

Opinnäytetyö (AMK)

Bio- ja kemiantekniikka

2024

Sara Tuominen

# Laadunvalvonta-analyyseissä käytettävän väriliuoksen säilyvyysajan todentaminen



Opinnäytetyö (AMK) | Tiivistelmä

Turun ammattikorkeakoulu

Bio- ja kemiantekniikka

2024 | 35 sivua

Sara Tuominen

## Laadunvalvonta-analyyseissä käytettävän väriliuoksen säilyvyysajan todentaminen

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli toimeksiantajan laadunvalvonta-laboratoriossa käytettävän väriliuostestin menetelmän validointi Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution -väriliuoksella sekä suorittaa liuoksen säilyvyystutkimus validoinnin yhteydessä. Tarkoituksena oli tutkia ja todentaa väriliuoksen soveltuvuus analyysikäyttöön valmistajan ilmoittaman uudelleenarviointiajan jälkeen.

Työn suoritus koostui validoinnin suunnittelusta, operaattorien koulutuksesta ja validointimittausten toteutuksesta. Lisäksi suoritettiin säilyvyystutkimuksen suunnittelu ja mittaukset. Validointi ja säilyvyystutkimus tehtiin ASTM F1929 -standardin mukaisella väriliuostestillä. Testillä on tarkoitus testata lääkinnällisen laitteen pakkauspussin saumojen eheyttä. Pakkauksen tarkoitus on suojata tuotetta mikrobikontaminaatioilta.

Opinnäytetyön tavoite saavutettiin ja validointi toteutettiin onnistuneesti. Säilyvyystutkimuksissa todettiin uuden liuoksen soveltuvan analyysikäyttöön 16 kuukautta valmistuksen jälkeen. Opinnäytetyö antaa pohjan jatkotutkimukselle liuoksen säilyvyydestä ja tutkimusta on tarkoitus jatkaa 24 kuukautta vanhalla liuoksella. Validoinnista ja säilyvyystutkimuksesta tehtiin raportit toimeksiantajan sisäistä dokumentointia varten.

Asiasanat:

laadunvalvonta, menetelmän validointi, väriliuostesti

Bachelor's Thesis | Abstract

Turku University of Applied Sciences

Biotechnology and Chemical Engineering

2024 | 35 pages

Sara Tuominen

## Verification of stability of color solution used in quality control analyses

The aim of this thesis was to validate the dye penetration test method used in the client's quality control laboratory with Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution and to conduct a stability study of the solution during validation. The purpose was to investigate and confirm the suitability of the color solution for analytical use after the manufacturer's stated re-evaluation period.

The execution of the project consisted of planning the validation, training operators, and performing validation measurements. Additionally, the design and measurements of the stability study were conducted. The validation and stability study were carried out using the dye penetration test based on the standard ASTM F1929, intended to assess the integrity of the seams of medical device packaging pouches. The purpose of the packaging is to protect the product from microbial contamination.

The objective of the thesis was achieved, and the validation was successfully completed. The stability study confirmed that the new solution is suitable for analytical use 16 months after manufacturing. The thesis provides a basis for further research on the stability of the solution, while the intention is to continue the study using a solution that is 24 months old. Reports on the validation and the stability study were prepared for internal documentation purposes for the client.

Keywords:

quality control, method validation, dye penetration test

# Sisältö

<b>Käytetyt lyhenteet tai sanasto</b>	<b>6</b>
<b>1 Johdanto</b>	<b>7</b>
<b>2 Väriliuostesti analyysimenetelmänä</b>	<b>8</b>
2.1 Väriliuos	9
2.2 Pakkaus	10
2.3 Menetelmän kuvaus	11
<b>3 Työn suoritus</b>	<b>12</b>
3.1 Validointi	12
3.2 Validointimittausten suoritus	15
3.3 Säilyvyystutkimus	16
<b>4 Tulokset</b>	<b>19</b>
<b>5 Loppupäätelmät</b>	<b>20</b>
<b>Lähteet</b>	<b>21</b>
<b>Liitteet</b>	
Liite 1. Validointiraportti	
Liite 2. Säilyvyystutkimuksen työraportti	

## Kuvat

Kuva 1. Minitab-ohjelman laskema näytemäärä validointiin.	13
Kuva 2. Minitab-ohjelman antama näytemäärä säilyvyystutkimukseen.	17

## **Kuviot**

Kuvio 1. Näytemäärän OC-käyrä eli hyväksynnän todennäköisyys virheellisten näytteiden osuuden funktiona. 14

## **Taulukot**

Taulukko 1. Validointimittauksien näytejako. 14

Taulukko 2. Säilytysolosuhteet ja aikapisteet. 17

Taulukko 3. Säilyvyysmittauksien vaatimukset. 18

## Käytetyt lyhenteet tai sanasto

AQL	Acceptance quality limit tarkoittaa huonoimman hyväksyttävän keskiarvon tasoa, kun useita eri tuotantoeriä tarkastetaan hyväksymisnäytteellä. Tätä ilmaistaan prosentteina, jotka kertovat, kuinka monta poikkeavaa tuotetta tai poikkeavuutta sataa tuotetta kohtaan voidaan sietää.
Ac	Acceptance
ECHA	European Chemicals Agency eli Euroopan kemikaalivirasto
Re	Rejection
RQL	Rejection quality limit on erässä olevien poikkeavien yksikköjen prosenttiosuus, jolla on 10 %:n hyväksymistodennäköisyys. RQL:ää sovelletaan, jos tuotantoerien sarja ei ole tarpeeksi pitkä sallimaan AQL:ää käytettäväksi.

# 1 Johdanto

Tämä opinnäytetyö on tehty toimeksiantona lääkinnällisiä laitteita valmistavalle yritykselle. Toimeksiantajan Turun tuotantolaitoksen laadunvalvontalaboratorio koostuu kemiallisesta, fysikaalisesta ja mikrobiologisesta laboratoriosta. Laadunvalvontalaboratorioissa valvotaan tehtaalla valmistettavien valmiiden tuotteiden sekä alihankkijoilta saapuvien komponenttien laatua erilaisten analyysien avulla. Fysikaalisessa laboratoriossa testataan ja arvioidaan lääkinnällisten laitteiden ja pakkauksien mekaanisia ja visuaalisia ominaisuuksia.

Lääkinnällisen laitteen primääripakkauksen laadunvalvonnassa käytetään väriliuostestiä pakkauksen saumojen eheyden tutkimiseen. Menetelmässä on aiemmin käytetty itse valmistettavaa liuosta. Tässä työssä tarkoituksena on käyttöönoton validoinnin yhteydessä todeta kaupallisen Colorcon-väriliuoksen soveltuvuus väriliuosanalyysiin valmistajan ilmoittaman säilyvyysajan jälkeen. Näin mahdollisimman vähän liuosta päätyisi jätteeksi. Validointimenetelmä perustuu toimeksiantajan sisäisiin ohjeisiin, jotka on tehty ASTM F1929 -standardin mukaan. Työssä esitellään väriliuostesti menetelmänä sekä validointimenetelmä toimeksiantajan ohjeen mukaan, sekä suoritetaan säilyvyystutkimus osana validointia.

## 2 Väriliuostesti analyysimenetelmänä

Väriliuostestiä käytetään toimeksiantajan laadunvalvontalaboratoriossa erilaisten lääkinnällisten laitteiden primääripakkauksien saumojen eheyden tutkimiseen. Lääkinnällisellä laitteella tarkoitetaan instrumenttia, laitteistoa, implanttia tai muuta sellaista välinettä, jonka valmistaja on tarkoittanut käytettäväksi ihmisillä erilaisiin lääketieteellisiin tarkoituksiin. Näitä tarkoituksia ovat esimerkiksi sairauden tai vamman diagnosointi, tietojen saaminen ihmiskehon ulkopuolella tehtävien tutkimusten avulla ihmiskehosta otetusta näytteestä ja erilaisten lääkeaineiden annostelu lääkinnällisen laitteen avulla ja jonka vaikutusta ihmiskehoon ei muuten saavuteta farmakologisin, immunologisin tai metabolisin keinoin. (Fimea 2024.) Primääripakkauksella tarkoitetaan pakkausta, johon siihen pakattu tuote on suoraan kosketuksessa. Sen tarkoitus on suojata tuotetta ja esimerkiksi helpottaa sen käsittelyä. Primääripakkaus voidaan pakata eri materiaalista valmistettuun sekundääripakkaukseen. (Lehtinen & Koivula 2021.) Tämän työn tapauksessa primääripakkauksen tarkoitus on säilyttää siihen pakattu lääkinnällinen laite steriilinä ja turvallisena loppukäyttäjälle. Primääripakkaukseen pakattu tuote pakataan pahvista valmistettuun sekundääripakkaukseen.

Tässä työssä käytetään toimeksiantajan sisäisen ohjeen mukaista menetelmää, joka perustuu ASTM F1929 Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration -standardiin. Testimetodi on tarkoitettu lämpösaumatuille pakkauksille, joissa sauma on muodostettu läpinäkyvän kalvon ja pinnoitetun huokoisen materiaalin välille. Testissä injisoidaan väriliuosta pakkauksen sisään saumojen alueelle ja määrätyn kontaktiajan jälkeen testiliuoksen penetroituminen mahdollisiin saumoissa sijaitseviin vuotoihin tai kanaviin tarkastetaan visuaalisesti. (ASTM F1929.)

Väriliuostesti on näytteen tuhoava menetelmä, jonka toistettavuutta ja oikeellisuutta ei voida tarkasti määrittää. Toimeksiantajan SFS-EN ISO 11607-2 -standardiin perustuvan työohjeen mukaan tuhoavan menetelmän toistettavuustuloksiin vaikuttaa näytopopulaation sisäinen vaihtelu, jota ei



tunneta tarkasti. Tämän vuoksi tuhoavan testin vaatimukset ovat löyhemmät kuin sellaisen testimenetelmän, jossa näyte ei hajoa testauksen jälkeen, jolloin se on toistettavissa samalla näytteellä. Väriliuostestin jälkeen näytepakkausliuennut väriliuos estää näytteiden uudelleentestaamisen.

Fysikaalisen laboratorion testit ovat validointia koskevan sisäisen ohjeen mukaan jaettu numeerisiin testeihin ja attribuuttitesteihin. Väriliuostesti on attribuuttitesti, joka antaa tulokseksi hyväksytty tai hylätty (pass/fail). Attribuuttitestien oikeellisuus osoitetaan mittalaitteen kalibroinnilla ja arvostelukyvyn testauksella. Yksi suurimmista vaikuttavista tekijöistä attribuuttitestissä on operaattori, joka suorittaa testin. Tämän takia attribuuttimenetelmän validointiin sisällytetään vähintään 3 operaattoria. Operaattorit koulutetaan validointitesteihin erikseen. (SFS-EN ISO 11607-2.)

## 2.1 Väriliuos

Väriliuoksella tarkoitetaan vesipohjaista liuosta, joka sisältää väriainetta ja pinta-aktiivista ainetta, jonka tarkoitus on osoittaa pakkauksessa oleva vika ennen kapillaarivaikutuksen alkamista, jonka vuoksi se muuten voisi jäädä havaitsematta. Lääkinnällisten laitteiden pakkausmateriaaleissa oleva virhe, kanava, voi aiheuttaa haitallisten mikro-organismien tunkeutumisen pakkaukseen sisälle, jolloin pakkaukseen pakattu tuote ei ole enää steriili. Pinta-aktiivinen aine vähentää veden pintajännitettä, jolloin se auttaa väriaineen penetroitumista hyvin pieniinkin kanaviin ja näin havaitsemaan viat visuaalisesti. (ASTM F1929.)

Työssä on tarkoitus validoida väriliuosmenetelmä Colorconin No-Tox Medical Device Dye Solution X-1179 -kauppanimisellä liuoksella. Väriliuoksen yhtenä tärkeänä ainesosana on o-toluidiini eli toluidiinisininen. Se on yleinen väriaineiden valmistuksessa käytetty kemikaali. Valmistajan mukaan tuotteen käyttöönsoveltuvuuden uudelleenarviointijakso on 60 päivää valmistuspäivästä. Käyttö tämän ajan jälkeen on mahdollista, mikäli asianmukaisesti suoritettu uudelleenarviointi osoittaa soveltuvuuden. Valmistaja ei voi taata tuotteen

soveltuvuutta käyttöön uudelleenarviointijakson päättymisen jälkeen. (Colorcon Inc. 2022.)

Colorcon Inc. on lääkinnällisten laitteiden testauksessa käytettävien väriliuosten valmistukseen erikoistunut yritys. Sen No-Tox -brändin musteväriliuokset ovat myrkyttömiä ja niitä käytetään mm. tyvek-pakkausten merkintöjen tulostuksessa, tuotetunnisteisiin, merkintöihin ruiskuissa, pipeteissä tai katetreissa sekä monissa muissa sovelluksissa, jotka ovat suorassa tai epäsuorassa kosketuksessa lääkinnällisen laitteen kanssa. Colorconin X-1179 on väriainepohjainen liuos, joka on suunniteltu erityisesti lääkinnällisten laitteiden pakkausten saumojen eheyden testaamiseen ja varmistamiseen. Tämä prosessi on määritelty ASTM F1929 -standardissa. (Colorcon Inc. 2022.)

Väriliuostestissä käytettävä liuos on aiemmin valmistettu laboratoriossa itse. Liuoksessa käytettävä pinta-aktiivinen ainesosa Triton X-100 on Euroopan kemikaaliviraston ECHA:n toimesta asetettu REACH-asetuksen kiellettyjen kemikaalien listalle (TSG 2020). Toimeksiantaja on päättänyt luopua itse valmistettavan testiliuoksen käytöstä ja ottaa käyttöön valmis kaupallinen liuos, joka on ASTM F1929 -standardin mukainen.

## 2.2 Pakkaus

Menetelmä validoidaan lämpösaumatuille lääkinnällisten laitteiden pakkauspusselle. Lämpösaumauksessa kaksi termoplastista polymeerimateriaalia liitetään toisiinsa kuumentamalla materiaaleja ja painamalla ne yhteen, jolloin materiaalien välille saadaan syntymään vahva sidos. (Hishinuma & Miyagawa 2009.) Tässä työssä käytettävissä pakkauksissa sauma on muodostettu huokoisen tyvek-materiaalin ja läpinäkyvän muovikalvon välille. Menetelmän tarkoitus on saumojen eheyden testaaminen niissä olevien mahdollisten kanavien ja vuotojen havainnoimiseksi.

Tyvek on verkkomaista pehmeää muovikalvoa, joka on vedenpitävä, mutta hengittävä. Se on valmistettu korkeatiheyksisestä polyetyleenikuidusta ja se yhdistää paperin, muovikalvon ja kankaan fyysiset ominaisuudet. Se täyttää

Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n vaatimukset pakkausmateriaalina ja on yleisesti käytetty materiaali lääkkeiden ja elintarvikkeiden pakkauksissa sen fyysisten ominaisuuksien vuoksi, joita ovat mm. erittäin hyvä kemikaalien, epämuodostumisen ja venymisen kestävyys, joustavuus, keveys, kosteudenkestävyys ja suojaus mikrobeilta. (DuPont 2002.)

### 2.3 Menetelmän kuvaus

Väriliuostestissä pakkaukseen injisoidaan väriliuosta niin, että pakkauksen pisimmällä sivulla väriliuospatseen korkeus on 5 millimetriä. Tässä työssä käytettävän pakkauksen tapauksessa tämä tarkoittaa n. 2-3 mm liuosta. Pakkausta pidetään pystyasennossa ja liuoksen annetaan olla jokaisen sauman päällä n. 5 sekuntia. Menetelmässä tarkkaillaan vuotoja sauman läpi. Pakkausta pyörittämällä tutkitaan pakkauksen jokainen sauma. Menetelmä toteutetaan toimeksiantajan ohjeen mukaan, joka perustuu ASTM F1929 -standardiin.

### 3 Työn suoritus

Tässä opinnäytetyössä työn suoritukseen sisältyy väriliuostestin validoinnin kuvaus toimeksiantajan käyttämänä menetelmänä ja validointimittausten ja säilyvyystutkimuksen käytännön suoritus.

#### 3.1 Validointi

Toimeksiantajan tuotantolaitoksella noudatetaan lääkinnällisten laitteiden valmistusta ohjaavaa ISO 13485 -standardia. Pakkausten laadunvalvonnan osalta edellä mainitussa standardissa viitataan ISO 11607 -standardiin, jonka mukaan kaikki menetelmät, joilla on tarkoitus varmistaa pakkauksen kriittisiä laatuattributteja, on validoitava. Validoinnin tavoite oli todeta Colorcon-liuoksen soveltuvuus väriliuostestiin tyvek- ja muovikalvosta valmistetun lääkinnällisen laitteen primääripakkauksen saumojen eheyden tutkimiseen. Validointi toteutettiin toimeksiantajan ohjeen mukaan. Menetelmän arvostelukyvyn tutkimiseksi validoinnissa tutkittiin eheitä ja viallisia näytteitä, jotka menetelmän tulee erottaa.

Vialliset näytteet valmistettiin saumaamalla pusseihin sauma, jonka väliin asetettiin halkaisijaltaan 50 µm volframilanka. Saumauksessa käytettiin SGPE20-laboratoriosaumajaa 280°C lämpötilalla, 300 bar saumauspaineella ja 2,5 s saumausajalla. Lanka poistettiin juuri ennen mittauksia siten, että operaattori ei nähnyt, mistä näytteistä lanka poistettiin. Langan kohdalle saumaan jäi kanava. Kanava voi joissain tapauksissa kuroutua umpeen tai olla puuttellisesti muodostunut. Tästä syystä kanavan olemassaoloa tarkkailtiin mittausten aikana. Mikäli operaattori olisi tehnyt virheellisen tulkinnan eli tulkinnut näytteen hyväksyttäväksi vaikka näyte on viallinen, koordinaattorin tehtävänä olisi tarkastaa näyte ja varmistaa kanavan olemassaolo.

Menetelmä mittaa parenteraalisen eli suoliston ulkopuolisen eli muuta tietä kuin ruuansulatuskanavan kautta annosteltavan tuotteen kriittistä laatuattribuuttia, joten toimeksiantajan sisäisen ohjeen mukaan mittaukselle soveltuva AQL-luku

on 0,065 %. AQL-luvulla tarkoitetaan huonointa hyväksyttävää keskiarvoa usean tuotantoerän näytteistä. Prosenttiluku kertoo, kuinka monta poikkeavaa tuotetta tai poikkeavuutta sataa tuotetta kohtaan voidaan sietää. Mittaukselle haluttiin 99 % luotettavuus (reliability) ja 95 % luottamus (confidence), mikä tarkoittaa, että menetelmän antama tulos on oikea 99 % tapauksissa 95 % todennäköisyydellä.

## Acceptance Sampling by Attributes

Measurement type: Go/no go  
 Lot quality in percent defective  
 Use binomial distribution to calculate probability of acceptance

### Method

Acceptable Quality Level (AQL)	0,065
Producer's Risk ( $\alpha$ )	0,177
Rejectable Quality Level (RQL or LTPD)	1
Consumer's Risk ( $\beta$ )	0,05

### Generated Plan(s)

Sample Size	299
Acceptance Number	0

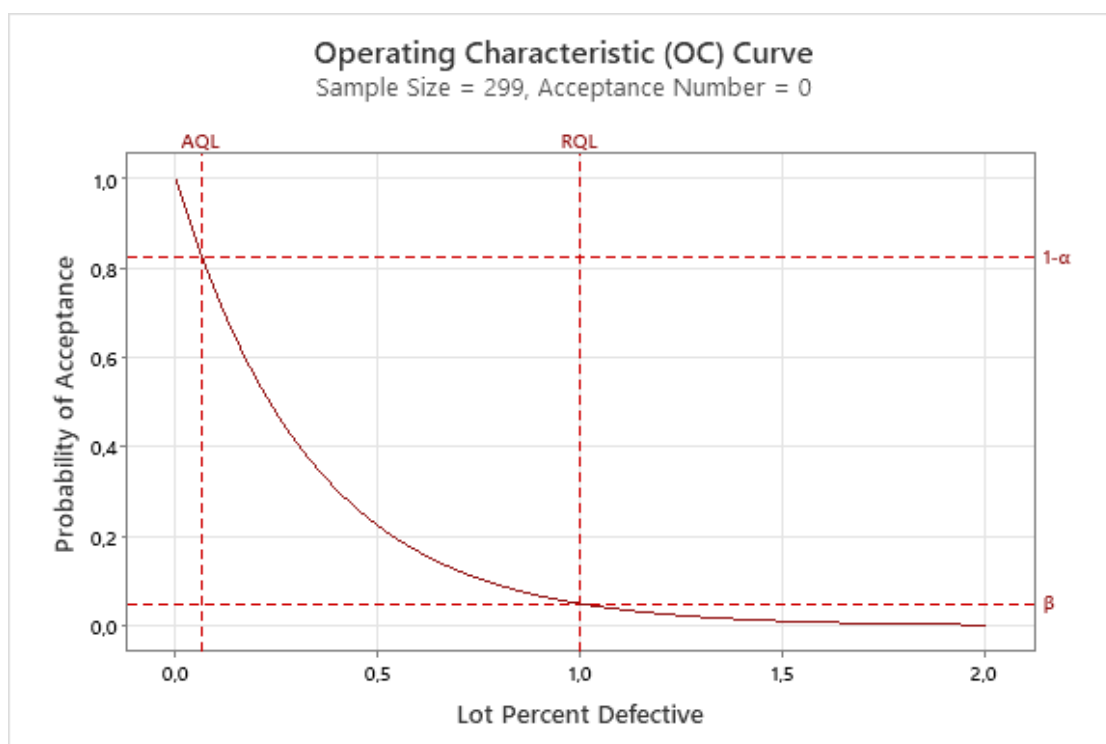
*Accept lot if defective items in 299 sampled  $\leq$  0; Otherwise reject.*

Percent Defective	Probability Accepting	Probability Rejecting
0,065	0,823	0,177
1,000	0,050	0,950

Kuva 1. Minitab-ohjelman laskema näytemäärä validointiin.

Näytemäärän laskemiseksi käytettiin koesuunnitteluohjelma Minitabia. Näytemäärä tuhoavalle attribuuttitestille laskettiin Minitab-ohjelman Acceptance sampling by attributes -toiminnolla. Luotettavuus- ja luottamustason saavuttamiseksi parametreiksi asetettiin AQL = 0,065 % ja RQL = 1,0 % ja kuluttajariski  $\beta = 0,05$ . RQL-luku on raja, jonka sisällä erässä olevilla poikkeamilla on 10 % hyväksymistodennäköisyys. Laskenta antoi

näytemääräksi 299 ja hyväksymisluvuksi Ac 0 sekä hylkäämisluvuksi Re 1. Tuottajariskiksi muodostui  $\alpha = 0,177$ . Minitab-ohjelman antamat laskelmat on kuvattu kuvassa 1 ja hyväksynnän todennäköisyys virheellisten näytteiden osuuden funktiona eli operating characteristic (OC) -käyrä on kuvattu kuviossa 1.



Kuvio 1. Näytemäärän OC-käyrä eli hyväksynnän todennäköisyys virheellisten näytteiden osuuden funktiona.

Näytemäärä pyöristettiin ylöspäin kolmella jaolliseen tasalukuun käytännön syistä validointimittauksen suorittamista varten, jolloin näytemääräksi saatiin 300. Näytemäärien jako on selitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Validointimittauksien näytejako.

Operaattori	A		B		C	
Näytesarja	1	2	1	2	1	2
Eheitä pakkauksia	25	25	25	25	25	25
Viallisia pakkauksia	25	25	25	25	25	25

Pakkauksia yhteensä	50	50	50	50	50	50
---------------------	----	----	----	----	----	----

Attribuuttitestille ei voida toimeksiantajan fysikaalisten menetelmien validointiohjeen mukaan suoraan määrittää menetelmän toistettavuutta tai uusittavuutta. Tärkein attribuuttimenetelmän ominaisuus on se, että menetelmä erottaa toisistaan vialliset ja eheät näytteet eli että menetelmä on arvostelukykyinen. (SFS-EN ISO 11607-2.)

Arvostelukyvyn tutkimiseksi osaan tuotteista tehtiin virheitä. Hyväksyttävät ja vialliset tuotteet annettiin operaattorille satunnaisessa järjestyksessä, ja operaattorin tuli tunnistaa näytteet oikein. Näytteiden järjestys luotiin satunnaislukugeneraattorin avulla MS Excel -ohjelmalla.

Menetelmän toistettavuus tutkittiin siten, että operaattorit tutkivat kukin kaksi näytesarjaa, jotka sisälsivät kukin samankaltaiset näytteet eri järjestyksessä. Tuloksista määriteltiin menetelmän toistettavuus, oikeellisuus ja uusittavuus Minitab-ohjelman Attribute agreement analysis -toiminnon avulla. Tulosten analysointi on kuvattu validointiraportissa liitteessä 1.

### 3.2 Validointimittausten suoritus

Opinnäytetyöntekijä toimi tässä työssä validoinnin koordinaattorina. Validoinnista laadittiin ensin suunnitelma. Ennen validointimittausten suorittamista koulutettiin mittausten suorittajat eli operaattorit. Koulutusta varten laadittiin koulutusmateriaali, joka koostui menetelmäohjeista ja laboratoriossa otetuista esimerkkikuvista menetelmän suoristuksesta. Koordinaattori valvoi validointitilanteessa operaattorien suorittamia mittauksia ja havaintojen ja tuloksien merkitsemistä pöytäkirjaan.

### 3.3 Säilyvyystutkimus

Työssä oli tarkoitus tutkia ja todentaa Colorcon-liuoksen säilyvyys liuoksen käyttämiseksi valmistajan ilmoittaman uudelleenarviointiajan jälkeen eri aikapisteissä. Validointi toteutettiin 6 kk sitten valmistetulla liuoksella, joka läpäisi vaatimukset. Validointimittaukset toimivat säilyvyystutkimuksen 6 kk aikapisteen tuloksina. Tässä tutkimuksessa käytettiin 20.9.2022 valmistettua liuosta, jolla määritetään soveltuvuus 16 kk aikapisteessä. Testeissä käytettiin Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution X-1179 -liuosta ja lääkinnällisten laitteiden primääripakkauspusseja, joihin osaan oli saumaan muodostettu kanava käyttämällä halkaisijaltaan 50 µm volframilankaa. Vialliset näytteet saumattiin itse laboratoriosaumajalla.

Menetelmää käytetään mittaamaan parenteraalisen tuotteen kriittistä laatuattribuuttia, joten toimeksiantajan sisäisen ohjeen mukaan mittaukselle suositeltava AQL-luku on 0,065 %. Koska menetelmä on validoitu, mittaukselle haluttiin 95 % luotettavuus ja 95 % luottamus. Tämä tarkoittaa, että menetelmän antama tulos on oikea 95 % tapauksissa 95 % todennäköisyydellä. Näytemäärä laskettiin Minitab-ohjelman Acceptance sampling by attributes -toiminnolla. Luotettavuus- ja luottamustason saavuttamiseksi parametreiksi asetettiin AQL = 0,065 % ja RQL = 5,0 %,  $\alpha = 0,1$  ja  $\beta = 0,05$ . Laskenta antoi näytemääräksi 59 ja hyväksymis/hylkäämisluvuksi Ac 0 / Re 1. Kuluttajariskiksi muodostui 0,048 ja tuottajariskiksi 0,038. Käytännön syistä näytemäärä pyöristettiin ylöspäin tasalukuun, jolloin näytemääräksi saatiin 60 kappaletta. Minitab-ohjelman antama laskelma näytemäärästä on esitetty kuvassa 2.



## Acceptance Sampling by Attributes

Measurement type: Go/no go  
 Lot quality in percent defective  
 Use binomial distribution to calculate probability of acceptance

### Method

Acceptable Quality Level (AQL)	0,065
Producer's Risk ( $\alpha$ )	0,1
Rejectable Quality Level (RQL or LTPD)	5
Consumer's Risk ( $\beta$ )	0,05

### Generated Plan(s)

Sample Size	59
Acceptance Number	0

*Accept lot if defective items in 59 sampled  $\leq 0$ ; Otherwise reject.*

Percent Defective	Probability Accepting	Probability Rejecting
0,065	0,962	0,038
5,000	0,048	0,952

Kuva 2. Minitab-ohjelman laskema näytemäärä säilyvyystutkimukseen.

Colorcon-liuoksen säilytysolosuhteet ja näytemäärät eri aikapisteissä on kuvattu taulukossa 2.

Taulukko 2. Säilytysolosuhteet ja aikapisteet.

	t = 0	6 kk	16 kk	24 kk
olosuhteet	-	Laboratoriotilan normaaliolosuhteet suljetussa myyntipakkauksessa. Lämpötila 18-25°C.		
näytemäärä	-	300	60	60

Liuokselle tehtiin visuaalinen tarkastus ja arvioitiin, onko sen koostumus pysynyt homogeenisena. Tutkittiin 30 eheää ja 30 viallista näytettä väriliuostestillä.

Toimeksiantajan vaatimukset soveltavuuden toteamiseksi on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Säilyvyysmittauksien vaatimukset.

menetelmä	vaatimus
visuaalinen tarkastus	Liuos on homogeeninen.
väriliuostesti	Havaitaan virheet saumoissa, eikä eheitä pakkauksia tulkita virheellisiksi. Virhetulkintaa ei sallita. Eheät: 30/30 pakkauksista ei vuoda. Vialliset: 30/30 pakkauksista havaitaan kanava.

## 4 Tulokset

Validoinnin tavoite täyttyi ja väriliuostesti soveltuu Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution -liuoksella tyvek- ja muovikalvosta valmistetun primääripakkauksen saumojen eheyden tutkimiseen. Väriliuosmenetelmän validoinnin tarkat tulokset on esitetty toimeksiantajalle laaditussa validointiraportissa, joka on liitteenä 1.

Väriliuoksen säilyvyystutkimuksen tulosten mukaan väriliuos soveltuu käytettäväksi 16 kk valmistuksen jälkeen. Säilyvyystutkimuksen tulokset on esitetty toimeksiantajalle laaditussa raportissa liitteessä 2.

## 5 Loppupäätelmät

Tämän opinnäytetyön tavoite saavutettiin ja validointi sekä säilyvyystutkimus suoritettiin onnistuneesti. Validoinnin vaatimukset täyttyivät ja Colorcon No-Tox Dye Penetration Solution soveltuu toimeksiantajan väriliuostestin suorittamiseen ja sitä voidaan käyttää 16 kuukautta valmistuksen jälkeen.

Opinnäytetyössä toimittiin asiantuntijan roolissa. Osa opinnäytetyön suoritusta oli menetelmän validointisuunnitelman laatiminen ja operaattoreiden koulutus validointimittauksiin, sekä validoinnin koordinaattorina ja validointimittausten valvojana toimiminen. Väriliuosmenetelmän validointi Colorcon-liuoksella mahdollistaa väriliuosmenetelmän käytön toimeksiantajan laadunvalvontalaboratoriossa primääripakkauksien analyysiin uudella valmiilla kaupallisella liuoksella. Lisäksi suoritettiin säilyvyystutkimus, johon kuului työsuunnitelman laatiminen sekä käytännön mittaukset. Sekä validoinnin että säilyvyystutkimuksen mittauksista ja tuloksista laadittiin raportti toimeksiantajan sisäistä dokumentointia varten, ja nämä raportit muodostavat opinnäytetyön tuloksen.

Opinnäytetyössä suoritettujen säilyvyystutkimuksen mittaukset antavat pohjan säilyvyyden jatkotutkimukselle. Tutkimusta voidaan jatkaa säilyvyyden toteamisella myöhemmässä aikapisteessä 24 kuukautta valmistuksen jälkeen. Tämä opinnäytetyö kattoi säilyvyyden toteamisen 6 kuukautta ja 16 kuukautta vanhoilla liuoksilla.

## Lähteet

ASTM F1929 Standard test method for detecting seal leaks in porous medical packaging by dye penetration. ASTM International.

Colorcon Inc. 2022. Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution X-1179 - tuoteseloste. Viitattu 18.01.2024

<https://www.colorcon.com/notox/search/download/1863/3683/34?method=view>

DuPont 2002. Product Handbook for DuPont Tyvek. Viitattu: 7.2.2024

[https://web.archive.org/web/20160109091411/http://www.dupont.com/content/dam/dupont/products-and-services/fabrics-fibers-and-nonwovens/industrial-fabrics/documents/DPT\\_Tyvek\\_Product\\_Handbook.pdf](https://web.archive.org/web/20160109091411/http://www.dupont.com/content/dam/dupont/products-and-services/fabrics-fibers-and-nonwovens/industrial-fabrics/documents/DPT_Tyvek_Product_Handbook.pdf)

Fimea 2024. Lääkinnällisen laitteen määritelmä. Viitattu 7.2.2024

[https://fimea.fi/laakinnalliset\\_laitteet/mita-ovat-laakinnalliset-laitteet-/laakinnallisen-laitteen-maaritelma](https://fimea.fi/laakinnalliset_laitteet/mita-ovat-laakinnalliset-laitteet-/laakinnallisen-laitteen-maaritelma)

Hishinuma, K. & Miyagawa, H. 2009. Heat Sealing Technology and Engineering: Principles and Packing Applications. Tokio: Tuttle-Mori Agency Inc.

Lehtinen, L. & Koivula, H. 2021. Kestävä pakkaus. Helsinki: Suomen Pakkausyhdistys.

SFS-EN ISO 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices. Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems. Helsinki: Suomen standardisoimisliitto SFS ry.

SFS-EN ISO 11607-2 Packaging for terminally sterilized medical devices. Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes. Helsinki: Suomen standardisoimisliitto SFS ry.

SFS-EN ISO 13485 Terveystuotteen laatuvaatimukset ja tarvikkeet.

Laadunhallintajärjestelmät. Vaatimukset viranomaismääräyksiä varten. Helsinki: Suomen standardisoimisliitto SFS ry.

TSG 2020. Commercial use of Triton X-100 at risk after January 4, 2021.

Viitattu 7.2.2024 <https://www.tsgconsulting.com/advisory/commercial-use-triton-x-100-at-risk/>

# Validointiraportti

## 1. Johdanto

Tämä raportti kokoaa yhteen tyvek- ja muovikalvoista valmistetun implantaatti-primääripakkauksen saumojen eheyden tutkimiseen tarkoitettun väriliuostestin (*Dye penetration*) validoinnin tulokset ja johtopäätökset. Validointi toteutettiin validointisuunnitelman T.30.47\_022980829\_01 [1] mukaan. Suunnitelman yhteydessä validoinnista on tehty riskiarvio. Validoinnin tavoite oli todeta väriliuostestin soveltuvuus implantaattituotteen primääripakkausten saumojen eheyden tutkimiseen. Tämä tehtiin osoittamalla väriliuostestin olevan tarpeeksi tehokas ja tarkka löytämään pakkauksen saumoissa olevat 50 µm langalla tehdyt kanavat 99 % luotettavuudella ja 90 % luottamuksella.

Väriliuostesti pohjautuu ASTM-standardiin F1929 [2]. Toimeksiantajalla noudatetaan lääkinnällisten laitteiden valmistusta ohjaavaa standardia ISO13485 [3], joka pakkausten osalta viittaa standardiin ISO11607 [4]. Jälkimmäisen mukaan kaikki menetelmät, joilla on tarkoitus varmistaa pakkauksen kriittisiä laatuattribuutteja, on validoitava. Valmistajalla on valittavissa useita menetelmiä, joista on valittava tarkoituksenmukaiset.

Väriliuostesti on aiemmin validoitu itse tehdyllä liuksella. Implantaattipussin väriliuostesti standardin ASTM F1929 mukaisella liuksella on validoitu työssä FID002298\_6.12.10. Väriliuoksen pinta-aktiivinen aine on vaihtumassa, mitä varten toimeksiantajan täytyy validoida uusi väriliuos, jolla väriliuostestiä voidaan suorittaa. Tässä on tarkoitus validoida implantaattipussin väriliuostesti Colorcon-väriliuksella suoritettuna.

Implantaattipakkaus koostuu tyvek- ja muovikalvosta, jotka on lämpösaumattu. Standardi ASTM F1929 määrittelee huokoiselle pakkaukselle soveltuvat tavat suorittaa pakkauksen tiiveyttä tutkiva väriliuostesti. Standardin menetelmällä A on mahdollista havaita halkaisijaltaan 50 µm langalla muodostetut kanavat pakkauksen saumassa. Tässä validoinnissa tutkitaan pakkauksen saumoja standardin menetelmää A käyttäen. Menetelmä on ohjeistettu sisäisessä ohjeessa F104320 [5].

## 2. Näytetiedot

Validointimittauksissa käytetään implantaattipakkauksia, joista osaan on muodostettu kanava käyttämällä halkaisijaltaan 50 µm paksua volframilankaa (Luma Metall).

Väriliuksena käytetään Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution X-1179:ää, jonka on tarkoitus korvata itse tehty liuos väriliuostestissä.

### 3. Menetelmän kuvaus

Väriliuostestimenetelmässä pakkaukseen injisoidaan standardin mukaan väriliuosta niin, että pakkauksen pisimmällä sivulla väriliuospatseen korkeus on 5 mm. Implantaatti-pakkauksen tapauksessa tämä tarkoittaa noin 1-3 millilitran injisointia pakkaukseen. Pakkausta pidetään pystyasennossa ja annetaan väriliuoksen olla jokaisen sauman päällä noin 5 sekuntia. Menetelmässä tarkkaillaan vuotoja sauman läpi. Pakkausta pyörittämällä tutkitaan pakkauksen jokainen sauma.

### 4. Tulokset

Ennen mittauksen aloittamista operaattorit koulutettiin koulutusaineistolla T.30.47\_022981030\_01 [6]. Koulutus pidettiin 22.11.2023 ja on dokumentoitu koulutustietokantaan. Koulutuksen jälkeen kolme operaattoria testasi yhteensä 300 pakkausta, joista 150 oli viallisia. Valvoja antoi näytteet operaattoreille validointisuunnitelmassa määritellyn satunnaisen järjestyksen mukaan. Näytemäärä on perusteltu validointisuunnitelmassa käyttämällä Minitab-ohjelmiston toimintoa *Acceptance Sampling by Attributes*. Mittauksen aikana laboratoriossa vallitsi normaaliolosuhteet. Mittausjärjestys ja tulokset on esitetty taulukossa alla (Taulukko 4).

Taulukko 4. Mittausjärjestys ja tulokset

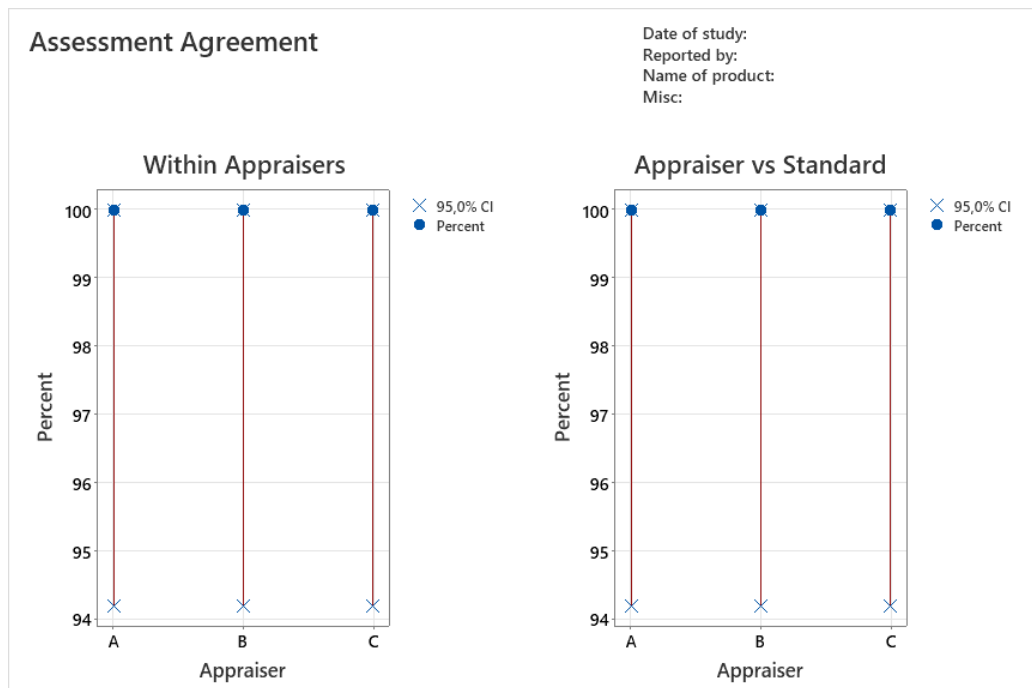
Mittauspäivä	Operaattori	Näytesarja	Tarkastettu	Tunnistettu oikein
22.11.2022	A	1	50	50
22.11.2022	A	2	50	50
22.11.2022	B	1	50	50
22.11.2022	B	2	50	50
23.11.2022	C	1	50	50
23.11.2022	C	2	50	50

Mittauksissa testattiin 150 eheää ja 150 viallista pakkausta. Kaikki 300 näytettä tunnistettiin oikein. Validointituloksista määritettiin menetelmän arvostelukyky, toistettavuus, oikeellisuus ja uusittavuus Minitabin Fleissin Kappa-statistiikan avulla [7]. Se ottaa huomioon sattuman vaikutuksen tuloksissa. Tulokset on esitetty taulukossa alla (Taulukko 5) ja tarkemmin kappaleissa 4.1, 4.2, 4.3 ja 4.4.

Taulukko 5. Validoinnin tulokset ja lasketut kappa-statistiikan arvot (vaatimus  $\kappa \geq 0,95$  ( $p < 0,05$ )).

Validointitesti	Kuvaus	Operaattorit (A, B, C)	$\kappa$	p-arvo	Tulos
Menetelmän arvostelukyky ( <i>all appraisers vs standard</i> )	Näytteet tunnustetaan oikein	A, B, C	1,00	0,00	Hyväksytty
Menetelmän toistettavuus ( <i>within</i> )	Operaattorin päätös on sama kummallakin kerralla	A	1,00	0,00	Hyväksytty
		B	1,00	0,00	Hyväksytty
		C	1,00	0,00	Hyväksytty
Menetelmän oikeellisuus ( <i>each appraiser vs standard</i> )	Operaattorin päätös on standardin mukainen kummallakin kerralla	A	1,00	0,00	Hyväksytty
		B	1,00	0,00	Hyväksytty
		C	1,00	0,00	Hyväksytty
Menetelmän uusittavuus ( <i>between</i> )	Operaattorien päätökset ovat samoja	A, B, C	1,00	0,00	Hyväksytty

Näytemäärän ja tulosten perusteella voidaan todeta, että menetelmä havaitsee saumassa olevat yli 50  $\mu\text{m}$  kanavat 99 % luotettavuudella ja 95 % luottamuksella. Tämä tarkoittaa sitä, että pakkauksen saumojen eheys voidaan todeta tällä menetelmällä oikein 99 % tapauksista 95 % todennäköisyydellä. Validointimittauksissa vuodon havaitsemistodennäköisyydeksi saatiin 100 % (Kuva 3).



Kuva 3. Minitab-laskennan tulokset



#### 4.1 Menetelmän arvostelukyky

Menetelmän arvostelukyky selvitettiin tutkimalla satunnaisessa järjestyksessä viallisia ja eheitä pakkauksia. Validointisuunnitelmassa asetettiin arvostelukyvyn vaatimukseksi, että näytteet tunnistetaan oikein vähintään  $\kappa = 0,95$  arvoisesti ( $p < 0,05$ ). Validoinnissa tunnistettiin oikein 300 näytettä 300 näytteestä (100 %). Fleissin kappa-statistiikalla laskettu *All Appraisers vs Standard* -parametrin  $\kappa$ -arvo on 1,000 ( $p < 0,05$ ). Tulosten perusteella menetelmä on arvostelukykyinen.

### All Appraisers vs Standard

#### Assessment Agreement

# Inspected	# Matched	Percent	95% CI
50	50	100,00	(94,18; 100,00)

# Matched: All appraisers' assessments agree with the known standard.

#### Fleiss' Kappa Statistics

Response	Kappa	SE Kappa	Z	P(vs > 0)
go	1,00	0,058	17,321	0,000
no-go	1,00	0,058	17,321	0,000

Kuva 4. Menetelmän arvostelukyvyn kappa-statistiikka.

#### 4.2 Menetelmän toistettavuus

Menetelmän toistettavuus tutkittiin siten, että jokainen operaattori tutki kaksi näytesarjaa. Näytesarjat koostuivat samankaltaisista näytteistä eri järjestyksessä. Validointisuunnitelmassa asetettu vaatimus toistettavuudelle oli, että Fleissin kappa-statistiikalla laskettu *Within Appraisers* -parametrin  $\kappa$ -arvo on vähintään 0,95 ( $p < 0,05$ ). Laskennan mukaan toteutunut  $\kappa$  -arvo jokaiselle operaattorille on 1,00 ( $p < 0,05$ ) (Kuva 5).

## Within Appraisers

### Assessment Agreement

Appraiser	# Inspected	# Matched	Percent	95% CI
A	50	50	100,00	(94,18; 100,00)
B	50	50	100,00	(94,18; 100,00)
C	50	50	100,00	(94,18; 100,00)

# Matched: Appraiser agrees with him/herself across trials.

### Fleiss' Kappa Statistics

Appraiser	Response	Kappa	SE Kappa	Z	P(vs > 0)
A	go	1,00	0,141	7,071	0,000
	no-go	1,00	0,141	7,071	0,000
B	go	1,00	0,141	7,071	0,000
	no-go	1,00	0,141	7,071	0,000
C	go	1,00	0,141	7,071	0,000
	no-go	1,00	0,141	7,071	0,000

Kuva 5. Menetelmän toistettavuuden kappa-statistiikka.

#### 4.3 Menetelmän oikeellisuus

Menetelmän oikeellisuus määritettiin siten, että operaattorin tulkintoja verrattiin ennalta määritettyyn standardiin (eli onko pakkaus eheä vai viallinen). Operaattorin tulkinnan piti olla kummallakin kerralla standardin mukainen vähintään  $\kappa = 0,95$  arvoisesti ( $p < 0,05$ ). Fleissin kappa-statistiikassa tämä parametri on *Each appraiser vs standard*. Laskennan mukaan toteutunut  $\kappa$ -arvo jokaiselle operaattorille on 1,00 ( $p < 0,05$ ) (Kuva 6).

## Each Appraiser vs Standard

### Assessment Agreement

Appraiser	# Inspected	# Matched	Percent	95% CI
A	50	50	100,00	(94,18; 100,00)
B	50	50	100,00	(94,18; 100,00)
C	50	50	100,00	(94,18; 100,00)

# Matched: Appraiser's assessment across trials agrees with the known standard.

### Assessment Disagreement

Appraiser	# no-go / go	Percent	# go / no-go	Percent	# Mixed	Percent
A	0	0,00	0	0,00	0	0,00
B	0	0,00	0	0,00	0	0,00
C	0	0,00	0	0,00	0	0,00

# no-go / go: Assessments across trials = no-go / standard = go.

# go / no-go: Assessments across trials = go / standard = no-go.

# Mixed: Assessments across trials are not identical.

### Fleiss' Kappa Statistics

Appraiser	Response	Kappa	SE Kappa	Z	P(vs > 0)
A	go	1,00	0,100	10	0,000
	no-go	1,00	0,100	10	0,000
B	go	1,00	0,100	10	0,000
	no-go	1,00	0,100	10	0,000
C	go	1,00	0,100	10	0,000
	no-go	1,00	0,100	10	0,000

Kuva 6. Menetelmän oikeellisuuden kappa-statistiikka.

#### 4.4 Menetelmän uusittavuus

Menetelmän uusittavuus tutkittiin siten, että operaattorien tuloksia verrattiin toisiinsa. Näytesarjat koostuivat samankaltaisista näytteistä eri järjestyksessä, ja operaattorien piti saada keskenään samat tulokset vähintään  $\kappa = 0,95$  arvoisesti ( $p < 0,05$ ). Fleissin kappa-statistiikassa tämä parametri on *Between Appraisers*. Laskennan mukaan toteutunut  $\kappa$ -arvo on 1,00 ( $p < 0,05$ ) (Kuva 7).

## Between Appraisers

### Assessment Agreement

# Inspected	# Matched	Percent	95% CI
50	50	100,00	(94,18; 100,00)

# Matched: All appraisers' assessments agree with each other.

### Fleiss' Kappa Statistics

Response	Kappa	SE Kappa	Z	P(vs > 0)
go	1,00	0,037	27,386	0,000
no-go	1,00	0,037	27,386	0,000

Kuva 7. Menetelmän uusittavuuden kappa-statistiikka.

## 5. Johtopäätökset

Väriliuostestin validointi toteutettiin suunnitelman T.30.47\_022980829\_01 mukaan. Validoinnin tavoite täyttyi. Väriliuostesti Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution -liuoksella soveltuu Tyvek- ja muovikalvoista valmistetun implantaattiprimääripakkauksen saumojen eheyden tutkimiseen ja sillä havaitaan saumassa olevat yli 50 µm kanavat 99 % luotettavuudella ja 95 % luottamuksella. Testiä tekevät operaattorit tulee kouluttaa ennen mittausten tekemistä.

## 6. Viitteet

[1] "T.30.47\_022980829\_01 Implant Primary package dye penetration Validation protocol. Toimeksiantajan sisäinen dokumentti," 2023.

[2] "ASTM F1929 Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration".

- [3] "EN ISO 13485 Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes," 2016.
- [4] "ISO 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices," *Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*, 2019.
- [5] "Työohje.FI04320 Lämpösaumatun pakkauksen sauman eheyden tarkastaminen väriliuoksella. Toimeksiantajan sisäinen ohje," v. 6.0.
- [6] "T.30.47\_022981030\_01 Implant Primary package dye penetration Training material. Toimeksiantajan sisäinen dokumentti," 2023.
- [7] "Työohje.FI06052 Fysikaalisten menetelmien validointi. Toimeksiantajan sisäinen ohje," v. 2.0.

# Säilyvyystutkimuksen työraportti

## Colorcon-liuoksen säilyvyystutkimus

Työraportin koodi	FID004791_9.1.12._R
Työsuunnitelman koodi	T.30.201_022982373_01
Näyte/Valmiste/Materiaali	Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution X-1179
Materiaalinumero	-
Erä	-

### 1. Työn tarkoitus

Tässä väliraportissa on kuvattu Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution X-1179 -liuoksen säilyvyystutkimuksen tulokset ja johtopäätökset. Tutkimus toteutettiin työsuunnitelman T.30.201\_022982373\_01 [1] mukaan. Tutkimuksen tavoite oli todentaa liuoksen säilyvyys sen käyttämiseksi valmistajan ilmoittaman uudelleenarviointiajan jälkeen 16 kk aikapisteessä lämpösaumattujen primääripakkausten saumojen eheyden tutkimiseen. Tutkimusta jatketaan 24 kk aikapisteeseen saakka. Liuosta käytetään lääkevalmisteen tai lääkinnällisen laitteen lämpösaumatun primääripakkauksen sauman eheyttä osoittavassa väriliuostestissä.

### 2. Taustatiedot

Väriliuostesti on aiemmin tehty itse tehdyllä liuoksella, mutta sen pinta-aktiivinen aineosa, Triton X-100, on Euroopan kemikaaliviraston (ECHA) toimesta asetettu REACH-asetuksen kiellettyjen kemikaalien listalle. Toimeksiantaja:ssä on päätetty luopua itse valmistettavan testiliuoksen käytöstä ja ottaa käyttöön valmis kaupallinen liuos, joka on ASTM F1929 -standardin mukainen. Liuoksella on valmistajan ilmoittama käyttöaika 60 päivää, jonka jälkeen on tehtävä uudelleenarviointi käytön jatkamiseksi. Tässä työssä todennettiin Colorcon-liuoksen säilyvyys ja soveltuvuus testiin käytettäväksi 16 kk aikapisteessä. Validointi toteutettiin 6 kk sitten valmistetulla liuoksella, joka läpäisi vaatimukset. Validointimittaukset toimivat tämän säilyvyystutkimuksen 6 kk aikapisteen tuloksina. Validointi toteutettiin koodilla FID004790 [2].

Väriliuostesti pohjautuu ASTM F1929 -standardiin [3]. Implantaattipakkaus koostuu tyvek- ja muovikalvosta, joka on lämpösaumattu. Standardi määrittelee huokoiselle pakkaukselle soveltuvat tavat suorittaa pakkauksen tiiveyttä tutkiva väriliuostesti. Standardin menetelmällä A on mahdollista havaita halkaisijaltaan 50 µm langalla muodostetut kanavat pakkauksen saumassa. Tässä työssä

tutkittiin liuoksen soveltuvuutta standardin menetelmää A käyttäen. Menetelmä on ohjeistettu sisäisessä ohjeessa FI04320 [4].

### 3. HSE

Toimittiin osaston ohjeiden mukaan. Työssä otettiin huomioon Colorcon-liuoksen käyttöturvatieote. Liuos kerättiin jätetulloon ja hävitetään ongelmajätteenä. Käyttettiin suojavaatteita ja -laseja, hihasuojia, suojakäsineitä ja esiliinaa.

### 4. Näytetiedot

Testeissä käytettiin Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution X-1179 -liuosta ja Implantaatti-primääripakkauspusseja, joihin osaan on saumaan muodostettu kanava käyttämällä 50 µm volframilankaa. Vialliset näytteet on saumattu itse työpyynnöllä FID004790\_9.1.12.\_001 [5] käyttäen pussieriä TU03X87 ja 0003886943. Eheät saumat on saumattu tuotannossa työpyynnöllä FID004124\_6.12.1.\_001 [6] (pussierä TU03E7X) ja osa itse työpyynnöllä FID004180\_9.1.12.\_001 [7] (pussierä TU038CN).

### 5. Menetelmät

Liuokselle tehtiin visuaalinen tarkastus ja arvioitiin, onko se pysynyt homogeenisenä. Tutkittiin 30 eheää ja 30 kanavallista näytettä väriliuostestillä ohjeen FI4320 [4] ja Colorcon-liuoksen validointia varten tehdyn koulutusmateriaalin mukaan. Pakkauksiin injisoiitiin standardin mukaan väriliuosta niin, että pakkauksen pisimmällä sivulla väriliuospatsaan korkeus oli n. 5 mm. Implantaattipakkauksen tapauksessa tämä on n. 3 ml liuosta. Pakkauksen annetaan olla pystyasennossa niin, että väriliuos on jokaisen sauman päällä n. 5 sekuntia. Tarkkailtiin, havaittiinko vuodot saumojen läpi.

### 6. Tulokset

Testattiin yhteensä 60 näytettä joista 30 oli viallisia ja 30 eheitä. Näytemäärä on perusteltu työsuunnitelmassa Minitab-ohjelmiston *Acceptance Sampling by Attributes* -toimintoa käyttämällä. Mittausten aikana laboratorioissa vallitsi normaaliolosuhteet. Liuos todettiin homogeeniseksi visuaalisella tarkastuksella. Viallisissa näytteissä havaittiin kanava kaikissa 30 näytteessä. Kaikista 30 eheästä pakkauksesta yhtäkään ei tulkittu vialliseksi, eikä yksikään vuotanut. Näytemäärän ja tulosten perusteella voidaan todeta, että menetelmällä voidaan havaita saumassa olevat yli 50 µm kanavat 95% luotettavuudella (reliability) ja 95% luottamuksella (confidence) Colorcon-liuoksella 16 kk aikapisteessä. Tämä tarkoittaa sitä, että menetelmän antama tulos on oikea 95% tapauksissa 95% todennäköisyydellä.

## 7. Johtopäätökset

Colorcon-väriliuoksen säilyvyystutkimus toteutettiin suunnitelman T.30.201\_022982373\_01 mukaan. Uudelleenarvioinnin tavoite täyttyi. Colorcon No-Tox Medical Device Dye Solution -liuos soveltuu käytettäväksi tyvek- ja muovikalvosta valmistetun primääripakkauksen saumojen eheyden tutkimiseen 16 kk aikapisteeseen asti ja sillä havaitaan saumassa olevat yli 50 µm kanavat 95 % luotettavuudella ja 95 % luottamuksella.

## 8. Viitteet

- [1] "T.30.201\_022982373\_01 Colorcon-liuoksen säilyvyystutkimus. Toimeksiantajan sisäinen dokumentti," 2024.
- [2] "T.30.47\_022981475\_01 Implant Primary package dye penetration Validation report. Toimeksiantajan sisäinen dokumentti," 2023.
- [3] "ASTM F1929 Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration".
- [4] "Työohje.FI04320 Lämpösaumatun pakkauksen sauman eheyden tarkastaminen väriliuoksella. Toimeksiantajan sisäinen ohje," v. 6.0.
- [5] "Työpyyntö FID004790\_9.1.12.\_001 Implantaattipussien saumaus validointia ja säilyvyystutkimuksia varten. Toimeksiantajan sisäinen dokumentti," 2023.
- [6] "Työpyyntö FID004124\_6.12.1.\_001 Implantaattipussin Burst menetelmän validointi / tyhjät saumatut pussit. Toimeksiantajan sisäinen dokumentti," 2022.
- [7] "Työpyyntö FID004180\_9.1.12.\_001 Väriliuosvertailu implantaattipussille. Toimeksiantajan sisäinen dokumentti," 2022.



## 9. Versiohistoria

Versio	Muutoshistoria
Versio 1	Alkuperäinen