

KARELIA-AMMATTIKORKEAKOULU
Konetekniikan koulutus

Alexi Hakkarainen

RUISKUVALUKONEEN PERUSVALIDOINNIN SISÄLLÖN TARKASTUS

Opinnäytetyö
Kesäkuu 2020



OPINNÄYTETYÖ
Kesäkuu 2020
Konetekniikan koulutus

Tikkarinne 9
80200 JOENSUU
+358 13 260 600 (vaihde)

Tekijä
Aleksi Hakkarainen

Nimeke
Ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin sisällön tarkastus

Toimeksiantaja
Medisize Oy

Tiivistelmä

Tässä opinnäytetyössä käsiteltiin lääkinnällisten laitteiden valmistuksessa käytettävän ruiskuvalukoneen validointia. Työn tarkoituksena oli selvittää, onko yrityksen ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin raporttien sisältö tarkoituksenmukainen sekä onko siinä puutteita tai päällekkäistä kirjaamista.

Työ suoritettiin kvalitatiivisena tutkimuksena, jossa käytettiin tiedonlähteenä sekä asiantuntijahaastatteluja että olemassa olevia yrityksen sekä viranomaisten asiakirjoja. Työn tuloksena syntyi menetelmä, jonka avulla validointiraportin sisällöstä saa tiiviimmän sekä tarkoituksenmukaisemman sekä mahdolliset puutokset ilmenevät. Menetelmällä käytiin läpi ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin toimintavalmiuden tarkastusraportti sekä toimintantarkastusraportti. Myös raporttien asettelu muokattiin Molex-konsernin linjausta vastaavaksi.

Työn aikana syntynyttä menetelmää voi jatkossa hyödyntää muidenkin toimilaitteiden validoinnin sisällön tarkistamiseen.

| | | |
|-------|----------------|----|
| Kieli | Sivuja | 37 |
| suomi | Liitteet | 1 |
| | Liitesivumäärä | 12 |

Asiasanat
validointi, laadunhallinta, lääkintälaitteet, ruiskuvalu



THESIS
June 2020
Degree Programme in
Mechanical Engineering

Tikkarinne 9
80200 JOENSUU
+358 13 260 600

Author
Aleksi Hakkarainen

Title
Checking the Contents of the Basic Validation of an Injection Molding Machine

Commissioned by
Medisize Oy

This thesis deals with the validation of an injection molding machine used in the manufacture of medical devices. The purpose of this work was to find out whether the content of the validation reports of the company's injection molding machines is appropriate and whether there are any shortcomings or duplication of records.

The work was carried out as a qualitative study, using both expert interviews and existing company and government documents as a source of information. As a result of the work, a method was created, which makes the content of the validation report more concise and appropriate, and possible shortcomings become apparent. The method was used to review the Installation Qualification and the Operational Qualification reports of the basic validation of injection molding machine. The layout of the reports was also adjusted to match the Molex Group's policy.

The method developed during this work can be used in the future to check the validation content of other actuators as well.

| | | |
|----------|---------------------|----|
| Language | Pages | 37 |
| Finnish | Appendices | 1 |
| | Pages of Appendices | 12 |

Keywords

validation, quality control, medical devices, injection molding

Sisältö

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | Johdanto | 5 |
| 1.1 | Medisize Oy | 5 |
| 1.2 | Opinnäytetyön tavoite ja rajaus | 5 |
| 2 | Lainsäädäntö lääkinnällisille laitteille | 7 |
| 2.1 | Medisize Oy:n noudattamat standardit | 7 |
| 2.2 | GMP-säädökset | 8 |
| 2.3 | FDA | 8 |
| 3 | Prosessivalidointi | 10 |
| 3.1 | Käyttjävaatimukset (URS) | 11 |
| 3.2 | Suunnittelun tarkastus (DQ) | 11 |
| 3.3 | Toimintavalmiuden tarkastus (IQ) | 12 |
| 3.4 | Toiminnan tarkastus (OQ) | 12 |
| 3.5 | Suorituskyvyn tarkastus (PQ) | 13 |
| 4 | Vika- ja vaikutusanalyysi | 14 |
| 5 | Ruiskuvalu validoinnin kohteena | 16 |
| 5.1 | Ruiskuvalutekniikka | 17 |
| 5.2 | Ruiskuvaluprosessi | 19 |
| 6 | Lähtötilanne ruiskuvalukoneen validoinnissa | 22 |
| 6.1 | Ongelman kuvaus | 23 |
| 6.2 | Molex-konsernin linjaus | 23 |
| 7 | IQ- ja OQ-raporttien päivitys | 25 |
| 7.1 | Opinnäytetyön tavoite ja toteuttaminen | 25 |
| 7.2 | Riskiarviointipäivityksen tulokset | 26 |
| 7.3 | Toimintavalmiuden tarkastusraportin kysymykset | 27 |
| 7.4 | Toiminnantarkastusraportin kysymykset | 27 |
| 7.5 | Raporttien asettelun päivitys | 32 |
| 8 | Pohdinta | 36 |
| | Lähteet | 37 |

Liitteet

Liite 1 Muokatut raporttipohjat

1 Johdanto

Opinnäytetyön aiheena oli ruiskuvalukoneen validointi ja tarkoituksena oli päivittää ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin toimintavalmiudentarkastuksen sekä toiminnantarkastuksen pöytäkirjojen sisältö ja ulkoasu. Tehtävän luonteesta johtuen työ suoritettiin kvalitatiivisena tutkimuksena, jossa käytettiin tiedonlähteenä sekä asiantuntijahaastatteluja että olemassa olevia yrityksen sekä viranomaisten asiakirjoja. Työ rajattiin aluksi koskemaan perusvalidointia. Opinnäytetyön aikana tarkkailtiin myös mahdollisia puutteita kaikissa validoinnin osa-alueissa.

1.1 Medisize Oy

Tämän opinnäytetyön teettäjänä on Medisize Oy. Medisize Oy erikoistuu lääkinällisten laitteiden suunnitteluun, kehittämiseen sekä laajamittaiseen tuotantoon (Phillips-Medisize Corporation 2020). Medisize Oy siirtyi Phillips Plastic Corporationin omistukseen vuonna 2011, tällöin myös yrityksen nimeksi otettiin Phillips-Medisize Oy (Medical Product Outsourcing 2012). Vuonna 2016 Koch Industriesin tytäryhtiö Molex Industries osti Phillips-Medisizen (Phillips-Medisize Corporation 2020).

Suomessa Medisize Oy:llä on kaksi tehdasta, jotka sijaitsevat Kontiolahdella Ensolantiellä ja Lammintiellä muodostaen yhdessä Phillips-Medisizen Euroopan toimintojen suurimman tuotantoyksikön (Yle 2014). Vuonna 2018 yrityksen liikevaihto Suomessa oli 82.2 miljoonaa euroa, liiketoiminnan tulos 11.4 miljoonaa euroa sekä yritys työllisti 464 henkilöä (asiakastieto 2020).

1.2 Opinnäytetyön tavoite ja rajaus

Tavoitteena ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin raportin päivityksessä oli tunnistaa validoinnin kannalta pakolliset, tärkeät sekä ei lisäarvoa antavat kohdat IQ-

ja OQ-vaiheissa. Raportin päivityksessä pyrittiin myös tarkentamaan ja muotoilemaan toiminnalliset kohdat niin, etteivät ne olisi tulkittavissa usealla eri tavalla. Esimerkiksi ”toimiiko normaalisti?” muotoiset kohdat eivät dokumentoi tarpeeksi tarkasti, mitä varmistamiseksi käytännössä on tehty. Raporttipohjan asettelun päivityksessä pyrittiin vastaamaan konsernin antamia suosituksia, mutta samalla muokkaamaan pohja mahdollisimman yksinkertaiseksi ja käyttäjäystävälliseksi. Opinnäytetyö rajattiin koskemaan vain ruiskuvalukoneen perusvalidointia.

2 Lainsäädäntö lääkinnällisille laitteille

Lääketeollisuutta säädellään standardeilla ja viranomaismääräyksillä, joilla varmistetaan lääkinnällisten laitteiden laatu, valmistusprosessin tehokkuus, työntekijöiden turvallisuus sekä tilojen tarvittava puhtaus (Sipola 2004, 6). EU-lainsäädännön mukaan pitää noudattaa yleismaailmallisia GMP-säädöksiä (Good Manufacturing Practices) sekä Yhdysvalloissa FDA:n (United States Food and Drug Administration) laatimia GMP-säädöksiä.

Medisize Oy:n laatujärjestelmä pohjautuu laatu päällikkö Lihavaisen (2020) mukaan laatustandardiin ISO13485:2016 sekä USA:n viranomaisen FDA:n vaatimukseen (FDA 21 CFR Part 820). Lisäksi yrityksellä noudatetaan ympäristöjärjestelmästandardin ISO 14001:2015 sekä asiakkaiden sopimukseen kirjaamia vaatimuksia (Lihavainen 2020).

Tässä opinnäytetyössä käytetään myös GHTF:n (Global Harmonization Task Force) määritelmiä. GHTF on EU:n, Japanin, Kanadan, Yhdysvaltojen sekä Australian hallitusten sekä alan edustajien yhteistyössä tehty säädös ja sen tarkoituksena on yhtenäistää alan standardeja sekä säädöksiä (WHO 2020).

2.1 Medisize Oy:n noudattamat standardit

Medisize Oy:llä noudatetaan Lihavaisen (2020) mukaan laatustandardia ISO 13485:2016, sillä se kuvaa laatu järjestelmävaatimukset lääkinnällisten laitteiden valmistukseen sekä asiakkaat vaativat tämän standardin noudattamista. Standardia noudattamalla yritys kykenee toimittamaan lääkinnällisiä laitteita, jotka jatkuvasti vastaavat asiakkaan sekä säädösten vaatimuksia. (ISO 2016.)

Medisize Oy noudattaa myös ympäristöjärjestelmästandardia ISO 14001:2015. Standardi määrittelee ympäristöjärjestelmän vaatimukset, jotta yritys pystyisi sys-

temaattisesti kontrolloimaan ympäristövastuitaan. Hyvällä ympäristöjärjestelmällä saavutetaan ympäristötehokkuus, ympäristötavoitteet sekä vaatimusten mukaisten velvoitteiden täytyminen. (ISO 2015.)

2.2 GMP-säädökset

GMP-säädökset koskevat kaikkia lääkinnällisten laitteiden valmistajia. Säädökset kuvailevat asetetut vähimmäisvaatimukset valmistusprosesseille. EMA (European Medicines Agency) varmistaa määräysten ja säädösten mukaisen toiminnan EU-alueella auditoimalla yrityksiä säännöllisin aikavälein. GMP:n vaatimuksena on, että tuotteet, laitteet sekä prosessit ovat jatkuvasti korkealaatuista sekä sopivat niille tarkoitettuun käyttöön. (EMA 2020.) GMP-säädökset muodostuvat viranomaissäädöksistä, standardi- ja asiakasvaatimuksista. GMP sisältää siis kaikki vaatimukset, joita yritys noudattaa, eikä täten ole yksittäinen viranomaisvaatimus. Vaatimukset muuttuvat, päivittyvät ja kehittyvät jatkuvasti, joten usein GMP:stä puhutaan cGMP:nä (Current Good Manufacturing Practices). (Lihavainen 2020.)

GMP-säädöksiä voi tulkita ja soveltaa omien näkemysten mukaan, kunhan valmisteluun, käsittelyyn, pakkaamiseen ja säilyttämiseen käytetyt laitteet ovat oikein suunniteltua ja tarkoituksenmukaisia. Säädöksissä on myös erikseen määryksiä lääkevalmistuksen kontaminaatoriskeihin liittyen: tuotteeseen kosketuksissa olevat pinnat eivät saa reagoida niin, että tuotteen ominaisuudet tai puhkaus ei enää läpäisisi vaatimuksia. Myöskään mikään valmistuksessa käytettävä apuaine (voiteluaine, jäähdytysneste) ei saa muuttaa tuotteen ominaisuuksia niin, että ne eivät enää täyttäisi asetettuja vaatimuksia. (Sipola 2004, 7.)

2.3 FDA

The Food and Drug Administration on yhdysvaltojen vanhin kansanterveyttä valvova viranomainen. FDA:n vastuulla on muun muassa varmistaa lääkinnällisten laitteiden turvallisuus ja tehokkuus.

FDA vaatii, että Yhdysvaltoihin myytävät lääkinnälliset laitteet noudattavat cGMP:n vaatimuksia. (FDA 2018.) Medisize Oy:llä FDA:n vaatimuksia noudatetaan, sillä yrityksen valmistamia tuotteita toimitetaan myytäväksi USA:n markkinoille. Vaatimus säädösten noudattamisesta on useimpien asiakkaiden vaatimus. (Lihavainen 2020.)

3 Prosessivalidointi

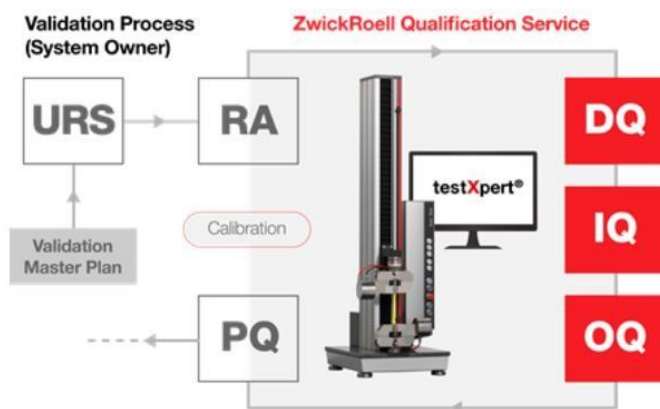
Laadunvarmistuksen peruseriaate on, että valmistettava tuote on käyttötarkoitukseen sopiva. Periaatteen toimivuus vaatii, että laatu, turvallisuus sekä tehokkuus ovat suunniteltu tai rakennettu tuotteeseen, sekä ymmärryksen siitä, että laatua ei voi riittävästi varmistaa pelkästään lopputuotetta tarkastamalla tai testaamalla. Lisäksi jokaista tuotantoprosessin vaihetta täytyy valvoa, että tuote varmasti täyttää kaikki laatuvaatimukset. Tehokkaalla prosessivalidoinnilla on siis merkittävä vaikutus tuotteen laatuun. Prosessivalidoinnin tarkoituksena on todistaa, että prosessi kykenee jatkuvasti tuottamaan laadukkaita tuotteita. Keräämällä ja arvioimalla tietoa aina prosessin suunnitteluvaiheesta tuotantoon saakka saadaan tieteellinen todiste prosessin toimivuudelle. (FDA 2011, 3-4.)

Validoinnissa muodostetaan dokumentoitu todistusaineisto, jonka avulla varmistetaan, että tietty prosessi, järjestelmä tai menetelmä toimii toistuvasti ennalta määritettyjen vaatimusten mukaisesti. Validoinnin yhteydessä puhutaan myös kvalifioinnista, jolla tarkoitetaan laitteiston sekä materiaalin hyväksymistä (Sipola 2004, 5.)

Ennen prosessin toimivuuden testaamista laitteet suunnitellaan (DQ; Design Qualification) sekä asennetaan (IQ; Installation Qualification) vaatimusten mukaisesti. Lisäksi laitteiden toimivuus (OQ; Operational Qualification) testataan. Lopuksi suorituskyky (PQ; Performance Qualification) testataan, jonka hyväksymisen jälkeen validoinnin kohde on valmis tuotantoon. (Sipola 2004, 5.) Validointiprosessia tukee riskiarviointi, joka auttaa kartoittamaan, mitä asioita validoinnissa tulisi ottaa huomioon. Mikäli jo validoitua laitetta siirretään, sille tehdään uudelleenvalidointi, jolla laitteen toimivuus varmistetaan. Uudelleenvalidoinnissa tehdään toimintavalmiuden tarkastus (IQ) sekä tarpeen mukaan myös toiminnan tarkastus (OQ). Kuvassa 1 on kuvattu validointiprosessin vaiheet.

Validoinnin ohjenuorana toimii validoinnin pääsuunnitelma (VMP), jossa määritellään validoinnin tarkoitus, vaiheet sekä vastuut projektin aikana. Validoinnin

eri vaiheiden tarkemmat toimenpiteet sekä ohjeistukset eritellään validointisuunnitelmassa. Validoinnin aikana jokaisesta vaiheesta täytetään validointiraportti, johon eri vaiheiden toteutus ja hyväksyntä kirjataan. Edellisen vaiheen tulee olla hyväksytysti suoritettu ennen seuraavaan siirtymistä.



Kuva 1. Validointiprosessin vaiheet. (ZwickRoell 2020)

3.1 Käyttäjävaatimukset (URS)

Käyttäjävaatimuksissa määritellään laitteiston, järjestelmien, työkalujen sekä laitteiden spesifikaatiot. Käytännössä tässä vaiheessa validointia laatu rakennetaan tuotteeseen sekä kaikki GMP-riskit vähennetään hyväksyttävälle tasolle. Käyttäjävaatimusten tulisi olla vertauspiste koko validoinnin elämänkaaren ajan. (EudraLex 2015, 4) Hyvin laadittuna käyttäjävaatimukset yhdessä laitteiden toimintavaatimusten kanssa antavat hyvän kokonaiskuvan prosessin toiminnoista sekä auttavat laitteiden suorituskyvyn testaamisessa (Sipola 2004, 11).

3.2 Suunnittelun tarkastus (DQ)

Suunnittelun tarkastus aloitetaan, kun käyttäjävaatimukset sekä toimintavaatimukset on määritelty (Sipola 2004, 11). Suunnittelun tarkastuksen aikana varmistetaan, että kaikki vaatimusten mukaiset dokumentit ovat olemassa ja hyväksytyjä. Medisize Oy:llä ruiskuvalukoneen suunnittelun tarkastus on yhdistettynä toimintavalmiuden tarkastukseen (kts. kappale 3.3), sillä koneita ei suunnitella

itse, vaan ne tilataan valmiina. Koska koneita ei suunnitella itse, ei suunnittelu-dokumentteja tarvitse erikseen tarkistaa.

3.3 Toimintavalmiuden tarkastus (IQ)

Tärkeä osa laadunvarmistusta on järjestelmien, tilojen sekä laitteiden asentaminen asennusohjeiden mukaan sekä tarkastus, että ne vastaavat ennalta määrättyjä määrityksiä (EudraLex 2015,5). Asennuksen sekä tarkastuksen suorittaa yleensä tuotantolaitoksen henkilökunta joko toimittajan asennusohjeiden mukaan tai tuotantolaitoksen suunnitteluvaiheessa laadittujen piirustusten mukaan (Sipola 2004, 12-13).

Laitteiden asennuksen jälkeen varmistetaan niiden toimivuus sekä että ne on asennettu oikein vertailemalla asennusta validointiprosessin alussa laadittuihin suunnitelmiin, käyttövaatimuksiin sekä toimittajan teknisiin tietoihin. Laitteelle sekä sen kaikille osille annetaan sarjanumerot, joita käytetään laitteen tunnistamiseksi. (Sipola 2004, 13)

Toimintavalmiuden tarkastuksessa toimitaan validointisuunnitelman mukaan, joka kertoo, mitä vaiheita ja toimia IQ-vaiheessa tulee suorittaa. Erillisenä dokumenttina laaditaan myös validointiraportti, johon hyväksytään eri vaiheet sekä kirjataan poikkeamat.

3.4 Toiminnan tarkastus (OQ)

Toiminnantarkastuksen päämääränä on tuotantolaitteiden käyttöönotto. Ennen käyttöönottoa tuotantolaitteisto tarkastellaan pienissä yksiköissä ja varmistetaan, että tuotantolaitteisto täyttää prosessin vaatimukset. (Sipola 2004, 13-14.) OQ-vaiheen alussa laaditussa toiminnantestaussuunnitelmassa määritellään tuotantolaitteiden kriittiset toimintaparametrit yhdessä prosessin asiantuntijoiden

sekä laitteiden käyttäjien kanssa hyödyntäen myös tutkimustietoa. Kriittiset parametrit ovat tuotteen laatuun vaikuttavia parametreja. OQ-vaiheen yhteydessä tarkistetaan myös laitteiston vaatimusten mukainen toiminta. (Sipola 2004,14.)

Toiminnantarkastus suoritetaan sekä dokumentoidaan toiminnantarkastusprotokollan mukaan. Mikäli laitteisto ei toimi odotetulla tavalla, tulee toimintavaatimuksia muuttaa, kunnes laite on hyväksytysti validoitu (Sipola 2004,14). Onnistuneen toiminnantarkastuksen pitäisi mahdollistaa standardinmukaiset operointi- ja siivousmenetelmät, käyttäjäkoulutukset sekä ehkäisevän kunnossapidon vaatimukset. (EudraLex 2015,5.)

3.5 Suorituskyvyn tarkastus (PQ)

Suorituskyvyn tarkastuksessa todistetaan, että prosessi tai järjestelmä normaaleissa olosuhteissa toimiessaan täyttää toistuvasti sille ennalta määrätyt vaatimukset. PQ-vaiheen testauksessa simuloidaan tuotannon aikaista tilannetta, ja testiä tulisi toistaa niin monta kertaa, että tulokset ovat merkityksellisiä ja johdonmukaisia. (GHTF 2004,10-11.)

Prosessista saatavan tuotteen normaalin vaihtelun määrittäminen on tärkeää, jotta tiedetään, toimiiko prosessi kontrolloidusti. Tuotteen vaihteluihin vaikuttavat erilaiset kontrolloitavissa olevat tekijät, kuten lämpötila, kosteus, kontaminaatiot sekä laitteiston kuluminen. OQ- ja PQ-vaiheissa tulee määrittää kontrolloitavissa olevat ominaisuudet, joita tarkkailemalla vaihtelua saadaan vähennettyä. Vaihtelevuuteen vaikuttavien tekijöiden tunnistamisella sekä eliminoimisella saavutetaan suurempi varmuus, että lopputuote vastaa ennalta määritettyjä vaatimuksia. (GHTF 2004,11.)

4 Vika- ja vaikutusanalyysi

FMEA (Failure Mode and Effect Analysis), suomeksi vika- ja vaikutusanalyysi, on systemaattinen riskianalyysi, jolla tunnistetaan järjestelmän tai prosessin mahdolliset vikaantumismuodot ja niiden syyt ja seuraukset. Jokainen vikaantumismuoto analysoidaan, jotta voidaan määrittää niiden vaikutus järjestelmään sekä luokitella ne vakavuuden mukaan. (Hamid Mollah, A., Long, M. & Baseman, H. 2013, 25.) Analyysi syntyi 1960-luvulla lentokoneteollisuudessa ja sitä on sen jälkeen kehitetty avaruus- ja ydintekniikan turvallisuus- ja käyttövarmuus-analyyseihin (Karjalainen & Karjalainen 2002, 168).

FMEA-riskianalyysi on ennaltaehkäisevä laatumenetelmä, jolla on keskeinen rooli tuote- ja prosessisuunnittelussa. Menetelmällä laaturiskit minimoidaan ennakoidusti kartoittamalla virheet ja viat jo tuotteen tai prosessin suunnitteluvaiheessa. Analyysin tehtävä on tunnistaa tavat, joilla prosessi tai tuote voi epäonnistua, tutkia niiden vaikutusta systeemiin, tuotteeseen tai prosessin suorituskykyyn sekä analysoida ja priorisoida vian syitä. (Karjalainen & Karjalainen 2002, 168.) Työkaluna analyysi on yksi tehokkaimmista matalariskisistä tekniikoista ongelmien ennakoimiseen sekä ennaltaehkäisemiseen (Palady 1995, 5).

Analyysi on tehokkaimmillaan, kun sen tekee tiimityönä. Tiimin kanssa tehtynä mahdollisuus tunnistaa ja ehkäistä enemmän potentiaalisia vikaantumisia on korkeampi, koska riskien tunnistamisessa hyödynnetään oman alansa asiantuntijoiden näkemyksiä siitä, miten tuote tai prosessi on suunniteltu sekä valmistettu. Analyysin voi tehdä myös yksittäinen henkilö, mutta silloin todennäköisyys tunnistaa potentiaalisia virheitä laskee huomattavasti. (Palady 1995, 6; Karjalainen & Karjalainen 2002, 169.)

Riskiarviointia käytetään validoinnin tukena. Riskiarvioinnilla saadaan kartoitettua, mitä toimintoja tulee valvoa, että prosessi pysyy hallinnassa, eli mitkä ovat prosessin kriittiset valvontapisteet. Yleensä suuremmat riskit pienennetään vä-

häisen riskin tasolle. Suurten riskien kohdalla parametrien ylitys voi aiheuttaa prosessin epäonnistumisen, joten jos riskiä ei saada vähennettyä, kannattaa se tarkistaa esimerkiksi validoinnissa. (Sipola 2004, 45.)

5 Ruiskuvalu validoinnin kohteena

Ruiskuvalu on monipuolinen muovintyöstötekniikka, joka soveltuu erinomaisesti massatuotantoon. Menetelmällä saadaan valmistettua edullisesti suuria sarjoja pieniä tai erittäin suuriakin tuotteita. (Seppälä 2008, 275.) Ruiskuvalamiseen käytetään noin 32 prosenttia kaikista maailman muoveista tehden siitä yhden tärkeimmistä valmistusmenetelmistä massatuotannossa. Sillä kyetään valmistamaan monimutkaisia kappaleita korkealla mittatarkkuudella. Ensimmäisen ruiskuvalukoneen rakensi John ja Isaiiah Hyatt vuonna 1872. Ruiskuvalukoneen kehitys alkoi kiihtyä kuitenkin vasta toisen maailmansodan aikana, kun tarve halvoille, massatuotettaville tuotteille kasvoi. Nykyään kiinnostus ruiskuvaluprosessin hyödyntämiseen lääketeollisuudessa kasvaa jatkuvasti, sillä tiukan kilpailun takia on löydettävä uusia innovatiivisia tapoja tuottavuuden ja kannattavuuden ylläpitämiseksi. (Kauffer 2010, 2)

Ruiskuvalun huonoja puolia ovat laitteistoon ja tiloihin vaadittu investointi sekä korkeat ylläpitokustannukset. Ruiskuvalaminen tarjoaa kuitenkin useita etuja teollisuuteen:

- laajamittainen teollisuustuotanto korkealla tuotantomäärällä
- minimaalinen materiaalihukka
- joustavuus muotoilussa, joka mahdollistaa erilaisten muotojen tuotannon
- yksinkertainen, yhtäjaksoinen laitteisto sisältäen vain muutaman tuotantovaiheen
- automaatiosta johtuva vähentynyt työvoiman tarve. (Kauffer 2010, 3.)

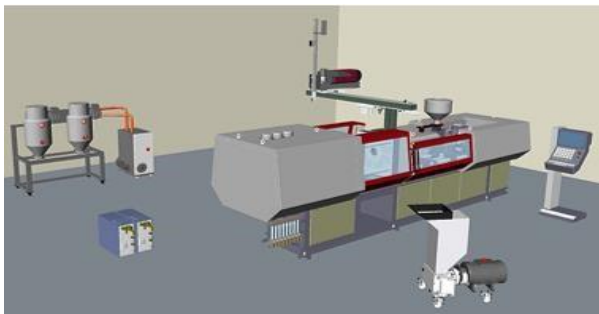
Ruiskuvalussa pienten määrien valmistaminen ei ole kannattavaa. Muottiratkaisut voivat olla hyvinkin kalliita, joissain tapauksissa arvokkaampia kuin itse ruiskuvalukone. Kappaleiden valmistusmäärä on yleensä vähintään kymmenen tuhatta. (Nuutamo 2015, dia 3)

Ruiskuvaluprosessi tulee validoida, jotta varmistetaan kaikkien viranomaismääräysten sekä asiakkaan laatuvaatimusten täyttymisestä. Validoinnilla myös varmistetaan, että prosessi kykenee jatkuvasti tuottamaan laadukkaita tuotteita. (kts. kappale 3)

5.1 Ruiskuvalutekniikka

Ruiskuvalua varten tarvitaan tuotantosolu, joka sisältää ruiskuvalukoneen ja muotin lisäksi oheislaitteita, joita voivat olla:

- temperointilaite
- kuivuri
- mylly
- robotti
- väriannostelija
- kuumakanavan säädin. (Nuutamo 2015, dia 4.)



Kuva 2. Ruiskuvalun tuotantosolu. (Nuutamo 2015, dia 4.)

Ruiskuvalukone voi olla hydraulinen, sähköinen tai hybridikone eli niiden yhdistelmä. Pääosat ruiskuvalukoneessa ovat ruiskutus- ja sulkuyksikkö, joiden avulla sula muovimassa saadaan muottiin ja muotin avaus- ja sulkuliikkeet suoritettua. (Nuutamo 2015, dia 5.) Ruiskuvalukoneen päätehtäviä ovat muovimassan plastisointi, muovimassan ruiskuttaminen muottiin, uuden annoksen plastisointi seuraavaa jaksoa varten, sulkuvoiman muodostaminen sekä muotin avaus- ja sulkuliikkeiden suorittaminen (Järvelä, Syrjälä & Vastela 2000, 92).

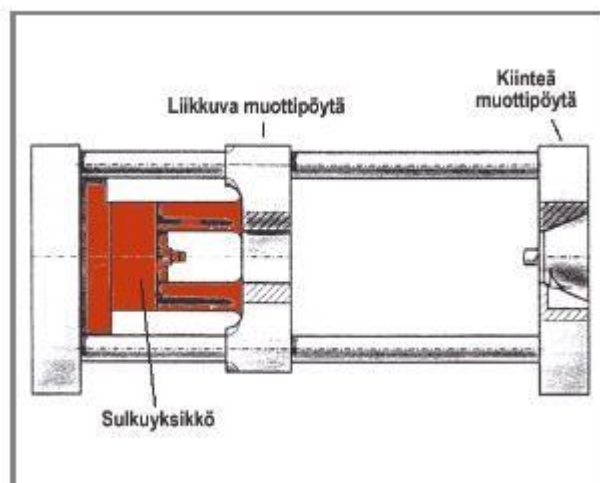
Kuvassa 3 on kuvattu ruiskutusyksikön kaaviokuva. Yksikkö plastisoi muovimateriaalin sylinterissä, ruiskuttaa sen muottiin sekä tuottaa jälkipaineen. Ruiskutusyksikkö koostuu syöttösuppilosta, vastuksilla lämmitetystä sylinteristä sekä ruuvista sylinterin sisällä. Yksikössä on myös koneisto ruavin pyörittämiseksi sekä hydraulisylinteri ruavin työntöliikettä varten. (Järvelä ym. 2000, 100-101.)

.



Kuva 3. Ruiskutusyksikönkaaviokuva. (ValuAtlas 2015, 8)

Kuvassa 4 on kuvattuna sulkuyksikön rungon kaaviokuva. Sulkuyksiköitä on mekaanisia, hydraulisia tai hydraulismekaanisia, joilla kaikilla on hyvät ja huonot puolensa. Sulkuyksikössä on kiinteä ja liikkuva muottipöytä, joihin muotin puoliskot ovat kiinnitetty. Sulkuyksikön tehtävä on avata ja sulkea muotti, tuottaa sulkuvoima sekä suorittaa valmiin kappaleen ulostyöntö. (Järvelä ym. 2000, 94, 99-100.)



Kuva 4. Sulkuyksikön runko. (ValuAtlas 2015, 7)

Muotti toimii massasulan juoksukanavana sekä tuottaa kappaleelle halutun muodon. Muotti täytetään syöttämällä muovisula ruiskutusyksiköstä syöttöholkin, valukanavien sekä porttien kautta muottipesiin, joita voi olla yksi tai useampi. Muotti avautuu jakotasolta kiinteään ja liikkuvaan puoleen. Muotin täytyy kyetä kestämään suurta painetta sekä sulkuvoimasta aiheutuvia rasituksia. Muotin täytyy myös olla helposti avattavissa muottipöydän avausliikkeillä sekä kyetä ohjaamaan muottipuolikkaat tarkasti oikeaan kohtaan toisiaan vastaan. Ruiskuvalussa yhtä muottia käytetään lähes aina vain yhtä tuotetta varten. (Järvelä ym. 2000, 93,113.)

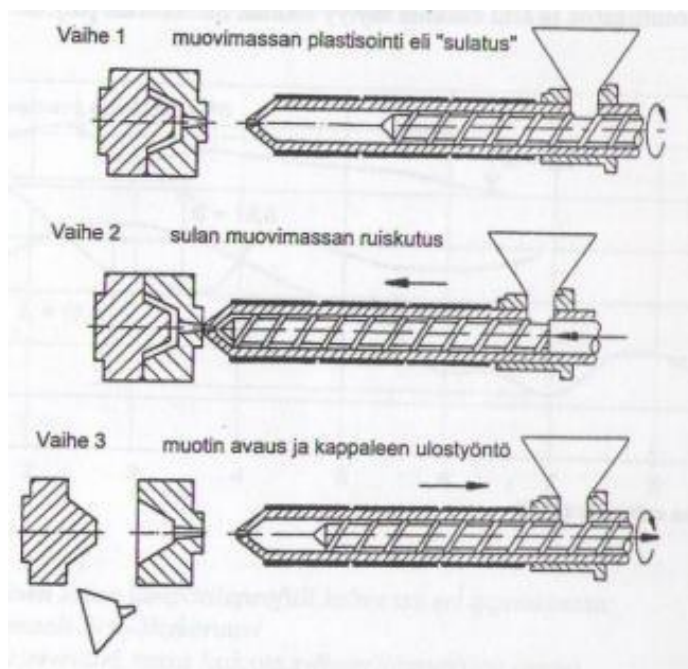
5.2 Ruiskuvaluprosessi

Kappaleen valmistus ruiskuvaluprosessissa tapahtuu ruiskuvalujakson aikana, jonka kesto on muutamasta sekunnista useisiin kymmeneen sekunteihin (Nuu-tamo 2015, dia 3). Ruiskuvalujakson eri vaiheet on esitetty kuvassa 6 ja eri vaiheiden keston jakautuminen kuvassa 7. Ruiskuvalujakso jaetaan seuraaviin vaiheisiin:

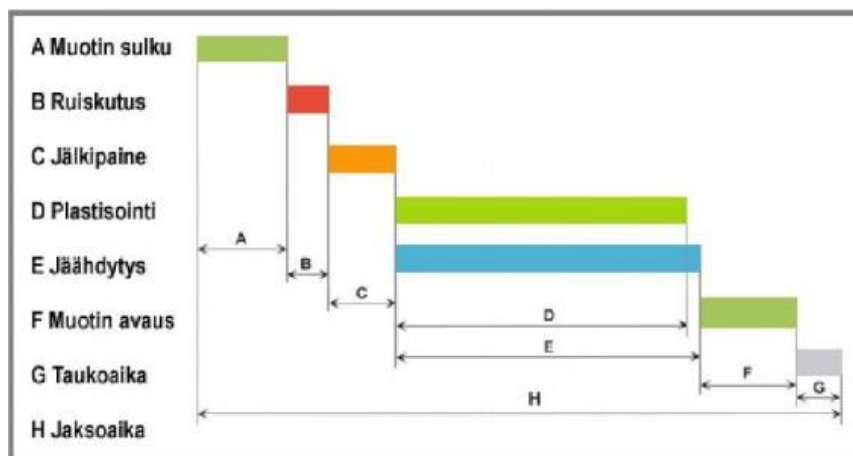
1. Muotin sulkeutuminen: Muotin vahingoittamisen estämiseksi muotin sulku-liike hidastuu, kun jakopinnat ovat lähellä toisiaan. Lisäksi käytetään muotinsuojapainetta. (Järvelä ym. 2000, 48.)
2. Muovisulan ruiskutus: Ruiskutus alkaa, kun muotti on kiinni sekä suutin on kiinni muotissa. Ruiskutuksessa ruuvi toimii mäntänä puristaen nopeasti ja suurella paineella sulan massan muottiin (Seppälä 2008, 277). Ruiskutus on kappaleen laadun muodostamisen kannalta yksi tärkeimmistä vaiheista, sillä ruiskutusasetuksilla, kuten ruiskutusnopeudella, vaikute-taan kappaleen ominaisuuksiin (orientoituminen). Muottipesästä täytetään ruiskutusvaiheessa noin 95 %. (Järvelä ym. 2000, 48.)
3. Jälkipaine: Ruiskutusaineesta vaihdetaan jälkipaineeseen, jotta estet-täisiin paineisku muotissa. Jälkipaineen aikana täytetään ruiskutusvaiheessa

täyttämättä jäänyt osa muottipesästä. Jälkipaineella on suuri merkitys kappaleen mittatarkkuuteen, sisäisiin jännityksiin sekä painoon. Jälkipaine kompensoi kutistumaa muottipesässä, sillä jälkipaineen aikana ruuvi liikkuu eteenpäin samalla työntäen lisää muovia muottipesiin. (Järvelä ym. 2000, 48.)

4. Annostus: Kun jälkipainevaihe on päättynyt ja kappale jäähtyy, suorittaa ruiskuvalukone uuden annoksen valmistelun eli plastisoinnin. Plastisoinnissa ruuvi pyörii ja liikkuu taaksepäin siirtäen muovisulan sylinterin etuosaan. Ruuvin perääntymistä hidastetaan ylläpitämällä vastapainetta. (Seppälä 2008, 277.) Optimaalisesti plastisointiaika on yhtä pitkä tai vähän pienempi kuin jäähtymisaika. (Järvelä ym. 2000, 48.)
5. Jäähdytys: Varsinainen jäähdytysaika alkaa, kun jälkipaine päättyy, vaikka muovimassa alkaakin jäähtymään heti sen kohdatessa muottipinnan. Jäähdytys vie ison osan ruiskuvalukappaleiden jaksonajasta, sillä ruiskutuslämpötilat ovat korkeita, ja muovin lämpötilan täytyy laskea tarpeeksi alas, jotta se on riittävästi jähmettynyt poistettavaksi muotista. (Järvelä ym. 2000, 278.)
6. Muotin avaus sekä ulostyöntö Kappaleen jäähtytyä tarpeeksi muotti avataan ja valmis kappale työnnetään ulos. Ulostyönnön jälkeen uusi ruiskuvalujakso voi alkaa. (Järvelä ym. 2000, 48; Seppälä 2008, 278.)



Kuva 6. Ruiskuvalujakson vaiheet (Järvelä ym. 2000,92)



Kuva 7. Ruiskuvalujakson vaiheiden jakautuminen (Järvelä ym. 2000, 47)

Ruiskuvaluprosessissa pyritään saamaan lopputuote, jossa on muovimateriaalille tyypilliset ominaisuudet, tai orientaatiosta sekä paineesta johtuen jopa parannetut ominaisuudet. Väärin tehtynä prosessi voi kuitenkin pilata muovin toivotut ominaisuudet. Hyvään lopputulokseen päädytään, kun prosessi on hallinnassa: kappale on oikein muotoiltu ja suunniteltu sekä ruiskuvaluprosessilla on oikeat parametrit (massan lämpötila-, virtaus- ja painehistoria prosessin aikana). (Järvelä ym. 2000, 15-16.)

6 Lähtötilanne ruiskuvalukoneen validoinnissa

Medisize Oy:llä noudatetaan Molex-konsernin luomia globaaleja validointisuunnitelmia. Yritykset voivat kuitenkin soveltaa suunnitelmia tarpeisiinsa sopiviksi ja yritysten validointeja arvioidaan auditoimalla yrityksiä säännöllisesti. Medisize Oy:llä ruiskuvalukoneita on validoitu Järviön (2020) mukaan 90-luvulta lähtien. Nykyiset ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin toimintavalmiuden sekä toiminnan-tarkastuksen raportit ovat vuodelta 2016. Kuvassa 7 on otos nykyisen validointiraportin asettelusta.

| 4. RUISKUVALUKONEEN PERUSVALIDOINNIN OQ-PÖYTÄKIRJA | | | | | | |
|--|--|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
| OQ-vaihe suoritetaan: PROC.4.4-08087 Ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin OQ-protokolla mukaisesti | | | | | Protokollan versio no: | |
| RV-koneen konenumero: KLIM | | | RV-koneen valmistusnumero: S/N | | | |
| RV-koneen merkki ja malli: | | | | | | |
| Muutospyyntö no: | | | Muutospyynnön hyväksymispäivä: | | | |
| ID No | Tarkastettava asia (toimenpide, dokumentti ym.) | Tarkastettavan asian valinta | Tarkenne | Raportin liitteet | Tarkastanut (nimilyhenne & pvm) | Lisätieto |
| OQ1 | IQ-vaihe on hyväksytty? | <input type="checkbox"/> Kyllä | N/A | N/A | Nimilyhenne: Pvm: | Lisätietoja: <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Kyllä, katso lisätietoa -kenttä |
| OQ2 | Hygieniakontrolli on tehty ohjeen: <i>H.7-02335 Mikrobinääritys kontaktinajameneleimillä mukaisesti?</i> (Vain Lamminten yksikön -tuotanto) | <input type="checkbox"/> Kyllä / <input type="checkbox"/> Ei | Versionumero | N/A | Nimilyhenne: Pvm: | Lisätietoja: <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Kyllä, katso lisätietoa -kenttä |
| OQ3 | Hygieniakontrollista on laadittu raportti: <input type="checkbox"/> R4.4-02170 Mikrobpöytäkirja validointi tai <input type="checkbox"/> R4.4-02171 Mikrobpöytäkirja Validointi (Kontaktimenetelmä) Hygieniakontrollitulokset on hyväksytty ja raportin kopio on liitteenä? (Vain Lamminten yksikön -tuotanto) | <input type="checkbox"/> Kyllä / <input type="checkbox"/> Ei | N/A | Liite nro 3 Sivuja yht. | Nimilyhenne: Pvm: | Lisätietoja: <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Kyllä, katso lisätietoa -kenttä |

R4.4-08089 Ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin OQ-raportti ver.02.doc

Kuva 7. Ots Medisize Oy:n OQ-raportista (Medisize 2020)

6.1 Ongelman kuvaus

Validoinnille ei ole olemassa yhtä oikeaa mallia, vaan yritykset soveltavat standardeista ja säädöksistä tulevia ohjeistuksia. Ohjeistuksista ilmenee, mitä toimenpiteitä lääketeollisuudessa tulee tehdä työturvallisuuden ja puhtauden varmistamiseksi, mutta koneen oikean asennuksen sekä toimivuuden varmistamisen osalta suurin osa tehtävistä tarkastuksista on yrityksen itse päätettävissä. Yksityiskohtaisen ohjeistuksen puute voi johtaa erilaisiin ongelmiin validointiprosessissa.

Tämänhetkinen Medisize Oy:llä käytössä oleva ruiskuvalukoneen perusvalidointi aiheuttaa kehitysinsinööri Marko Järviön (2020) mukaan turhaa resurssien tuhlausta sekä validointiraportin sisältö ovat tulkittavissa usealla eri tavalla. Kysymysten ei tulisi olla tulkittavissa lukijasta riippuen, sillä siitä voi aiheutua auditointiriski ja pahimmassa tapauksessa puutteellinen validointistatus. Lisäksi validointiraporttipohjan asettelu tulee päivittää konsernin linjasta vastaavaksi sekä mahdollisimman käyttäjäystävälliseksi.

6.2 Molex-konsernin linjaus

Medisize Oy:llä on tähän asti seurattu Molex-konsernin validointiohjeita, mutta kuitenkin soveltaen niitä yritykselle sopivaksi. Tällä hetkellä ollaan ottamassa käyttöön koko konsernia koskevaa globaalia IQ/OQ-vaiheiden pöytäkirjaa, josta on esimerkki OQ-vaiheesta kuvassa 8.

| | | | |
|---|--|-----------|---------------|
|  | R4.4-08426 TP7.5040 IQ_OQ Protocol - Qualification of Medical Molding Press [Press ID] | | |
| | [PR-###-IQOQ-plant] | Revision: | Page 25 of 47 |

14.4 Functional Verification

| Test Step | Test Description | Expected Results | Actual Results | Dev # | Pass / Fail | Tester Initial/Date |
|-----------|--|---|--|------------------------------|--|---------------------|
| 14.4.1 | Verify equipment setup is completed and per specific mold/press work instructions. | Equipment is set up according to work instructions. Record mold-specific setup work instruction number. | Equipment _____ according to work instructions: Work Instruction #: _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.2 | Verify Main Power breaker. • Turn the main power breaker "ON" | Machine controller is activated . | Machine controller is _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.3 | Verify water supply and lines. • Open water supply and return water lines | The flow indicator to the supply indicates flow is occurring. | The flow indicator to the supply _____ flow is occurring. | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.4 | Verify function of HMI. • Activate the HMI | The HMI is active . | The HMI is _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.5 | Verify motor function. • Turn on motor | The motor is powered on . | The motor is _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.6 | Verify heater function. • Turn on heater | The heater is powered on . | The heater is _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.7 | Verify nozzle advance function. • Press nozzle advance button | When nozzle advance is initiated, the nozzle advances . | When nozzle advance is initiated, the nozzle _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.8 | Verify nozzle retract function. • Press nozzle retract button | When nozzle retract is initiated, the nozzle retracts . | When nozzle retract is initiated, the nozzle _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.9 | Verify platen close function. • Press platen close button | When platen close function is activated, the moving platen closes . | When platen close function is activated, the moving platen _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |
| 14.4.10 | Verify platen open function. • Press platen open button | When platen open function is activated, the moving platen opens . | When platen open function is activated, the moving platen _____ | <input type="checkbox"/> N/A | <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL | |

The information contained in this document is Confidential and Proprietary Business Information.

Philips Medisize, LLC
TP7.5040 Revision: # 5, DCO#957-500

Kuva 8. Otos konsernin laatimasta IQ/OQ pöytäkirjasta. (Medisize Oy 2020. R4.4-08426)

Uutta pöytäkirjaa ei kuitenkaan oteta käyttöön sellaisenaan. Pöytäkirja on laadittu Järviön (2020) mukaan todella epäkäytännölliseksi; kysymyksiä, joista ei ole lisäarvoa toimintavalmiuden tai toiminnan tarkistukseen on paljon, sekä raportin layout ei ole sellaisenaan ideaalinen. Suositellussa pöytäkirjassa on IQ/OQ-vaiheissa yhteensä 18 sivua täytettävää tietoa ja kuten kuvasta 8 huomaa kysymykset ovat hyvin tarkkoja ja osa niistä ei anna lisäarvoa validointiin.

7 IQ- ja OQ-raporttien päivitys

7.1 Opinnäytetyön tavoite ja toteuttaminen

Validointiraportin päivittämistä varten kehitettiin menetelmä, jossa validointiraportille käytiin läpi seuraavat vaiheet:

1. Validointiraportin sisällön avaaminen: käytiin läpi, mikä tarkoitus kysymyksellä on: miksi se kysytään ja mitä arvoa se antaa. Tämä vaihe antaa kokonaiskuvaa raportin sisällöstä. Sisällöstä voi luoda esimerkiksi vuokaavion.
2. Viranomaismääräykset ja standardit: käydään läpi, vastaako kysymys johonkin pakolliseen lääketeollisuuden määräykseen tai standardiin. Samalla käydään läpi, puuttuuko raportista jokin vaatimus.
3. Riskiarvioinnin päivittäminen: päivittämällä riskiarvioinnin löydetään mahdollisesti aikaisemmin huomaamatta jääneitä vikaantumismahdollisuuksia, joilla on vaikutusta ruiskuvaluprosessiin ja jotka tulisi tarkistaa validoinnin yhteydessä.
4. Ruiskuvalukoneen päätoimintojen kartoitus: käydään läpi ruiskuvalukoneiden käyttöohjeet, jotta mahdollisesti tunnistetaan puuttuvia tärkeitä toiminnallisia tarkastuskohteita.
5. Poikkeamien ja huoltodatan läpikäyminen: käymällä läpi ruiskuvalukoneen poikkeamat ja huoltodata nähdään, mitkä ruiskuvalukoneen osat tarvitsevat eniten huoltoa. Lisäksi poikkeamista nähdään yleisimmät vikaantumiset tuotannossa. Näillä tiedoilla tunnistetaan mahdollisia puutteita validoinnissa.

6. Asiantuntijoiden haastattelu: opinnäytetyötä tehdessä neuvoteltiin työyhteisön jäsenien kanssa. Päätöksenteossa oli mukana kehitysinsinööri, validointi-insinööri sekä neljä koeajajaa. Koeajajat tietävät laitteen toiminnasta eniten, joten heidän mielipide kysyttävän toiminnon tarpeellisuudesta ja itse prosessin käytännön toimimisesta on erittäin tärkeä. Lisäksi koeajajat osaavat kertoa, jos nykyisestä validointiraportista puuttuu jotain olennaista.

Riskiarviointi suoritettiin FMEA-analyysin päivittämisenä yhdessä kehitysinsinöörin kanssa. Projektissa oli tukena myös ruiskuvalukoneen koeajajat sekä validointi-insinööri. Päivitys tehtiin yrityksellä jo olemassa olevaan Excel-lomakkeeseen. Analyysin päivittäminen rajattiin koskemaan ruiskuvalukonetta sekä ruiskuvalukoneen perusvalidointia.

Käymällä edellä mainitut vaiheet läpi saadaan raportista karsittua kysymykset, jotka eivät anna validointiprosessille lisäarvoa. Lisäksi mahdolliset puutteet tunnistetaan.

7.2 Riskiarviointipäivityksen tulokset

Päivittämisen tuloksena ruiskuvalukoneen riskiarviointiin lisättiin yhteensä kahdeksan kohtaa, joista seitsemän tukee validointiraportin päivittämisen muutoksia. Validointiraportista poistetut ja siihen lisätyt kysymykset on nyt arvioitu FMEA-analyysissä, jotta muutosten syyt ja niiden merkitys olisivat dokumentoituna. Riskiarviointiin lisätty kohta, joka ei liity validointiin, on ruiskuvalusolun joihtojen huolimattomasta asentamisesta aiheutuvat riskit. Tätä ongelmaa ei kuitenkaan saada korjattua validointivaiheessa.

Muutokset tehtiin suoraan yrityksen sisäiseen riskiarviointidokumenttiin RA_0019_FMEA Ruiskuvalu versio 16.2_ 26032020.

7.3 Toimintavalmiuden tarkastusraportin kysymykset

Toimintavalmiuden tarkastusraportin sisältö vastaa pääosin standardien sekä GMP-säädösten vaatimuksiin. Ainoa raporttiin tehty muutos oli ruiskuvalukoneen ohjelmiston nimen ja version dokumentointi. Ohjelmiston dokumentoimisella validointiraporttiin varmistetaan, ettei huolimattomuusvirheitä ohjelmiston tietokantakirjauksessa pääse tapahtumaan.

Toimintavalmiuden tarkastusraportin kysymyksiä ei käydä läpi tarkemmin, sillä kysytyt kysymykset ovat pakollisia eikä suuria muutoksia ole, joten raportin kysymyksiä ei eritellä tarkemmin.

7.4 Toiminnantarkastusraportin kysymykset

Toiminnantarkastusraportti sisältää toiminnan varmistamiseen tarkoitettuja kysymyksiä, eikä viranomais määräyksistä johtuvia kysymyksiä ole niin paljon kuin toimintavalmiuden tarkastuksessa, joten kysymykset käydään läpi yksi kerrallaan:

Kysymys 1: IQ-vaiheen varmistus. GMP-säädöksissä suositellaan, että seuraava vaihetta ei aloiteta ennen kuin edellinen vaihe on virallisesti hyväksytty. Kysymys jätettiin raporttiin

Kysymys 2: Hygieniakontrolli on tehty ohjeen mukaisesti? Kappaleen 2.1 mukaan GMP-säädöksissä on erikseen määräykset lääkevalmistuksen kontaminaation riskiin liittyen. Hygieniakontrolli on siis pakko suorittaa ja tästä syystä tämä kysymys sekä kysymys 3 hygieniakontrollin raportin olemassaolosta jätettiin raporttiin

Kysymys 4: Line-Clearance-raportti. Yrityksen sisäisessä toiminnantarkastusprotokollassa PRO4.4-08087 käsketään tekemään Line-Clearance ennen kuin jatketaan seuraaviin toimenpiteisiin OQ-raportissa. Line-Clearancen suorittamisen määräys tulee GMP-säädöksistä. Näistä syistä kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 5: OQ-ajo (50-iskua) on ajettu? Koeajon tarkoituksena on tarkistaa, että koneessa ei ajon aikana esiinny häiriöitä ja että ruiskuvalukoneen kaikki toiminnot toimivat. Koeajossa tarkistettavat asiat on eritelty tarkemmin yrityksen sisäisessä toiminnantarkastusprotokollassa PRO4.4-08087. Koeajosta tulostetaan raportti, jossa näkyvät asetetut ajoarvot sekä käynnin aikaiset ajoarvot. Koeajo on tärkeä osa toiminnan tarkistamista, mutta ruiskuvalukoneen koeajajien haastattelemisen jälkeen iskujen määrä laskettiin kymmeneen. Kymmenen iskun ajon aikana saadaan tarvittavat tiedot, eikä useamman iskun ajaminen anna lisäarvoa validoinnille (Saarinen 10.3.2020). Koeajon aloittaminen vasta prosessin tasaannuttua on tärkeää, että tulokset ovat luotettavia. Tästä syystä kysymystä tarkennettiin, jotta virheitä ei pääsisi tapahtumaan. Uusi kysymys on ”OQ-ajo (10 iskua) on ajettu prosessin tasaannuttua?”.

Kysymys 6: Koneen käynti näkyy ruiskuvalvomosovelluksessa? Kysymyksellä varmistetaan, että kone on kytkettynä valvomojärjestelmään. Kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 7: Ruiskuvalukoneen vesikierrot toimivat normaalisti? Vesikiertoilla pidetään muotin lämpötila haluttuna, joten vesikiertojen toimivuus on tärkeää tuotteen haluttujen ominaisuuksien kannalta. Vesikiertojen toimivuus tarkistetaan koeajon aikana. Vesikierron mahdolliset ongelmat voidaan tunnistaa ajetuista komponenteista joko visuaalisesti tai komponentteja mittaamalla. Näistä syistä kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 8: Ruiskuvalukoneen asetetut ajoarvot on tulostettu ja liitteenä? Kun validointiprosessia tarkastellaan kokonaisuutena, on tärkeää tietää, millä arvoilla hyväksytty toiminnantarkastus suoritettiin. Kun ajoarvot ovat tiedossa, voidaan jälkikäteen todistaa, että kyseinen ruiskuvalukone on toiminut hyväksytysti tietyllä muotilla ja tietyillä ajoarvoilla. Näistä syistä kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 9: Palautussulun toiminta normaalia (tyyny tasainen OQ-ajon aikana)? Tyynyn eli ruuvien eteen jätetyn muovimassan tasaisuuden mittaamisella varmistetaan, että jälkipaineaika on onnistunut ongelmitta. Jos tyynyn mitta vaihtelee on

mahdollista, että muovimassaa on päässyt vuotamaan muotista, suuttimen välistä tai palautussulusta. On myös mahdollista, että muovimassan ominaisuudet ovat muuttuneet. Tilanteet vaikuttaisivat olennaisesti lopputuotteen laatuun. Tyydyn mittaaminen OQ-vaiheessa on tärkeää, sillä jos prosessissa ilmenee ongelmia, voidaan todeta, että vika on jossain muualla, kuten esimerkiksi muotissa. Näistä syistä kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 10: Plastisointimatkan asetusarvo. Plastisointimatkan asetusarvo tarkistetaan ja kirjataan laitteen kalibroinnissa sekä kalibrointi tarkistetaan toiminta- valmiuden tarkastuksessa. Validoinnissa pyritään välttämään päällekkäistä kirjaamista eikä ole mitään syytä kirjata arvoa enää toiminnantarkastuksessa. Kysymys poistettiin raportista.

Kysymykset 11-13: Plastisointiajan valvontarajat, Ruiskutuspaineen valvontarajat, Ruiskutusajan valvontarajat. Valvontarajojen tarkoitus on pitää eri parametrit niissä rajoissa, joissa haluttuun lopputulokseen päästään. Kyseiset parametrit vaikuttavat tuotteen ominaisuuksiin ruiskuvaluprosessin aikana. Kysymykset jätettiin raporttiin, mutta niitä ei kysytä erikseen, vaan ne yhdistettiin samaan kohtaan.

Kysymys 14: Jaksoajan valvonnan asetusarvo. Jaksoajan valvonnalla varmistetaan, että ruiskutusjakson aika pysyy vakiona. Jos ruiskutusjaksoaika muuttuu, on taustalla yleensä jokin vika prosessissa. Validoinnissa riittää kuitenkin, että tarkistetaan valvonnan toimivuus, sillä asetusarvon kirjaaminen dokumenttiin ei anna lisäarvoa validoinnille. Valvonnan toimivuus kysytään jatkossa uudessa valvontarajojen toimivuuden testaus kysymyksessä.

Kysymys 15: Ruiskutussyylinterin lämpötilavalvonta toimii normaalisti. Sylinterin lämpötila vaikuttaa muovisulan ominaisuuksiin (esimerkiksi viskositeettiin). Lämpötilan valvonnalla varmistetaan, että muovituotteen ominaisuudet pysyvät haluttuna. Kysymys jätettiin raporttiin, mutta se kysytään jatkossa uudessa valvontarajojen toimivuuden testaus kysymyksessä.

Kysymys 16: Poikittaiskuljetin pysähtyy koneen mennessä häiriöön? Poikittaiskuljettimen tehtävänä on kuljettaa muovikappaleet laatikkoon. Koneen mennessä häiriöön täytyy kuljettimen pysähtyä, jotta estetään viallisten kappaleiden sekoittuminen hyväksytyihin kappaleisiin, joten sen testaaminen on erittäin tärkeää. Kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 17: Kylmäkäynnistyksen esto toimii normaalisti? Kylmäkäynnistyksen estolla varmistetaan, ettei koneeseen tule vahinkoja. Jos ruuvi lähtisi pyörimään muovin ollessa vielä kylmää, rikkoutuisi ruuvi. Kylmäkäynnistyksen esto on automaattitoiminto ruiskuvalukoneessa, mutta sen toimivuus on silti tärkeä dokumentoida. Kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 18: Suutinsuoja toimii normaalisti? Suutinsuojan tarkoitus on estää ruiskutus ja ruiskutusyksikön liikkeet suojan ollessa avattuna. Toiminnolla pyritään välttämään tapaturmia tai koneen rikkoutumista. Kysymys jätettiin raporttiin, mutta sitä tarkennettiin riskien vähentämiseksi muotoon ”Suutinsuojan ollessa avattu ruiskutus ja ruiskutusyksikön liike eteen ovat estettyjä?”.

Kysymys 19: Turvaportit toimivat normaalisti? Ruiskuvalukoneissa on työturvallisuuslain määräyksien mukaiset turvaportit. Työturvallisuuslaissa (403/2008) kerrotaan, että ”Työvälineen suojusten ja turvalaitteiden on luotettavasti ja tarkoituksenmukaisesti suojattava siltä vaaralta tai niiltä vaaroilta, joita varten ne on asennettu” (6. §.) Turvaporttien toimiminen on tärkeää tarkistaa dokumentoidusti, joten kysymys jää raporttiin. Kysymystä kuitenkin tarkennettiin, jotta auditointiriski johtavilta epäselvyyksiltä vältytään. Uudessa kysymyksessä täsmennettiin, että turvaporttien ollessa auki koneen mekaaniset liikkeet eivät toimi.

Kysymys 20: Hätäkatkaisija(-t) toimivat normaalisti? Vaatimus hätäkatkaisijoista tulee työturvallisuuslaista. Työturvallisuuslaissa (403/2008) kerrotaan, että ”Jokaisessa työpisteessä on oltava pysäytyslaite, jolla työväline tai kaikki työvälineet voidaan pysäyttää turvalliseen tilaan” (10. §.) Koneen toiminnantarkastuksen kannalta on tärkeää dokumentoidusti tarkistaa katkaisijoiden toimivuus. Kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 21: Muotinsuojapaine testattu ja toimii normaalisti? Muotinsuojapaineen tehtävänä on suojella muottia, jos esimerkiksi jokin kappale on jäänyt muotin väliin. Kehitysinsinööri Marko Järviön sekä koeajajien Esa Saarisen ja Matti Pääkösen kanssa käytiin keskustelua muotinsuojapaineen testausmenetelmistä sekä sen tarpeellisuudesta, ja ilmeni, ettei ole selvää testausmenetelmää, joka sopisi kaikkiin ruiskuvalukoneisiin. Tilanteesta aiheutuu riskejä, sillä kukin koeajaja suorittaa testauksen omalla tavallaan, eikä ole varmuutta, onko testi toimiva. Pääkösen (2020) mukaan muotinsuojapaine on toiminut virheettömästi hänen uransa ajan eli ainakin 40 vuoden ajan. Myöskään Medisize Oy:n viimeisen 2 vuoden poikkeamadatasta ei löytynyt muotinsuojapaineen virheitä. Riskiarvioinnin päivityksen yhteydessä tarkasteltiin myös muotinsuojapaineen pettämisen tilannetta, eikä FMEA-analyysin RPN-luku (Risk Priority Number) ollut hälyttävä. Kysymys poistettiin kokonaan raportista, sillä virhettä ei esiinny.

Kysymys 22: Ruiskuvalukoneen maksimisulkuvoiman asetusarvo. Toiminnantarkastusprotokollan PRO4.4-08087 mukaan koneen täytyy saavuttaa sekä ylläpitää minimissään laitetoimittajan ilmoittama sulkuvoima. Järviön (2020) mukaan noin 60-70 prosenttia yrityksen koneista ei mittaa reaaliaikaista sulkuvoimaa. Validoinnin täytyy kattaa kaikki konemerkit, eikä tällä hetkellä ole keinoa varmistaa jokaisen konemerkin sulkuvoiman suuruutta. Tämän takia asetusarvon kysyminen poistettiin, ja sen sijaan merkittiin laitevalmistajan ilmoittama maksimisulkuvoima validointiraportin yläviitteeseen.

Kysymys 23: Yksi (1) isku on tarkastettu ja laadunvalvontaraportti täytetty? Laadunvalvonta raporttiin kirjataan ajettuihin muovituotteisiin liittyvät laatupoikkeamat. Yhden iskun tarkistaminen ei varmista ruiskuvalukoneen toimintaa, vaan laadunvalvontaraportti varmistaa ennemminkin muotin toimintaa. Kysymys poistettiin raportista.

Kysymys 24: OQ-ajon aikana kaikki ruiskuvalukoneessa mahdollisesti esiintyvät viat ja häiriöt kirjataan raporttiin? Koeajon aikana ilmenneet viat ja häiriöt kirjataan raporttiin, jonka jälkeen vastuhenkilö arvioi, ovatko ne hyväksyttävällä tasolla. Vikojen ja häiriöiden kirjaaminen on yrityksen käytäntö, sillä niistä voi päätellä, onko vian luonne toistuva vai ei. Kysymys jätettiin raporttiin.

Kysymys 25: Jos ajon aikana esiintyi vikoja ja häiriöitä, niin ne ovat hyväksyttävällä tasolla? Tieto näkyy vika- ja häiriöraportissa eikä ole tarvetta kirjata sitä uudestaan. Kysymys poistettiin raportista.

Kysymys 26: Avattiinko OQ:n aikana poikkeuslupia? Poikkeuslupa on poikkeama validoinnissa, jonka tekemiseen kysytään ennakkoon lupa. Poikkeuslupien käsittelyä koskee samat GMP-säädökset kuin poikkeamia (katso kysymys 27). Kysymys jätettiin raporttiin


Kysymys 27: Avattiinko OQ:n aikana poikkeamia? GMP-säädösten mukaan kaikki protokollasta poikkeavat toiminnot sekä tulokset, jotka eivät vastaa hyväksymiskriteereitä validoinnin aikana, tulee dokumentoida poikkeamana ja käsitellä sekä hyväksyä ennen seuraavaan validoinnin vaiheeseen siirtymistä. (Eudralex 2015, 3-4) Kysymys poistettiin raportista, sillä uudessa mallissa poikkeamanumerot kysytään erikseen jokaisessa kohdassa (katso kuva 9).

Toiminnantarkastusraportista poistettiin kokonaan neljä kysymystä, muokattiin viittä sekä lisättiin yksi uusi kysymys. Uusi kysymys on valvontarajojen toiminnan testaus, jossa tarkistetaan massatyynyn, plastisointimatkan, plastisointiajan, ruiskutusylinterin lämpötilavalvonnan, ruiskutusajan sekä jaksoajan valvontojen toimiminen.

7.5 Raporttien asettelun päivitys

Raportin asetteluun otettiin käyttöön konsernin mallin tyyli, mutta toimintavalmiudentarkastus sekä toiminnanvarmistus pysyvät erillisinä dokumentteina. Uusissa raporteissa toiminnon tarkistamisen odotettu tulos tarkennetaan, että raportin täyttäjälle ei voi tulla väärinkäsityksiä ja virheitä. Poikkeamia ei enää kysytä erillisenä kysymyksenä, vaan jokaisen tarkastuksen kohdalle merkitään erikseen poikkeaman numero tai jos poikkeamaa ei ole kirjataan "N/A". Konsernin mallissa poikkeaman kohdalla on ruutu N/A sekä tekstikenttä poikkeaman numerolle

(katso kuva 8), mutta N/A-ruutu poistettiin, sillä GMP:n hyvien dokumentointitapojen mukaan dokumentteihin ei saa jättää tyhjiä kohtia, vaan niihin täytyy kirjoittaa N/A, joten N/A-valintaruudusta ei ole hyötyä. Kuvassa 9 on otos uuden raporttipohjan asettelusta.

|  | | Ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin IQOQ RV-koneen konenumero: KLIM RV-koneen merkki ja malli: _____ RV-koneen valmistusnumero: S/N RV-koneen <u>maksimisulkuma</u> : _____ Muutospyyntö no: _____ Muutospyynnön hyväksymispäivä: _____ | | | | | |
|---|--|---|--|-----------|--|----------------------------------|--|
| Test Step | Testin vaihe | Odotettu tulos | Tulokset | Poikkeama | Hyväksyty/ hylätty | Tarkastaja | Lisätietoa kirjattu |
| OQ8 | <u>Asetetut ajoarvot</u> | Ruiskuvalukoneen asetetut ajoarvot ovat tulostettu ja liitteenä. | Ajoarvot _____ (ovat/ eivät ole) tulostettu ja liitteenä. Liite nro 6 sivuja yht. ____ | _____ | <input type="checkbox"/> Hyväksyty <input type="checkbox"/> Hylätty | Nimilyhenne: _____ Pvm: _____ | Lisätietoa: <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Kyllä, katso lisätietokenttä. |
| OQ9 | <u>asetetut valvontarajat</u> | Ruiskuvalukoneen käynnin aikaiset valvontarajat ovat tulostettu ja liitteenä. Valvontarajat on kirjattu. | Valvontarajat _____ (ovat/eivät ole) tulostettu ja liitteenä. Liite nro 7 sivuja yht. ____ Plastisointiajan valvontaraja: Min: _____ (s) Max: _____ (s) Ruiskutuspaineen valvontaraja: Min: _____ (s) Max: _____ (s) Ruiskutusajan valvontaraja: Min: _____ (s) Max: _____ (s) | _____ | <input type="checkbox"/> Hyväksyty <input type="checkbox"/> Hylätty | Nimilyhenne: _____ Pvm: _____ | Lisätietoa: <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Kyllä, katso lisätietokenttä. |
| OQ10 | <u>valvontarajojen toiminnan testaus</u> | Ruiskuvalukoneen valvontarajat toimivat. | Kyllä Ei Massatyynyn valvonta toimii <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Elastisointimatkan valvonta toimii <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Elastisointiajan valvonta toimii <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ruiskutuslinterin lämpötilavalvonta toimii <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ruiskutusajan valvonta toimii <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Jaksonajan valvonta toimii <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | _____ | <input type="checkbox"/> Hyväksyty <input type="checkbox"/> Hylätty | Nimilyhenne: _____ Pvm: _____ | Lisätietoa: <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Kyllä, katso lisätietokenttä. |



The information contained in this document is Confidential and Proprietary Business Information.
 Philips Medisize, LLC
 TP7.5040 Revision: # 5, DCO#967-500

Kuva 9. Otos uuden toiminnantarkastus raportin asettelusta.

Konsernin mallissa lisätietojen kirjaaminen on epäselvää, lisätietokenttä ei ole kooltaan tarkoitukseen sopiva ja se kysytään omalla sivullaan eri osioiden jälkeen kasvattaen turhaan dokumentin pituutta. Kuvassa 10 on otos konsernin ehdottamasta mallista ja kuvassa 11 otos muokatusta versiosta. Jokaisen tarkastuskysymyksen kohdalle lisättiin valintaruutu lisätietoja varten (katso kuva 9). Lisätiedot kirjataan raportin lopussa olevaan lisätietokenttään, jonka koko on muutettu sopivaksi.

Konsernin mallissa dokumentti allekirjoitetaan sekä hyväksytään joka osion päätteeksi eli IQ- ja OQ-vaiheiden aikana kahdeksan kertaa. Tämä hidastaa prosessia sekä lisää kirjaamistyötä. Uudessa raportissa validointivaihe allekirjoitetaan

sekä hyväksytään dokumentin lopussa vain kerran (katso kuva 11). Uudet toimintavalmiuden tarkastuksen sekä toiminnantarkastuksen raportit ovat liitteessä 1.

| | | | | | | |
|---|--|---|-----------|---------------|-----------------------------------|--|
|  | | R4.4-08426 TP7.5040 <u>IQ_OQ</u> Protocol - Qualification of Medical Molding Press [Press ID] | | | | |
|  | | [PR-###-IQOQ- <u>enlant</u>] | Revision: | Page 28 of 47 | DCO# /Doc Control# if applicable: | |

| Test Step | Test Description | Expected Results | Actual Results | Dev # | Pass / Fail | Tester Initial/Date |
|---|------------------|------------------|----------------|-------|-------------|---------------------|
| Overall Test Section Result: <input type="checkbox"/> PASS <input type="checkbox"/> FAIL <input type="checkbox"/> PASS WITH EXCEPTION If the result is "FAIL" or "PASS WITH EXCEPTION" list Deviation Number(s), comment, and obtain Quality/Validation counter signature. | | | | | | |
| Notes: | | | | | | |
| Executor: _____ Date: _____ Quality/Validation Countersignature: _____ Date: _____ | | | | | | |

The information contained in this document is Confidential and Proprietary Business Information.

Phillips Medisize, LLC
 TP7.5040 Revision: # 5, DCO#967-500

Kuva 10. Konsernin ehdottama asettelu lisätiedoille ja allekirjoituksille (Medisize 2020).

| | | | |
|---|--|--------------------------------|------------------------------|
|  | Ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin IQOQ | | |
| | RV-koneen konenumero: KLIM | RV-koneen valmistusnumero: S/N | RV-koneen maksimisukkuvoima: |
| | RV-koneen merkki ja malli: | | |
| | Muutospyyntö no: | Muutospyynnön hyväksymispäivä: | |

LISÄTIETOJA (Kirjaa lisätietoa vaativan kohdan ID numero esim. OQ01):

| Toimenpide | Pvm | Allekirjoitus ja nimenselvennös |
|---|-----|---------------------------------|
| Toiminnan Tarkastus (OQ) dokumentaatio tarkastettu Quality Specialist Production toimesta | | |
| Toiminnan Tarkastus (OQ) suoritettu onnistuneesti. Toimintavalmiuden Tarkastus (OQ) hyväksytty Ruiskuvalun kehitysinsinööriin / Koeajajan / Sähkö- tai huoltomiehen toimesta. | | |
| Rv-kone hyväksytty tuotantokäyttöön uudelleenvalidoinnin jälkeen validoinnin vastuuhenkilön toimesta. | | |

The information contained in this document is Confidential and Proprietary Business Information.

Phillips-Medisize, LLC
TP7.5040 Revision: 2.5. DCO#967.500

Kuva 11. Paranneltu asettelu lisätiedoille ja allekirjoituksille.

8 Pohdinta

Opinnäytetyön tarkoituksena oli päivittää ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin toimintavalmiuden- ja toiminnantarkastusraporttien sisältö ja ulkonäkö. Työn aikana käytiin perusteellisesti läpi raporttien sisältö ja perehdyttiin ruiskuvalukoneiden toimintaan sekä lääkinällisten laitteiden valmistusta koskeviin määräyksiin. Työ suoritettiin laadullisena tutkimuksena, jossa tiedonlähteenä oli sekä asiantuntija-haastattelut että olemassa olevat yrityksen ja viranomaisten asiakirjat.

Työn tuloksena syntyi menetelmä, jonka avulla olemassa olevien validointisuunnitelmien sisällöstä saa karsittua päällekkäisen kirjaamisen, turhat resurssien tuhlaukset sekä kysymykset, jotka eivät varmista toimilaitteen toimintaa. Lisäksi havaitaan mahdollisia puutteita validoinnissa. Menetelmää käytettiin Medisize Oy:n ruiskuvalukoneen perusvalidoinnin toimintavalmiuden- ja toiminnantarkastuksenraporttien päivittämiseen. Tuloksena syntyi luonnos (katso liite 1), jonka käyttöönotosta lopullisen päätöksen tekevät validointi-insinöörit. Menetelmän käyttö ei rajoitu vain ruiskuvalukoneisiin, joten olisi suositeltavaa, että vastaava sisällön tarkastus suoritettaisiin myös muihin yrityksen validointiraportteihin, jos on epäilystä sisällön tarkoituksenmukaisuudesta. Tulevaisuudessa myös ruiskuvalukoneen uudelleenvalidoinnille kannattaa tehdä samat toimenpiteet kuin tässä opinnäytetyössä.

Opinnäytetyötä aloittaessani validointi oli itselleni vieras käsite. Opinnäytetyön aikana olen saanut tarvittavan tietotaidon, jolla kykenen tulevaisuudessa luomaan validointisuunnitelman. Työn aikana kävi myös selväksi validoinnin vaikeudet, sillä validoinnille ei ole olemassa selvää ohjeistusta, vaan ainoastaan yleismaailmallisia suosituksia. Validointisuunnitelmaa luodessa tulisi mielestäni validoinnin kohteen asiantuntijoilla olla suurempi rooli toiminnallisten kysymysten kartoituksessa, sillä he tietävät laitteen toiminnasta eniten ja osaavat kertoa, varmistaako kysymys todellisuudessa laitteen toimintaa.

Lähteet

- Asiakastieto. 2020. Medisize Oy. Viitattu 20.1.2020. <https://www.asiakastieto.fi/yritykset/fi/medisizeoy/20467142/taloustiedot>
- Asikainen, M. 2014. Medisizen uusi tehdas mahdollistaa kymmeniä uusia työpaikkoja Kon-tiolahteen. Yle. Viitattu 7.2.2020. <https://yle.fi/uutiset/3-7317360>
- Delporte, C. 2012. Phillips Plastics to Rebrand as Phillips-Medisize Corp. Medical Product Outsourcing. Viitattu 14.1.2020. https://www.mpo-mag.com/contents/view_breaking-news/2012-02-06/phillips-plastics-to-rebrand-as-phillips-medi/
- EudraLex. 2015. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, annex 15. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf
- European Medicines Agency. 2020. Good Manufacturing Practice. Viitattu 2.4.2020 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/researchdevelopment/compliance/good-manufacturing-practice>
- FDA.2018. What We Do. Viitattu 29.4.2020. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
- FDA. 2011. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/process-validation-general-principles-and-practices>
- Hamid Mollah, A., Long, M. & Baseman, H. 2013. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. New Jersey. Wiley. <https://ebookcentral-proquest-com.tietopalvelu.karelia.fi/lib/pkamke-books/reader.action?docID=1117394&query=fmea>
- International Organization for Standardization. 2016. ISO 13485:2016: Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory. Viitattu 29.4.2020. <https://www.iso.org/standard/59752.html>
- International Organization for Standardization. 2015. ISO 14001:2015: Environmental management systems - Requirements with guidance for use. Viitattu 29.4.2020. <https://www.iso.org/standard/60857.html>
- Järvelä, P., Syrjälä, K. & Vastela, M. 2000. Ruiskuvalu. Tampere: Plastdata Oy.
- Järviö, M. 2020. Kehitysinsinööri. Keskustelu 26.4.2020.
- Karjalainen T., Karjalainen Eero E.2002. Six Sigma Uuden sukupolven johtamis- ja laatu-menetelmä. Hollola: Salpauselän Kirjapaino Oy.
- Lihavainen, S. 2020. Opinnäytetyöhön apua. Sunna.Lihavainen@phillips-medisize.com. 28.4.2020.
- Nuutamo, V. 2015. Ruiskuvalun perusteet. PowerPoint-diasarja. Karelia-ammattikorkeakoulu.
- Phillips-Medisize. 2020. Medical Devices. Viitattu 29.4.2020. <https://www.phillipsmedisize.com/who-we-serve/medical-devices/>
- Phillips-Medisize. 2020. History. Viitattu 20.1.2020. <https://www.phillipsmedisize.com/who-we-are/history/>
- Pääkkönen, M. 2020. Koeajaja. Keskustelu 10.3.2020.
- Saarinen, E. 2020. Koeajaja. Keskustelu 10.3.2020.
- Seppälä, J. 2008. Polymeeritekniikan perusteet. 6. painos. Helsinki: Otatieto.
- Sipola, A. 2004. Tuotantolaitteiden kvalifiointi ja prosessin validointi GMP tuotantoa varten. Lappeenrannan teknillinen yliopisto. Diplomityö. Viitattu 13.2.2020. <https://lut-pub.lut.fi/bitstream/handle/10024/34516/nbnfife20042251.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- The Global Harmonization Task Force. 2004. Quality Management Systems – Process Validation Guidance.
<http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg3/technical-docs/ghtf-sg3n99-10-2004-qms-process-guidance-04010.pdf>
- Työturvallisuuslaki 403/2008. Valtioneuvoston asetus työvälineiden turvallisesta käytöstä ja tarkastamisesta. Viitattu 21.4.2020. <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2008/20080403>
- ValuAtlas. 2015. Ruiskuvalu. Viitattu 27.2.2020. https://ziladoc.com/download/ruiskuvalu-valuatlas_pdf
- World Health Organisation. 2020. Global harmonization task force. Viitattu 2.4.2020
https://www.who.int/medical_devices/collaborations/force/en/
- ZwickRoell. 2020. Qualification of materials testing machines and devices. viitattu 23.1.2020. <https://www.zwickroell.com/id-id/services/dq-iq-oq-qualification-service>

