ja yrityksen ohjeistuksen mukaisesti sitä ei kvalifoida ensisijaisesti.

Toimintaohjeen lopussa on liite yksittäisen laitteen kriittisyyden määrittäminen. Kriteerin täytyminen on osoitettu "Kyllä" tai "Ei". [7.]

Jokainen laite on määriteltävä, tilattava, testattava ja otettava käyttöön tarvittaessa huolimatta laitteen vaikutuksesta tuotteeseen. Tämä suoritetaan laitteen ja turvallisuuden takaamiseksi. Lisäksi laitteen käyttötarkoitus saattaa muuttua, jolloin laitteen kriittisyys täytyy arvioida uudestaan ja päivittää asiakirjaan. [7.]

3.2 Riskienhallinta

Riskienhallintaan kuuluu tunnistaa vaarat ja riskitekijät, joilla on potentiaali aiheuttaa vaara. Riskienhallinta käsittää miten laitetta voi käyttää oikein tai väärin. Laitteen toiminnot voivat aiheuttaa riskejä, ja näihin riskeihin tulee kiinnittää huomiota ja arvioida ne kvalifointivaiheessa. Jos sentrifugia käyttää väärin, se voi

aiheuttaa useita vaaroja, jos roottori pettää. Riskienhallinnan päämäärä on vähentää riskitaso hyväksytyyn rajaan ja se keskittyy prosesseihin, joissa riskitaso ylittää hyväksytyn rajan. [8; 9.]

Riskiarviointi on välttämätön laitteiden käyttäjien turvallisuuden takaamiseksi ja myös laitevikojen tai onnettomuuksien riskin minimoimiseksi. Lääkeviranomaiset ja alan standardit vaativat usein, että laitteet on suunniteltu ja asennettu asianmukaisesti ja lisäksi niitä käytetään turvallisesti ja luotettavasti. [8; 9.]

4 Laitteiden kvalifiointi lääketehtaalla

4.1 Laitteiden huolto, kalibrointi ja uudelleen validointi

Laitteet ja välineet on puhdistettava, pidettävä kunnossa ja desinfioitava asianmukaisin väliajoin. Tämä estää toimintahäiriöt tai kontaminaation, joka muuttaisi lääkevalmisteen turvallisuutta, identiteettiä, tehoa, laatua tai puhtautta enemmän kuin virallisissa tai muissa määritellyissä vaatimuksissa on sallittua. [10.]

Lääketuotannossa käytettävät laitteet on aina kvalifioitava. Laitteella täytyy olla olemassa huoltokirja, joka osoittaa suunniteltuja huoltotoimenpiteitä. Kun laite otetaan käyttöön ensimmäistä kertaa, on noudatettava uutta instrumenttiprosessia. Laitteen huollon, ylläpidon ja uudelleen validointi on määritelty ensimmäisessä validoinnissa ja valmistajan käsikirjassa. Laite täytyy olla sopiva käyttötarkoitukseen, eikä sen tule aiheuttaa vaaraa tuotteelle. Epäkunnossa oleva laite täytyy siirtää pois laadunvalvontalaboratorioista ja merkitä vialliseksi. Uuden laitteen hyväksymispäivämäärä määrittää ensimmäisen huollon eräpäivän. [10.]

Laitteen huoltosuunnitelmassa määritellään laitteelle tehtävät huollot, kalibroinnit ja erilaiset testaukset. Laitteen korjaus- ja huoltotoimenpiteet eivät saa aiheuttaa vaaraa tuotteelle. Vain pätevä henkilö voi suorittaa laitteelle tarvittavat toiminnot. Jos laitteen huolto- tai korjaustoimenpiteet vaikuttavat sen toimintaan, on tarpeen suorittaa uudelleentestaus laitteen toimintojen varmistamiseksi. [10.]

Laitteen kalibrointiin kuuluu olennaisesti tarkistaa, että laite pystyy tuottamaan tarkkoja ja luotettavia tuloksia. Tämä saavutetaan yleensä vertaamalla laitteen mittauksia tunnettuun standardiin tai referenssiin, jotta voidaan varmistaa laitteen mittausjärjestelmän tarkkuus ja oikeellisuus. Kalibrointiaikataulut perustuvat tyypillisesti laitteen tarkkuusvaatimuksiin ja valmistajan suosituksiin. [10.]

Laite kalibroidaan toimintaohjeiden mukaan ja tarpeelliset kalibrointivaatimukset määritetään suunnitellun yhteydessä. Kalibroinnin voi suorittaa vain pätevä henkilö. [10.]

4.2 Muutostenhallinta

Muutostenhallinta on tärkeä osa laatu järjestelmässä. Tärkeimmät syyt muutokseen ovat jatkuva parantaminen, innovaatiot, tuotteiden laadun seuranta ja riskienhallinta. Muutoksenhallintaprosessin tehtävä on pitää huolen siitä, että jatkuva parantaminen toteutuu oikea-aikaisesti ja tehokkaasti. Muutoksenhallintaprosessia käytetään varsinkin laitteiden validoidun tilan prosessien muutosten ohjaamiseen. Muutoksien suorittaminen tapahtuu toimintaohjeen SOP mukaan. Muutoksenhallintaprosessi kattaa laitteen koko elinkaareen alkaen laitetarpeesta jatkuen laitteen käyttöön asti. [11.]

Muutoksenhallintaprosessi sisältää useita vaiheita:

- Yrityksen henkilöstö voi tehdä muutospyyntöä valmistus- tai testausprosesseihin käytettyihin laitteisiin, ja niihin kohdistuvat ehdotetut muutokset toimitetaan muutospyyntönä.

- Muutoksien dokumentointi: Kaikki muutokset dokumentoidaan yksityiskohtaisesti mukaan lukien muutoksien syy, mahdollinen vaikutus ja toteutussuunnitelma.
- Muutoksen hyväksyminen: Muutoksen hyväksymisen jälkeen toteutetaan suunnitelma laitteen päivittämiseksi.
- Muutoksen todentaminen: Muutos verifioidaan ja varmistetaan, että muutos on toteutettu oikein ja se on saavuttanut halutun tuloksen.

5 Laitteiden kvalifiointi

Laitteiden kvalifioinnin tarkoituksena on varmistaa, että kaikki prosessissa tai tuotannossa käytettävät laitteet sopivat aiottuun tarkoitukseen ja tuottavat jatkuvasti haluttuja laatu- ja säädösvaatimuksia täyttäviä tuloksia. Asiakirjoja lähetään hyväksyttäväksi ennen kuin toteutus alkaa. Laitteen kvalifioinnin laatiminen ja sen toteutumisen valvonta on yleensä insinööriosaston vastuulla. [12, s. 10; 13.]

Laitteiden kvalifiointi on ennakoiva tapa ehkäistä tuotteiden laatuun tai turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Validoimalla prosessin ja sen kriittiset parametrit yritys voi tunnistaa mahdolliset vaihtelun lähteet ja toteuttaa asianmukaisia valvontatoimia niiden minimoimiseksi. Validointi sisältää erilaisia testejä ja arviointeja, joilla varmistetaan, että laite toimii oikein ja tuottaa johdonmukaisia tuloksia. Sentrifugin käyttöönottoprosessi validointisuunnitelmasta sentrifugin käyttöönottoon esitetään kuvassa 2. [13.]



Kuva 2. Kvalifiointivaiheet ja tukiprosessit. [13.]

5.1 Validointisuunnitelma

Validointisuunnitelma on virallinen asiakirja, joka kuvaa kvalifiointitoimintoja. Sillä varmistetaan, että tuote, prosessi tai järjestelmä täyttää määritellyt vaatimukset ja on tarkoitukseen sopiva. Suunnitelma listaa tarkat vaatimukset, jotka on täytettävä laitteen validointiin. Se lisäksi määrittelee kaikkien validointiprosessiin osallistuvien osapuolten roolit ja vastuut. Validointisuunnitelma määrittelee lisäksi aikataulun, riskienhallinnan, dokumenttienhallinnan, tarkastukset ja testaukset. [13.]

5.2 Käyttjävaatimus (URS)

Käyttjävaatimukset ovat kvalifioinnin ensimmäinen vaihe. Käyttjävaatimus määrittelee, mitkä ovat käyttäjien odotukset laitteelta, jotta se voidaan sovittaa käyttökelpoiseksi. Käyttjävaatimus määrittellään jo laitteen suunnitteluvaiheessa, jotta laite voidaan kehittää vastamaan käyttäjien tarpeita. Käyttjävaatimus täytyy olla hyväksyttynä ennen laitteen hankinnan aloittamista

Käyttjävaatimukset vaihtelevat laitteen ja sen käyttökohteen mukaan. Esimerkiksi laitteella, jolla on suora vaikutus lopputuotteeseen, käyttjävaatimukset ovat erityisen tärkeitä, koska laitteen oikea käyttö on olennainen riskien välttämiseksi. Usein tällaiset laitteiden käyttjävaatimukset sisältävät vaatimuksia käyttäjän koulutuksesta, laitteen turvallisuudesta ja käyttöliittymän selkeydestä. [6, s. 4; 13; 14, s. 16.]

FVT hyödyntää SMART-periaatetta URS-dokumenteissaan:

- S-Specific (Tarkka): Tavoitteen on oltava tarkka ja selkeästi määritelty.
- M-Measurable (Mitattava): Tavoitteen on oltava mitattavissa, jotta sen voidaan arvioida selvästi.
- A-Achievable (saavutettava): Tavoitteen on oltava saavutettavissa.
- R-Relevant (ajankohtainen): Tavoitteen on oltava relevantti eli liittyä organisaation tai henkilön tärkeisiin tavoitteisiin ja strategioihin.
- T-Time-bound (aikarajoitettu): Tavoitteelle tulee asettaa aikarajoite ja sisältää selkeän aikataulun. [13.]

5.3 Suunnittelu tarkastus (DQ)

Suunnittelun tarkastus eli DQ (Design Qualification) on yksi validointiprosessin vaiheista, joka suoritetaan ennen varsinaisia laitteiden asennus- ja käyttöönottoon liittyviä testejä. DQ-vaiheen tarkoituksena on arvioida laitteen suunnittelun ja teknisen dokumentaation laajuus ja tarkkuus. DQ varmistaa, että laite on saavuttanut käyttäjävaatimuksen. DQ:ssa varmistetaan, että laitteiston suunnittelu vastaa laitteen käyttötarpeita ja että se täyttää kaikki sovellettavat standardit ja määräykset. DQ dokumentoidaan kirjallisessa asiakirjassa, joka perustuu käyttäjien vaatimuksiin (URS). Suunnittelussa jokaiseen käyttäjän vaatimukseen viitataan yhteen tai useampaan järjestelmädokumentaation paikkaan, joista käy ilmi, miten vaatimus on toteutettu. [6, s. 4; 12, s. 10–11; 13; 14, s. 16–17; 15, s. 11.]

5.4 Toimittajalla ja asiakkaalla suoritettavat testaukset (FAT ja SAT)

FAT ja SAT ovat testauksia, joilla vahvistetaan, että järjestelmä tai laite täyttää niille halutut toiminnat. FAT-testaus suoritetaan laitetoimittajan tehtaalla ennen kuin se lähetetään lääketehaalle. SAT-testaus suoritetaan laitteen asennuksen jälkeen ennen sen käyttöönottoa ja sillä todennetaan, että laite on asennettu

asianmukaisesti. FAT- ja SAT-testauksessa varmistetaan tarvittavien teknisten piirustusten ja tietojen saatavuus, tarkistetaan tukiasiakirjat, kuten materiaali- ja pintatestitodistukset, hitsaustodistukset, paineastian dokumentaatio, passivointitodistukset, osaluettelot ja kalibrointitodistukset, tarkistetaan järjestelmän kokonaismitat ja sähköliitännät, suoritetaan toiminnallinen testaus, testataan lukot ja hälyttimet, testataan käyttäjien pääsy ja valvonta ja tarkastellaan käyttöliittymän näyttöjä. [6, s. 4; 13; 14, s. 17–18.]

5.5 Jäljitettävyyismatriisi (RTM)

Jäljitettävyyismatriisi eli RTM (Requirement Traceability Matrix) on taulukko, joka sisältää kaikki vaatimukset ja testit, joita käytetään prosessin tai järjestelmän validoinnissa. Se auttaa varmistamaan, että kaikki vaatimukset täyttyvät ja testit on tehty asianmukaisesti. Kun validointi on valmis, jäljitettävyyismatriisi liitetään yhteen raporttiin, joka sisältää kaikki testitulokset ja hyväksyntätiedot. Kuvassa 3 on tietoja, kuten vaatimusten luokittelu (C tai Q), testien kattavuus ja viittaukset dokumentteihin, joissa vaatimukset on varmistettu. [13.]

5.7 Kvalifiointisuunnitelma

5.7.1 Asennustarkastus (IQ)

Asennustarkastus eli IQ (Installation Qualification) suoritetaan tuotantotiloille, välineille, laitteille ja järjestelmille. IQ-vaiheen aikana tarkistetaan laitteen asennus- ja ylläpitovaatimukset, kuten sähkö- ja putkiliitännät, ohjelmistoasetukset, turvatoiminnot ja ympäristövaatimukset. Sähkölaitteiden tarkastuksessa tulee huomioida kaikki komponentit, jännitteiden oikeellisuus ja kytkentöjen sijainti. Laitteiden dokumentointi ja tekniset tiedot tarkistetaan ja tallennetaan validointiraporttiin. IQ:lla varmistetaan, että toimitetut laitteet vastaavat DQ-spesifikaatioita.

IQ-vaihe vahvistaa dokumentoituja todisteita siitä, että laite on vastaanotettu sellaisena, kun se on suunniteltu ja määritelty. Tämä vaihe on keskeinen osa, joka varmistaa lääketehaan laadunvarmistusprosessin, jonka avulla varmistetaan, että tuotanto täyttää korkeat lääketieteelliset ja laatuvaatimukset. IQ-vaihe on siten tärkeä laitteiden validoinnin kannalta ja sen avulla varmistetaan laitteiden toiminnan tarkkuus ja turvallisuus.

IQ-vaiheessa varmistetaan, että kriittiset osat järjestelmästä on asennettu hyväksytyyn suunnitteluun ja teknisten määritysten mukaisesti, ja että ne täyttävät tuote- ja prosessilaatua koskevat vaatimukset. Tarkastuksessa varmistetaan muun muassa, että laitteiden tekniset tiedot ja dokumentaatio ovat saatavilla ja että laitteet on asennettu oikein. Lisäksi tarkistetaan materiaalit, hitsaustiedot, asennuskriteerit ja automaatio- ja/tai tietokonejärjestelmien asennus. Instrumenttien kalibrointi tarkastetaan ja varmistetaan, että se sisältyy kalibrointiohjelmaan, että kalibrointimenettelyt ja -taajuus on määritetty, ja että laitteiden kalibrointi on suoritettu ennen OQ-vaihetta. Asennuksen yhteydessä varmistetaan, että järjestelmä on asianmukaisesti merkitty ja nimikoitu. Lisäksi varmistetaan, että varakappaleiden lista, huolto-ohjeet ja -taajuus, varaosat ja lokikirjat ovat käytettävissä. Järjestelmän käyttöohje ja piirustukset tarkistetaan ja tallennetaan validointiraporttiin. [6, s. 5; 12, s. 10–11; 13; 14, s. 18–19; 15, s. 11; 16, s. 10–11.]

IQ:ssa on tärkeää antaa valmistajan asentaa laitetta ja jos laitteelle sattuu vahinko tai vika, niin täytyy dokumentoida ja molempien osapuolten allekirjoittaa. Lisäksi on hyvä tarkistaa, että laitteen varaosat löytyvät toimitusluettelosta. [12, s. 10–11; 13; 14, s. 18–19; 15, s. 11; 16, s. 10–11.]

5.7.2 Toiminnallinen testaus (OQ)

Toiminnallinen testaus eli OQ (Operational Qualification) suoritetaan IQ-vaiheen jälkeen, mutta laitteiston monimutkaisuuden mukaan se voidaan suorittaa yhdistettynä asennus/käyttötutkintona (IOQ). OQ-vaiheessa laite testataan ja varmistetaan, että se toimii suunnitellulla tavalla ja että se täyttää kaikki tarvittavat vaatimukset ennen kuin sitä käytetään varsinaisesti. OQ-vaiheessa testataan laitteen suorituskyky eri olosuhteissa, kuten eri nopeuksilla, varmistaen että laite toimii halutulla tavalla. OQ-aikana varmistetaan, että toimintaohjeiden luonnos on saatavilla järjestelmälle. Toimintaohjeet sisältävät seuraavat toimenpiteet: järjestelmän toiminta, järjestelmän huolto ja kalibrointi, turvallisuus, konfiguraatiohallinta ja kirjausketjun tarkistus. [6, s. 5; 12, s. 10–11; 13; 14, s. 19–20; 15, s. 11; 16, s. 11–12.]

OQ-vaiheessa ei riitä pelkkä tarkastelu siitä, tapahtuuko jokin toiminto oikea-aikaisesti, vaan on kiinnitettävä huomiota myös siihen, miten se tapahtuu. Esimerkiksi sentrifugissa käynnistyksellä ja sammuttamisella sekä erilaisten asetusten säädöillä on merkitystä sen toimintakyvyn kannalta. Lisäksi tulee tarkistaa, että laitteen nopeus, kiihtyvyys ja jarrutus toimivat halutulla tavalla ja että laitteet on oikein kalibroitu. Tärkeää on myös varmistaa, että laitteen pyörivä osa, eli roottori, on asennettu oikein ja että sen käyttö ei aiheuta epätasapainoa tai muita ongelmia laitteen toiminnassa. [6, s. 5; 12, s. 10–11; 13; 14, s. 19–20; 15, s. 11; 16, s. 11–12.]

5.7.3 Suorituskyvyn testaus (PQ)

Suorituskyvyn testaus eli PQ (Performance Qualification) suoritetaan vasta sen jälkeen, kun IQ- ja OQ-vaiheet on onnistuneesti suoritettu. Kuitenkin tietyissä tapauksissa PQ voidaan suorittaa yhdessä OQ:n tai prosessin validoinnin kanssa. Tämä tulee kuitenkin määritellä validointisuunnitelmassa, jossa selvitetään miten PQ sovitetaan yhteen muiden validointivaiheiden kanssa. [13.]

PQ-testauksessa varmistetaan, että prosessin normaalit toimintarajat ovat oikein ja että järjestelmä toimii oikein. Testauksessa käytetään "pahimman tapauksen" parametrirajoja, jotka on määritetty riskinarvioinnin tai prosessikehityksen aikana. PQ-testauksessa suoritettavien erien määrä riippuu kriittisten tekijöiden määrästä ja laajuudesta sekä kelpuutettavista parametreista, ja se määritellään kelpuutussuunnitelmassa. [6, s. 5; 12, s. 10–11; 13; 14, s. 20–21; 15, s. 12; 16, s. 12–13.]

5.8 Validointiraportti (VSR)

Validointiraportti eli (VSR) tekee yhteenvedon validoinnista ja virallisesti toteaa, että järjestelmä on valmis käytettäväksi GMP-ympäristössä. Kun vaatimusten testaus on valmistunut, tarkistetaan ja täydennetään jäljitettävyyismatriisiin ja se liitetään validointiraporttiin. [13.]

5.9 Uudelleenkalifiointi

Uudelleenkalifiointilla varmistetaan, että laitteet pystyvät ylläpitämään suorituskäytönsä. Uudelleen kalifiointi suoritetaan säännöllisin väliajoin laitteiden ja järjestelmien toiminnan ja suorituskäytön arviointia tai testausta varten. [6, s. 6; 13.]

6 Kvalifiointiohje

6.1 Validointisuunnitelma

Tässä osiossa tarkastellaan Thermo Scientific SL 16R -sentrifugin validointiprosessia QC-laboratoriossa. Validoinnin tarkoituksena on varmistaa sen noudattavan nykyisiä hyvän valmistusmenettelyn (cGMP) määräyksiä laboratoriokäytössä. Sentrifugin käyttö QC-osaston tarkoituksiin on mahdollista vain, mikäli sen validointiharjoitus on suoritettu tyydyttävästi. Sentrifugin kriittisyys on määritetty tässä työssä ja sillä on todettu olevan epäsuora vaikutus (indirect). Kuva 4 esittää kvalifioinnin laajuuden sentrifugi laitteelle. [13.]

Deliverable	Document included
documentation title	
Validation Plan	This document
User Requirements Specification	✓
Requirements Traceability Matrix	✓
Installation Qualification	✓
Operational Qualification	✓
Validation Summary Report	✓

Kuva 4. Kvalifointia koskeva lähestymistapa.

6.2 Käyttäjävaatimus (URS)

Sentrifugille luodaan käyttäjävaatimus, jota verifioidaan kvalifioinnin aikana. Kelpuutuksen aikana on täytettävä tässä URS:ssa määritellyt vaatimukset ja hyväksymiskriteerit, jotka on kuvattu kussakin testimenettelyssä IQ- ja OQ-tes-

tauksen aikana. Sentrifugin kriittisiä laatuominaisuuksia (Critical Quality Attributes, CQA) on pidettävä hyväksyttävissä rajoissa, jotka varmistavat tuotteen tai prosessin haluttu laatu. Yleisesti ottaen, jos laatuominaisuuksia ei hallita asianmukaisesti sallittujen rajojen sisällä, se voi vaikuttaa lopputuotteen laatuun. On tärkeää hallita näitä ominaisuuksia, jotta pystytään ylläpitämään lopputuotteen laatua ja varmistetaan prosessin johdonmukaisuuden. [13.]

6.3 Asennuksen and toiminnallisuuden tarkastus (IQ/OQ)

IQ/OQ tarkastusprotokolla varmistaa, että QC-laboratorion sentrifugi täyttää käyttäjävaatimukset. Dokumentaatio osoittaa, että laitteen asennus ja käyttö ovat asianmukaisia ja noudattavat hyvän valmistustavan vaatimuksia. [13.]

Kuva 5 tarjoaa kattavan yhteenvedon sentrifugin suoritettavista testimenetelyistä.

Test Procedure	Test name
1	Documentation Verification
2	Installation Verification
3	Component Verification
4	Lid Functionality Verification
5	Control Panel Verification
6	Speed Verification
7	Time Verification
8	Temperature Verification

Kuva 5. Yhteenvedo testimenetelystä.

Kaikki testimenettelyt ja testien tulokset kirjataan kuvaan 6.

TEST PROCEDURE NO.X			
URS.Ref. No.	URS.Ref. No. -viittaus on numerokoodi tai tunniste, joka liittyy tiettyyn URS-dokumenttiin, jotta dokumentin tunnistaminen ja seuranta olisi helpompaa.		
Objective	IQ/OQ-testimenettelyn tavoitteena on varmistaa, että laitteisto tai väline on asennettu ja toimii oikein, sekä suorittaa vaaditut toiminnot turvallisesti ja tehokkaasti. Jokaisella testimenettelyllä on omat vaatimukset ja tavoitteet.		
Procedure	Testimenettelyä varten suoritetaan testejä ja mittauksia, jotka varmistavat laitteiston tai välineen suorituskyvyn ja toiminnallisuuden vaatimusten mukaisesti. Jokaisella testimenettelyllä on omat vaatimukset ja tavoitteet		
Acceptance Criteria	Hyväksymisraja		
Document verification	Document Code	Document Name	Version no.
Notes / Comments			
Test Pass / Fail	Performed by:	Date:	

Kuva 6. Testimenettely sentrifugin tarkistusta varten.

6.3.1 Dokumentoinnin tarkistus

Dokumentoinnin tarkistuksessa IQ/OQ-vaiheessa tarkistetaan sentrifugin mukana toimitetut dokumentit, kuten käyttöohje (User Manual), joka kertoo yksityiskohtaisesti, miten järjestelmää tai tuotetta käytetään, käyttöohjeen toimintaohje (Operational SOP), joka puolestaan kertoo yksityiskohtaisesti, miten järjestelmää tai tuotetta käytetään turvallisesti ja tehokkaasti, sekä ennaltaehkäisevän ylläpidon toimintaohje (Preventive Maintenance SOP), joka selittää yksityiskohtaisesti, miten järjestelmää tai tuotetta ylläpidetään, jotta voidaan välttää ongelmia. [13.]

6.3.2 Asennuksen tarkistus

Asennuksen tarkistus on prosessi, jolla varmistetaan, että sentrifugi on sijoitettu vaakasuoraan ja tukevalle alustalle ja täyttää käyttäjänvaatimusmäärittelyssä toimintavaatimukset. Sentrifugin toimenpiteeseen kuuluu tarkistaa vesivaa'alla, että sentrifugi on vaakasuunnassa. Tarvittaessa säädetään, jos näin ei ole. Tämä tehdään, koska sentrifugi pyörii suurissa nopeuksissa ja tuottaa paljon voimaa, ja jos sitä ei ole kohdistettu oikein, se voi tärinä, heilua tai kaatua ja vahingoittaa laitteen käyttäjää. [13; 17, s. 24.]

6.3.3 Komponenttien tarkistus

Komponenttien tarkistus-URS:n vaatimukseen kuuluu varmistaa, että komponentit ovat tulleet mukaan toimitukseen ja ne ovat saatavilla ja asennettu oikein. Tarkistus toimenpiteeseen kuuluu tarkistaa silmämääräisesti, että komponentit on asennettu oikein, selvästi merkitty ja testin aikana havaitut ongelmat tai poikkeamat kirjataan testitapahtumaraporttiin ja liitetään testimenettelyyn. [13.]

6.3.4 Kannen toiminnallisuuden tarkistus

Kannen toiminnallisuuden tarkistus on suunniteltu testaamaan, toimiiko sentrifugin kansi. Ensinnäkin on tärkeää varmistaa, että laite on kytketty päälle ja laitteen ohjelmisto suorittaa oman tarkistuksena, jotta voidaan varmistua laitteen toimintakyvystä ennen testin suorittamista. Toiseksi on tärkeää varmistaa, että laitteen päällä ei ole mitään ylimääräistä, joka voi vaikuttaa testitulokseen ja että kansi avautuu ja sulkeutuu tarvittavalla tavalla. Lopuksi on tärkeää varmistaa, että kansi lukkiutuu kunnolla, jotta se ei aukea vahingossa kesken sentrifugoinnin aikana. Tästä syystä sentrifugilla on turvallisuusominaisuus (lid interlock), joka estää kannen avaamisen pyörimisen aikana. [13.]

6.3.5 Ohjauspaneelin tarkistus

Ohjauspaneelin tarkistuksessa-URS:n mukaan testataan nopeussäätötoimintaa, aika, lämpötila, kiihdytys ja jarrutusajat ja pyyhintätyypin valinta. Testi suoritetaan niin, että niitä kokeillaan ohjauspaneelissa ja siinä käydään säätämässä eri parametreja ja varmistetaan, toimivat ohjauspaneelin parametrit hyväksytysti. Testissä määritellään myös hyväksyttävät kriteerit, jotka tulee täyttää, jotta sentrifugi voidaan hyväksyä käyttöön. [13.]

Testi sisältää lopussa Control panel verification -dokumentin, joka varmistaa, että sentrifugikoneen ohjauspaneeli toimii oikein. Sivua kattaa lukuisia ohjauspaneelin ominaisuuksia ja tarkistaa, voidaanko niitä muuttaa asianmukaisissa vaiheissa. [13.]

6.3.6 Nopeuden tarkistus

Nopeuden tarkistuksessa URS:n mukaan käytetään kalibroituja takometria tai muuta nopeusmittauslaitetta varmistamaan sentrifugin nopeuden. Tarkistuksen aikana käytetään sentrifugin sykliparametreja, millä testataan useita eri nopeusarvoja varmistamaan sentrifugin tarkkuuden eri nopeusalueilla. Jokaisen

syklin aikana mitataan todellinen nopeus aiemmin mainitulla kalibroidulla mitauslaitteilla. Tarkkojen nopeusmittauslaitteiden ja sykliparametrien käyttö yhdessä säännöllisen kalibroinnin ja ylläpidon kanssa on tehokas tapa varmistaa sentrifugin nopeuden tarkkuus. [13.]

6.3.7 Ajan tarkistus

Ajan tarkistuksen yhteydessä URS:n mukaan käytetään sekuntikelloa, minkä avulla tarkistetaan sentrifugin ajastimen tarkkuus kolmella eri aika-arvolla. Mitatun jakson kokonaisajan tulee olla ± 5 asetetusta ajasta. [13.]

6.3.8 Lämpötilan tarkistus

Lämpötilan tarkistuksessa käytetään kalibroitua lämpötilasensoria lämpötilan tarkistamiseksi sentrifugin sisällä. Lämpötilan tarkistamisen toimenpide on määriteltä URS:ssa, ja laitteen suorituskyky testataan kahdella eri lämpötila-arvolla, joiden avulla varmistetaan laitteen toimivuus ja suorituskyky tietyissä käyttöolosuhteissa. Lisäksi sentrifugi jäähdytetään ennen syklin aloittamista.

Nopeus-, aika- ja lämpötilaverifiointit sisältävät parameter settings -liitteen, josta sykliparametrit asetetaan testejä varten. Mittaustulokset, parametrien asetukset ja hyväksymisperusteet dokumentoidaan mittausraporttiin. Tämän jälkeen tarkistetaan mitattujen arvojen hyväksyttävyyden ja merkitään vastaus taulukkoon joko kyllä (YES) tai ei (NO). Lisäksi taulukossa on tila, johon kirjataan tarkistuksen hyväksynyt henkilö ja päivämäärä. Testauksen aikana tapahtuvat poikkeamat ja ongelmat tallennetaan erilliselle raportille (test incident report). [13.]

6.4 Validointiraportti

Sentrifuginvalidoinnin onnistumisen takaamiseksi on tärkeää varmistaa validoinnin tavoitteiden saavuttaminen. Sentrifugin kvalifointiin kuuluu Validation Plan,

User Requirement Specifications, IQ/OQ, VSR ja RTM. Sentrifugi ei sisällä erityisiä suunnittelutoimintoja FAT-varten, joten suunnitteluntarkastus ei ole tarpeen. Validointisuunnitelman mukaan suorituskyvyn testausta ei myöskään vaadita. Thermo Scientific -sentrifugin SL 16R suorituskyvyn testaus- ja huoltotehtävät suoritetaan toimintaohjeissa (SOP) määriteltyjen menettelyjen mukaisesti. Validointiprojektin aikana ei tullut esille yhtään testitapausraportteja tai poikkeamia. Suorituskyvyn seuranta- ja ylläpitotehtävät suoritetaan. Muutoshallinnan nostaminen SOP:n mukaisesti tulee ottaa huomioon ja arvioida voimassaolon jatkamisen tarve, jos laitteisiin tai toimintavaatimuksiin tehdään muutoksia.

Testauksen jälkeen RTM tulee tarkistaa ja täyttää. Validointiraportissa todetaan lopuksi, että laite täyttää cGMP-kriteerit ja on asianmukaisesti varmennettu tyyppillisille tuotanto- ja laadunvalvontatoiminnoille näissä olosuhteissa. [13.]

7 Yhteenveto

Opinnäytetyön tarkoituksena oli perehtyä sentrifugin käyttöönottoprosessiin FVT:lla, ja tämä prosessi on sovellettavissa myös muihin laitteisiin. Sentrifugin tuli läpikäydä validointi FVT:n ohjeistuksen mukaisesti ja laitteelle tuli laatia toimintaohje. Työssä painotetaan erityisesti GMP-mukaisten vaatimusten noudattamisen tärkeyttä.

Sentrifugin validointiin liittyy neljä dokumenttia: User Requirement Specifications (URS), Validation Plan (VP), Installation and Operational Qualification (IQ/OQ), and Validation Summary Report (VSR). URS-dokumentti sisältää sentrifugin tekniset vaatimukset ja testausmenetelmät. IQ/OQ-dokumentissa testataan sentrifugin asennus, toiminta ja yleinen toimivuus. VSR-dokumentti sisältää kaikkien testien tulokset ja toimii lopullisena hyväksyntänä validoinnille. Siinä on myös Requirement Traceability Matrix (RTM) -tiedosto.

Työn suorittamisesta hyötyivät molemmat osapuolet, sillä insinööriyössä käsiteltiin yksityiskohtaisesti sentrifugin käyttöönottoa ja validointia FVT:lla. Työ sisältää ohjeen siitä, miten laitteen kvalifointi suoritetaan ja malleja siitä, miten kukin testi tapahtuu. Tarvittavat tiedot sentrifugin käyttöönottoon on koottu työssä, ja se voi toimia hyödyllisenä lähteenä tiedonhaussa liittyen sentrifugien validointiin ja käyttöön, mikä voi edistää lääkeyrityksen laadunvalvontaa ja tuotavuutta.

Lähteet

- 1 FinVector. 2023. Verkkoaineisto. <<https://www.finvector.com/careers>>. Luettu 17.1.2023
- 2 Thermo Fisher Scientific. 2021. Verkkoaineisto. <<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/75004000>>. Luettu 17.1.2023
- 3 The Basics of Centrifuge Operation and Maintenance. 2019. Verkkoaineisto. <<https://www.labmanager.com/product-focus/the-basics-of-centrifuge-operation-and-maintenance-1433>>. Luettu 17.1.2023
- 4 EudraLex Volume 4: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Introduction. Verkkoaineisto. Euroopan komissio. <vol4_annex21_en.pdf (europa.eu)>. Luettu 9.2.2023
- 5 Good Manufacturing Practice Guidelines - Chapter 4: Documentation. Verkkoaineisto. Euroopan komissio. <https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/chapter4_01-2011_en_0.pdf>. Luettu 18.2.2023
- 6 Good Manufacturing Practice Guidelines - Annex 15: Qualification and Validation. Verkkoaineisto. Euroopan komissio. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf>. Luettu 18.2.2023
- 7 Criticality assessment for Equipment, Utilities and Facilities. 2023. Yrityksen sisäinen dokumentti. FinVector Oy.
- 8 Centrifuge safety. Verkkoaineisto. <<https://ehs.stanford.edu/reference/centrifuge-safety>>. Luettu 28.1.2023
- 9 Quality Risk Assessment and Control. 2023. Yrityksen sisäinen dokumentti. FinVector Oy.
- 10 Managing maintenance, calibration, and revalidation of equipment. 2023. Yrityksen sisäinen dokumentti. FinVector Oy.
- 11 Change Control Process for GMP Operations. 2023. Yrityksen sisäinen dokumentti. FinVector Oy.
- 12 FDA Process Validation. 2011. General Principles and Practices. Verkkoaineisto. <<https://www.fda.gov/media/71021/download>>. Luettu 8.2.2023

- 13 Qualification of Facilities, Utilities and Equipment. 2023. Yrityksen sisäinen dokumentti. FinVector Oy.
- 14 Orava, Teemu. 2016. Laitteiden ja laiteryhmiin kvalifointiprosessi lääketeollisuudessa. Opinnäytetyö. Hämeen Ammattikorkeakoulu. Theseus-tietokanta.
- 15 Snicker, Ida. 2014. Paineenkestolaitteen suunnittelu, hankinta ja käyttöönotto. Insinööriö. Metropolia Ammattikorkeakoulu. Theseus-tietokanta.
- 16 Tuomi, Maria. 2012. Laitteiden ja menetelmien käyttöönotto ja laadunvarmistus laboratoriossa. Opinnäytetyö. Turku ammattikorkeakoulu. Theseus-tietokanta.
- 17 Laboratory Safety Guidance. 2011. Verkkoaineisto. OSHA. <<https://www.osha.gov/sites/default/files/publications/OSHA3404laboratory-safety-guidance.pdf>>. Luettu 28.3.2023