

LAPPEENRANNAN TEKNILLINEN YLIOPISTO  
Kemiantekniikan osasto  
Teknillisen kemian laboratorio

DIPLOMITYÖ

**TUOTANTOLAITTEIDEN KVALIFIOINTI JA  
PROSESSIN VALIDOINTI GMP-TUOTANTOA  
VARTEN**

Diplomityön aihe on hyväksytty kemiantekniikan osaston osastoneuvoston kokouksessa 14.4.2004

Työn tarkastajat: Prof. Erkki Paatero  
TkT Kimmo Klemola

Työn ohjaajat: DI Juha Hiironen  
FM Jaana Luomaranta

Espoossa 29.9.2004

Antti Sippola  
Ellipsipolku 4 A 13  
02210 Espoo  
Puh. 040-8411969

## SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO .....	5
2	KVALIFIOINNIN JA VALIDOINNIN LAINSÄÄDÄNTÖÄ.....	6
	2.1 GMP-säädöksiä lääkevalmistukseen.....	7
	2.2 Kvalifioinnin ja validoinnin vastuu ja velvollisuus .....	9
3	LAITTEIDEN KVALIFIOINTI .....	9
	3.1 Laitteiden suunnitelmien tarkastus (DQ).....	11
	3.2 Laitteiden asennustarkastus (IQ).....	12
	3.3 Laitteiden toiminnan testaus (OQ).....	13
	3.4 Laitteiden suorituskyvyn testaus (PQ).....	15
	3.5 Laitteiden kalibrointi, kunnossapito ja toimintaohjeet.....	15
4	PROSESSIN VALIDOINNIN VAIHEET .....	16
	4.1 Prosessin validointipäätös .....	17
	4.2 Validointiohjelma .....	18
	4.3 Validointipolitiikka.....	20
	4.4 Prosessin kehitysraportti .....	22
	4.5 Prosessin kriittiset parametrit.....	22
	4.6 Prosessin validoinnin yleissuunnitelma (VMP).....	26
	4.7 Prosessin validointipöytäkirja.....	27
	4.8 Prosessin validointiraportti .....	29
	4.9 Muutosten hallinta .....	30
5	PROSESSIN VALIDOINNIN TOIMINTATAPOJA .....	31
	5.1 IVT/SC:n validointistandardit.....	31
	5.2 GHTF:n tilastolliset menetelmät.....	36
	5.3 HACCP-menetelmä .....	44
	5.4 Retrospektiivinen prosessirajojen määrittäminen .....	47
6	KEMIRA FINE CHEMICALS OY:N L-TUOTANTOLINJAN VALIDOINNIN YLEISSUUNNITELMA.....	50
	6.1 Prosessin kuvaus .....	51
	6.2 Validointityön laajuus ja vastuu.....	54
	6.3 Laitteiden kvalifiointisuunnitelma.....	56
	6.3.1 Laitteiden asennustarkastus (IQ).....	58
	6.3.2 Laitteiden toiminnan testaus (OQ).....	60
	6.3.3 Laitteiden laatu- ja toimintavaatimusten määrittäminen sekä laadun ja toiminnan mittausmenetelmät .....	61
	6.3.4 Laitteiden kalibrointi, kunnossapito ja toimintaohjeet.....	64
	6.4 Prosessin validointisuunnitelma.....	65
	6.4.1 Prosessin tarkastelu.....	65
	6.4.2 Kriittisten prosessiparametrien määrittäminen.....	74
	6.4.3 Validointimenetelmät.....	76
	6.4.4 Validoinnin dokumentointi .....	79
	6.5 Muutoksen hallinta ja parametrirajojen ylittymiset .....	80
	6.6 Kvalifioinnin ja validoinnin aikataulusuunnitelma.....	81
	6.7 Validointisuunnitelman yhteenveto .....	81

7	KEMIRA FINE CHEMICALS OY:N L-TUOTANTOLINJAN MO0580 REAKTORIN KVALIFIOINTI.....	82
7.1	Laatu- ja toimintavaatimusten määrittäminen .....	82
7.2	Laadun ja toiminnan mittausmenetelmien valinta .....	87
7.3	Asennustarkastus (IQ) ja toiminnan testaus (OQ) .....	89
8	VALIDOINTITYÖSTÄ SAADUT KOKEMUKSET .....	91
	LÄHTEET.....	94
	LIITTEET	

## SYMBOLI- JA LYHENNELUETTELO

### *Symbolit:*

$C_p$	prosessin tehokkuusindeksi, kuvaa prosessin vaihtelua
$C_{pk}$	prosessin tehokkuusindeksi, kuvaa prosessin keskittymistä
$X$	keskiarvo
$s$	keskihajonta

### *Lyhenteet:*

ANOM	Analysis of Means, keskiarvoanalyysi
ANOVA	Analysis of Variance, varianssianalyysi
API	Active Pharmaceutical Ingredient, aktiivinen lääkeaine
FDA	Food and Drug Administration
GHTF	Global Harmonization Task Force
GMP	Good Manufacturing Practice, lääkkeiden hyvät tuotantotavat
DQ	Design Qualification, suunnitelmien tarkastus
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points
IQ	Installation Qualification, asennus- ja vastaanottotarkastus
IVT/SC	Institute of Validation Technology/ Standards Committee
LSL	Lower Specification Limit, alempi määritelty prosessin toimintaraja
OQ	Operational Qualification, toiminnan testaus
PDR	Process Development Report, prosessin kehitysraportti
PFD	Process Flow Diagram, prosessin virtauskaavio
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PQ	Performance Qualification, suorituskyvyn testaus
PI	Putki- ja instrumenttipiirustus
QA	Quality Assurance, laadunvarmistus
QC	Quality Control, laadunhallinta
SOP	Standard Operating Procedure, kirjallinen toimintaohje
SPC	Statistical Process Control, tilastollinen prosessin hallinta
URS	User Requirement Specification, laitteiden käyttövaatimukset
USL	Upper Specification Limit, ylempi määritelty prosessin toimintaraja
VMP	Validation Master Plan, validoinnin yleissuunnitelma

## 1 JOHDANTO

Laadunvarmistuksessa puhutaan kvalifioinnista ja validoinnista. Kvalifioinnilla tarkoitetaan yleisesti hyväksymistä tai kelpuutusta ja validoinnilla toistettavan toiminnan laadunvarmistusta. Lääkevalmistuksessa laitteiden kvalifioinnin tarkoituksena on luoda ja antaa käyttöön dokumentoidut todisteet siitä, että tuotantotilat ja -laitteet on suunniteltu (*Design Qualification, DQ*) sekä rakennettu ja asennettu (*Installation Qualification, IQ*) GMP-vaatimusten mukaisesti ja että ne toimivat suunnitelmien mukaisesti (*Operational Qualification, OQ*). Asennettujen ja toiminnallisesti testattujen laitteiden tehokkuus määritetään suorituskykytesteillä (*Performance Qualification, PQ*). Kun laitteet on saatu kvalifioitua, voidaan tarkastella prosessin toimivuutta. Prosessin validoinnissa (*Process Validation*) luodaan ja annetaan käyttöön dokumentoidut todisteet siitä, että prosessi valmistaa johdonmukaisesti juuri tietyn määritelmän mukaista tuotetta. /1/

Laitteiden kvalifioinnin sijasta puhutaan usein myös laitteiden validoinnista, jolloin tarkoitetaan laitteen soveltuvuutta juuri tietyn tuotteen valmistamiseen. Monesti käytetään termiä tuotantolaitoksen kvalifiointi, jolla tarkoitetaan sekä laitteiden laadunvarmistusta että prosessin validointia. Käsitteiden selventämiseksi IVT/SC (*Institute of Validation Technology/Standards Committee*) on ehdottanut, että kvalifiointi koskee aina laitteistoa tai materiaalia ja validoinnissa on kyse aina järjestelmistä tai prosesseista /2/. Prosessin validointi voidaan ymmärtää myös tuotteen koko elinkaaren käsittävänä toimintona tuotteen kehittelystä valmistusprosessin kautta valmistuksen lopettamiseen /3/. Tässä työssä käytetään kvalifiointi-sanaa tarkoittamaan lähinnä laitteisiin kohdistuvaa laadunvarmistusta ja validointi-käsitettä tarkoittamaan prosessin johdonmukaisen toiminnan testausta.

Tässä työssä käsitellään aluksi tuotantolaitteiden kvalifioinnin ja prosessin validoinnin määritelmiä ja yleisiä määräyksiä. Tämän jälkeen käsitellään kvalifioinnin ja validoinnin yleisiä toimintatapoja ja menetelmiä. Säädösten ja

yleisten toimintatapojen sekä menetelmien avulla laaditaan Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan GMP-tuotantolinjan lääkeaineintermediaattiprosessin validoinnin yleissuunnitelma (VMP), joka sisältää sekä tuotantolaitteiden kvalifiointisuunnitelman että prosessin validointisuunnitelman. Suunnittelussa huomioidaan tuotantolaitteiden aikaisempi käyttö muuhun hienokemikaali-tuotantoon ja tuotantolinjan muuttaminen GMP-vaatimusten mukaiseksi. Tavoitteena on laatia tuotantolaitteiden kvalifiointiin dokumentointimenetelmä, jota voidaan soveltaa yleisesti myös muiden GMP-tuotantolaitteiden kvalifiointiin. Tämän jälkeen tuotantolaitteille tehdään kvalifiointikokeet suunnitelmien mukaisesti. Prosessin validointi tehdään laaditun suunnitelman mukaan myöhempänä ajankohtana.

## **2 KVALIFIOINNIN JA VALIDOINNIN LAINSÄÄDÄNTÖÄ**

EU-lainsäädännön /4/ mukaan lääkevalmistuksessa pitää noudattaa yleismaailmallisia GMP-säädöksiä, jotka sisältävät myös yleiset lääkevalmistuslaitteiden laadunvarmistukseen liittyvät määräykset /5/. GMP-säädöksistä on laadittu eri viranomaisten toimesta erilaisia soveltavia ohjeistuksia lääkevalmistuslaitteiden kvalifiointiin ja prosessin validointiin. EU on laatinut myös yleiset ohjeet GMP-laitteiden kvalifiointiin ja lääkevalmistusprosessin validointiin /6/. Yhdysvalloissa noudatetaan Yhdysvaltain lääkealaa valvovan viranomaisen, FDA:n (*United States Food and Drug Administration*), säädöksiä GMP-laitteiden kvalifioinnista ja lääkevalmistusprosessin validoinnista /7/, jotka koskettavat myös muita maita USA:n suuren maailman lääkemarkkinaosuuden takia. FDA on ollut myös keskeisessä asemassa GMP-säädösten laatimisessa. Tämän työn ohjeistuksena pääosin käytetään EU-alueella yleisesti käytössä olevaa EU-valtioiden lääkevalvontaviranomaisten laatimaa PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) -ohjetta GMP-tuotantolaitteiden kvalifioinnista ja lääkevalmistusprosessin validoinnista /1/.

## 2.1 GMP-säädöksiä lääkevalmistukseen

Lääkevalmistuslaitteita koskevat yleiset määräykset ovat GMP-säädöksissä 21 CFR, osassa 211 /8/. Sädökset antavat laitteiden laadunvarmistukseen yleiset periaatteet, joita lääkkeen valmistaja voi soveltaa omien tulkintojensa mukaisesti. Sädösten mukaan lääkkeiden valmistukseen, käsittelyyn, pakkaamiseen ja säilyttämiseen tarkoitettuja laitteita pitää olla tarkoituksenmukaisesti suunniteltuja, sopivan kokoisia ja tarkoituksenmukaisesti sijoitettuja niin, että ne toimisivat suunnitelmien mukaisesti ja että puhdistus- ja huoltotoimenpiteet olisivat helposti toteutettavissa. GMP-säädöksissä /8/ on myös lääkevalmistuksen kontaminaatio-riskiin liittyviä määräyksiä, joiden mukaan lääkevalmistuslaitteiden tuotteeseen kosketuksissa olevat pinnat eivät saa olla tuotteen kanssa reagoivia, additioituvia tai absorboivia niin, että tuotteen turvallisuus, yhdenmukaisuus, lujuus, laatu tai puhtaus muuttuisi ja tuotteelle asetetut vaatimukset eivät täyttyisi. Lisäksi sädösten mukaan mikään lääkevalmistuksessa käytettävä apuaine, kuten voiteluaine tai jäähdytysneste, ei saa olla suorassa kontaktissa lähtöaineiden, säilytysastioiden eikä prosessin väli- tai lopputuotteen kanssa niin, että tuotteen turvallisuus, yhdenmukaisuus, lujuus, laatu tai puhtaus muuttuisi ja tuotteelle asetetut vaatimukset eivät täyttyisi.

GMP-säädöksissä /8/ on myös lääkevalmistuslaitteiden puhdistukseen ja huoltoon liittyviä määräyksiä. Niiden mukaan tuotantolaitteet ja työvälineet pitää puhdistaa, huoltaa ja desinfioida tarkoituksenmukaisin väliajoin estämään toimintahäiriöitä ja kontaminaatioita, jotka voisivat muuttaa tuotteen turvallisuutta, yhdenmukaisuutta, lujuutta, laatua tai puhtautta niin, että tuotteelle asetetut vaatimukset eivät täyttyisi. Sädösten mukaan lääkevalmistuksessa käytettävien työvälineiden sekä tuotteen käsittely-, pakkaus- ja säilytystilojen puhdistamisesta ja huollosta pitää laatia kirjallisia toimintaohjeita.

Lääkevalmistuksen laadunvarmistusta koskevissa GMP-säädöksissä 21 CFR, osassa 820 /5/ annetaan lääkevalmistusprosessin laadunvarmistukseen liittyviä yleisiä ohjeita. Niiden mukaan jokaisen lopullisen aktiivisen lääkeaineen (API:n)

valmistajan pitää suunnitella ja toteuttaa omalle lääkevalmistuslaitteistolle tarkoituksenmukainen laadunvarmistusohjelma. Säädösten mukaan lääkevalmistusprosessin laadunvarmistuksessa alkuperäinen tuotantosuunnitelma pitää pyrkiä varmistamaan laatimalla kirjallisia tuotantovaatimuksia ja -menetelmiä, sekä toteuttamalla ja valvomalla niitä. Säädösten mukaan laitteiden ja tilojen tarkoituksen mukaista toimintaa sekä valmistajien pakkaamista pitää valvoa erilaisilla menetelmillä. Kaikki nämä säädökset ja määräykset tähtäävät siihen, että prosessi tuottaisi johdonmukaisesti vaatimukset täyttävää tuotetta. FDA:n mukaan tämä voidaan varmistaa joissakin tapauksissa ainoastaan validoimalla prosessi /7/.

PIC/S-ohjeiden /1/ mukaan suorasti tai epäsuorasti tuotteen laatuun vaikuttavissa tuotantotilojen, -välineiden, -laitteiden ja -prosessien merkittävässä muutoksissa on suoritettava tuotantolaitteiden kvalifiointi ja prosessin validointi. Ohjeiden mukaan on kuitenkin mahdotonta sanoa ehdottomasti, mitä pitäisi kvalifioida ja validoida ja milloin kvalifiointi ja validointi on tarpeellista, koska eri tuotantolaitosten tuotantolaitteet ja -prosessit vaihtelevat merkittävästi kooltaan ja tekniikaltaan. PIC/S-ohjeiden mukaan lääkeaineiden valmistaja määrittää itse kvalifiointia ja validointia vaativat kriittiset kohdat tuotantolaitteista ja prosessista. Johdonmukainen päättely ja lääkevalmistusprosessin tunteminen auttavat ymmärtämään, mitkä kohdat prosessissa ovat kriittisiä.

Validoinnin dokumentointimääräyksiä on esitetty mm. PIC/S:n validointiohjeissa /1/. Ohjeiden mukaan tuotantolaitteiden kvalifioinnin ja prosessin validoinnin pääkohdat pitää määrittää ja dokumentoida validoinnin yleissuunnitelmaan (*Validation Master Plan, VMP*) noudattaen tarkkuutta ja korkeaa vaatimustasoa. Ohjeiden mukaan kvalifiointi ja validointi voidaan toteuttaa monella erilaisella hyväksyttävällä tavalla. Siten tuotantolaitokset voivat määritellä itselleen omat parhaaksi näkemänsä kvalifiointi- ja validointimenetelmät.



## **2.2 Kvalifioinnin ja validoinnin vastuu ja velvollisuus**

Kvalifioinnin ja validoinnin vastuu lääkeaineteollisuudessa jakautuu lääkevalmistusorganisaation eri osapuolille. PIC/S –ohjeen /1/ mukaan tuotannon ja laadunvarmistusosaston johto on yleisesti vastuullinen laadunvarmistuksesta. Heidän on varmistettava, että tarvittava validointi tehdään. Ohjeen mukaan myös tekniikan, tutkimuksen ja kehityksen yksiköt sekä laitetoimittajat, ovat velvollisia osallistumaan kvalifiointi- ja validointityöhön. IVT/SC:n /2/ mukaan ensisijainen vastuu validoinnista on validoinnin ohjausryhmällä, jossa on edustajat ainakin laadun ja valmistuksen asiantuntijoista. Validoinnin ohjausryhmä tekee validointiin liittyvät viralliset päätökset ja määrää validointiryhmien kokoonpanot sekä ryhmien johtajat. Validoinnin ohjausryhmän vastuu ulottuu myös tuotantolaitoksen sopimusvalmistajien prosesseihin sekä lääkevalmisteen tai vaikuttavan lääkeaineen jakelu- ja toimitusketjuihin. Lääkeaineintermediaattien sopimusvalmistuksessa validointivastuu jakautuu valmistuttajan ja valmistajan välille. Tällöin vastuun jakamisesta sovitaan yhteisesti osapuolten kanssa /3/.

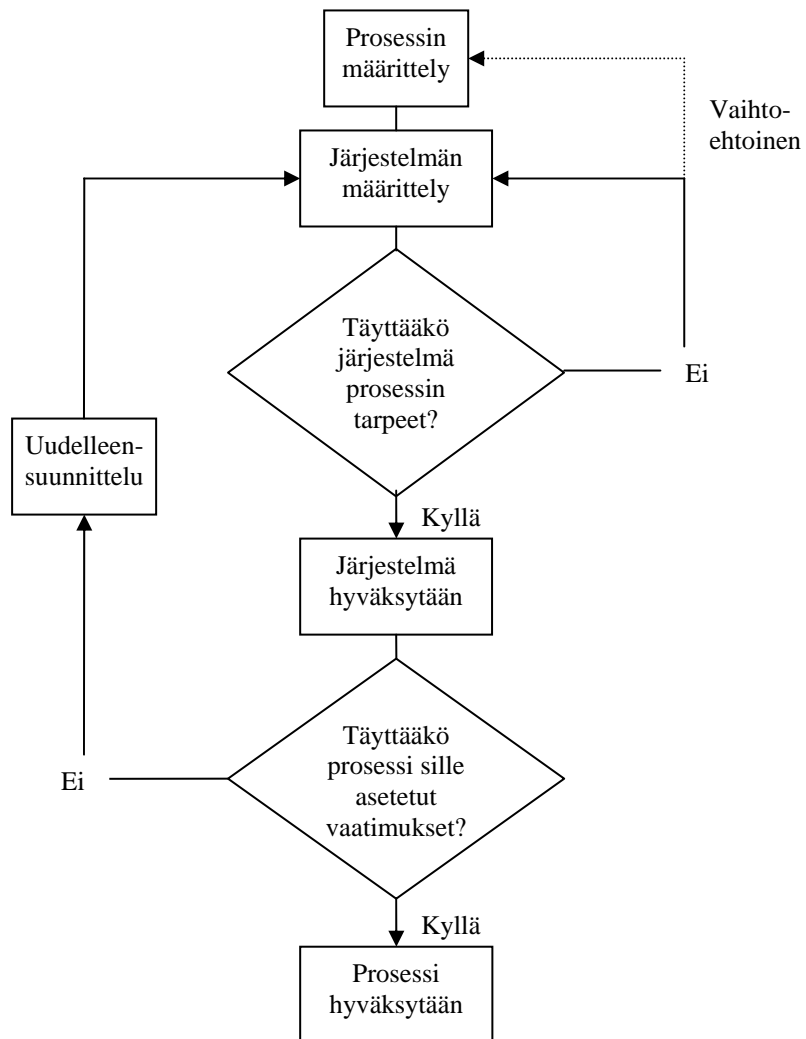
PIC/S-ohjeen /1/ mukaan tuotantolaitoksen johdolla on vastuu määrittellä kulloisellekin kvalifiointi- ja validointiohjelmalle omat vastuulliset henkilöt, jotka merkitään myös validoinnin yleissuunnitelmaan. Tuotantolaitoksen laadunvarmistushenkilöstöllä on kuitenkin lopullinen vastuu kvalifiointi- ja validointityön johtamisessa. Ohjeen mukaan on tärkeää, että tuotantolaitoksen ylin johto ymmärtää ja antaa käyttöön kvalifioinnin ja validoinnin vaatimat voimavarat henkilöstön-, ajan- ja rahantarpeisiin sekä sitoutuu työhön.

## **3 LAITTEIDEN KVALIFIOINTI**

Laitteiden kvalifioinnin tarkoitus on osoittaa laitteisto tuotantoon soveltuvaksi. Laitteet ikään kuin hyväksytään tuotantoon. Tämä toteutetaan osoittamalla, että tuotantotilat sekä laitteiden asennus ja toiminta soveltuvat prosessille. PIC/S-ohjeiden /1/ mukaan tällöin laitteille tehdään suunnitelmien tarkastus (DQ), asennus- ja vastaanottotarkastus (IQ) sekä toiminnan testaus (OQ), minkä jälkeen

testataan laitteiden suorituskyky (PQ). Laitteiden kvalifioinnissa tuotantolaitteille ja -tiloille laaditaan kunnossapitosuunnitelmat sekä kirjalliset käyttö- ja toimintaohjeet (*Standard Operating Procedures, SOP*). PIC/S-ohjeiden mukaan on suositeltavaa, että kaikki laitteiden ja tilojen kvalifiointikokeet (ainakin IQ ja OQ) on tehty ja hyväksytty ennen prosessin validointia. PQ kokeita voidaan tehdä myös prosessin validoinnin yhteydessä /3/.

Jos laitteet osoittautuvat prosessiin soveltumattomiksi, täytyy laitteistoa muuttaa. Joissakin tapauksissa on hyödyllisempää tai taloudellisempää tehdä muutos prosessiin laitteiston muuttamisen sijasta /9/. Laitteiston (järjestelmän) hyväksymistä prosessiin on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Laitteiston (järjestelmän) hyväksyminen prosessille /9/.

PIC/S-ohjeiden /1/ mukaan laitteiden asennustarkastus ja toiminnan testaus sekä tarkoituksenmukaiset suorituskykytestit asianmukaisesti dokumentoituina antavat varmistuksen, että tuotantotilat ja -laitteet toimivat asianmukaisesti ja että kaikki tulevat toiminnot ovat luotettavia ja ne on säädetty ja määritetty oikeisiin toimintarajoihin tulevaa tuotantoa varten.

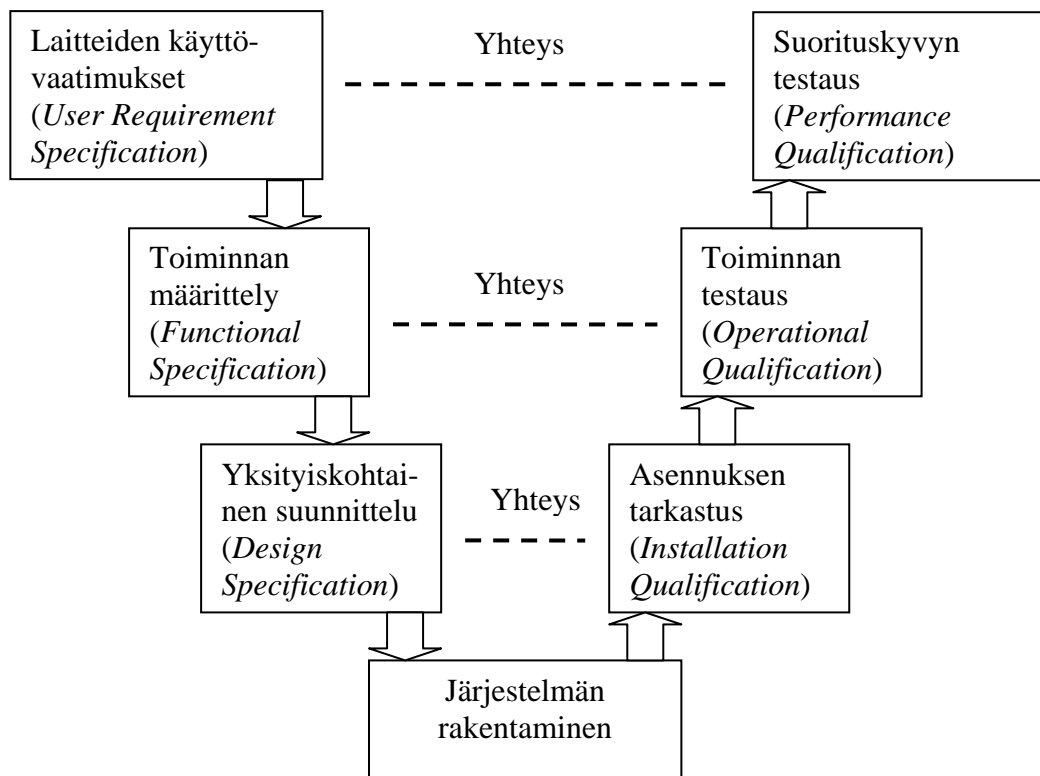
### 3.1 Laitteiden suunnitelmien tarkastus (DQ)

Laitteiden suunnittelu on monivaiheinen tapahtuma, jossa käydään läpi valmistusprosessin vaatimuksia laitteistolle ja laitteiden käyttäjille. Suunnittelun lähtökohtana on määrittää laitteiden toimintavaatimukset (*Functional Requirements*) sekä prosessiin tarvittavien laitteiden tarkoituksenmukaiset käyttövaatimukset (*User Requirement Specification, URS*). Hyvin määritetyt laitteiden toiminta- ja käyttövaatimukset luovat selvän kuvan prosessin toiminnoista. Myöhemmin toteutettava laitteiden suorituskyvyn testaus perustuu suunnitteluvaiheessa määriteltyihin laitteiden toiminta- ja käyttövaatimuksiin /9/.

Tuotantolaitteiden toiminnan määrittelyssä (*Functional Specification*) kuvaillaan yksityiskohtaisesti laitteiden toimintaa. Laitteiden toiminnantestaussuunnitelma laaditaan toiminnan määrittelyn pohjalta. Yksityiskohtaisessa suunnittelussa (*Design Specification*) kuvaillaan yksityiskohtaisesti laitteen osia, sähköjakelujärjestelmää sekä muita laitteiden kokoamisessa sekä asennuksen tarkastuksessa tarvittavia yksityiskohtia /9/. Kuvassa 2 esitetään laitteiden suunnittelun ja eri kvalifiointivaiheiden yhteyttä toisiinsa.

Laitteiden suunnitteluvaiheessa päätetään laitteiden toimittajat. Mahdollisimman aikaisessa vaiheessa aloitettu yhteistyö laitteiden valmistajan kanssa takaa, että laitteet valmistetaan tarkoituksenmukaisesti tuotteen valmistusprosessin vaatimukset täyttäviksi. Tällöin varmistetaan, että laitteilla on tarvittavat toiminnot ja suorituskyky kyseessä olevaan valmistusprosessiin ja että laitteisto on taloudellisesti kannattava. DQ-vaiheessa tulee vastaan teknisten ratkaisujen ja

taloudellisten varojen yhteensovittaminen, mikä vaatii aikaa ja voimavaroja. Väärin toimintavaatimusten asettaminen DQ-vaiheessa saattaa lisätä OQ-vaiheen työmäärää. DQ-vaihe toteutetaan usein laitteen valmistajalla ja toimittajalla osana tehtaan hyväksymiskokeita /1/. Laitteiden suunnitteluvaiheessa on hyvä olla tiedossa myös prosessin kriittiset parametrit, jotka ovat tarpeellisia tuotantolaitteita valmistettaessa ja toimitettaessa /7/.



Kuva 2. Laitteiden suunnittelun ja eri kvalifiointivaiheiden yhteys toisiinsa /9/.

### 3.2 Laitteiden asennustarkastus (IQ)

PIC/S-ohjeiden /1/ mukaan lääkevalmistuslaitteiden laadunvarmistukseen kuuluu laitteiden asianmukainen asennus sekä asennuksen dokumentointi ja tarkastus. Yleensä tämän toteuttaa tuotantolaitoksen tekninen henkilökunta. Perusperiaate on, että laitteet asennetaan laitteiden toimittajan asennusohjeiden mukaan. PIC/S-ohjeen mukaan tuotantolaitteiden, putkistojen, huoltolinjojen ja työvälineiden

asennus tehdään ja tarkastetaan tuotantolaitoksen suunnitteluvaiheessa laadittujen putki- ja instrumenttipiirustusten (PI-piirustusten) mukaan. Piirustusten laadinnassa käytetään avuksi laitteiden teknisiä tietoja (*Equipment Specifications*), prosessin kulkukaavioita (*Process Flow Diagrams*) ja tehtaan toimintamääritelmiä (*Plant Functional Specifications*).

Asennuksen jälkeen laitteet tarkastetaan perusteellisesti vertailemalla asennusta laitteiden toimittajien teknisiin tietoihin ja aiemmin laadittuihin laitteiden suunnitelmiin ja käyttövaatimuksiin. PIC/S-ohjeen mukaan näin varmistetaan, että kaikki asennetut laitteet täyttävät niille aiemmin määritetyt vaatimukset. Samalla varmistetaan, että laitteisto toimii tuotantotilassa riittävän luotettavasti. Asennustarkastuksessa varmistetaan myös, että lääkevalmistuksen aikana laitteistosta ei koidu ristikontaminaatiovaaraa. Samalla varmistetaan, etteivät prosessituotteet reagoi, additoidu tai adsorboidu laitteen osien kanssa /8/. PIC/S-ohjeiden mukaan IQ-vaiheessa määritetään ja nimetään kaikki laitteiden osat, huoltoputkistot ja mittalaitteet. Tällöin kaikille laitteille ja laitteiden osille annetaan sarjanumero tai muu tunnistetieto, jota voidaan käyttää kvalifioinnissa laitteen tunnistustamiseksi.

Asennustarkastuksessa tarkastetaan ja kootaan yhteen laitteiden käyttöohjekirjoja, määritetään kaikki tuotteeseen kosketuksissa olevat laitteiden osat ja valmistellaan tarvittavia kvalifiointidokumentteja toiminnan testausta varten. IQ-vaihe hyväksytään joko erikseen tai yhdessä OQ-vaiheen kanssa erilliseen hyväksymisdokumenttiin ja mahdolliset poikkeamat dokumentoidaan /9/.

### **3.3 Laitteiden toiminnan testaus (OQ)**

Tuotantolaitteiden toiminnan testauksessa tarkastetaan täyttääkö laitteisto kyseessä olevan prosessin vaatimukset. Teknisen henkilökunnan suorittamalla toiminnan testauksella tähdätään tuotantolaitteiden käyttöönottamiseen. Kvalifiointikokeiden yksityiskohdat ja laajuus riippuvat monessa suhteessa laitteiden monimutkaisuudesta ja vaikutuksesta lopputuotteen laatuun. Toiminnan

testauksen peruseräteenä on tarkastella tuotantolaitteistoa pienissä yksinkertaisissa yksiköissä.

OQ-vaiheessa laaditaan aluksi toiminnantestaussuunnitelma. Suunnitelmassa pyritään huomioimaan, että laitteiston vaatimusten mukainen asennus tulee tarkastetuksi ja sen riittävä toiminta tulee testatuksi /9/. PIC/S-ohjeiden /1/ mukaan toiminnan testauksen suunnittelussa määritetään tuotantolaitteiden ja -tilojen kriittiset toimintaparametrit, jotka vaikuttavat epäsuorasti tai suoraan tuotteen laatuun. Ohjeiden mukaan kriittisten parametrien määrittäminen ja tarkasteluun voidaan käyttää tutkimustietoa sekä erityisiä menetelmiä, jotka on kehitetty prosessin ja laitteiden toiminnan tuntevien asiantuntijoiden avulla. Kriittisiä parametreja tarkastellaan prosessin toiminnan ylä- ja alarajojen sisällä. Kyseisten rajojen ylitykset eivät kuitenkaan välttämättä aiheuta prosessin epäonnistumista. Laitteiden toimintavaatimukset asetetaan prosessin vaatimusrajoihin mukaisesti niin, että laitteiden toimintavaatimusrajat ovat prosessin toimintavaatimusrajoja suuremmat. PIC/S-ohjeiden mukaan toiminnantestaussuunnitelmaan määritetään myös käytettävät toiminnan testauksen mittalaitteet ja hyväksymiskriteerit.

Laitteiden toiminta testataan ja dokumentoidaan toiminnantestaussuunnitelman mukaan. PIC/S-ohjeen /1/ mukaan toiminnan testauksessa voidaan käyttää soveltuvin osin myös jäljitettyä (simuloitua) valmistusprosessia. Jos laitteisto ei läpäise laadittuja toiminnantestauksia, tarkastellaan asetettuja toimintavaatimuksia, määrittämiä ja kokeita uudelleen. Tällöin voi olla tarpeellista muuttaa laitteille asetettuja toimintavaatimuksia tai laitteita voidaan suunnitella uudelleen ja muuttaa. Laitteistoa voidaan pitää kvalifioituna, kun se toimii odotetusti ja kaikki vaatimukset, määrittämät, kokeet ja koetulokset vastaavat odotuksia. PIC/S-ohjeen mukaan kvalifioinnin jälkeen tuotantolaitteiden laatua pidetään yllä tarkastamalla, kalibroimalla ja huoltamalla laitteita säännöllisesti /9/.

### **3.4 Laitteiden suorituskyvyn testaus (PQ)**

Tuotantolaitteiden suorituskykytesteissä varmistetaan, että laitteilla pystytään valmistamaan johdonmukaisesti asetetut vaatimukset täyttävää tuotetta. Testit toteutetaan ajamalla prosessilaitteita oikeissa prosessiolosuhteissa oikeilla lähtöaineilla. Kokeissa tarkastellaan prosessin muuttumattomuutta ja suorituskykyä erilaisin mittauksin. Validoinnin tilastollisia menetelmiä esittelevän GHTF:n dokumentin /10/ mukaan suorituskykytestit ovat oikeastaan osa prosessin validointia ja ne tehdäänkin usein prosessin validoinnin viimeisessä vaiheessa. Suorituskyvyn testausta käsitellään tässä työssä tarkemmin jäljempänä validoinnin tilastollisten menetelmien yhteydessä.

### **3.5 Laitteiden kalibrointi, kunnossapito ja toimintaohjeet**

PIC/S-ohjeiden /1/ mukaan tuotantolaitteiden ja -välineiden tarpeelliset kalibroitivaatimukset pitää määrittää laitteiden suunnittelun yhteydessä. Samalla määritetään myös käytettävien mittalaitteiden kalibroitivaatimukset. Kalibrointilaitteiden kalibrointi varmistetaan asianmukaisten kansainvälisten mittanormaalien mukaisesti. Kaikkien mittalaitteiden kalibrointi suoritetaan ennen OQ-vaihetta.

PIC/S-ohjeiden /1/ mukaan tuotantolaitteille on IQ-vaiheessa määriteltävä kunnossapitovaatimuksia, joista laaditaan myöhemmin koko tuotantolaitoksen kunnossapitosuunnitelma. Laitteiden toimittajan antamien teknisten tietojen ja käyttöohjeiden perusteella tuotantolaitteille määritetään puhdistus- ja desinfiointivaatimuksia, joista laaditaan OQ-vaiheen kokeiden ja huomioiden perusteella varsinainen tuotantolaitteiden puhdistusdokumentti. Puhdistusdokumentti vahvistetaan ja hyväksytään käyttöön PQ-vaiheessa, jolloin voidaan suorittaa myös puhdistusmenetelmän validointi. IQ-vaiheessa määritetään myös tuotantolaitteiden kunnossapidon ja puhdistuksen takia kerättävien näytteiden otto- ja tutkimusmenetelmät.

PIC/S-ohjeen /1/ mukaan OQ-vaiheessa kaikki kalibrointi-, valvonta-, huolto-, kunnossapito- ja puhdistusmenetelmät tarkastetaan, hyväksytään ja julkaistaan kirjallisina toimintaohjeina (SOP:na). IQ-vaiheessa käydään läpi myös laitteen toimittajan antamat tuotantolaitteiden käyttöohjeet, joista OQ-vaiheessa laaditaan tuotantolaitteiden kirjalliset toimintaohjeet (SOP:it) ja laitteiden käyttäjän työohjeet. Ohjeistuksen avulla saadaan tuotantolaitteille riittävät toiminta-vaatimukset ja perusteet operaattorien koulutukselle.

#### **4 PROSESSIN VALIDOINNIN VAIHEET**

Prosessin validointitavat voidaan jaotella sen mukaan, missä vaiheessa tuotteen elinkaarta validointityö tehdään. Yleisesti validointityön luonnetta kuvataan käsitteillä prospektiivinen, konkurrentti, retrospektiivinen ja uudelleenvalidointi. Prosessin validointi tehdään yleensä prospektiivisesti ennen myyntiin tarkoitetun lopputuotteen valmistusta. Jos se ei ole mahdollista, voidaan prosessi tarvittaessa validoida rutiinivalmistuksen yhteydessä konkurrentisti. Jonkin aikaa käynnissä oleva prosessi voidaan validoida myös jälkikäteen retrospektiivisesti käyttäen hyväksi valmistettujen tuotantoerien prosessitietoja /1/. Eri validointitavat eivät ole toisiaan poissulkevia vaan synergisiä, ja niiden kaikkien tarkoituksenmukainen ja toisiaan tukeva hyödyntäminen lisää luottamusta prosessin toimivuuteen ja toistettavuuteen /11/. Tässä kappaleessa käsitellään prosessin validointia lähinnä prospektiivisena ja konkurrenttina tuotteen elinkaariajattelun mukaisena toimintana.

Prosessin validoinnin lähtökohta on aina säädösten noudattaminen. Validointi on myös tieteellinen tapa varmentaa ja kehittää prosessia sekä antaa prosessille uusia kehitysnäkymiä. Validointityö säästää aikaa ja rahaa sekä parantaa tuotteen laatua vähentämällä tuotantopanosten epäonnistumisia, tutkimustyötä, tehotonta tuotantoa ja tuotteen jälleenkäsittelyä /3/. Tässä työssä prosessin validointia käsitellään jatkuvana tapahtumana, joka alkaa prosessin kehityksen ensimmäisistä



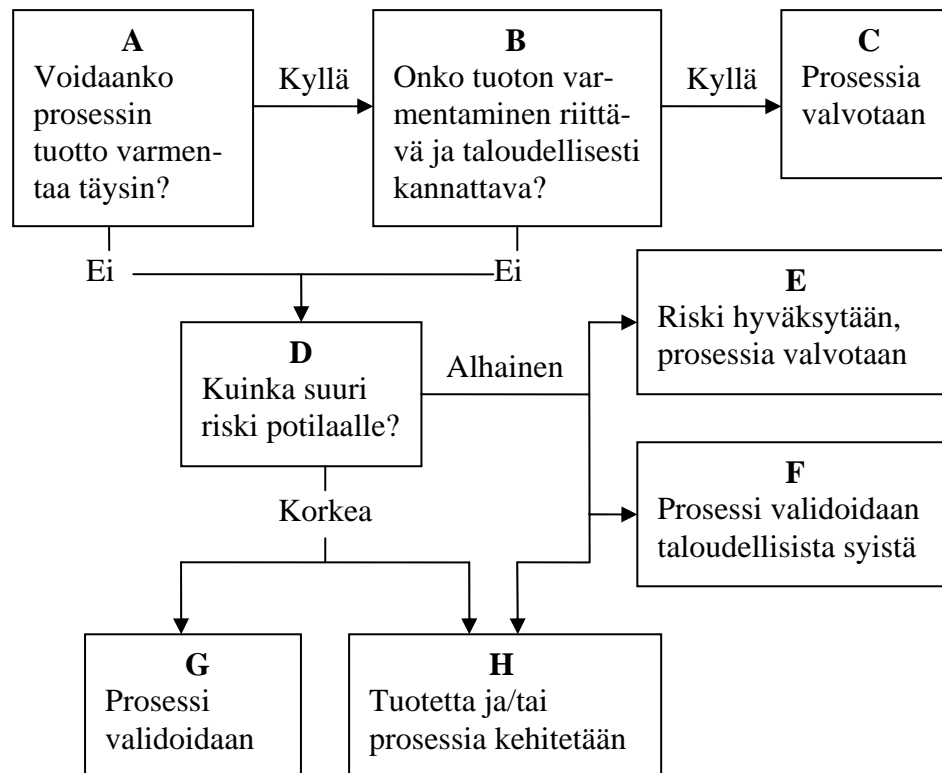
vaiheista laboratoriossa ja seuraa prosessia koko sen elinkaaren ajan. Aihetta on käsitelty kattavasti Roger W. Koopsin kirjoittamassa artikkelissa *Journal of Validation Technology* –aikakauslehdessä vuodelta 2002 /3/. Seuraavassa käsitellään prosessin validoinnin vaiheita lähinnä kyseisen artikkelin pohjalta alkaen prosessin validointipäätöksen tekemisestä aina lopullisen validointiraportin tekoon.

#### **4.1 Prosessin validointipäätös**

Prosessin validointipäätöksen teko riippuu paljon prosessin luonteesta. PIC/S-ohjeiden /1/ mukaan validointi suoritetaan kuitenkin aina tuotantolaitokseen tehtyjen ja tuotteeseen vaikuttavien merkittävien muutosten yhteydessä. Nykyisin suurin osa aktiivisten lääkeaineiden valmistusprosesseista on monivaiheisia prosesseja. Yleinen validoinnin peruseräite on, että aktiivista lääkeainetta valmistava viimeinen prosessivaihe vaatii validointia. Aktiivisten lääkeaineiden intermediaattien valmistusprosessien validoinnista päätetään tapauskohtaisesti. Yleensä lääkeaineintermediaattiprosessi validoidaan jos se vaikuttaa ratkaisevasti varsinaisen lopullisen aktiivisen lääkeaineen epäpuhtausprofiiliin. Myös vaikeasti hallittavissa ja teknisesti vaikeissa intermediaattiprosesseissa on hyödyllistä tehdä validointi /3/.

Kuvassa 3 on esitetty GHTF:n /10/ laatima kaaviomainen malli prosessin validointipäätöksen tekemisestä. Aluksi lääkevalmistaja arvioi onko prosessin tuotteen laatu ja saanto täysin varmennettavissa erilaisin tarkistuksin ja kokein (A). Jos tuote on varmennettavissa erilaisin kokein, pitää arvioida onko pelkkä varmennus riittävä ehkäisemään tuotteen epäonnistumisriskiä (B). Jos varmennusta pidetään riittävänä, tuote varmennetaan ja prosessia valvotaan asianmukaisesti (C). Tällöin prosessia ei välttämättä tarvitse validoida. Jos prosessin tuotto ei ole varmennettavissa erilaisin kokein, valmistajan pitää arvioida lopullisen lääkevalmisteen vaikutuksen riski potilaalle (D). Jos riski on suuri, prosessi pitää validoida tai vaihtoehtoisesti tuotetta tai prosessia voidaan kehittää vähentämään tuotteen laadun vaihtelua (H). Jos riski on pieni, valmistaja

voi hyväksyä riskin ja jättää prosessin validoimatta (E). Valmistaja voi valita myös prosessin validoinnin, vaikka riski potilaalle on pieni (F). Prosessin validointi on tällöin monesti järkevää, koska validoimattoman prosessin laadunvarmistus vaatii yleensä suuret taloudelliset kustannukset. Potilaalle aiheutuvaa riskiä ja tuotantokustannuksia voidaan vähentää myös kehittämällä tuotetta tai prosessia uudelleen (H).



Kuva 3. Prosessin validointipäätöksen tekeminen /10/.

## 4.2 Validointiohjelma

Roger W. Koopsin artikkelin /3/ mukaan kokonaisvaltainen validointiohjelma alkaa prosessin kehittelyn varhaisessa vaiheessa ja jatkuu prosessin elinkaaren loppuun. Tätä kutsutaan prosessin elinkaariajatteluksi. Prosessin elinkaariajattelu on IVT/SC:n artikkelin /2/ mukaan nykyisin vallitseva käytäntö prosessin validoinnissa. Koopsin mukaan validointiohjelma koostuu kirjallisista osista (politiikat, menetelmät, pöytäkirjat jne.), henkilöstöstä (hallinto, tekniset

asiantuntijat, neuvonantajat jne.) ja toiminnoista (harjoittelu, kvalifiointi, validointi jne.).

Kuvassa 4 on Koopsin /3/ esittämä tyypillinen validointiohjelman hierarkinen lähestymistapa. Pyramidin kärjessä, hierarkian korkeimmalla tasolla, ohjelma vaikuttaa ratkaisevasti. Validoinnin onnistumisen peruslähtökohta on kuitenkin prosessin kehittämiseen käytetyissä tiedoissa, laitteiston ja tilojen kvalifioinnissa, analyyttisten menetelmien kehittämisessä sekä viime kädessä henkilöstön asiantuntemuksessa ja koulutuksessa.



Kuva 4. Validointiohjelmanpyramidi /3/.

### 4.3 Validointipolitiikka

Koopsin /3/ mukaan validoinnin ylimpänä ohjeena on tuotantolaitoksen validointipolitiikka, jonka perusteella laaditaan tuotteen ja prosessin elinkaariajattelun mukainen validointiohjelma ja validoinnin yleissuunnitelma (VMP). Validointipolitiikka ohjaa siten kaikkea validointiin liittyvää toimintaa tuotantolaitoksessa. Koopsin mukaan validointipolitiikassa hahmotellaan tuotantolaitoksen yleiset validointitavoitteet ja validoinnissa tehtävä dokumentaatio koko prosessin elinkaaren ajalle. Politiikassa määritetään lisäksi laitteiston kunnossapidon ja huollon sekä prosessin valvonnan, suuntauksen, kehittelyn ja muutoksen hallinnan vastuunalaiset henkilöt. Validointipolitiikassa määritettyjä tärkeimpiä validointitavoitteita on esitetty taulukossa I.

Koopsin /3/ mukaan validointipolitiikan eräs tarkoitus on yhdistää validoinnissa erikoistehtävää tekevä henkilö laajempaan validointiohjelmaan. Tuotantolaitoksen työntekijät tulevat tietoisemmiksi omasta roolistaan validointiohjelmassa ja pääsevät näin harjaantumaan validointitehtäväänsä paremmin. Suunnitteluhenkilöstö pääsee myös validointipolitiikan kautta paremmin osalliseksi varsinaiseen validointityöhön. Suunnitteluhenkilöstö tietää yleisesti parhaiten prosessista ja voi näin varmistaa, että tuotantotekniikka on asianmukaisesti siirretty kaupalliseen valmistusympäristöön. Lisäksi, osallistumiskokemus on korvaamaton kemisteille ja auttaa heitä myöhemmässä prosessin kehitysvaiheessa. Kemistit voivat kehittää paremmin menetelmiään nähdessään mihin heidän tietojaan ja johtopäätöksiään tarvitaan prosessin validoinnissa.

Taulukko I. Prosessin validointipolitiikan tavoitteita /3/.

<b>Prosessin/ tuotteen vaihe</b>	<b>Vastuullinen ryhmä</b>	<b>Tavoitteita</b>
Prosessin kehittäminen (lab. mittakaavassa, 1-100g). Kliiniset- ja toksisuus-kokeet	Kehityskemistit	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dokumentoidut koetulokset</li> <li>➤ Materiaalien yhdenmukainen laatu</li> <li>➤ Kriittisten prosessikemioiden alustava tunnistaminen</li> <li>➤ Kehitysraportit säännöllisin väliajoin</li> </ul>
Kehittäminen pilot-mittakaavassa (suuri lasi-reaktori tai pieni reaktori, 1-10 kg). Ensimmäiset kliiniset panos-kokeet	Kehityskemistit, tekninen henkilöstö, laadun varmistus ja hallinta (QA/QC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dokumentoidut koetulokset</li> <li>➤ Yleiset panosraportit/ muutoksen hallinta jne.</li> <li>➤ Prosessin lohkokaavio</li> <li>➤ Kriittisten prosessitekniikoiden ja -kemioiden tunnistaminen</li> <li>➤ Kehitysraportit säännöllisin väliajoin</li> <li>➤ Skaalauksen yhteenvetoraportti</li> <li>➤ Mahdolliset sopimusvalmistajat ja teknologian siirrot</li> </ul>
Ensimmäinen skaalaus (10-100 kg). Vaiheet I/II kliininen	Kehityskemistit, tekninen henkilöstö, tehtaankunta, QA/QC	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dokumentoidut koetulokset</li> <li>➤ Epäpuhtauksien määrittäminen ja hallinta</li> <li>➤ Lopullisen prosessin ja/tai skaalauksen kriittisten parametrien alustava tunnistaminen</li> <li>➤ Loppuraportit</li> </ul>
Skaalaus lopulliseen mittakaavaan (100-1000 kg). Vaihe III kliininen	Kehityskemistit, tekninen-, tuotanto-, ja validointi-henkilöstö, QA/QC	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Erien koostumukset</li> <li>➤ Epäpuhtausprofiilin tunnistaminen</li> <li>➤ Kriittisten parametrien tunnistaminen ja hallinta</li> <li>➤ Lopullinen kehitysraportti</li> <li>➤ Validoinnin yleissuunnitelma, VMP</li> </ul>
Validointi lopullisessa mittakaavassa	Kemistit, tekninen-, ja tuotanto-henkilöstö, QA/QC	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Validointipöytäkirjat</li> <li>➤ Validoinnin toimeenpano</li> <li>➤ Lopullinen validointiraportti</li> </ul>
Kaupallinen valmistus ja prosessin valvonta	Kemistit, tekninen-, tuotanto- ja validointi-henkilöstö, QA/QC	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prosessin kehitysarviot</li> <li>➤ Prosessin valvonta ja suuntaaminen</li> <li>➤ Kehitysraportin päivitys</li> <li>➤ Jatkuva prosessin validointi</li> </ul>

#### 4.4 Prosessin kehitysraportti

Koopsin artikkelin /3/ mukaan prosessin validoinnissa prosessitietojen peruslähteenä on prosessin kehitysraportti (*Process Development Report, PDR*), johon on koottuna prosessin tutkimus- ja kehitysdokumentteja sekä tietoja laboratorio- ja pilottimittakaavan kokeista aina kaupalliseen tuotantoon asti. PDR on tuotteen elinkaaren aikana jatkuvasti päivitettävä tekninen dokumentti, jossa on kaikki perustiedot prosessista. PDR:ään dokumentoidaan myös prosessiparametrien vaihtelun tutkimuksia. Niiden avulla kyseessä olevasta prosessista saadaan tietoja, joiden mukaan voidaan määrittää prosessin kriittisiä parametreja ja niiden hallintaa sekä voidaan arvioida tuotteen odotettavaa epäpuhtausprofiilia. Huomattavimpien epäpuhtauksien muodostumista voidaan näin vähentää tai estää.

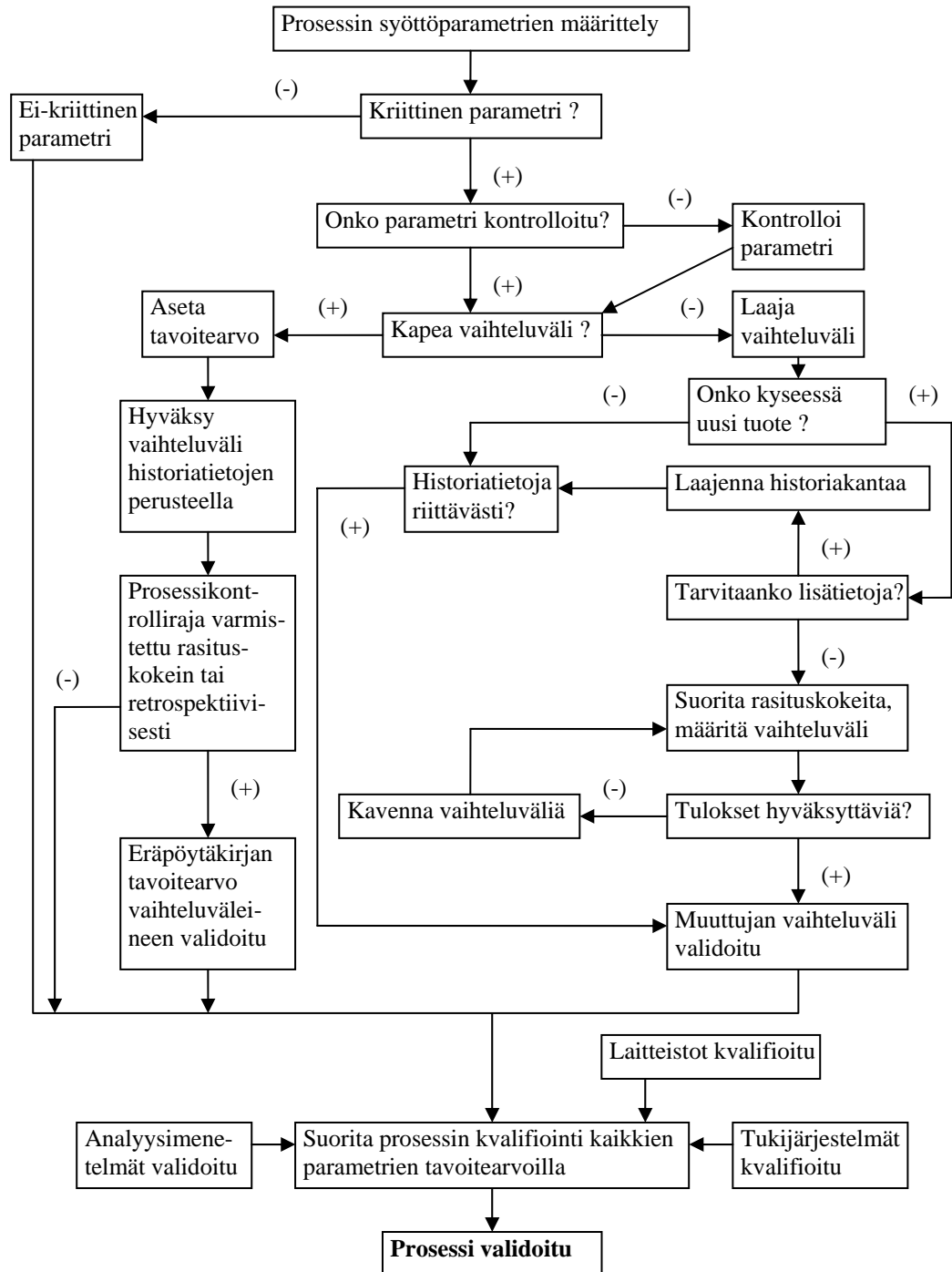
#### 4.5 Prosessin kriittiset parametrit

Validointitapa määräytyy prosessin luonteen mukaan. Kaiken pohjana on prosessin kehityksen aikana määritetyt prosessin toimintarajat ja prosessi-parametrien äärimmäisten muutosten vaikutus prosessiin ja tuotteeseen. Koopsin /3/ mukaan validointityössä tarkastellaan kriittisiä parametreja prosessin hyväksytyjen toimintarajojen puitteissa. Validointikokeissa testataan prosessia toimintaparametrien äärirajoilla ja taulukoidaan tulokset. Kriittiset prosessi-parametrit määritetään prosessin kehitystietojen (PDR) perusteella. Taulukossa II on Koopsin esittämiä prosessiparametreja, jotka voivat olla kriittisiä prosessin kannalta. Kriittinen parametri voi liittyä kemiallisen reaktioon, tuotantotekniikkaan tai molempiin yhdessä /3/.

Taulukko II: Prosessin kriittisiä parametreja /3/.

Prosessi	Mahdollisia kriittisiä parametreja
Reaktio; panostus	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Materiaalien, reagenssien ym. panostusjärjestys</li> <li>➤ Materiaalien, reagenssien ym. stökiometria</li> <li>➤ Reaktiokomponenttien konsentraatiot</li> <li>➤ Reaktoreiden valmistelu ennen panostusta (inertoiminen, kuivaus, painetestausta ym.)</li> </ul>
Reaktio	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Reaktiolämpötilat, -ajat ja -paineet ym.</li> <li>➤ Lämmitys- ja jäähdytysnopeudet (tai yhdessä edellä olevien parametrien kanssa)</li> <li>➤ Sekoitusnopeudet</li> <li>➤ Tislauksen palautussuhde, tislauksen nopeus ja atseotrooppisen prosessin nopeus</li> <li>➤ Reaktioväliaineparametrit, kuten pH, konsentraatio jne.</li> </ul>
Reaktio; jalostus	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Reaktiojäähdytyslämpötilat ja -ajat, jäähdytysmateriaalin stökiometria jne.</li> <li>➤ Kaksifaasiuuton parametrit, kuten liuottimien määrät, sekoitusnopeus, lämpötila, uuttoasketen määrä tai jatkuvan uuton kesto-aika, pH jne.</li> <li>➤ Siemenkiteiden määrä, ympärysaika jne., kiteiden kasvunopeus, kypsymisaika jne.</li> </ul>
Erotus	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Suodatusaika, -lämpötila, jne.</li> <li>➤ Sentrifugointinopeus, syöttönopeus, jne.</li> <li>➤ Huuhtelunestetilavuus ja huuhtelutiheys</li> </ul>
Kuivaus	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kuivausaika ja -lämpötila, kuivausrummun pyörimisnopeus, suodatinkuivaajan pyörimisnopeus, jne.</li> <li>➤ Kuivauksen homogeenisyys</li> <li>➤ Kuivausnopeus ja -tapa, kuivausjakso, ilmansyöttönopeus</li> </ul>
Jauhatus	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Vasaran tai terän nopeus sekä myllyn säädöt</li> <li>➤ Paineilmamylyn tyypin paine, kuivausaika, jne.</li> <li>➤ Hienonnuolosuhteet</li> </ul>
Sekalaiset	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Suodattimen eheys (puhdistettaessa API:a)</li> <li>➤ Saanto (absoluuttinen ja suhteellinen), Huom. jotkut prosessit vaativat prosessin välisaantojen määrittämistä loppusaannon lisäksi (esim. saanto märkäkakusta erottamisen jälkeen ennen kuivausta)</li> <li>➤ Suuren mittakaavan kromatografian kolonnin olosuhteet</li> </ul>

Joissakin tapauksissa pelkkä prosessiparametrien jako kriittisiin ja ei-kriittisiin ei riitä. Monimutkaisissa API-prosesseissa jokin prosessiparametri voi olla kriittinen, mutta se ei välttämättä ole prosessin ehto. Validointisuunnitelmaa tehdessä on tärkeää määrittää erityyppiset kriittiset parametrit /3/. Kriittisiä prosessiparametreja voidaan määrittää myös validointimenetelmällä kuten kuvassa 5 on esitetty.



Kuva 5. Prosessiparametrien validointi /12/.



Jos prosessin kriittisiä parametreja ei pidetä asetetuissa rajoissa, voi prosessi epäonnistua. Prosessin hallitseminen vaatii yleensä rutiininomaisia testejä prosessin eri vaiheissa. Prosessiparametreista käytetään myös nimitystä prosessin arvoparametri (*Process Value Parameter*), jos parametrin poikkeuttaminen määrätystä rajoista johtaa prosessin epäonnistumisen sijasta alkuperäisen prosessin suunnan muuttumiseen väärään suuntaan. Roger W. Koopsin artikkelin /3/ mukaan tämän tyyppisen parametrin kontrolloiminen vaatii tarkkaa valvontaa, mutta ei välttämättä vaadi rutiininomaisia välitestejä eri prosessivaiheissa.

Prosessin kriittisten parametrien määrittämisessä on tärkeää ymmärtää prosessin luonneominaisuudet mahdollisimman hyvin ja varmistaa, että tarkkailtavat prosessiparametrit ovat tarpeenmukaisessa valvonnassa. Koopsin mukaan yleisin virhe on tarkastella prosessiparametreja vain kemiallisen prosessin kannalta ja jättää tekninen tarkastelu vähemmälle. Prosessin kriittisten parametrien tarkastelussa onkin tärkeää yhdistää prosessin kemialliset ja tekniset näkökohdat.

Vaatimusten mukainen tuote ei Koopsin /3/ mukaan välttämättä tarkoita, että prosessi toimii tasaisesti ja että se on validoitu. Prosessin kriittisten parametrien vaihtelut voivat vaikuttaa myös tuotteen saantoon laatua huonontamatta. Tämän vuoksi validointipöytäkirjaan pitää lisätä myös prosessin kehittäessä määritelty prosessin tavoitesaanto. Tavoitetta suurempi tai pienempi saanto on aina merkki prosessiongelmistä, mainitsee Koops artikkelissaan. Tavoitetta suurempi saanto voi johtua mm. joidenkin suolojen odottamattomista kontaminaatioista tai epäonnistuneesta tai epätasaisesta kuivauksesta. Kriittisten parametrien valvonnan tarkkuus on riippuvainen analyttisen menetelmän tarkkuudesta. Siksi analyttisten menetelmien kehittäminen on tärkeää suunniteltaessa validointiohjelmaa.

#### 4.6 Prosessin validoinnin yleissuunnitelma (VMP)

VMP on kaikkien prosessin validointitoimintojen yleissuunnitelma. Se kuvaa tuotteen synteesisireittiä raaka-aineista valmiiksi API:ksi, määrittää validoitavat prosessin vaiheet sekä kuvailee prosessin lähtöaineet. Validoinnin yleissuunnitelmaan määritetään myös eri organisaatioiden vastuu validointityöstä.

VMP sisältää validointia koskevat keskeiset asiat. Koopsin /3/ ehdotus VMP:n sisällöksi on esitetty taulukossa III. VMP ei saa olla liian yksityiskohtainen kuten validointipöytäkirja, jossa on kaikki validoinnin yksityiskohdat. VMP:tä voidaan muuttaa ja päivittää suunnitelmien muuttuessa perustellen ja dokumentoiden muutokset. VMP:n pitää olla myös kaikkien validointityöhön osallistuvien saatavilla.

Taulukko III: Validoinnin yleissuunnitelman keskeinen sisältö /3/.

Laajuus	➤ Tutkittavien panosten määrä, validointia vaativat prosessin vaiheet, validoinnin alustava aikataulu
Vastuu	➤ Validoinnin suunnittelijat, valmistelijat, toteuttajat, testaajat, tarkastajat ja hyväksyjät (sopimusvalmistajien vastuu)
Prosessin kuvaus	➤ Koko prosessin yleinen kaaviomainen kulku sisältäen eristettävät ja ei-eristettävät intermediaatit, kriittiset reagenssit ja liuottimet sekä merkittävät sivutuotteet
Validoinnin perustelu	➤ Lyhyt yhteenveto eri prosessivaiheiden validointiperusteluista ja validoimattajättämisperusteluista
Erityisvaatimukset	➤ Validoinnissa tarvittavat erityiset materiaalit, tilat tai laitteet sekä erityiset menetelmät
Pöytäkirjat	➤ Kaikki tarvittavat validoinnissa täytettävät pöytäkirjat
Panosraportit	➤ Luettelo kaikista prosessissa täytettävistä panosraporteista
Tulokset	➤ Prosessin tulosten ja tietojen keräysmenetelmät sekä kerättyjen tietojen säilytys
Poikkeamista aiheutuvat seuraukset	➤ Prosessiparametrijäykkyyden ylittymisestä aiheutuvat seuraukset ja korjaustoimenpiteet
Loppupäätelmä	➤ Loppuarvio prosessin validointitoimista, eri validointitoimien riippuvuus toisistaan (useamman erillisen prosessivaiheen validoinnissa)

#### **4.7 Prosessin validointipöytäkirja**

Prosessin validointipöytäkirja kuvailee kuinka validointitoimet toteutetaan. Pöytäkirjassa kuvaillaan yksityiskohtaisesti kaikki käytettävät menetelmät tai viitataan tarkasti kyseiseen menetelmään. Kaikkien validointiin osallistuvien on tarpeellista tutustua pöytäkirjaan ennen varsinaisia validointitoimia. Koopsin artikkelin /3/ mukaan validointipöytäkirjaan pitää merkitä tietyt keskeiset asiat, jotka on esitetty taulukossa IV. Pöytäkirjaan liitetään laitteiden ja tilojen kvalifiointidokumentit, merkitään kaikki validoinnin yksityiskohdat, kuten käytettävät materiaalit, tekniset tiedot, näytteenottomenetelmät sekä analytyttiset kokeet ja menetelmät. Pöytäkirjan pitää olla mahdollisimman tiivis ja selkeä sekä muodostettu niin, että validointityössä syntyviä tietoja ja tuloksia pystyy syöttämään suoraan pöytäkirjaan. Jokaisessa pöytäkirjassa pitää olla paikka tarkastajan nimikirjaimille tai allekirjoitukselle. Validointitoimien ominaiset kriittiset vaiheet ja toiminnot kuvaillaan tarkasti validointipöytäkirjaan. Pöytäkirjan ei kuitenkaan ole tarpeellista sisältää yksityiskohtaisia tietoja mm. prosessin toteutuksesta, kriittisten vaiheiden valvonnasta ja näytteenotto-ohjeista.

Taulukko IV: Validointipöytäkirjan keskeinen sisältö /3/.

Laajuus	➤ Pöytäkirjan laajuus (osittain VMP:ssä määritetty)
Vastuu	➤ Validointitoimien toteuttajat, testaajat, tarkastajat ja hyväksyjät sekä eri osastojen vastuu? (lopullinen hyväksyntä teknisellä henkilöstöllä ja laadunvarmistuksen johdolla)
Prosessin kuvaus	➤ Validoitavien prosessien yksityiskohtaiset kulkukaaviot (PFD), lähtöaineet, reagenssit, liuottimet, prosessiolosuhteet, kuljetusvälineet ja -putket, sivutuotteet, jätteiden poisto, puhdistus jne (prosessin kriittiset vaiheet PFD:hen)
Materiaalit	➤ luettelo kaikista prosessissa käytettävistä materiaaleista (sisältäen suodattimet, suodatuksen apuaineet ym.), materiaalien nimet, tunnistuskoodit ja laatu (paino- ja moolisuhteissa) sekä viittaukset spesifikaatioihin (hyödyllistä määrittää missä prosessin vaiheessa kyseistä materiaalia käytetään viittaamalla ko. vaiheeseen)
Laitteet	➤ Jokainen laitteiston perusosa (esim. reaktorit, säiliöt, suodattimet, muivaajat, myllyt jne.) koodinumerolla ➤ Viittaukset IQ-, OQ- ja PQ- raportteihin sekä -pöytäkirjoihin, laitteiden asianmukaisiin SOP:hin, puhdistusmenetelmiin ja puhdistuksen validoinnin dokumentointiin ➤ Laitteiden vaatimat erityiset olosuhteet (esim. alhainen lämpötila, paine, erityinen pintamateriaali)
Tilat	➤ Luettelo kaikista prosessitilojen vaatimuksista (esim. suun kautta nautittavien API:ien tarvittavat ympäristönvalvontamenetelmät ja raportit viittauksilla), kuvailut mahdollisista prosessin validointiin kuuluvista ympäristönseurannoista ➤ Viittaukset mahdollisesti käytettävien prosessinvalvontamenetelmien IQ-, OQ- ja PQ-dokumentteihin ➤ Viittaukset kaikkiin tilojen IQ-, OQ- ja PQ-dokumentteihin
Kriittiset prosessi-parametrit	➤ Luettelo kaikista kriittisistä prosessiparametreista ja prosessin toimintarajoista (viittaukset kehitysraporttiin) ➤ Kriittisten parametrien hallinta
Testit prosessin aikana	➤ Luettelo kaikista prosessin välivaiheiden testeistä (eriteltynä eri prosessivaiheisiin), testausmenetelmät, testauksen suorittajat ja tulosten raportointitapa
Näytteenotto-suunnitelma	➤ Käytettävät näytteenottopaikat, -ajat ja -tavat (viittaus), näytekoot sekä näytteenmerkkauksen- ja näytteenkuljetusmenetelmät eri prosessivaiheissa
Hyväksymisvaatimukset	➤ Luettelo kaikista hyväksymiskriteereistä koskien kaikkia prosessin välikokeita, prosessiparametrien valvontaa ja lopullisia koetuloksia
Poikkeamista aiheutuvat jatkotutkimukset	➤ Yksityiskohtainen kuvaus poikkeamien dokumentoinnista ja arvioinnista sekä vaikutuksesta jatkovalidointiin (ennalta laaditut hyväksymisvaatimukset määräävät validoinnin jatkamisen tai lopettamisen)

#### 4.8 Prosessin validointiraportti

Prosessin validointiraportti on yhteenvedo prosessin validointikokeiden tuloksista. Jokaisen prosessivaiheen validointipöytäkirjojen tiedot yhdistetään yhteen validoinnin loppuraporttiin. Taulukossa V on esitetty Koopsin artikkelin /3/ mukainen validointiraportin sisältö pääpiirteissään. Raportissa kerrotaan epäonnistuneista validointikokeista ja –tuloksista sekä niistä tehdyistä johtopäätöksistä ja korjaustoimista. Validointiraportti on tieteellinen dokumentti ja siksi sen pitää olla tiivis ja selkeä. Raporttiin tehdään validointikokeiden tuloksista ja niiden hyväksymiskriteereistä yhteenvedo, jossa kaikkien tietojen alkuperäisiin lähteisiin laitetaan viittaus.

Taulukko V: Validointiraportin sisältö pääpiirteissään /3/.

Johdanto	➤ Lyhyt kuvaus validointitoimista viittaamalla VMP:hen, validointipöytäkirjaan ja tarkoituksenmukaisiin taustatietoihin
Vastuu	➤ Loppuraportin valmistelun, tarkastuksen ja hyväksynnän vastuunalaiset henkilöt
Validoinnin yhteenvedo	➤ Lyhyt kuvaileva yhteenvedo validointikokeista ja niiden toteutuksesta
Hyväksymiskriteerit	➤ Kaikki validointikokeista kerätyt tulokset ja ennakolta määritetyt hyväksymiskriteerit taulukoituna sekä tulosten hyväksyntä- tai hylkäysarviointi
Poikkeamista aiheutuvat jatkotutkimukset	➤ Kaikkien validointikokeiden aikana esiintyneiden poikkeamien lyhyt yhteenvedo (kopiot jokaisesta poikkeamaraportista) ➤ Yhteenvedo tarvittavista jatkotutkimuksista, parannustoimista sekä loppuarvio poikkeaman vaikutuksesta validointiin
Uudelleenvalidointivaatimukset	➤ Muutosten takia uudelleenvalidointia vaativat prosessivaiheet
Lopulliset johtopäätökset	➤ Validoinnin onnistumisen tai epäonnistumisen loppuarvio perustuen asetettujen kriteerien täyttymiseen, poikkeamiin ja prosessin johdonmukaiseen toimintaan validoinnin aikana
Tulokset	➤ Viittaukset alkuperäisten tietojen lähteisiin
Lopullinen johtopäätös	➤ Validointitoimien lopullinen arviointi. Kaikkien erillisten validointidokumenttien kokoaminen yhteen samaan loppuraporttiin viittauksin (tärkeää varsinkin monivaiheisissa prosesseissa)

Validointiraporttiin merkitään tulosten hyväksyminen tai hylkääminen, tulosten hylkäysperustelut, hylkäysten vaikutus validointiin ja tarvittavat korjaustoimet. Myös kaikki validointisuunnitelmaan tehdyt poikkeamat ja niiden vaikutukset tuloksiin merkitään raporttiin. Raporttiin merkitään myös validointikriteerien täytyminen ja lopullinen prosessin validoinnin hyväksyminen. Validointiraporttiin määritetään myös prosessiparametreja tai prosessia muutettaessa tehtävät uudelleenvalidoinnit. Lisäksi raportissa viitataan tarvittaviin muutostenhallintamenetelmiin prosessia muutettaessa.

#### **4.9 Muutosten hallinta**

Muutosten hallinnan (*Change Control*) tavoitteena on varmistaa, että prosessi pysyy hallinnassa ja validoituna myös siihen tehtyjen muutosten jälkeen. Käytännössä kaikki prosessiin tehtävät muutokset annetaan eri alojen asiantuntijoista koostuvan validointiryhmän tarkasteltavaksi, jotta muutoksen merkittävyys ja tarpeelliset toimenpiteet voitaisiin arvioida /13/.

PIC/S –ohjeen /1/ mukaan validoinnin onnistumiseksi tuotantolaitoksen tulee sitoutua valvomaan ja noudattamaan kvalifioinnista ja validoinnista aiheutuvia muutoksia lääkevalmistuksessa käytettäviin valmistustiloihin, rakenteisiin, laitteisiin ja prosesseihin. Sitoutuminen merkitään tuotantolaitoksen laatukäsikirjaan (*Quality Manual*), laatupolitiikkaan (*Quality Policy Documents*) tai validoinnin yleissuunnitelmaan. Muutoksenvalvontamenettely on keskeinen osa tuotantolaitoksen laadunhallintajärjestelmää.

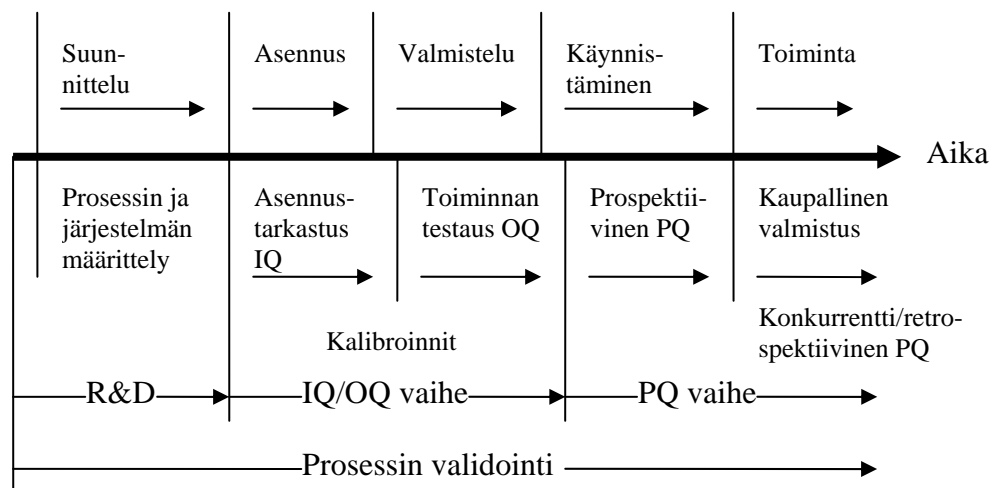
## 5 PROSESSIN VALIDOINNIN TOIMINTATAPOJA

Prosessin validointiin on laadittu GMP-ohjeiden pohjalta paljon käytännön ohjeita. Kaikissa ohjeissa pääperiaatteet ovat samat, mutta niissä on paljon tulkinnanvaraa. Tulkintaa ja validointia helpottamaan on laadittu kokoavia ja validointiongelmia yksinkertaistavia ohjeita ja menetelmiä. IVT/SC (*Institute of Validation Technology/ Standards Committee*) /2/ on laatinut validointiohjeita yhtenäistäviä validointistandardeja. GHTF (*Global Harmonization Task Force*) /10/ selvittää validointiongelmia tarkastelemalla validointia tilastollisesti. Prosessin validoinnin avuksi on kehitelty myös erityisiä menetelmiä. Lääkevalmistuksen validoinnissa eräänä apukeinona käytetään HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) –menetelmää /14/. Jonkin aikaa käytössä olleisiin prosesseihin voidaan soveltaa retrospektiivista validointimenetelmää /15,16,17/.

### 5.1 IVT/SC:n validointistandardit

Validointityöhön tarkoitetut oppaat ja määräykset eivät ole kovin yhtenäisiä. Ne antavat vain suosituksia ja määräyksiä. Validoinnista on olemassa määrällisesti hyvin paljon ohjeistusta. Esim. Yhdysvalloissa validointityöhön on laadittu yli 100 erilaista toimintaohjetta. Ongelmana on tuotantoprosessien erilaisuus, jolloin ohjeistukset on laadittu hyvin yleisluontoisiksi, eikä eri prosessityypeille ole olemassa selviä ja yksiselitteisiä validointiohjeita. IVT/SC (*Institute of Validation Technology/ Standards Committee*) on pyrkinyt vähentämään näitä ongelmia laatimalla yksikäsitteiset validointistandardit /2/, joita voidaan soveltaa kaikenkertyyppisiin farmaseuttisiin prosesseihin. Standardit eivät ole suosituksia vaan niissä kerrotaan selvästi, mitä validointityössä pitää tehdä. IVT/SC on tehnyt katsauksen yleisiin käytössä oleviin validointiohjeisiin, etsinyt niistä keskeiset asiat ja jättänyt tulkinnanvaran pois. Jokainen IVT/SC:n validointistandardi sisältää esipuheen lisäksi validointivaatimukset, keinot vaatimusten täyttämiseksi, validointikäsitteiden määritelmät ja viitaukset säädöksiin.

IVT/SC:n /2/ mukaan nykyiset validointiohjeistukset eivät ole kovin yhtenäisiä ja jotkut ovat jopa ristiriidassa toisiinsa nähden. IVT/SC:n ensisijaisena tarkoituksena onkin ollut vähentää tätä epäselvyyttä. IVT/SC pitää GHTF:n (*Global Harmonization Task Force*) lääkevalmistusprosessin tilastollisia validointimenetelmiä /10/ hyvänä pyrkimyksenä validointiohjeiden yhtenäistämiseksi. IVT/SC täydentää GHTF:n validointiohjeita tarkastellen validointia käytännön näkökulmasta. IVT/SC kertoo mm. milloin validoinnissa on tarpeellista soveltaa tilastollisia validointimenetelmiä. IVT/SC:n mukaan prosessin validointi, koskien vain tiettyä toimintavaihetta tuotantoprosessin laadunvarmistuksessa, on vanhentunut käsite ja prosessin validoinnissa noudatetaan nykyisin tuotteen elinkaariajattelua, joka on esitetty kuvassa 6. Tällöin prosessi kehittyy ja tuotteen laatu paranee vaihe vaiheelta tuotteen elinkaaren aikana. IVT/SC:n mukaan mm. PIC/S-ohje /1/ käsittelee prosessin validointia vanhan käsityksen mukaisesti tietynä toimintavaiheena laitteiden kvalifioinnin jälkeen. Mielestäni PIC/S-ohje soveltuu kuitenkin hyvin validointiohjeeksi mm. jo toiminnassa olevalle prosessille, josta ei välttämättä ole olemassa elinkaariajattelun mukaista dokumentoitua tietoa prosessin kehitysvaiheesta asti.



Kuva 6. Prosessin validoinnin elinkaari uudelle prosessille /2/.

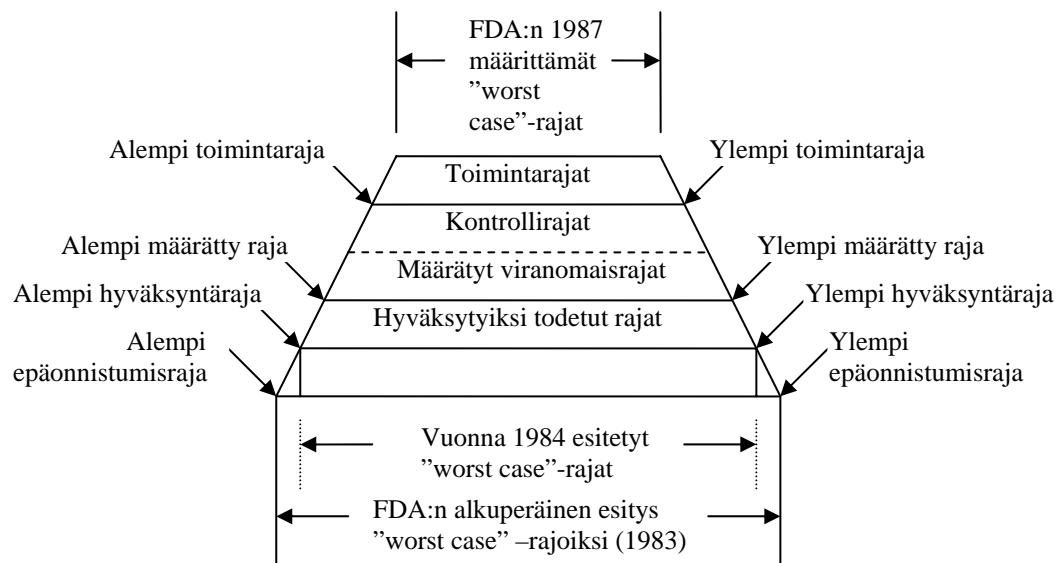


IVT/SC:n /2/ mukaan validoinnin yleissuunnitelma (VMP) voidaan tehdä projektikeskeisenä validoinnin toimintasuunnitelmana tai laajempaan, myös yleisemmän validointifilosofian sisältävänä, dokumenttina. Yleensä tuotantolaitokset kuitenkin käyttävät erillisiä dokumentteja yleisen validointipolitiikan kuvaamiseen. IVT/SC pitää suppeampaa projektikeskeistä validoinnin yleissuunnitelmaa käyttökelpoisempaan verrattuna laajempaan validointifilosofian sisältävään validointisuunnitelmaan.

FDA pitää omana vaatimuksena ja prosessin validoinnin riittävänä todisteena kolmen onnistuneen kaupallisen tuotantoerän valmistusta ennen lopputuotteen jakelua ja markkinointia /7/. Periaate on hyväksytty yleisesti myös muualla lääketuotannossa. Kolmen peräkkäisen kaupallisen tuotantoerän valmistus ennen lääkejakelua lisää prosessin toimintavarmuutta ja parantaa prosessin toistettavuutta. IVT/SC:n /2/ mukaan yleinen vaatimus kolmen peräkkäisen kaupallisen tuotantoerän valmistamisesta validoinnin hyväksymiseksi on perusteltavaa, mutta joissakin tapauksissa se ei ole tarkoituksenmukaista. Tällaisia tapauksia ovat prosessit, joiden kaupallista tuotantoa edeltävä testaaminen aiheuttaa huomattavan suuria kustannuksia ja riskejä. Kolme peräkkäistä tuotantoerää ei kannata myöskään valmistaa, jos siitä ei ole odotettavissa merkittävää tilastollista hyötyä validointiin. IVT/SC:n mukaan monessa tapauksessa kriittisten prosessiparametrijen määrittäminen ja rajojen ylitymisestä koituvien epäsuotuisten seurausten tunteminen parantaa prosessin kestävyyttä ja luotettavuutta riittävästi, eikä enemmän voimavaroja vaativaa kolmea tuotantoerää ole tällöin kannattavaa valmistaa.

IVT/SC:n /2/ mukaan validointioppaissa esiintyy ristiriitaisuuksia validoinnissa noudatettavien prosessiparametrien rajojen välillä. Tuotantolaitos asettaa tutkimustensa ja kokeidensa perusteella prosessille toimintarajat sekä viranomaisille ilmoitettavat prosessiparametrien rajat, joiden sisällä pysymällä voidaan varmistaa tuotteen puhtaus ja teho. Nämä määrätyt viranomaisrajat asetetaan prosessin epäonnistumisrajojen sisälle. Monet tuotantolaitokset käyttävät lisäksi toimintarajojen ja määrättyjen rajojen väliin asetettavia

kontrollirajoja valvomaan prosessin pienempiä poikkeamia ja lisäämään näin prosessin toimintavarmuutta. IVT/SC:n mukaan prosessin validoinnissa puhutaan myös hyväksytyiksi todetuista prosessiparametrien rajoista, jotka ovat hieman teoreettisia epäonnistumisrajoja tiukemmat. FDA:n alkuperäisessä validointiohjeessa (1983) ”worst case”-rajat määritettiin alemman ja ylemmän epäonnistumisrajan välille. Myöhemmin (1984) FDA määritteli ”worst case” -rajoiksi hyväksytyiksi todetut rajat. Validoinnin helpottamiseksi FDA muutti vuonna 1987 ”worst case”-rajat vastaamaan prosessin toimintarajoja /2/. Tämän perusteella mielestäni voidaan päätellä, että ”worst case” on määritelmänä muuttunut tiukoista ehdottomista ääri rajoista eräänlaisiksi toimintarajoiksi tiukentaen kuitenkin samalla prosessin kontrollia. Edellä mainittuja prosessiparametrien rajoja esitetään kuvassa 7.



Kuva 7. IVT/SC:n esittämät prosessiparametrien rajat ja FDA:n määrittämät ”worst case”-rajat /2/.

IVT/SC:n /2/ mukaan prosessin epäonnistumisrajojen määrittäminen ei ole välttämätöntä, mutta niiden määrittäminen helpottaa ymmärtämään prosessin herkkyyttä (epäonnistumisrajojen ja määrättyjen viranomaisille ilmoitettavien rajojen etäisyyden perusteella). Prosessin epäonnistumisrajat, kuten muutkin prosessirajat, voidaan määrittää prosessin kehitysvaiheessa laboratorion kokeissa tai

pilot-vaiheen kokeissa. Lämpötilan ja pH:n prosessiparametrit määritetään usein reaktiokineettisten laboriokokeiden avulla. Reaktion muuttumattomuutta voidaan testata prosessin kehitysvaiheessa määrittämällä olosuhteet, joissa API:sta muodostuu polymorfeja, isomeereja, hydraatteja, solvaatteja ja hajoamistuotteita. Reaktion muuttumattomuutta voidaan tarkastella myös tutkimalla pH:n ja lämpötilan vaikutusta API:n liukoisuuteen, hajoamisnopeuteen ja muihin ominaisuusmuuttujiin. Näitä kokeita tehdään vastaavasti myös mahdollisille epäpuhtauksille. IVT/SC:n mukaan lääkevalmisteiden epäonnistumisrajojen määrittämiseksi täytyy tehdä myös fysikokemiallisten profiilien ja täyteaineiden interaktioiden kokeita. Joidenkin yksikköoperaatioiden, kuten esim. sekoituksen, lopullisten toimintarajojen määrittäminen vaatii koetestauksia suuremmassa mittakaavassa. Laboratoriossa suoritettavista partikkeli- kokomittauksista ja kidemorfologiatutkimuksista voidaan saada ennakoivaa tietoa myös sekoitukseen.

Tilastollisten menetelmien käyttö validoinnin apuna ratkaistaan tapauskohtaisesti. IVT/SC:n /2/ mukaan tilastollista prosessin hallintaa (*Statistical Process Control*, SPC) on hyödyllistä käyttää analysoimaan panosprosessien ja jatkuvien prosessien kriittisiä prosessiparametreja. SPC:llä voidaan ennustaa mahdollisia syntyviä ongelmia (*trend analysis*) tai jopa tehdä korjaustoimia prosessiin (*trend control*) ennen kuin ongelmia esiintyy. Nykyisin aika harvat tuotantolaitokset käyttävät yleisesti tilastollisia menetelmiä prosessin valvontaan. On kuitenkin tärkeää, että tuotantolaitoksella on tilastollisten menetelmien käyttömahdollisuus ja tietous milloin menetelmiä on tarpeellista käyttää. IVT/SC:n mukaan tilastollisten menetelmien käyttö prosessin valvonnassa tai validoinnissa on tarpeellista silloin kun prosessin toimintarajat, prosessille määrättyt rajat ja prosessin hyväksyntärajat ovat toisiaan lähellä eikä prosessilla ole kovin paljon ”liikkumatilaa”. On vaikeaa sanoa ehdottomasti milloin rajat ovat toisiaan lähellä ja on tarvetta tilastolliselle tarkastelulle, mutta esim. hyväksymisrajojen ollessa toimintarajoja 20% suuremmat, ei tilastollisten menetelmien käytöllä ole hyötyä, kun taas rajojen ollessa vain 2% suuremmat, on tilastollinen tarkastelu tarpeen. Tilastollinen tarkastelu on tarpeellista myös, kun useilla kriittisillä

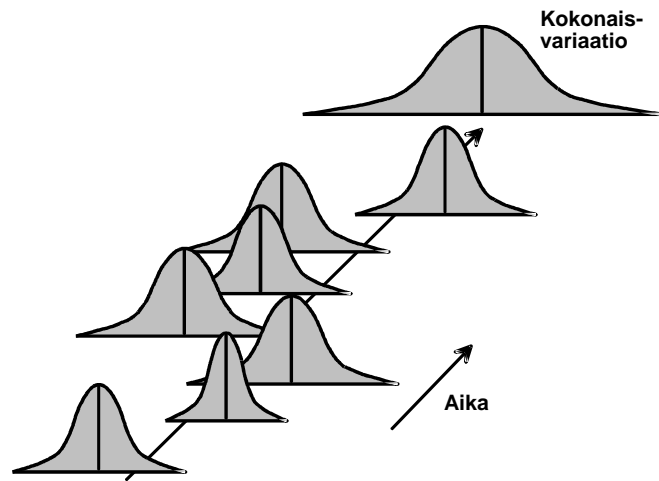
prosessiparametreilla on vuorovaikutuksia toisiinsa, eikä prosessiparametreja näin voi analysoida erikseen. Erilaisten yhdistelmätestien tulosten tulkinta vaatii usein myös tilastollisten menetelmien käyttöä. SPC tarjoaa trendianalyyysien ja trendikontrollien avulla prosessin validointiin ja valvontaan monia mahdollisuuksia säästää rahaa ja parantaa laatua. IVT/SC suosittelee SPC:n sisällyttämistä validointiohjelmaan.

IVT/SC:n /2/ mukaan pysyvä ja luotettava prosessi on tärkeää myös geneerisessä lääkevalmistuksessa. Geneerisestä lääkevalmistusprosessista on tietoa yleisesti saatavissa, koska tuotteen patenttisuoja on purkautunut. Myös muutettuja lääkevalmistusprosesseja koskee korkeat laatuvaatimukset. IVT/SC:n mukaan tällöin laadunvarmistuksessa voidaan kuitenkin käyttää hyväksi tuotantolaitteille tai prosessille aikaisemmin tehtyjä laadunvarmistuksia soveltuvien osien.

## 5.2 GHTF:n tilastolliset menetelmät

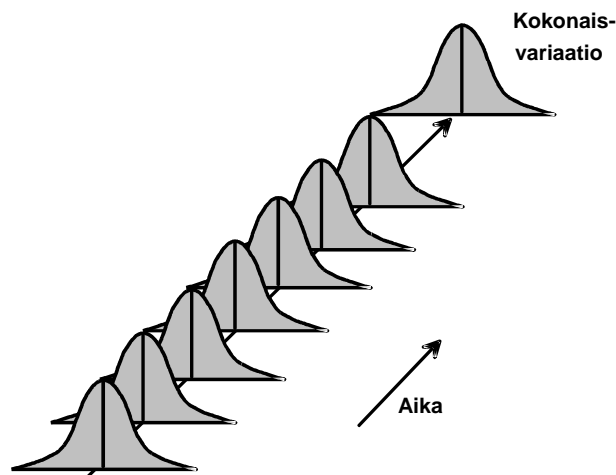
Lääkevalmistuslaitteiden valmistajien ja valmistusta säätelevän viraston edustajista koostuva GHTF (*Global Harmonization Task Force*) on laatinut lääkevalmistusprosessin validoinnin tilastollisia menetelmiä ja apukeinoja esittelevän dokumentin /10/. Dokumentissa prosessia tarkastellaan tilastollisesti ja sen validointiin annetaan käytännön menetelmiä, joita voidaan käyttää tarpeen mukaan erilaisille prosesseille.

Prosessin validoinnin tavoite on vähentää prosessin vaihtelua ja keskittää prosessia niin, että tuotteen mitattavat ominaisuudet ovat lähellä optimiarvoja. Vaihtelun vähentäminen vaatii muuttumattoman ja tehokkaan prosessin. Seuraavassa kuvataan prosessin vaihtelua ja tehokkuutta GHTF:n dokumentin /10/ mukaisesti. Kuvassa 8 on esitetty jatkuvasti muuttuva prosessi, jossa näytteiden keskiarvo ja varianssi vaihtelee. Siksi myös prosessin kokonaisvarienssi kasvaa.



Kuva 8. Muutuva prosessi /10/.

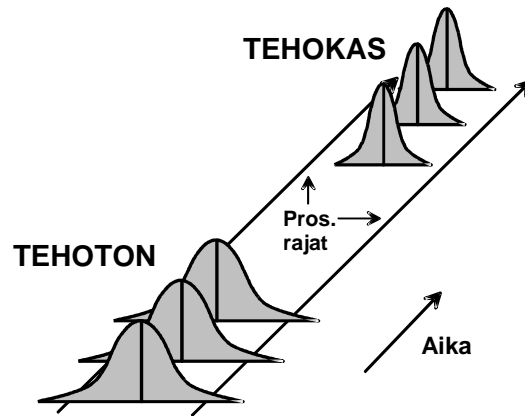
Kuvassa 9 on esitetty tavoiteltava muuttumaton prosessi, joka toimii johdonmukaisesti tuottaen koko ajan ominaisuuksiltaan samanlaista tuotetta. Tällöin prosessin kokonaisvaihtelu on sama kuin yksittäisen prosessivaiheen vaihtelu.



Kuva 9. Muuttumaton prosessi /10/.

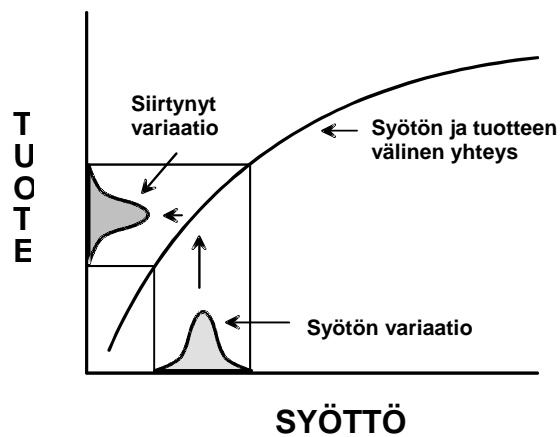
Muuttumattomuus ei kuitenkaan ole ainoa prosessilta vaadittava asia. Kun prosessi on saatu muuttumattomaksi ja tuottamaan johdonmukaisesti tiettyä tuotetta, kokonaisvariaatio pitää saada mahtumaan prosessille määritettyjen

toimintarajojen sisään. Tällöin prosessi on muuttumaton ja tehokas kuten kuvassa 10 on esitetty.



Kuva 10. Prosessin tehokkuus /10/.

Prosessi tehostuu, kun sen vaihtelevuus vähenee. Vaihtelun vähentämiseen käytetään erilaisia keinoja. Vaihtelevuus prosessin syötön lähtöaineissa aiheuttaa myös tuotteeseen vaihtelevuutta. Prosessin syötön vaihtelun siirtymistä tuotteeseen esitetään kuvassa 11.



Kuva 11. Prosessin syötön vaihtelevuuden siirtyminen tuotteeseen /10/.

GHTF:n /10/ mukaan vaihtelun vähentäminen edellyttää syötön vaihtelevuuden hallintaa, tuotteen vaihtelevuuteen eniten vaikuttavien syötön muuttujien tunnistamista ja syötön vaihtelun huomioonottavan prosessin suunnittelua. Tällöin määritetään tärkeimmät syötön muuttujat ja niiden vaikutus tuotteeseen, minkä jälkeen tutkitaan miten syötön muuttujat käyttäytyvät sekä mihin tuotteen muuttujaan ja miten ne vaikuttavat. Tähän voidaan käyttää erilaisia GHTF:n laatimia menetelmiä, joita esitellään seuraavaksi.

Prosesseissa ja prosessituotteissa ilmenee usein inhimillisistä virheistä johtuvaa liiallista vaihtelua, jolloin tuotteessa esiintyy epäyhdenmukaisuutta ja tuotteelle asetetut vaatimukset eivät täyty. Tällöin prosessi vaatii epäonnistumiset tunnistavan virheenestomenetelmän. Virheenesto koostuu eri menetelmistä, jotka tekevät virheiden esiintymisen mahdottomaksi tai varmistavat että virhettä ei voida ohittaa huomaamattomasti. Yleinen toimintatapa on yrittää ensin tehdä virheen esiintyminen mahdottomaksi. Tämä voidaan toteuttaa esim. tekemällä mahdottomaksi laitteen osien asentaminen jälkikäteen tai muotoilemalla osia niin, että ne ovat asennettavissa vain tietyllä tavalla. Jos virhettä ei voida poistaa, yritetään varmistaa, että virhe saadaan hyvin tunnistettua. Esim. tuotteenkuljetuskouruun voidaan laittaa este, joka pysäyttää liian suuren tuotteen. Muina menetelminä voidaan käyttää virheen vaikutuksen lieventämistä tai inhimillisten virheiden vaikutusten vähentämistä automaattisella valvonnalla. Kaikki epäyhdenmukaisuudet eivät kuitenkaan johdu inhimillisistä virheistä, vaan ne voivat olla seurausta prosessiparametrien liiallisesta luonnollisesta vaihtelusta tai vaihtelevasta prosessista. Tällöin tuotteen vaihtelun vähentäminen ja prosessin optimointi vaatii syötön prosessimuuttujien vaihtelun vaikutuksen minimoimista tuotteen vastaaviin muuttujiin.

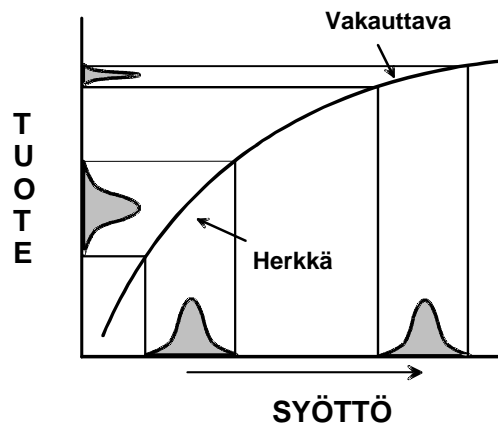
Lopputuotteeseen kriittisesti vaikuttavien syötön muuttujien määrittämiseen voidaan käyttää seulontakoetta, jossa prosessia ajetaan syötön muuttujien eri asetuksilla ja mitataan muuttujien vaikutusta tuotteeseen. Kokeissa tutkitaan, mitkä syötön muuttujat vaikuttavat tuotteen muuttujiin. Kokeita tehdään eri syötön asetuksilla tavallisesti kaksi kertaa syötön muuttujien määrän verran.

Esim. 8 syötön muuttujaa vaatii 16 eri koetta. Usein seulontakokeita jatketaan vastekokeilla lisätietojen hankkimiseksi prosessin keskeisten syötön muuttujien vaikutuksesta tuotteeseen.

Vastekokeen tarkoituksena on mallintaa keskeisten syötön muuttujien vaikutusta tuotteeseen. Koe suoritetaan ajamalla prosessia erilaisilla syötön muuttujien asetuksilla ja mittaamalla vaikutuksia tuotteeseen. Kokeiden tulosten perusteella syötön ja tuotteen muuttujien väliin sovitetaan vasteyhtälö. Tämän yhtälön avulla etsitään syötön muuttujien optimikohteita käyttämällä prosessia vakauttavaa menetelmää sekä tutkitaan kohteita tai toiminta-aikaväliä käyttämällä rasituskokeita. Vaadittavien vastekokeiden määrä nousee eksponentiaalisesti syötön muuttujien suhteen. Siksi on suositeltavaa tehdä kokeet mahdollisimman pienellä syötön muuttujien määrällä. Tekemällä ensin seulontatesti varmistetaan, että käytetään ainoastaan keskeisiä syötön muuttujia. Suorituskykytestillä voidaan tutkia keskeisten syötön muuttujien käyttäytymistä.

Prosessia vakauttavan suunnittelumenetelmän periaatteena on minimoida syötön muuttujien vaihtelevuuden vaikutus tuotteen vaihtelevuuteen valitsemalla huolellisesti syötön muuttujille järkevä kohdemuuttuja tuotteessa. Kun syötön muuttujien ja tuotteen välillä ei ole suoraa riippuvuutta, voidaan syötön muuttujille valita tuotteen muuttujista kohteet, jotka eivät ole kovin herkkiä syötön vaihtelevuuden suhteen. Tällöin syötön muuttujien vaihtelu ei enää vaikuta häiritsevästi tuotteen vaihteluun. Vakauttavan suunnittelun tavoitteena on valita syötölle sellainen kohde, joka johtaa vaihtelevuuden vähenemiseen tuotteessa. Kuvassa 12 esitetään prosessia vakauttavan menetelmän periaate. Normaalisti tuotteen vaihtelevuuden vähentäminen tiukentaa myös syötön vaatimuksia. Tämä parantaa tuotteen laatua, mutta lisää myös kustannuksia. Vakauttava menetelmä antaa tähän vaihtoehdon. Kustannukset eivät nouse, mutta vaihtelevuutta saadaan vähennettyä.

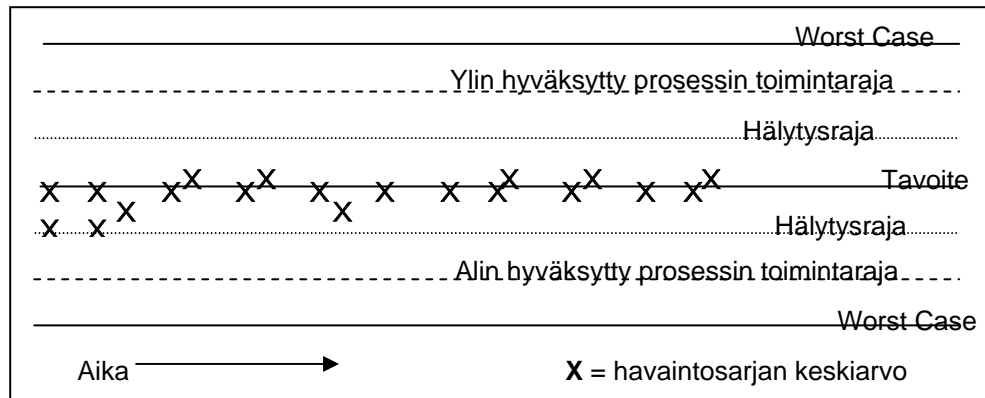




Kuva 12. Prosessia vakauttava menetelmä /10/.

GHTF:n /10/ mukaan prosessin validoinnin eräs tarkoitus on kehittää prosessinhallintasuunnitelma. Validoinnin viimeisessä vaiheessa testataan hallintasuunnitelman toimivuus eli että prosessituote täyttää säännöllisesti sille asetetut vaatimukset. Eräs menetelmä tähän on suorituskykytesti, joka arvioi prosessin kykyä täyttää säännöllisesti sille asetetut vaatimukset. Suorituskykytestillä määritetään prosessin muuttumattomuus ja suorituskyky.

Prosessin muuttumattomuusmäärittämiseen kerätään prosessista näytteitä eri ajanjaksoina. Jokaisen ajanjakson näytteiden prosessiominaisuuksien keskiarvot ja keskihajonnat asetetaan samaan tarkkailukaavioon, josta nähdään onko prosessi pysynyt muuttumattomana ja onko prosessin vaihtelevuus hyväksytyjen rajojen sisällä. Kuvassa 13 on esimerkki prosessin tarkkailukaaviosta, jossa x-akseli kuvaa tiettyä ajanjaksoa ja y-akseli prosessiominaisuuden arvoa. Tarkkailukaavioon merkityt valmistajan määrittämät tarkkailurajat kuvaavat kuinka paljon tietyn prosessiominaisuuden keskiarvo tai keskihajonta voi vaihdella ilman vaikutusta prosessiin.



Kuva 13. Esimerkki prosessin tarkkailukaaviosta /10/.

Prosessin tarkkailukaaviosta voidaan seurata syötön parametrien vaihtelua ja siitä johtuvaa tuotteen ominaisuuksien vaihtelua ja näin määrittää prosessin ominaisvaihtelu. GHF:n /10/ mukaan tarkkailukaaviolla voidaan myös valvoa prosessia jatkuvatoimisesti ja näin varmistaa että se pysyy validoituna. Tarkkailukaavioon määritetyillä prosessin valvonta- ja toimintarajojen avulla valvotaan prosessia, että se pysyy oikeiden toimintarajojen sisällä.

Prosessin suorituskykyä mitataan tehokkuusindekseillä. Indeksillä  $C_p$  kuvataan prosessin vaihtelua (yhtälö 1) ja indeksillä  $C_{pK}$  kuvataan prosessin keskittymistä (yhtälö 2).

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6s} \quad (1)$$

$$C_{pK} = \frac{X - LSL}{3s} \quad \text{tai} \quad C_{pK} = \frac{USL - X}{3s} \quad (2)$$

missä  $LSL$  alempi määritelty prosessin toimintaraja (*Lower Specification Limit*)

$USL$  ylempi määritelty prosessin toimintaraja (*Upper Specification Limit*)

$X$  keskiarvo

$s$  keskihajonta

Prosessi on tehokas, kun  $C_{pK} > 1$ . Tehokkuusindeksien perusteella nähdään, täyttääkö prosessi sille asetetut vaatimukset. GHTF:n /10/ mukaan prosessilta vaadittavat tehokkuusindeksien arvot määräytyvät valmistajan asettamien hyväksymisrajojen perusteella. Suorituskykytestiä käytetään yleensä prosessin validoinnissa määrittämään täyttääkö lopputuote sille asetetut vaatimukset. Sitä käytetään myös prosessin syötön tutkimiseen prosessin rasituskokeissa.

Keskeisten syöttöparametrien ja prosessin vaihtelun tutkimiseen voidaan käyttää myös monia muitakin menetelmiä. Näitä GHTF:n dokumentissa /10/ kuvattuja menetelmiä ovat mm. komponenttien vaihtokoe, graafinen monimuuttujakaaviomenetelmä, keskiarvoanalyysi (ANOM) ja varianssianalyysi (ANOVA). Komponenttien vaihtokokeella määritetään erojen aiheuttaja tuoteyksiköissä tai laitteenosissa. Koe edellyttää mahdollisuutta purkaa ja vaihtaa yksikkö, jotta voidaan määrittää jääkö ero alkuperäiseen yksikköön vai siirtyykö se komponenttia vaihdettaessa. Graafisella monimuuttujakaaviomenetelmällä määritetään prosessin suurin vaihtelun aiheuttaja, johon jatkossa voidaan keskittää huomio. Keskiarvoanalyysi (ANOM) on tilastollinen menetelmä, jolla määritetään mm. työväliseissä esiintyviä merkittäviä eroja. Kokeella tutkitaan myös mittalaitteiden mittauskyvyn toistettavuutta. Varianssianalyysi (ANOVA) on myös tilastollinen menetelmä, jota voidaan käyttää ANOM:in sijasta. ANOVA-menetelmällä määritetään eri tekijöiden ja tekijöiden yhteisvaikutusten suhteellinen vaikutus prosessin varianssiin. Tutkimalla vaihtelua aiheuttavia tekijöitä tilastollisesti, voidaan arvioida eri vaihtelun aiheuttajien suhteellisia osuuksia. Hyvä mittausmenetelmä on välttämätön varianssin tarkastelussa. GHTF:n mukaan mittausmenetelmän arvioinnissa voidaan käyttää mm. R&R-mittaria, joka arvioi mittalaitteen tarkkuutta ja virheettömyyttä sekä käytettävyyttä.

### 5.3 HACCP-menetelmä

Riskianalyysiä on käytetty yleisesti lääketuotannon laadunvarmistuksessa eräänä prosessin analysointimenetelmänä. Tässä kappaleessa eräänä riskianalyysi-menetelmänä esitellään vuonna 1960 kehitetty HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) –menetelmä, jota Armbruster *et al.* /14/ ovat käsitelleet kattavasti *Pharmaceutical Technology* -aikakauslehdessä vuodelta 2000. Menetelmässä määritetään riskialttiit prosessivaiheet ja tarkastellaan niitä. FDA on pitänyt HACCP-menetelmää aiemmin eräänä lääkevalmistusprosessin validointivaatimuksena. HACCP-analyysimenetelmä auttaa tuotantolaitosta tuntemaan tarpeeksi hyvin tuotettaan ja prosessiaan sekä valvomaan tärkeitä prosessiparametreja laadukkaan tuotteen valmistamiseksi. Menetelmää on tarkoituksenmukaista soveltaa lähinnä aktiivisesti vaikuttavien lääkeaineiden (API:ien) tai API:n laatuun ratkaisevasti vaikuttavien apuaineiden valmistusprosesseihin.

HACCP:ssä riskianalyysin aluksi tehdään yksityiskohtainen prosessin kuvaus. Mitä enemmän prosessista tiedetään ja ymmärretään, sitä määrätietoisempi ja merkitsevämpi on myös analyysi. Prosessin yksityiskohtien tarkkuus on suoraan verrannollinen myös analyysitarkkuuteen. HACCP voidaan jakaa seitsemään eri vaiheeseen. Aluksi analysoidaan kaikki riskialttiit prosessivaiheet. Riski voidaan määrittellä olosuhteena, joka johtaa epäsuotuisaan seuraukseen koituen vahingoksi tuotteelle, potilaalle tai terveydenhoitohenkilöstölle. Jokainen prosessivaihe pitää arvioida erikseen ja selvittää, aiheutuuko siitä riskiä, jos prosessivaiheelle asetetut vaatimukset eivät täyty. Riskeihin kuuluvat sekä fysikaaliset, biologiset, kemialliset, sähköiset, säteilylliset, räjähdykselliset että ympäristölliset vaarat. Riskin tunnistamisen jälkeen tehdään riskiarvio vaikutuksista kyseiselle prosessivaiheelle.

HACCP-analyysin toisessa vaiheessa määritetään kriittiset valvontapisteen (*Critical Control Points, CCPs*). Jokaisella prosessivaiheella on ominaiset prosessimuuttujansa. Mitä yksityiskohtaisempi prosessin kuvaus on, sitä tarkempi

on myös kriittisten valvontapisteiden analysointi. Prosessivaiheen kaikki toiminnot eivät välttämättä ole valvonnan kannalta kriittisiä. Tavoite on hallita prosessia ja ehkäistä riskiä mahdollisimman pienellä kriittisten valvontapisteiden määrällä. Kaikkien kriittisten valvontapisteiden tunnistamisessa pitää käyttää riskiarviota. Riskiarviota varten on hyvä muodostaa arviointiryhmä, jossa on eri toimialojen edustajia. Riski voidaan jakaa neljään luokkaan: suuri, merkittävä, vähäinen ja haittaava. Suuren riskin ollessa kyseessä parametrien ylitys aiheuttaa prosessin epäonnistumisen tai ainakin epäsuotuisia seurauksia prosessille. Suurta riskiä ei välttämättä ole helppo valvoa, vaikka se olisikin helposti tunnistettavissa. Merkittävä riski on epämieluisuinen ja se kannattaa jättää poistamatta vain, jos riskin vähentäminen tai poisto on mahdotonta tai liian kallista. Tällöin merkittävän riskin poistamatta jättäminen täytyy perustella. Jos riskiä ei poisteta, sitä pitää valvoa hyvin tarkasti ja täsmällisesti tunnistuen valvontarajojen ylittymiset välittömästi. On vaikea sanoa missä kulkee raja suuren ja merkittävän riskin välillä. Riskin arviointiryhmä päättää siitä. Vähäistä riskiä ei tavallisesti pienennetä tai poisteta taloudellisista syistä. Tavallisesti suurempia riskejä pyritään pienentämään vähäisen riskin tasolle, jolloin riski ei enää ole kovin vakava. Haittaava riski on hyvin vähäinen eikä sitä yleensä pyritä poistamaan.

HACCP-analyysin kolmannessa vaiheessa jokaiselle kriittiselle valvontapisteelle asetetaan rajat, joiden ylittymisestä aiheutuu dokumentoitavia korjaustoimia. Asetettavien rajojen pitää olla saavutettavissa olevia (rajojen ei kuitenkaan saa ylittyä liian usein), täsmällisiä (rajojen määrittäminen perustuu mittauksiin tai testausmenetelmiin) ja järkeviä (normaalille prosessin vaihtelulle pitää olla tilaa ilman että rajat ylittyisivät). HACCP-analyysin neljännessä vaiheessa määritetään kriittisiä valvontapisteitä tarkkailevat menetelmät tai laitteet. Tässä vaiheessa on varmistuttava menetelmän tai laitteen pystyvyydestä tarkkailemaan juuri kyseisiä rajoja. Analyysin viidennessä vaiheessa määritetään ja dokumentoidaan mahdollisista valvontarajojen ylittymisistä aiheutuvat korjaustoimet. Korjaustoimille on hyvä laatia omat dokumentointimenetelmät. Tämä estää mahdolliset ristikkäiset päätökset mm. henkilökunnan vaihtuessa. HACCP-analyysin kuudennessa vaiheessa määritetään kriittisten valvontarajojen valvonnan

menettelytavat. Analyysin seitsemännessä vaiheessa varmistetaan, että jokaisen tuotantoerän kriittisten valvontapisteiden tiedot dokumentoidaan.

Tuotantoprosessin HACCP-analyysi dokumentoidaan taulukkomaiseen kaavioon. Kuvassa 14 on esitetty yleinen HACCP-kaavio, joka voidaan muokata prosessin mukaiseksi. Jokaiselle prosessivaiheelle tehdään omat HACCP-kaavionsa. Ennen HACCP-analyysiä pitää varmistua, että analyysin yksityiskohtat vastaavat prosessin yksityiskohtia. Jos kuvan 14 kaavion toisen vaiheen viimeisen kohdan (Onko tämä vaihe valvonnan kannalta kriittinen?) vastaus on kielteinen, ei kyseisen kohdan analyysiä jatketa pidemmälle.

RISKIANALYYSI JA KRIITTISET VALVONTAPISTEET												
Tuotteen nimi: _____				Tuotteen kuvaus: _____								
Tuotantopaikka: _____				Käyttötarkoitus: _____								
Prosessivaiheen kuvaus: _____												
1. Vaihe	2. Vaihe							3. Vaihe	4. Vaihe	5. Vaihe	6. Vaihe	7. Vaihe
Prosessivaiheessa mahdollisesti esiintyvä riski	Riskin ilmenemistodennäköisyys	Epäyhdenmukaisuusriski	Riski terveydenhoitohenkilökunnalle	Riski potilaalle	Riski tuotteelle	Kokonaisriski	Onko prosessivaihe valvonnan kannalta kriittinen? <sup>1</sup>	Onko kriittiset valvontarajat määritetty? <sup>1</sup>	Onko rajojen tarkkailumenetelmät määritetty? <sup>1</sup>	Onko korjaustoimet määritetty? <sup>1</sup>	Onko valvonnan menettelytavat määritetty? <sup>1</sup>	Onko dokumentointi suoritettu? <sup>1</sup>
	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Kyllä Ei	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>
	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Kyllä Ei	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>
	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Vähäinen Merkittävä Suuri	Kyllä Ei	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>	Kyllä Ei <sup>2</sup>
Valmistellut:	pvm:						Voimaantulopvm:					
Hyväksytyt:	pvm:						Muutospvm:					

1) Ei tehdä, jos 2. vaiheen viimeisen kohdan vastaus on "Ei" (Ei valvonnan kannalta kriittinen).

2) Perustele valinta, jos vastaus on "Ei"

Kuva 14. Esimerkki HACCP-kaaviosta /14/.

#### 5.4 Retrospektiivinen prosessirajojen määrittäminen

Elinkaariajattelun mukainen prosessin validointi on ideaalinen, mutta se ei ole aina mahdollista. Tällainen tapaus on mm. jo käytössä oleva, vanhoilla laitteistoilla toteutettava prosessi. Tällöin prosessirajojen ja hyväksyntätestien määrittämiseen ei välttämättä ole käytettävissä tarvittavaa prosessin kehitys- ja tutkimusdokumentaatiota. Jos prosessirajat määritetään retrospektiivisesti eli aiempien tuotantoerien tietoja hyväksi käyttämällä, prosessia voidaan käsitellä validoinnissa prospektiivisesti kuten uutta prosessia. Erona on vain tuotteen panos- ja laadunvarmistusraporttien tietojen käyttäminen prosessirajojen määrittämiseen tuotteen tutkimus- ja kehitystietojen sijasta. Andrew W. Jones on käsitellyt retrospektiivistä prosessirajojen määrittäystä kattavasti ISPE, Boston Area Chapter Newsletter-lehdissä vuodelta 2001 /15,16,17/. Jonesin mukaan retrospektiivisen validoinnin ehtona on hyväksytyt kirjalliset toimintaohjeet (SOP:it), panosraportit, laitteiden kvalifioinnit (IQ, OQ ja PQ), laadunhallintamenetelmien validointi sekä hyväksytyt laadunvarmistushenkilökunnan koulutus- ja toimintaohjeet /15/.

Retrospektiivisen validoinnin aluksi määritetään prosessin kriittiset parametrit niin kuin konkurrentissakin validoinnissa. Andrew W. Jonesin /16/ mukaan kriittisten prosessiparametrien rajojen retrospektiivisessä määrittämisessä käytettävien tuotantoerien pitää olla samanlaisia ja niiden pitää olla valmistettu samoissa prosessiolosuhteissa. FDA:n ohjeessa /18/ suositellaan 10-30 peräkkäisen tuotantoerän valmistamista prosessin johdonmukaisuuden määrittämiseksi. Tämä on tavoiteltavaa myös tilastollisessa mielessä, koska näytelukumäärien noustessa tarpeeksi suuriksi, lähestyy näytteiden välinen hajonta normaalijakaumaa. Teorian mukaan normaalijakautuneiden näytteiden ominaisuuksista 99% on kolmen keskihajonnan yksikön sisällä toisistaan /19/. Tutkittavan aineiston tilastollisen merkittävyyden tarkastelussa arvioidaan tutkittavan aineiston suuruutta. FDA:n mukaan 10-30 yksikön suuruinen näytemäärä on jo normaalijakautunut ja tarpeeksi suuri tilastolliseen tarkasteluun.

Tarkasteltavien panosten lukumäärän määrittämisen jälkeen valitaan dokumentit, joiden perusteella prosessiparametrien rajat määritetään. Jonesin /16/ mukaan parametrirajojen määrittämiseen käytettävien prosessidokumenttien pitää olla hyväksytyjä ja valvottuja dokumentteja, kuten prosessin panosraportteja, prosessin epäonnistumisraportteja, laadunhallinnan laboratorioraportteja, tuotteen lisenssisopimuksia, tuotteen hyväksymismääritelmiä tai prosessin pienemmän mittakaavan tutkimuksia.

Ennen tilastollista tarkastelua arvioidaan parametrirajojen määrittämiseen käytettävän aineiston normalisuus. Tutkittavan aineiston normalisuuden testaamiseen voidaan käyttää erilaisia menetelmiä. Yleisimpiä menetelmiä ovat mm. Kolmogorov-Smirnov-testi, Chi-Square yhteensopivuustesti ja Shapiro-Wilks' W testi /19/. Jos aineisto arvioidaan ei-normaaliseksi, voidaan aineistoa analysoida esim. ei-parametrisella tilastollisella mallilla, kuten BOX-COX muunnoksella /20/. Parempana vaihtoehtona A. W. Jones /16/ pitää kuitenkin tutkittavan näytemäärän lisäämistä normalisuuden saavuttamiseksi.

Prosessia voidaan tutkia graafisesti piirtämällä prosessin kulkukaavio. Esimerkki prosessin kulkukaaviosta on esitetty aiemmin kuvassa 13. Kulkukaaviolla voidaan analysoida prosessia tietyn mitattavan ominaisuuden (esim. tietystä prosessivaiheesta mitattu pH) osalta. Kaavion x-akselille merkitään panoksen numero ja y-akselille mitattavan suureen arvo. Kaaviosta voidaan nopeasti huomata prosessin kulkusuunta. Huomattavasti keskiarvosta poikkeavia näytepisteitä voidaan tarkastella tilastollisesti. Poikkeamia voidaan pitää prosessin epäsuotuisina tapauksina. Ne voivat olla myöskin tilastollisesti merkityksettömiä, jos niiden P-arvo (kuvaa kuinka hyvin näyte kuvaa koko näytepopulaatiota) on hyvin alhainen. /16/

Jonesin retrospektiivisessä prosessirajojen määritysmenetelmässä /17/ graafisen analysoinnin jälkeen prosessin näyteaineisto analysoidaan matemaattisesti. Näytteiden keskiarvo ja keskihajonta lasketaan ja prosessin kulkukaavioon piirretään kolmen keskihajontayksikön päähän keskiarvosta rajat, joiden



sisäpuolelle normaalijakautuneista näytteistä pitäisi jäädä 99%. Menetelmässä voidaan soveltaa myös luottamusvälitarkastelua. Yleensä luottamusväli on 99%, mikä tarkoittaa 99% varmuutta, että näyte sijoittuu rajojen sisään. 99% luottamusväli voidaan laskea kyseisen näyteotoksen Gaussin käyrän alle jäävän pinta-alan perusteella kaavasta 3.

$$\text{Luottamusväli} = \mu \pm A \frac{s}{2n} \quad (3)$$

jossa  $\mu$  näytepisteiden keskiarvo  
 $A$  pinta-ala Gaussin käyrän alla  
 $s$  näytepisteiden keskihajonta  
 $n$  näytepisteiden määrä

99,9%:n luottamusväli on hieman pienempi kuin kolmen keskihajontayksikön rajojen väli normaalijakautuneella aineistolla. Jos 99,9% luottamusväli on suurempi kuin kolmen keskihajontayksikön muodostamien rajojen väli, niin A. W. Jonesin /17/ mukaan mahdolliset tehdyt virheet normaalisuuden, keskihajonnan, luottamusvälien ja näytepoikkeamien määrittämisessä sekä näytteenottotekniikassa pitää selvittää. Kolmen keskihajontayksikön etäisyydellä keskiarvosta olevia prosessirajoja voidaan kuitenkin pitää tilastollisesti määritettyinä prosessin hyväksymisrajoina, koska normaalijakautuneista prosessiominaisuuksista 99% sijoittuu rajojen sisälle, Jones /17/ kirjoittaa. Prosessin hyväksymisrajojen asettamisessa voidaan käyttää myös prosessin tehokkuusindeksin määritelmää, joka on esitetty aiemmin yhtälössä 2. Teollisuuden standardeissa  $C_{pk}$ :lle on asetettu hyväksymisarvoksi 1,33 /20/, mikä tarkoittaa että ainoastaan 0,003% normaalivaihtelevista prosessiominaisuuksista sijoittuu prosessin toimintarajojen ulkopuolelle ja 99,997% rajojen sisäpuolelle.

Andrew W. Jonesin artikkelin /17/ mukaan retrospektiivisesti määritettyjen prosessirajojen asettamisen jälkeen määritetään prosessirajoja vastaavien prosessiparametrien rajat. Rajat asetetaan tilastollisen analyysin ja johtopäätösten

perusteella. Rajojen asettamisessa pitää varmistaa, että myös tuotteelle asetetut hyväksymisvaatimukset täyttyvät. Lopuksi prosessi validoidaan kuten uusi prosessi, valmistamalla kolme peräkkäistä onnistunutta tuotantoerää asetetuissa prosessirajoissa.

## **6 KEMIRA FINE CHEMICALS OY:N L-TUOTANTOLINJAN VALIDOINNIN YLEISSUUNNITELMA**

Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan tehtailla yhdellä tuotantolinjalla valmistetaan lääkeaineintermediaatteja sopimusvalmistuksena. Tässä työssä laaditaan kyseisen tuotantolinjan validoinnin yleissuunnitelma (VMP) GMP-säädösten ja validointiohjeiden mukaan. Aluksi tehdään laitteiden kvalifointisuunnitelma, jonka mukaan kvalifointi toteutetaan ja tuotantolaitteisto hyväksytään tuotantoon. Suunnitelmassa otetaan huomioon tuotantolaitteiden aikaisempi käyttö muuhun hienokemikaalituotantoon ja tuotantolinjan muuttaminen GMP-vaatimusten mukaiseksi. Tämän jälkeen laaditaan alustava prosessin validointisuunnitelma. Prosessin validointi suoritetaan validointisuunnitelman mukaan myöhempanä ajankohtana.

Työn lähtökohtana on valmistuttajan antama tarkastusraportti, jonka mukaan tuotantolaitoksen laitteiden laadunvarmistus ei ole riittävä. Asiakkaan mukaan tuotantolaitteet pitää testata toimivatko ne niin kuin niiden pitäisi (IQ ja OQ) ja voidaanko niillä valmistaa johdonmukaisesti vaatimukset täyttävää tuotetta (PQ ja prosessin validointi). Kaiken suunnittelun perustana on lääkkeiden hyvät tuotantotavat /5, 8/ sekä PIC/S-ohjeet tuotantolaitteiden kvalifoinnista ja prosessin validoinnista /1/. Prosessin validoinnin perusohjeena käytetään myös IVT/SC:n validointistandardeja /2/, joiden mukaan käytössä olevia ja vakiintuneita tuotantoprosesseja koskee samat validontivaatimukset, kuin uusiakin prosesseja, lukuunottamatta prosessivaiheita, joihin pystytään soveltamaan retrospektiivistä prosessin validointia.

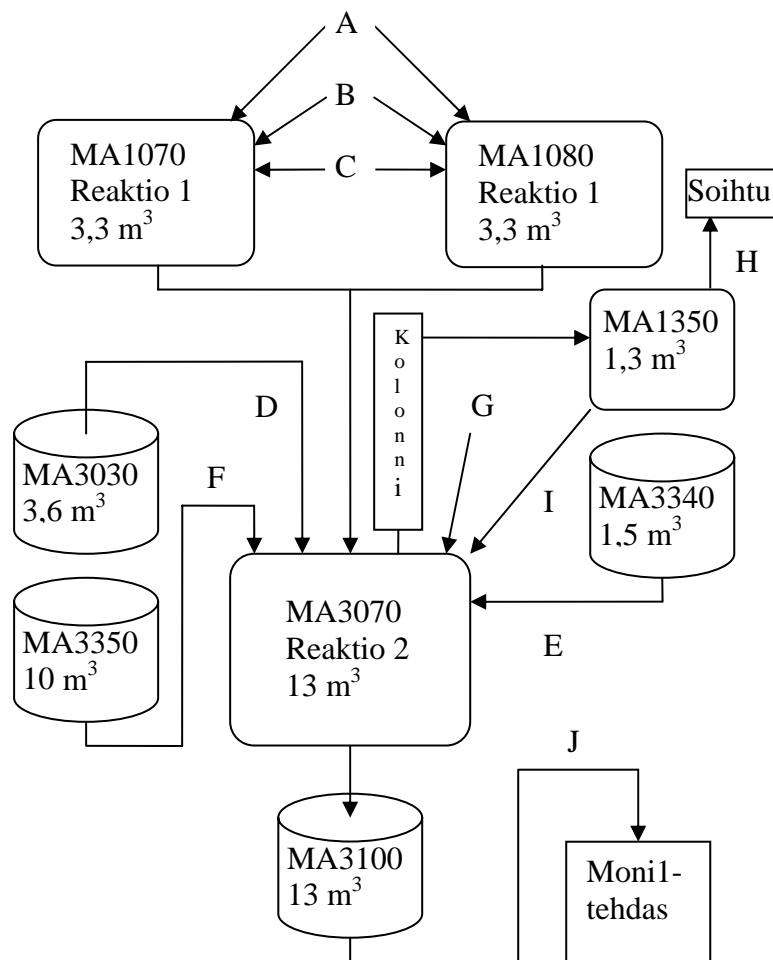
## 6.1 Prosessin kuvaus

Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan tehtaiden L-tuotantolinja on panosprosessi, jossa on kolme reaktiovaihetta. Tuotantolinja sijaitsee kahdessa tuotantotilassa, MAP-tehtaassa ja Moni1-tehtaassa. Molempien tehtaiden virtauskaaviot on esitetty prosessin päävaiheiden osalta kuvissa 16 ja 17. Virtauskaavioissa on esitetty vain prosessituotteeseen suoraan vaikuttavat reaktiokomponentit ja reaktiovaiheet, eikä esim. liuottimien regenerointeja tai jäähdytyskiertoja ole esitetty erikseen. Myöskään kaikkia tislauslaitteistoja ja tislevirtoja ei ole esitetty virtauskaavioissa. Koska tuotantoprosessin yksityiskohtia ei voida julkaista, esitetään tässä diplomityössä reaktiokomponentit aakkosilla ja reaktiovaiheet numeroituina. Prosessilaitteiden osalta ei tällaisia rajoituksia ole.

Prosessin ensimmäisessä vaiheessa (reaktio 1) kahteen erilliseen identtiseen reaktoriin (MA1070 ja MA1080) panostetaan molempiin yhtä paljon kiinteitä lähtöaineita A ja B sekä nestemäistä C:tä. Reaktioseosta sekoitetaan ja seos lämmitetään kiehumispisteeseen (noin 65 °C), jolloin lähtöaine A reagoi seoksen kanssa. Reaktioseokseen ei saa päästä happea, minkä takia reaktoria tyetetään. Syntynyt reaktiotuote siirretään MA3070-reaktoriin, minkä jälkeen MA1070- ja MA1080-reaktorit huuhdellaan C:llä. Huuhteluliuos siirretään myös reaktioseoksen mukana MA3070-reaktoriin.

MA3070-reaktorissa (reaktio 2) reaktioseosta aletaan kierrättää ulkoisen lämmönvaihtimen kautta. Lämmönvaihtimen lämmönsiirtoöljyä jäähdytetään nestetyypellä. Kun reaktioseos on jäähtynyt -29 °C lämpötilaan, seokseen lisätään jäähdytettyä reaktanttia D (4-6 tunnin aikana). D:tä tarvitaan sitä enemmän mitä suurempi on reaktioseoksen kosteuspitoisuus. Kun D:n reaktio reaktioseoksen kanssa on mennyt loppuun, reaktioseoksen nestetyypijäähdytys lopetetaan (kierrätys annetaan olla kuitenkin päällä) ja seokseen lisätään reaktanttia E (15-30 minuutin aikana). E:n reaktio reaktioseoksen kanssa on tasapainoreaktio. Kun E:n syötöstä on kulunut 1,5 tuntia ja lämpötila on noussut noin -10 °C:en lämpötilaan,

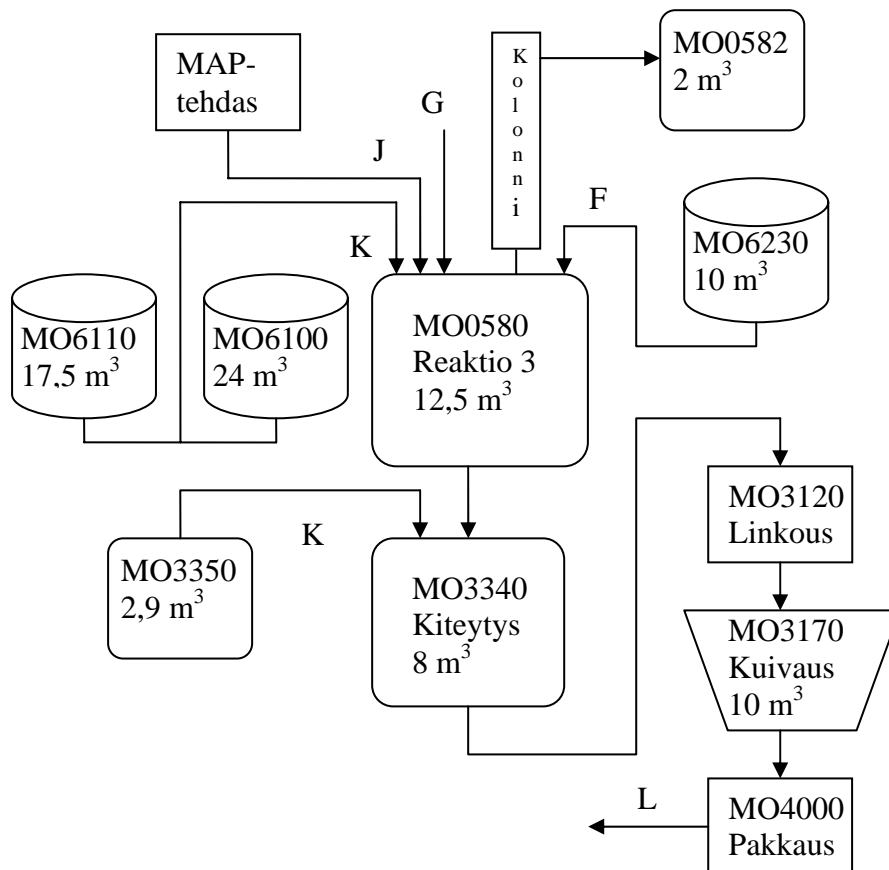
lisätään reaktioseokseen F:ää. Eksoterminen reaktio nostaa reaktioseoksen lämpötilan noin 25 °C:seen. Reaktioseokseen lisätään vielä G:tä reaktioseoksen jähmettymisen estämiseksi. Tämän jälkeen reaktoria lämmitetään vaipalla (45-50 °C lämpötilaan) ja H tislataan alipaineessa (0,6 bar) pois reaktioseoksesta. Paine nostetaan normaaliksi ja reaktoriin lisätään G:tä, minkä jälkeen myös tisesäiliö (MA1350) tyhjenetään reaktoriin. Lopuksi reaktioseos siirretään välisäiliöön (MA3100).



Kuva 16. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan MAP-tehtaan virtauskaavio.

Reaktiotuote (J) siirretään MAP-tehtaalta (MA3100 säiliöstä) sähköllä lämmitettävää (20 °C) linjaa pitkin Moni1-tehtaan MO0580-reaktoriin (reaktio 3). Sekoittimella varustettua MO0580-reaktoria lämmitetään (38-60 °C) ja orgaanisia

liuottimia tislataan alipaineessa (0,45-0,20 bar). Tislauksen jälkeen reaktioseos pidetään yli 40 °C lämpötilassa, ettei seos jähmettyisi. Tämän jälkeen reaktoriin lisätään K:ta. Reaktioseos hapotetaan lisäämällä F:ää niin, että reaktioseoksen pH laskee 1,5:een. Reaktioseosta lämmitetään F:n lisäyksen aikana, jotta lämpötila pysyisi yli 65 °C ja ettei seos saostuisi. F:n lisäyksen jälkeen reaktioseosta lämmitetään 75 °C:en lämpötilaan ja sekoitus lopetetaan. Vesifaasin ja orgaanisen faasin annetaan selkiytyä 15 minuutin ajan ja hapan vesifaasi poistetaan reaktorin alapuolelta. Tämän jälkeen reaktoriin lisätään G:tä ja reaktioseosta lämmitetään (noin 75 °C) samalla sekoittaen. Sekoitus lopetetaan ja faasien annetaan erottua 20 minuutin ajan. Lopuksi alempi vesifaasi poistetaan reaktorista, jolloin reaktoriin jää jäljelle lopputuote liuenneena orgaaniseen faasiin.



Kuva 17. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan Moni1-tehtaan virtauskaavio.

Orgaaninen liuosfaasi siirretään kiteyttimeen (MO3340), joka jäädytetään alle 49 °C lämpötilaan. Tämän jälkeen sekoittajalla varustettua kiteytintä aletaan lämmittämään alipaineessa (0,3-0,15 bar), jolloin lämpötila nousee yli 60 °C sekä G:n ja K:n seosta tislautuu pois reaktioseoksesta. Tislauksen jälkeen kiteytintä aletaan jäädyttää (0-5 °C), jolloin reaktiotuote alkaa kiteytyä. Märät kiteet siirretään linkoon (MO3120), jossa niistä erotetaan liuotin. Lingo kierrosnopeus on noin 500 rpm. Muodostunut tuoteseoskaku pestään kylmällä (0-5 °C) K:lla ja lingotaan uudelleen. Linkous kestää noin 26 minuuttia. Syntynyt reaktio-  
tuotekaku siirretään kuivuriin, jossa reaktiotuotetta kuivataan alipaineessa (60 °C, 0,15 bar). Lopuksi tuote siirretään ruuvisiirtimellä seulan läpi pakkaamoon (MO4000), jossa se säkitetään. Pakkaamo on ylipaineistettu niin, että mahdolliset epäpuhtaudet pysyvät ulkopuolella, kun pakkaamon ovia avataan.

## 6.2 Validointityön laajuus ja vastuu

L-tuotantolinjan tuotantolaitteiden kvalifioinnissa tuotantolaitos on jaettu yhteentoista eri laitekokonaisuuteen, jotka ovat MA1070/1080 Reaktori, MA3070 Reaktori, MA3030 D, MA3340 E, MA3100 Siirto, MO0580 Reaktori, MO3340 Kiteytys, MO3120 Linkous, MO3170 Kuivaus, MO4000 Pakkaus ja MO2140 Regenerointi. Laitetekonaisuudet sisältävät kaikki tuotteeseen kosketuksissa olevat tai tuotteeseen epäsuorasti vaikuttavat laitteenosat. Jokaiselle laitekokonaisuudelle tehdään omat kvalifiointikokeensa.

L-tuotantoprosessin validoinnissa tarkastellaan kaikkia tuotteen laatuun vaikuttavia kriittisiä prosessiparametreja, joista valitaan erityisesti validointia vaativat. Tarkastelussa otetaan kuitenkin huomioon intermediaattiprosessin alemmat validointivaatimukset verrattuna lopullisen aktiivisen lääkeaineen valmistusprosessin validointiin. Intermediaattiprosesseille ei ole kuitenkaan olemassa omia validointiohjeita, joten validoinnin suunnittelussa prosessia tarkastellaan kuin lopullisen aktiivisen lääkeaineen prosessia soveltaen samoja validointisääntöjä ja -määräyksiä. Kriittiseen tarkasteluun otettavat

prosessiparametrit valitaan intermediaatille asetettujen laatuvaatimusten perusteella.

Prosessin validoinnin ehdoksi voidaan alustavasti asettaa kolmen peräkkäisen hyväksytyt tuotantoerän valmistaminen käyttämällä validoinnin aikana määritettyjä prosessiparametrien rajoja. Kyseinen kolmen tuotantoerän sarja voidaan valmistaa normaalin tuotannon yhteydessä ja tuote on kelpollista myyntiin, jos asetetut validointivaatimukset täyttyvät.

Prosessin validointivastuu sopimusvalmistuksessa jakaantuu valmistajan ja valmistuttajan kesken. Kyseessä olevan L-tuotantolinjan validointivaatimus on tullut valmistuttajalta, joten validoinnin suunnittelun ja validointityön vastuu on valmistajalla eli tässä tapauksessa Kemira Fine Chemicals Oy:llä. Prosessin validointi on nimenomaan valmistuttajaa hyödyttävää ja valmistuttaja onkin velvollinen antamaan tarvittavaa tietoa prosessista. Prosessi on valmistuttajan kehittämä ja sillä on kriittisten prosessiparametrien ja parametrirajojen määrittämiseen tarvittavaa prosessin tutkimus- ja kehitystietoa.

Kemira Fine Chemicals Oy:n laadunvarmistuksen ja tuotannon johto on vastuussa laitteiden kvalifioinnin ja prosessin validoinnin käytännön suunnittelusta ja toteutuksesta. Laadunvarmistuksen ja tuotannon johto asettaa henkilöstön suunnittelemaan, valmistelemaan ja toteuttamaan kvalifiointi- ja validointityöt. Laadunvalmistuksen johto vastaa validointimääräysten, -säästöjen ja -ohjeiden noudattamisesta ja tuotannon johto vastaa käytännön kvalifiointi- ja validointityön suunnittelusta ja toteuttamisesta. Tuotannon johto valmistelee ja hyväksyy kvalifiointi- ja validointityöhön laadittavat pöytäkirjat sekä valvoo ja syväksyy kvalifiointi- ja validointityön suorittamisen. Laadunvarmistuksen johto hyväksyy lopulliset validointityön tulokset. Laadunvarmistuksen ja tuotannon johto on velvollinen muodostamaan kvalifioinnin- ja validoinnin suunnittelussa tarvittavia mahdollisia ideointiryhmiä, joissa on edustajia mm. tutkimuksesta ja kehityksestä sekä laadunvarmistuksesta ja tuotannosta.

### 6.3 Laitteiden kvalifiointisuunnitelma

L-tuotantolinjan laitteet on asennettu eri aikoihin, eikä niiden asennuksesta ja kvalifioinnista ole yhtenäistä dokumentointia. Laitteiden kvalifiointi on tarkoitus toteuttaa laatimalla kvalifiointidokumenttipohja, johon kootaan yhteen sekä tarkistetaan ja hyväksytään tuotantotilat, tuotantolaitteiden asennus ja toiminta, laitteiden kalibrointi-, kunnossapito- ja puhdistusohjeet sekä mahdolliset laitteiden toiminta- ja työskentelyohjeet. Tuotantolaitosta tarkastellaan pienissä tuotteeseen kosketuksissa olevissa tai tuotteeseen epäsuorasti vaikuttavissa yksiköissä (esim. venttiili tai reaktorin pinta). Kyseiset yksiköt eli laitteen osat ovat osa suurempaa laitekokonaisuutta (esim. MO0580-reaktori oheislaitteineen). Tuotantolaitos on jaettu yhteentoista eri laitekokonaisuuteen edellä kuvatulla tavalla. Kaikista laitekokonaisuuksista laaditaan omat erilliset juoksevasti sivunumeroidut taulukkomaiset kvalifiointidokumenttipohjat, joihin laitteen eri yksiköt kvalifioidaan ja dokumentoidaan. Kvalifiointidokumenttipohjaan määritetään kvalifioitavien laiteyksiköiden määritettävät ominaisuudet, ominaisuuksien laatu- ja toimintavaatimukset sekä laatu- ja toimintaominaisuuksien mittaamenetelmät. Nämä laaditaan laitteiden ja prosessin teknisten tietojen mukaan tuotannon ja laadunvarmistuksen asiantuntijoiden yhteistyönä.

Tarkoituksena on kehittää eräänlainen yleinen kvalifiointimenetelmä ja dokumentointitapa, jota voidaan käyttää yleisesti myös muidenkin vastaavanlaisten tuotantolaitteiden ja -tilojen kvalifiointiin. Dokumentointimenetelmä suunnitellaan jatkuvaksi niin että kvalifiointityö ei keskeydy, vaikka tuotantolinjassa havaitaan korjaustarpeita. Tämä toteutetaan varsinaiseen kvalifiointidokumenttiin liitettävällä korjauskvalifiointidokumentilla, johon mahdolliset tuotantolaitetekonaisuuden yksikköjen korjaustoimet ja uudelleenkvalifioinnit siirretään. Laadunvarmistuksen johto hyväksyy tuotantolaitteiden kvalifiointisuunnitelman ja tuotannon johto hyväksyy kvalifiointidokumenttipohjat ennen varsinaisen kvalifiointityön aloittamista.



Käytännössä työ toteutetaan käymällä kohta kohdalta läpi tuotantolaittekokonaisuuksien laiteyksiköt sekä dokumentoimalla työn tulokset kvalifiointidokumenttipohjaan. Tarkoitus on tehdä samalla sekä laitteiden asennustarkastus (arvioida tuotteen ristikontaminaatiovaara) että laitteiden toiminnan testaus. Kun tuotantolinjassa havaitaan korjaustarpeita ristikontaminaatiovaaran takia, asetettu laatu- tai toimintavaatimus ei täyty tai tuotantolaitteen kirjallinen huoltodokumentaatio ei ole riittävä, kyseinen tuotantolaitteyksikkö siirretään vastaavan laitekokonaisuuden korjauskvalifiointidokumenttiin uudelleen numeroituna. Korjausdokumentin numerointi on juokseva ja alkaa ykkösestä. Dokumentissa on kohdat mahdollisille laitteiden korjaustoimille ja asennusmuutoksille sekä uusille kalibrointi-, kunnossapito- ja puhdistusmenetelmille. Siinä on kohdat myös uusille mahdollisesti tarkoituksenmukaisemmille kirjallisille toimintaohjeille, laatu- tai toimintavaatimuksille sekä laadun ja toiminnan määritysmenetelmille. Kaikki korjauspäätökset tehdään yhteistyössä eri ammattiryhmien (tuotanto, laadunvarmistus jne.) kanssa. Jos prosessilaitteisiin tai tuotantotiloihin päätetään tehdä muutoksia, muutosprosessi toteutetaan muutoksen hallinnan mukaisesti. Hylätty kvalifiointikoe voidaan mahdollisten korjausten ja muutosten jälkeen hyväksyä korjauskvalifiointidokumenttiin. Kvalifiointi jatkuu keskeytymättä, kun kaikki tuotantoyksiköt kvalifioidaan kvalifiointidokumentin mukaisessa järjestyksessä siirtämällä kaikki kvalifiointivaatimukset täyttämättömät tuotantoyksiköt vastaavan tuotantokokonaisuuden korjauskvalifiointidokumenttiin. Laitekokonaisuuksien kvalifiointityöt tehdään loppuun, kun kaikki tarvittavat tuotantoyksiköiden korjaukset on tehty ja korjaukset on dokumentoitu korjauskvalifiointidokumenttiin.

Laaditun kvalifiointisuunnitelman pohjalta tehdään kvalifiointikokeet MO0580-reaktorille oheislaitteineen, jolloin saadaan tarkempi käsitys menetelmän toimivuudesta. Tämän jälkeen kvalifiointimenetelmää sovelletaan tuotantolaitoksen jokaiseen laitekokonaisuuteen. Kvalifiointikokeiden jälkeen jokaisen laitekokonaisuuden kvalifiointidokumentit kootaan yhteen ja hyväksytään erilliseen kvalifioinnin hyväksymisdokumenttiin. Lopuksi, kun kaikkien

laitekokonaisuuksien kvalifiointikokeet on hyväksytty, hyväksytään koko tuotantolaitoksen asennus ja toiminta kvalifioinnin hyväksymisdokumenttiin. Kvalifiointikokeiden suorittaja tekee kunkin laiteyksikön hyväksymismerkinnät kvalifiointidokumenttiin. Laadunvarmistuksen johto hyväksyy kvalifiointisuunnitelmat ja lopullisen laitteiden kvalifioinnin. Tuotannon johto hyväksyy laaditut kvalifiointidokumentit ennen kvalifiointia sekä hyväksyy kvalifiointitöiden ja -kokeiden tekemisen.

### **6.3.1 Laitteiden asennustarkastus (IQ)**

GMP-ohjeiden mukainen laitteiden asennustarkastus pitäisi tehdä ja dokumentoida jo ennen lääkeainetuotantoa, mutta L-tuotantolinjan tuotantolaitteiden asennus ja käyttö aiempaan muuhun kemikaalivalmistukseen ei ole antanut aihetta tähän. Koska laitteisto on ollut käytössä jo kauemman aikaa, ei ole tarpeellista jälkikäteen käydä läpi yksityiskohtaisesti laitteiden asennusta. Tarkoituksenmukaisempaa on varmistaa, että laitteisto ei aiheuta ristikontaminaatiovaaraa tuotteelle ja että laitteisto ei reagoi, additoidu tai adsorboidu tuotteen tai reaktioliuottimien kanssa.

Laitteiden asennustarkastuksessa kootaan yhteen laitteiden putki- ja instrumentointikaavioita (PI-kaavioita) sekä laitteiden asennuksessa käytettyjä isometripiirustuksia. Laitteiston PI-kaavioiden linjatunnuksella saadaan Arttu-tietokannasta suora viittaus kunkin isometripiirustuksen numeroon. Isometripiirustukset kootaan yhteen laitteiden kvalifiointidokumentissa viitaamalla jokaisen laitekokonaisuuden yksikön kohdalla kyseisen isometripiirustuksen numeroon. Asennuspiirustusten ja asennettujen laitteiden vastaavuutta voidaan käydä tarvittaessa läpi. Pää tarkoitus on kuitenkin laatia yhtenäinen dokumentti, johon on koottu kaikki tuotantolaitoksen laitteiden asennusta koskevat tiedot. Asennustarkastuksessa käydään läpi, että kaikki laiteyksiköt on nimetty ja varustettu tarkoituksenmukaisella koodilla.

Tässä työssä yritetään etsiä alunperin muuhun kuin GMP-tuotantoon tarkoitettujen laitteiden asennuksen ongelmakohtia lääkeainetuotantoa ajatellen. Ongelmakohdille pyritään löytämään järkevämpiä asennusratkaisuja. Tällaisia epäkohtia ovat mm. ristikontaminaatiovaaraa aiheuttavat tuotetta tai pesunesteitä keräävät laitteiston osat ja putkistot, tuotteen kanssa kosketuksiin joutuvat venttiilien voitelunesteet sekä mahdollisesti tuotteen tai valmistuksessa käytettävien liuottimien kanssa reagoivat, additoivat tai adsorboivat laitteen osat. Laitteiden kvalifioinnin aluksi käydään läpi kaikki mahdolliset laitteenosat, jotka voivat reagoida, additoitua tai adsorboitua tuotteen tai reaktioliuottimien kanssa. Tarkastelussa otetaan huomioon mahdollisten erityisolosuhteiden (korkea lämpötila, happamuus jne.) vaikutus. Jos tarvetta ilmenee, vaihdetaan jotain laitteenosaa. Kun laitteisto on tarkastettu mahdollisten reaktioseoksen kanssa reagoivien, additoituvien tai reaktioseosta adsorboivien laitteenosien osalta, tehdään hyväksymismerkintä siitä kvalifiointidokumenttiin ennen laitteiden asennustarkastuksen ja toiminnan testauksen aloittamista.

Mahdollinen ristikontaminaatiovaara arvioidaan erikseen jokaisen laitekokonaisuuden yksikön kohdalla laitteiston asennustarkastuksen ja toiminnan testauksen yhteydessä. Ristikontaminaatiovaara (esim. putkistossa on jokin kohta johon voi jäädä pesun aikana pesuainejäämiä tai tuote voi joutua kosketuksiin venttiilin voiteluöljyn kanssa) merkitään laitteiston kvalifiointidokumenttiin kyseisen laiteyksikön asennussarakkeen kohdalle ja laiteyksikkö siirretään vastaavan laitekokonaisuuden korjauskvalifiointidokumenttiin uudelleen numeroituna. Ristikontaminaatiovaaran arviointiin osallistuu tuotannon ja laadunvarmistuksen johto. Ristikontaminaatoriskin suuruuden arvioinnin jälkeen päätetään pitääkö laitteen osa vaihtaa tai vaatiiko se korjausta. Jos kontaminaatoriski arvioidaan pieneksi tai riski voidaan eliminoida esim. uudella pesuohjeistuksella, tehdään tästä maininta korjauskvalifiointidokumentin asennussarakkeeseen ja jatketaan kyseisen laiteyksikön kvalifiointikokeita dokumentoimalla työn tulokset korjauskvalifiointidokumenttiin. Kontaminaatoriskin ollessa suuri tehdään ristikontaminaatiovaaran poistava korjaus laitteistoon muutoksen hallintamenettelyn mukaisesti, merkitään tehty korjaus

korjauskvalifiointidokumenttiin ja kvalifioidaan laiteyksikkö uudelleen korjausdokumenttiin. Ennen uudelleenkvalifiointia tuotannon ja laadunvarmistuksen johto hyväksyy tehdyt muutokset korjauskvalifiointidokumenttiin. Asennustarkastus hyväksytään toiminnan testauksen kanssa yhdessä erilliseen kvalifioinnin hyväksymisdokumenttiin, kun kaikki laiteyksiköt on käyty läpi ja saatu kvalifioitua.

### **6.3.2 Laitteiden toiminnan testaus (OQ)**

L-tuotantolinjan laitteiden toiminnallinen testaus dokumentoidaan myös laitteiston kvalifiointidokumenttiin. Dokumenttipohjaan lisätään kaikki tuotteeseen kosketuksissa olevat tai tuotteen laatuun epäsuorasti vaikuttavat laiteyksiköt (esim. sulkuventtiili). Laiteyksiköille määritetään kaikki mitattavissa olevat laatu- ja toimintaominaisuudet, jotka voivat vaikuttaa suorasti tai epäsuorasti tuotteen laatuun (esim. venttiilin kunto ja toimintakyky). Jokaiselle laatu- ja toimintaominaisuudelle määritetään laatu- ja toimintavaatimukset (esim. venttiilin pitää kestää reaktorin paine 0,1 bar ja sen pitää avautua ja sulkeutua täysin). Näiden lisäksi kvalifiointidokumenttipohjaan lisätään myös jokaisen laatu- ja toimintaominaisuuden mittaamenetelmät. Tuotannon johto tarkistaa ja hyväksyy kaikki dokumenttipohjaan määritetyt laiteyksiköiden laatu- ja toimintaominaisuudet, ominaisuuksien laatu- ja toimintavaatimukset sekä mittaamenetelmät ennen kvalifiointikokeiden aloittamista.

Laitteiden kvalifiointikokeissa testataan, täyttääkö kyseinen laiteyksikkö sille asetetut laatu- ja toimintavaatimukset. Saman laiteyksikön laatu- ja toimintaominaisuudet (esim. venttiilin kunto ja toiminta) pyritään testaamaan samassa yhteydessä. Kun kvalifiointikokeissa mitattaville laiteyksiköiden laatu- ja toimintaominaisuuksille asetetut vaatimukset täyttyvät, tehdään kvalifiointidokumenttiin kyseisen laiteyksikön laatu- tai toimintaominaisuuden kohdalle hyväksymismerkintä. Kun jokin laiteyksikölle asetettu laatu- tai toimintaominaisuuden vaatimus ei täyty, siirretään laiteyksikön kyseinen laatu- tai toimintaominaisuuden kvalifiointi korjauskvalifiointidokumenttiin uudelleen

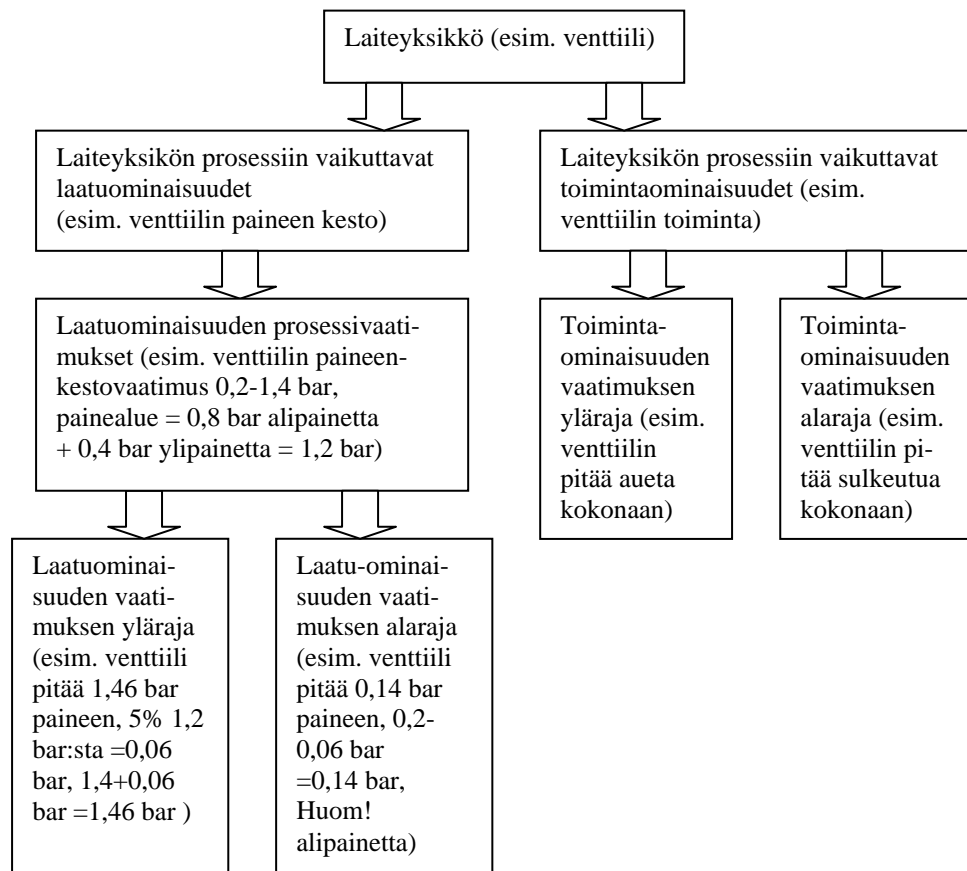
numeroituna. Tuotantoyksikön korjauksen jälkeen kyseinen laatu- tai toimintaominaisuus kvalifioidaan uudelleen korjauskvalifiointidokumenttiin. Mikäli korjaustoimi on merkittävä tuotteen laadun kannalta, tehdään korjaustoimi muutoksen hallintamenettelyn mukaisesti. Tarvittaessa muutetaan laiteyksiköiden mitattavien ominaisuuksien laatu- tai toimintavaatimuksia tai laadun ja toiminnan mittaamenetelmiä. Tällöin varmistetaan, että prosessin vaatimat laitteiston laatu- ja toimintavaatimukset täyttyvät tehtyjen muutosten jälkeen.

Korjauskvalifiointidokumenttiin merkitään tehdyt korjaustoimet sekä mahdolliset laatu- ja toimintavaatimusten ja mittaamenetelmien muutokset, minkä jälkeen tuotannon johto hyväksyy korjauskvalifiointidokumentin ennen uudelleen- kvalifiointia. Mikäli tietyistä laiteyksiköistä vain jonkin mitattavan laatu- tai toimintaominaisuuden kvalifiointi siirretään korjauskvalifiointidokumenttiin, osa kyseisen laiteyksikön kvalifiointikokeista hyväksytään varsinaisessa kvalifiointidokumentissa ja osa korjauskvalifiointidokumentissa. Kaikki tietyn laiteyksikön kvalifiointikokeet dokumentoidaan ja hyväksytään korjauskvalifiointidokumenttiin, kun laiteyksikön korjaustoimi vaatii yksikön kaikkien laatu- ja toimintaominaisuuksien uudelleen- kvalifiointia. Kvalifiointikokeita suorittava henkilö tekee hyväksymis- ja korjausmerkinnät sekä kokeiden suorituspäivämäärämerkinnät dokumentteihin kunkin laiteyksikön kohdalle. Tuotannon johto hyväksyy kvalifiointityön jokaiseen kvalifiointidokumenttiin erikseen. Laitekokonaisuuksien jokaisen laiteyksikön kvalifiointikokeiden hyväksymiset merkitään joko kvalifiointidokumenttiin tai korjauskvalifiointidokumenttiin, minkä jälkeen laadunvarmistuksen johto hyväksyy laitekokonaisuuksien kvalifioinnit hyväksymisdokumenttiin.

### **6.3.3 Laitteiden laatu- ja toimintavaatimusten määrittäminen sekä laadun ja toiminnan mittaamenetelmät**

Laitteiston toiminnan testauksen suunnittelussa arvioidaan kokonaisuutta niin, että kaikki mitattavissa olevat laitteiston laatu- tai toimintaominaisuudet tulevat arvioiduiksi. Laitteiden laatu- ja toimintavaatimusten määrittämisen ja tarkastelun

lähtökohta on prosessin toimintaparametrit ja laitteiston tekniset tiedot. Laitteita ja prosessia tuntevien asiantuntijoiden avulla prosessin toimintaparametreista ja laitteiden teknisistä tiedoista etsitään prosessiin vaikuttavat laiteyksiköiden ominaisuudet ja määritetään ominaisuuksien laatu- ja toimintavaatimukset. Tarkastelussa pyritään ottamaan huomioon kaikki prosessiin ja sen kautta myös tuotteeseen vaikuttavat laitteiston laatu- ja toimintaominaisuudet. Jokaiselle laiteyksikölle pyritään löytämään sekä laatu- että toimintaominaisuus. Laitteiston laatu- ja toimintaominaisuuksille asetettavat vaatimukset määritetään niin, että ne täyttävät prosessin vastaavat laatu- ja toimintavaatimukset. Esim. laitteiston lämmityskykyä testattaessa asetetaan laitteistolta vaadittavaksi tavoitelämpötilaksi korkeampi lämpötila kuin reaktiossa vaaditaan. Vastaavasti laitteiston lämpötilamittarin mittauskyvyn vaatimuksen ylärajaksi asetetaan korkeampi lämpötila kuin laitteistolta vaaditaan. Perusperiaatteena voidaan pitää, että laatu- ja toimintavaatimuksia määritettäessä laitteistolle asetetaan vähintään 5% suuremmat vaatimukset kuin prosessi vaatii ja mittalaitteille asetetaan mitattavaa aluetta 5% laajempi mittauskykyvaatimus. Laiteyksiköiden laatu- ja toimintavaatimusten määrittysperiaate on esitetty kuvassa 18.



Kuva 18. Laiteyksiköiden laatu- ja toimintavaatimusten määrittäminen.

Laitteiden toimintarajoja asetettaessa tarkistetaan, että ne eivät ylitä valmistajan laitteille asettamia toimintarajoja. Laitteiston ”worst case”-testejä ei ole tarkoitus tehdä vaan laitteiden laatu- ja toimintavaatimukset määritetään tapauskohtaisesti kunkin laitteen kohdalla järkeviksi katsottujen rajojen puitteissa edellä esitetyllä tavalla. Laitteiden laatu- ja toimintaominaisuuksien sekä laatu- ja toimintavaatimusten määrittäminen dokumentoidaan ja liitetään kvalifointidokumenttiin.

Samoin kuin laitteiden laatu- ja toimintavaatimukset myös niiden mittausmenetelmät määritetään ja dokumentoidaan. Useimpien laiteyksiköiden laadun- ja toiminnanmittaukseen on jo olemassa valmis mittausmenetelmä. Joidenkin laiteyksiköiden laadun- ja toiminnanmittausmenetelmät ovat yleisesti tiedossa, mutta niitä ei ole dokumentoitu. Esimerkkinä tästä on mm. venttiilien

laadun ja toiminnan tarkastusmenetelmä, jossa tarkastetaan visuaalisesti venttiilin laatu sekä avautumis- ja sulkeutumisoiminaisuudet. Kaikista menetelmistä laaditaan eräänlainen kirjallinen työ- tai toimintaohje (SOP), joka liitetään viittauksella kvalifiointidokumenttipohjaan kyseisen laiteyksikön kohdalle. Kaikissa laadun- ja toiminnanmäärityksissä ei käytetä mittalaitteita vaan määrittäminen voi perustua kokeelliseen menetelmään tai silmämääräiseen tarkistukseen (esim. takaisiniskuventtiili toimii). Määrittäminen pyritään merkitsemään kvalifiointidokumenttiin mahdollisimman selvästi niin, että kvalifiointikokeita tekevä henkilö ymmärtää varmasti menetelmän periaatteen. Kaikki käytettävät mittalaitteet kalibroidaan ennen niiden käyttöä.

#### **6.3.4 Laitteiden kalibrointi, kunnossapito ja toimintaohjeet**

Nykyiset laitteiden kalibrointi- ja kunnossapito-ohjeet ovat aika yleisluontoisia. Arttu-tietokannassa on yleisohjeet laitteiden kalibroinnista ja tarkastuksesta (SOP-SC-011) sekä kunnossapidosta (SOP-SC-012). Yleisohjeissa on viitattu asianmukaisiin tarkempiin ohjeisiin, kuten eri laitteiden yksityiskohtaisiin kalibrointiohjeisiin tai laitteiden huoltoa dokumentoivaan laitekirjaan. Laitteiden kirjallisia toimintaohjeita ei ole saatavissa laitteiden automaattiohjauksen takia. Automaattiohjauksen takia myös laitteita hallitseva tietokonejärjestelmä kuuluisi validoinnin piiriin. Tätä ei kuitenkaan ole katsottu tarpeelliseksi tehdä. Laitteiden puhdistuksesta on tehty kattava pesuohjeistus, jossa laitteiston pesu käydään läpi vaihe vaiheelta. Käytössä olevat laitteiden kalibrointi-, tarkastus-, kunnossapito- ja pesuohjeet liitetään viittauksina laitteiden kvalifiointidokumenttiin ja hyväksytään muodollisesti ennen laitteiden kvalifiointikokeiden aloittamista.

Puuttuvia ja tarpeelliseksi katsottuja kalibrointi-, kunnossapito- ja toimintaohjeita laaditaan laitteiden kvalifiointikokeiden yhteydessä. Ohjeiden ja dokumenttien laadintaan on tarkoitus osallistua tuotannon ja laadunvarmistuksen edustajia. Uudet kalibrointi-, valvonta-, huolto-, kunnossapito- ja puhdistusmenetelmät tarkastetaan, hyväksytään ja julkaistaan kirjallisina työ- tai toimintaohjeina (SOP:na). Samoin käydään läpi myös laitteiden kunnossapito- ja



puhdistusvaatimusten mukainen näytteiden kerääminen ja tutkiminen. Tarvittaessa myös näistä laaditaan kirjalliset työ- tai toimintaohjeet (SOP:it). Kun jonkin laitteen osan kohdalla huomataan puutteita kirjallisessa ohjeistuksessa, siirretään kyseinen laiteyksikkö korjauskvalifiointidokumenttiin, laaditaan ja hyväksytään tarvittavat kirjalliset ohjeet (SOP:it) ja lisätään ne viittauksin korjauskvalifiointidokumenttiin kyseisen laiteyksikön kohdalle. Tämän jälkeen tuotannon tai laadunvarmistuksen johto hyväksyy korjauskvalifiointidokumentin, johon kyseinen laiteyksikkö kvalifioidaan. Laitteiden kvalifioinnissa pyritään määrittämään ja dokumentoimaan myös tarvittavat laitteiden käyttäjien koulutusvaatimukset.

#### **6.4 Prosessin validointisuunnitelma**

Tämän prosessin validointisuunnitelman tarkoitus on antaa lähtökohtia validointiongelman ymmärtämiseen ja ratkaisemiseen. Suunnitelmaa voidaan päivittää ja muuttaa tarvittaessa. Validointisuunnitelmassa tarkastellaan Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan kriittisiä prosessivaiheita validoinnin kannalta. Suunnitelmassa esitetään periaatteita prosessin kriittisten parametrien ja prosessiparametrirajojen määrittämiseen. Suunnitelmassa arvioidaan myös validoinnin tarpeellisuutta kunkin parametrin ja prosessivaiheen osalta. Lisäksi suunnitelmassa käsitellään mahdollisia käytettäviä validointimenetelmiä, validoinnin dokumentointia ja muutoksen hallintamenettelyä.

##### **6.4.1 Prosessin tarkastelu**

Ennen validointia prosessista kerätään mahdollisimman paljon tietoa mm. prosessiparametreista ja parametrien vaihtelun seurauksista prosessille ja lopputuotteelle. L-tuotantolinjan eri reaktiovaiheiden prosessiparametrit ja arvio niiden vaihtelun vaikutuksista prosessiin ja lopputuotteen laatuun on esitetty taulukoissa VI-XIV. Arviot on tehty valmistuttajan laboratoriotyöohjeiden ja prosessia tuntevien asiantuntijoiden tutkimusten perusteella.

Taulukko VI. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan reaktiovaiheen 1 prosessiparametrien arviointi.

Prosessi-parametrit		Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
Lähtöaineiden panostusjärjestys				Reagenssien panostusjärjestyksellä ei ole reaktion kannalta väliä.
Lähtöaineen A UV-absorbanssi			Jos liian korkea, lopputuotteen absorbanssi nousee yli sallitun 0,02 AU:n	
Lähtöaineiden panostusmäärät	A	Vajavaisessa panostuksessa panoskoko pienenee. Raaka-aineita kuluu ja saanto huononee reaktiossa 2 panostettaessa D:tä.	Liiallisessa panostuksessa reagenssia menee hukkaan. Liian suuri panos ei mahdu seuraaviin reaktoreihin.	Muiden reagenssien määrät riippuvat A:n määrästä. Alaraja on 95 % normaalista. Tällöin normaali D:n määrä ei vielä huononna saantoa. Yläraja on 103 % normaalista, jolloin muut reagenssit riittävät vielä hyvin, eikä saantotappiota tule.
	B	Liian vähäinen panostus hidastaa reaktiota lopussa tai reaktio jää kesken.	Liiallisessa panostuksessa reaktio 1 nopeutuu ja reagensseja kuluu. Kiintoaine saattaa haitata lämmönvaihtajaa reaktiossa 2.	B:tä panostetaan samassa suhteessa kuin A:ta. Valmistuttajan laboratorio-ohjeen mukaan normaali B:n määrä on 110 mol-%, kun B oletetaan kuivaksi. Alaraja normaalipitoisella B:lla on n. 105 mol-%. Yläraja on 2 % normaalia suurempi.
	C	Vajavainen panostus voimistaa reaktion 1 eksotermia. Lauhduttaja ei ehkä pysty palauttamaan alkutislettä, jolloin reaktiossa karkaa alussa vapautuvaa kosteutta ja reaktio ei mene loppuun.	Liiallisessa panostuksessa reaktion 1 eksotermi laimenee ja reaktioaika pitenee.	C:tä panostetaan samassa suhteessa kuin A:ta. Yläraja on 2/3 yli normaalin. Käytössä ei ole tarkkaa rajaa.
Reaktiolämpötila		Liian alhaisessa lämpötilassa reaktio 1 hidastuu.	Liika lämmitys alussa johtaa eksotermiin voimistumiseen eikä lauhduttaja enää ehkä riitä. Alkureaktion kosteutta menetetään ja reaktio ei mene loppuun.	Reaktioseos lämmitetään n. 40 °C:een, minkä jälkeen eksotermi johtaa seoksen kiehumiseen n. 64 °C:ssa. Kiehumislämpötila nousee hieman lopussa.
Reaktioaika				Useimmat panokset ovat 5 h:n näytteen mukaan valmiita. Jos reaktio on kesken, jatketaan näytteiden ottoa ja reaktiota.
Sekoitusnopeus				Valmistuttajan tutkimuksien mukaan eri syöttönopeuksilla ja eri sekoitintyypeillä reaktioaika riippuu voimakkaasti sekoituksesta eli tarvitaan tehokas sekoitus.
Reaktorien huuhtelu C:llä		Liian pienellä huuhteluliuosmäärällä reaktioseos saattaa sakkautua reaktiossa 2 lisättäessä D:tä.	Huuhdeltaessa liian suurella määrällä seuraava reaktori voi olla liian pieni.	Huuhtelumäärän jako ei ole kriittinen. Suhde C/A pitää olla suurempi kuin 3,1 kg/kg (tutkittu -45 °C:ssa). Miniarvo on 5 % normaalia pienempi ja maksimiarvo on 5 % normaalia suurempi. Normaali kokonaismäärä on 3,4 kg C/kg A

Taulukko VII. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan D:n panostuksen prosessiparametrien arviointi reaktiovaiheessa 2.

Prosessi-parametrit	Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
Reaktio-seoksen kosteus		D:tä kuluu enemmän	Kosteus kuluttaa D:tä. Kosteus pitää analysoida, jotta D:n tarve voidaan laskea. Tutkimusten mukaan (P126 ja P127) reaktio toimii ilman saantotappiota vielä 0,5 %:n kosteudella. Kosteuspitoisuus laskee, jos reaktori kylmenee, sillä kosteutta sitoutuu kiinto-B:hen.
Reaktio-lämpötila	Liian alhaisessa lämpötilassa reaktioseos saattaa jäähmettyä lämmönsiirtimeen D:n lisäyksen lopussa.	Liian korkeassa lämpötilassa reaktioseoksen jäähdytys hidastuu ja aikaa kuluu. Jos reaktorin lämpötila on yli -22 °C, kärsii saanto.	Reaktioseos on stabiili n. 10 h -25 °C:ssa. Seos on viskoosia alle -40 °C:ssa (riippuu osittain C:n määrästä) Reaktorin tavoitelämpötila on -30 °C, lämmönvaihtaja kestää kylmempääkin. Syöttökohdan paikallinen lämpeneminen vähentää saantoa. D:n syötön nopeuttaminen nostaa reaktiolämpötilaa. D:n syöttöramppi rajoittaa lämpötilan nousua.
Reaktioaika (= D:n panostusaika)			Vuoden 2004 kampanjassa puhtaalla lämmönvaihtajalla D:n syöttöaika on n. 5 h. Reaktio on välittömästi loppu syötön loputtua. Pienemmillä panoksilla syöttöaika lyhenisi. Kun lämmönvaihtaja likaantui vuoden 2003 kampanjan loppupuolella, piteni D:n syöttöaika 6,5 h:iin. Saanto ei vielä kärsinyt
D:n pitoisuus	Panos mahtuu huonosti reaktoriin, jos pitoisuus on alle 25 %.	Liian suuri pitoisuus saattaa huonontaa selektiivisyyttä ja lisää paloherkkyyttä.	Pitoisuudet ovat raaka-ainespezifikaatiosta
D:n lämpötila		Liian lämmin D saattaa lämmitää syöttökohtaa haitallisesti, jolloin voi muodostua epäpuhtauksia.	Kylmä D vähentää syöttökohdan lämpöpiikkiä ja nopeuttaa syöttöä. D:tä ei pidä lämmitää talvella, vaikka lämpötila olisikin alle -20 °C. Tutkimuksissa (P190) lämpötilassa n. +25 °C tuote ei havaittavasti kärsinyt.
D:n panostusmäärä	Liian pieni panostus pienentää saantoa	Liian suuri panostus kuluttaa D:tä ja laskee mahdollisesti saantoa.	Valmistuttajan laboratorio-ohjeen mukaan tarvittava D:n määrä (mol) on $0,95 \times A$ [mol] + kosteus[mol]. Määrä riippuu D:n pitoisuudesta, reaktioseoksen kosteudesta ja panoskoosta. Minimi on 2 % alle tavoitteen. (Tavoite lasketaan panoksittain analyysituloksista.) Maksimi on 3 % yli tavoitteen.
Sekoitusnopeus	Jos sekoitus ei ole tehokas, D:n syöttökohta kuumenee paikallisesti.		Kun seos jäähdytetään pumppaamalla ulkoisen lämmönvaihtajan kautta, paranee sekoitus. Nopea sekoitus tuo lämpöä reaktoriin. 50 % sekoitusnopeus riittää hyvin. Nopeampaa sekoitusta kokeiltiin 2003 alussa, mutta siitä ei ollut hyötyä.

Taulukko VIII. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan E:n panostuksen prosessiparametrien arviointi reaktiovaiheessa 2.

Prosessi-parametrit	Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
E:n panostus-määrä	Liian pienessä panostuksessa reaktio jää enemmän kesken.	Liiallisessa panostuksessa E:tä kuluu hukkaan.	Valmistuttajan laborotio-ohjeen mukaan E:n määrä [mol] = 1,5 x A [mol]. Alaraja on 95 % tavoitteesta ja yläraja on 5 % yli tavoitteen.
E:n panostus-ajankohta		Liian myöhäisessä panostuksessa seos saattaa kärsiä, jos lämpötila on ylärajalla. E saattaa jäätyä syöttöputken päähän (sp 4 °C)	E lisätään reaktioseokseen heti D:n lisäyksen jälkeen. (Jäähdytys on lopetettu ennen lisäystä.) Panostusajankohdan alarajaa ei ole.
Reaktio-lämpötila	Liian alhaisessa lämpötilassa reaktio 2 voi hidastua.	Liian korkeassa lämpötilassa saattaa syntyä sivureaktio, jossa lopulta syntyy lähtöainetta A.	E:n panostus tehdään normaalisti n. -27 – -20 °C:een seokseen, jolloin lämpötilan annetaan nousta tavoitearvoon. Reaktio 2 on tasapainoreaktio. Reaktionopeuksia ei ole kokeiltu eri lämpötiloissa
Reaktioaika	Reaktio ei ehkä ole vielä tasapainossa, jos reaktioaika on liian lyhyt ja lämpötila on alarajalla.	Reaktioajan pitkeydessä tuote saattaa kärsiä.	Reaktio 2 on valmis n. 1 h:ssa -10 - -12 °C:ssa. Käytännössä n. puoli tuntia pitoa riittää, sillä ulkoisen jäähdytyksen tyhjennyksessä kuluu lisää aikaa.
Sekoitus-nopeus			Sekoitusnopeutta lisätään D:n lisäyksen jälkeen. 50 % nopeus ehkä riittäisi.

Taulukko IX. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan F:n panostuksen prosessiparametrien arviointi reaktiovaiheessa 2.

Prosessi-parametrit	Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
F:n pitoisuus	Hyvin laimea F hitaasti syötettynä vapauttaa B:tä, joka saattaa hydrolysoida tuotteen	Reaktion kannalta väkevä F ei haittaa. F alkaa savuta lämpimässä.	Tavoitepitoisuus on 35 %. Jos pitoisuus on 37 %, ei seos sakkaannu H:n tislauksessa, vaikka vettä ei lisättäisi. Jos pitoisuus on n. 33 %, pitää vettä lisätä, jotta seos ei jämähttäisi.
F:n panostus-määrä	Liian vähäisessä panostuksessa osa vapaasta emäksestä saattaa jäädä neutraloitumatta, mikä hydrolysoi tuotetta	Liikapanostuksessa reaktioseoksesta tulee jäykähkö. Lisäksi teräsreaktorissa korrosio nopeutuu pH:n laskiessa.	Valmistuttajan laboratorio-ohjeen mukaan F:n määrä [mol] = D [mol] + 0,2 x A [mol], määrä riippuu F:n pitoisuudesta. Alaraja on 95 % tavoitteesta ja yläraja on 10 % yli tavoitteen. Reaktio sietää F:ää huomattavasti yli tavoitemäärän. (P135:ssä tuote ei kärsinyt)
F:n panostus-aika	Liian nopeassa syötössä seos saattaa lämmitä liikaa.	Jos reaktori on lämmin (> 10 °C) ja syöttö alussa hidas, voi tuote hydrolysoitua.	Ennen F:n panostusta ulkoinen jäähdytyskierto tyhjenetään reaktoriin. Rajoja ei tarkkaan tunneta.
Reaktio-lämpötila	Seos on puuroa syötön aikana, eikä juuri jäähdy 10 °C:n lämpötilassa, vaikka vaippa olisi kylmä.	Seos saattaa kärsiä, jos lämpötilan yläraja saavutetaan ennen vapaan emäksen neutraloitumista.	Syöttö aloitetaan n. -10 °C:ssa. Lisäyksen eksotermi nostaa lämpötilan n. 25 °C:een. Jäähdytys kuluttaa energiaa. Kun 4/5 F:stä on syötetty, saa seos lämmitä yli 25 °C. Nopea syöttö vähentää tuotteen hajoamista, vaikka lämpötila nousisikin.
Reaktioaika			Reaktio on valmis lisäyksen loputtua, mikäli sekoitus on hyvä.
Sekoitus-nopeus			Nopea sekoitus vähentää paikallisia lämpötilahuippuja ja konsentraatioeroja. Sekoitusnopeuden alarajaa ei ole kokeiltu.
G:n panostus-määrä	Liian pieni G:n määrä saattaa jämähdyttää seoksen.	Reaktori tulee täyteen jos panoskoko on liian suuri.	Kun F on n. 33-prosenttista, laimennetaan se lopulta n. 22-25-prosenttiseksi jämähdyttämisen estämiseksi. Panostuksen alaraja on 85 % tavoitteesta ja yläraja on 20 % yli tavoitteen.

Taulukko X. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan H:n tislauksen prosessiparametrien arviointi reaktiovaiheessa 2.

Prosessi-parametrit	Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
Reaktio-paine	Liian alhaisessa paineessa tisleen palautuspumppu kavitoi. Tislaus kuohahtaa täydehkössä reaktorissa helposti.	Liian suuressa paineessa lämpötila voi nousta yli 60 °C, jolloin tuote saattaa kärsiä.	H tislataan lievässä alipaineessa, sillä normaalipaineessa saanto pienenee pari prosenttia. Tislaus normaalipaineessa saattoi johtaa saantotappioon bench-kokeessa (PSo-02-086).
Reaktio-lämpötila	Liian alhainen lämpötila on merkki joko liian hyvästä vakuumista (tislepumppu kärsii), tai kaikki H ei ehkä ole vapautunut.	Liian korkeassa lämpötilassa tuote saattaa kärsiä.	H tislataan vetämällä reaktoriin alipaine ja nostamalla hitaasti lämpötilaa, jolloin lauhde palaa kolonniin ja H menee vakuumpumpun läpi soihtuun.
H:n tislusaika	Liian nopea tislaus johtaa kuohumiseen.	Hidas tislaus kuluttaa aikaa.	H:ta tislataan, kunnes sitä ei enää vapaudu soihtulinjaan.
Lauhdeastian pinnan korkeus (tislauksen palautus-suhde)	Pinta saattaa heiluessaan mennä 0:aan, jolloin lauhteen kiertopumppu kärsii.	Pinnan ollessa liian korkealla, H rikastuu huonosti ja poistuu hitaasti.	Prosessitietokone säätää tislauksen palauttamalla kolonniin vakio määrän tislettä ja pitämällä tisleastian pinnan vakaana palauttamalla ylimäärän tislettä reaktoriin. H:n tislauksen nopeutuu, kun lauhdeastian pinta on vakaasti alhaalla. Rajoja ei tunneta tarkasti
Reaktio-seoksen lämpötila tislauksen jälkeen	Liian alhaisessa lämpötilassa suolat voivat kovettua.		Reaktioseosta on turha jäähdyttää H:n haihdutuksen jälkeen ennen G:n lisäystä. Rajoja ei tunneta tarkasti
G:n panos-määrä tislauksen jälkeen	Seos saattaa kovettua liuottimen haihdutuksessa.	Reaktioseos ei ehkä mahdu reaktoriin.	G liuottaa suoloja. Jos reaktorissa olisi tilaa, voitaisiin G lisätä ennen H:n tislauksen. G:n kokonaismäärä on saatu valmistuttajan laboratorio-ohjeesta. Alaraja on 95 % tavoitteesta.
Reaktio-seoksen siirto-lämpötila	Alhaisessa lämpötilassa tuote voi saostua siirrossa. Seos ei kuitenkaan vielä jäädy, sillä suolat ja C alentavat sulamispistettä.	Liika lämmitys kuluttaa sähköä. Tuoteseos joudutaan jäähdyttämään kuitenkin ennen tislauksen.	Koko panos mahtuu reaktoriin MO0580. Hidas siirto vie aikaa. Siirtolinja puhalletaan tyhjäksi MO0580:een. (Vajaa siirto sotkee panosten seurattavuutta. MA 1300:aan jätetään pari prosenttia pintaa siirtopumpun säästämiseksi. Jäännös on yläfaasia, eikä sisällä paljoa tuotetta.)

Taulukko XI. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan liuottimen tislauksen prosessiparametrien arviointi reaktiovaiheessa 3.

Prosessi-parametrit	Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
Reaktio-seoksen lämpötila tislauksen alussa	Jos reaktioseos on lämpötilaltaan liian alhainen, seosta joudutaan lämmittämään tislauksen alussa.	Liian korkeassa lämpötilassa seos voi ryöpsähtää tislauksen alussa, kun helposti haihtuva H-jäämä tislautuu.	Lämpötila riippuu paineesta.
Paine	Liian alhaisessa paineessa seos saattaa ryöpsähtää.	Liian korkeassa paineessa seos ei kiehu kunnolla, ainakaan lopussa.	Liutin tislataan alipaineessa, jotta lämpötila ei ylittäisi 60 °C. Alussa alipaine vedetään hitaasti, jotta seos ei kuohuisi. Alussa seoksessa on myös vähän H:ta. Seos kiehuu suureksi osaksi 0,45 bar:ssa n. 45 °C:ssa.
Tislaus-lämpötila	Liian alhaisessa lämpötilassa seos tislautuu huonosti. Alussa tislautuu ehkä vähän, jos H:ta on vielä mukana.	Liian korkeassa lämpötilassa saanto saattaa kärsiä. Seos tislautuu ehkä liian kuivaksi, jolloin se kivistyy jäähtyessään.	Tislauslämpötilan pitäisi olla alle 60 °C, muuten saanto saattaa vähitellen kärsiä. Paine vaikuttaa voimakkaasti tislauslämpötilaan.
Tislaus-aika	Tislaus saattaa ryöpsähtää tislattaessa liian nopeasti. Lauhduttaja voi olla liian tehoton. Seokseen jää ehkä orgaanisia liuottimia.	Hitaassa tislauksessa kuluu kallisarvoista aikaa.	
Tisleen määrä	Tislattaessa vähän, seokseen jää liuottimia, jotka voivat huonontaa faasinerotusta.	Tislattaessa liikaa, vettä tislautuu liikaa ja reaktioseos voi jämähtää.	
Sekoitus-nopeus	Hitaalla sekoitusnopeudella tislaus saattaa hidastua		
Reaktio-seoksen lämpötila tislauksen jälkeen	Tislauksen jälkeen seosta ei saa jäähdyttää alle 40 °C:n, sillä seos voi jämähtää kiveksi. (valmistuttajan laboratorio-ohje)	Saanto saattaa kärsiä, jos seosta pidetään yli 60 °C:ssa.	

Taulukko XII. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan faasien erotuksen prosessiparametrien arviointi reaktiovaiheessa 3.

Prosessi-parametrit	Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
K:n panostus-määrä	Liian vähäisessä panostuksessa tuotetta jää ehkä liukenematta ja poistuu jätteisiin kerroksen erotuksessa.	K:ta kuluu hukkaan. Seuraavassa reaktorissa tislauksen vaikeutuu tilanpuutteen takia..	Minimimäärä on 95 % tavoitteesta. K:n määrä on valmistuttajan laboratorio-ohjeesta
F:n pitoisuus	Käytettäessä liian laimeaa F:ää, tilavuus lisääntyy ja jättevettä tulee lisää.	Väkevä F alkaa savuta lämpimässä. Reaktion kannalta väkevä F ei haittaa.	
F:n panostus-määrä/pH	Liian pienellä panostuksella seos jää liian emäksiseksi ja tuotetta jää vesifaasiin.	Liian suurella panostuksella seoksesta tulee liian hapan. Kerrosten erotus voi huonontua. Lisäksi tuotteeseen voi tulla väriä.	Määrä riippuu väkevyydestä. Tärkeää on saavuttaa oikea pH. Tarkkoja rajoja ei ole tutkittu.
Reaktio-seoksen lämpötila F:n panostuksessa	Tuote saostuu lopussa, jos lämpötila on alle 65 °C, mikä voi haitata pH-mittausta ja voi tukkia näytteenottimen.	Liian korkeassa lämpötilassa seos alkaa kiehua (G:n ja K:n atseotrooppi 85 °C).	K-liuoksessa lähtöseos ei enää jämhähdä pahasti. Seosta ei pidä kuitenkaan jäähdyttää.
Reaktio-seoksen lämpötila faasien erotuksessa	Jos lämpötila on n. 65 °C, tulee kiinteää välifaasia ja saantotappio.	Seos alkaa kiehua 85 °C:ssa ja kerrokset sekoittuvat.	Tuotetta liukene orgaaniseen kerrokseen 75 °C:ssa n. 35 p-% (normaali seospitoisuus 21 %).
Faasien erotusaika	Liian lyhyessä erotusajassa kerrokset eivät ehkä ole täysin selkiytyneet ja tuotekerrosta voi mennä jätteisiin.	Liian pitkässä erotusajassa aikaa kuluu hukkaan.	Kerrokset erottuvat nopeasti. On hyvä jättää vesitys hieman kesken, jolloin orgaaninen faasi on varmasti kokonaan reaktorissa. Loppuvesi poistetaan toisessa vesityksessä, kun saadaan paremmat faasirajat.
G:n määrä reaktio-seoksen pesussa	Pesu onnistunee pienemmälläkin määrällä.	Suurella G:n määrällä tulee lisää jätettä.	G:llä pestään ylimääräiset suolajäämät. Normaalin määrä on osottautunut hyväksi.
G:n lämpötila reaktio-seoksen pesussa	Jos lämpötila on n. 65 °C, tulee kiinteää välifaasia ja saantotappio.	Seos alkaa kiehua 85 °C:ssa ja kerrokset sekoittuvat.	vesikerros (alla) poistetaan. Tuotetta liukenee orgaaniseen kerrokseen 75 °C:ssa n. 35 p-% (normaali seospitoisuus 21 %).
Reaktio-seoksen selkiytymisaika pesun jälkeen	Liian lyhyessä ajassa kerrokset eivät ehkä ole täysin selkiytyneet ja tuotekerrosta voi mennä jätteisiin.	Hitaassa selkiytymisessä kuluu kallisarvoista aikaa.	Kerrokset erottuvat nopeasti, kuitenkin hieman hitaammin kuin edellä faasien erotuksessa.
Reaktio-seoksen siirtolämpötila	Liian alhaisessa lämpötilassa tuote voi saostua siirtolinjaan.	Liian korkeassa lämpötilassa seos voi alkaa kiehua.	Lämmitys on turhaa, sillä seuraavassa vaiheessa alipainetislauksen saattaa kuohahtaa.
K:n määrä siirron huuhtelussa	Tuotetta jää kuumaan siirtolinjaan.	Liutointa kuluu.	Määrä ei ole kovin kriittinen

Taulukko XIII. Kemira Fine Chemicals Oy:n Kokkolan L-tuotantolinjan kiteytymisen tislausvaiheen prosessiparametrien arviointi.

Prosessi-parametrit	Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
Liuttimen tislauks- lämpötila	Jos seos kuohumisen estämiseksi ensin jäähdytetään n. 45 °C:een, kiteytyy tuotetta samalla. Alhaisessa lämpötilassa seos tislauksella huonosti.	Korkeassa lämpötilassa saanto saattaa kärsiä.	Reaktioseos jäähtyy alipainetislauksessa aluksi alle 60 °C:een. Tislauksella alkaa n. 50 °C:ssa kun paine on n. 0,3 bar. Kun seos siirretään kylmään reaktoriin, kiteytyy tuote osaksi. Kiteytyminen ehkäisee kuohahtamista tislauksen aikana.
Liuttimen tislauks- paine	Liian alhaisessa paineessa seos kuohahtaa. Lopussa 0,15 bar:ssa K kiehuu n. 59 °C:ssa.	Korkeassa paineessa, joudutaan käyttämään liian korkeaa tislaukslämpötilaa. Lopussa 0,5 bar:ssa K kiehuu n. 88 °C:ssa.	Liian alhaisessa paineessa, jotta lämpötila ei ylittäisi 60 °C. Kuohumisvaaran vuoksi alipaine vedetään aluksi varovasti. Kosteus ja C-jäämä alentavat kiehumispistettä.
Liuttimen tislauks- aika	Tislauksella saattaa ryöpsähtää liian nopeasti tislattaessa.	Hitaassa tislauksessa kuluu kallisarvoista aikaa.	
Sekoitus- nopeus tislauksen aikana		Liian tehokkaassa sekoituksessa tuote kiteytyy hienona pölynä.	Nopea sekoitus parantaa tislauksella, mutta hienontaa kiteitä.
Tislauks- määrä	Liian vähäisessä tislauksessa kosteutta jää tuotteeseen ja väri tarttuu kiteiden pintaan.	Liian vähäisessä tislauksessa seos väkevoituu liikaa. Linkous saattaa vaikeutua.	Tislauksmäärää ei ole tarkasti tutkittu.

Taulukko XIV. Kemira Fine Chemicals Oy:n L-tuotantolinjan kiteytys-, linkous- ja kuivausvaiheiden prosessiparametrien arviointi.

Prosessi-parametrit	Seuraus negatiivisesta poikkeamasta	Seuraus positiivisesta poikkeamasta	Huomiot
Jäähdytys- lämpötila kiteytyk- sessä	Jos tuoteseos on huonona, saattaa epäpuhtauksia kiteytyä mukaan. Jäähdytys vie aikaa	Liian korkeassa lämpötilassa menetetään tuotetta.	Ensimmäisen lingollisen voi ottaa jo 10 °C:ssa. Saantotappio 5 °C:ssä on 0,2 %-yksikköä suurempi kuin 0 °C:ssa, ja 10 °C:ssa noin 0,4 %-yksikköä suurempi kuin 0 °C:ssa
Jäähdytys- aika kiteytyk- sessä			Aikaa ei ole optimoitu
K:n panos- tismäärä linkouk- sessä	Liian pienellä K:n määrällä tuote ei ehkä peseydy hyvin.	Suurella K:n määrällä tuotetta ja K:ta kuluu.	Linkouksen pesumäärä riippuu kakun suuruudesta ja pesun tasaisuudesta.
K:n lämpö- tila linkouk- sessä	Liian kylmän K:n lämmitys vie energiaa.	Liian korkealla K:n lämpötilalla tuotetta menetetään enemmän pesussa.	
Pohjakakun kaavaus linkouk- sessä			Pohjakakku kaavataan kuivuriin joka 5. panos tai tarvittaessa (kun emälius ei mene hyvin läpi). Pohjakakun poisto tehdään ennen 5:llä jaollisten panosten linkouksen alkua.
Kuivaus- lämpötila	Alhaisessa lämpötilassa tuotteen kuivuminen hidastuu.	Liian korkeassa lämpötilassa tuote saattaa kärsiä (sulamispiste kuitenkin n. 142 °C). Kuivuri saattaa myös korrodoitua.	Lämpötilaa ei ole tarkasti tutkittu.
Kuivaus- paine	Alhaisesta paineesta ei ole tuotteelle haittaa. Alle 0,1 bar:n painetta ei voida saavuttaa.	Liian korkeassa paineessa tuote kuivuu hitaasti ja aikaa kuluu.	
Kuivaus-aika			Tuote on kuivunut normaaliajassa.



Taulukoissa VI-XIV on käyty läpi kaikki prosessiin ja lopputuotteeseen vaikuttavat prosessiparametrit. Kaikki parametrit eivät kuitenkaan vaikuta merkittävästi prosessin kulkuun ja lopputuotteen laatuun. Taulukoista saa kuitenkin hyvän yleiskuvan prosessista ja ne ovat hyvänä apuna määrittäessä prosessin kriittisiä parametreja. Taulukoissa esitetyt seuraukset prosessiparametrien vaihteluista ovat merkittävää tietoa prosessin laadunvarmistuksessa.

Prosessiparametrien asetusarvot on saatu pääasiassa valmistuttajalta ja ne on todettu käyttökelpoisiksi. Valmistuttaja ei ole tutkinut kovinkaan paljon prosessin lämpötilarajoja ja siksi kyseiset prosessirajat on pyritty tekemään mahdollisimman varmoiksi. Kemira Fine Chemicals Oy ei ole itse tutkinut tai määrittänyt prosessiparametrien toimintarajoja vaan ne on valittu esim. 5 % asetusarvoja suuremmiksi tai pienemmiksi. Myöskään prosessipaineiden, -lämpötilojen ja -aikojen riippuvuuksia toisiinsa ei ole määritetty. Tuotteen kiteytystä ei ole myöskään optimoitu.

Valmistusprosessi ei ole aseptinen, mutta valmistuksessa pyritään mahdollisimman puhtaaseen tuotteeseen. Valmistuttajan mukaan tuotteen pitää olla vaaleaa ja vapaasti valuvaa kidejauhetta. Tuote tunnistetaan vertaamalla IR:llä saatua analyysiä referenssianalyysiin. Valmistuttaja on asettanut valmistettavan lääkeaineintermediaatin tietyille ominaisuuksille raja-arvovaatimukset. Näitä ominaisuuksia ovat mm. epäpuhtauksien kokonaismäärä ja L:n pitoisuus lopputuotteessa sekä lopputuotteen sulamispiste ja UV-absorbanssi.

Prosessin saantotappiota on pyritty vähentämään erilaisilla prosessianalyyseillä. Reaktiovaiheen 1 analyysissä varmistetaan, että lähtöainetta A ei ole enää jäljellä ja reaktio on mennyt loppuun. Reaktion 1 reaktioseoksen vesipitoisuuden määrittämisessä lasketaan oikea D:n tarve reaktiovaiheessa 2. Reaktiovaiheen 3 pH-mittauksella varmistetaan, että reaktioseoksessa on reaktiolle optimaalinen

happamuus. Kokemusten mukaan prosessi ei ole kovin herkkä pienille muutoksille.

#### 6.4.2 Kriittisten prosessiparametrien määrittäminen

Validointia vaativat L-tuotantolinjan prosessivaiheet määritetään tarkastelemalla jokaista prosessivaihetta tuotteen laadun kannalta. Aluksi tarkastellaan prosessiparametrien vaihtelusta aiheutuvia seurauksia prosessille ja prosessituotteelle. Parametrien kriittisyys lopputuotetta ajatellen arvioidaan parametrien vaihtelusta aiheutuvien seurausten mukaan. Jos prosessiparametrien liiallinen vaihtelu tai sen tiettyjen rajojen ylittäminen vaikuttaa epäsuotuisasti lopputuotteen laatuun ja rajojen ylittyminen on ilmeistä, kyseinen parametri luokitellaan kriittiseksi prosessiparametriksi. Prosessiparametrien tarkastelussa otetaan huomioon myös parametrien yhteisvaikutukset. Esim. sekoitusnopeutta ja reaktioaikaa ei käsitellä prosessiparametreina pelkästään erikseen, koska ne voivat vaikuttaa myös toisiinsa. Tarkastelussa otetaan huomioon, että lääkeaineintermediaatin laatuvaatimukset eivät luonnollisestikaan ole niin tiukat, kuin lopullisen lääkeaineen laatuvaatimukset. Validoinnissa tarkastellaan lähinnä intermediaatin vaikutusta lopullisen lääkeaineen epäpuhtausprofiiliin /3/.

Käytännössä L-tuotantolinjan kriittisten prosessiparametrien määrittämisessä tarkastellaan parametreja, jotka vaikuttavat lopputuotteen epäpuhtauksiin, pitoisuuteen, saantoon ja fysikaalisiin ominaisuuksiin. Prosessi ei yleensä ole kovin herkkä muodostamaan epäpuhtauksia. Niitä voi syntyä lähinnä panostettaessa liian lämmintä D:tä tuotantoprosessin reaktiovaiheessa 2. D:n lämpötilaa valvotaan kuitenkin prosessin aikana ja lämpötilaa lasketaan tehokkaalla sekoituksella lämmönsiirtimen kautta, eikä epäpuhtauksia pääse syntymään. D:n panostuslämpötilaa ja sekoitusnopeutta voidaan kuitenkin pitää kriittisinä prosessiparametreina. Lopputuote saattaa hydrolysoitua F:n panostuksen aikana reaktiossa 2, jos käytetään liian laimeaa F:ää tai liian hidasta panostusnopeutta. Tämän takia F:n pitoisuutta ja panostusnopeutta voidaan pitää reaktiovaiheen 2 kriittisinä prosessiparametreina. Epäpuhtauksia voi syntyä myös MA3070-reaktorin jäähdytyskiertoon jääneistä reaktiotuotejäämistä, jos niitä ei

poisteta huolellisesti ennen seuraavaa tuotantoerää. Reaktio 3 MO0580-reaktorissa on värinmuodostuksen kannalta kriittinen prosessivaihe, koska liian suuri F:n panostusmäärä ja liian alhainen pH muuttaa lopputuotteen väriä. Tämän takia mm. F:n panostusmäärä ja pitoisuus ovat kriittisiä prosessiparametreja. Myös reaktiotuotteen kosteus kiteytysvaiheessa ja värillisen emäliuoksen pääseminen lingosta alempana sijaitsevaan kuivuriin aiheuttaa lopputuotteeseen väriä. Siksi kiteyttimen tislausvaiheen liuottimien tislausmäärä on eräs kriittinen prosessiparametri. Lingon suuresta epätasapainosta johtuen emäliuosta voi päästä kuivuriin. Tälle on kuitenkin vaikea määrittää tarkasteltavia prosessiparametreja, minkä takia ongelma on ratkaistava muulla prosessin valvonnalla.

Lopputuotteen pitoisuuteen vaikuttavat lähinnä reagoimattomat lähtöaineet ja prosessissa muodostuvat epäpuhtaudet. Reagoimattomien lähtöaineiden määriin voivat vaikuttaa eri prosessiparametrien poikkeamat (esim. reaktiovaiheen 1 liian matala reaktiolämpötila), jolloin reaktio ei mene loppuun vaan lähtöainetta jää reagoimatta. Lähtöaineiden panostusmäärät vaikuttavat myös reagoimattomiin lähtöainemääriin. Reaktiovaiheen 2 liian korkea reaktiolämpötila E:n panostuksessa saattaa aiheuttaa sivureaktion, jossa lopulta syntyy lähtöainetta A. Siten lopputuotteen pitoisuuteen vaikuttavia kriittisiä prosessiparametreja ovat mm. lähtöaineiden panostusmäärät ja -pitoisuudet, lähtöaineiden reagoimattomuuteen vaikuttavat prosessiparametrit sekä reaktiovaiheen 2 reaktiolämpötila E:n panostuksessa. Reagoimattomia lähtöaineita voidaan kontrolloida lähtöaineiden panostusmäärillä ja reaktion välikokeilla. Kaikille lähtöaineille voidaan laskea oikeat panostusmäärät lähtöaineen A panostusmäärän perusteella. Lisäksi D:n panostusmäärään vaikuttaa reaktioseoksen kosteusprosentti (mitataan ennen D:n lisäystä). Lähtöaineen A loppupitoisuus mitataan reaktiovaiheen 1 lopussa, jolloin tiedetään, paljonko A:ta on jäänyt reagoimatta. Myös reaktiotasapainoilla on merkitystä eli meneekö reaktio loppuun, kuten D:n panostuksen jälkeisessä reaktiossa, vai onko reaktio tasapainoreaktio, kuten E:n panostuksen jälkeinen reaktio. Tällöin kriittiseen tarkasteluun pitää ottaa myös reaktiotasapainoon vaikuttavat prosessiparametrit. Lopputuotteen saantoon vaikuttavat prosessiparametrit ovat ainakin osittain

samoja kuin pitoisuuteen vaikuttavat prosessiparametrit. Lopputuotteen fysikaalisiin laatuominaisuuksiin vaikuttavien kiteytys-, kuivaus- ja pakkausvaiheen prosessiparametrien tarkastelu on myös tärkeää. Lopputuotteen kiteytysvaiheessa nopean sekoitus tehostaa tislausta, mutta toisaalta hienontaa kiteitä. Tällöin tuote voi kiteytyä hienona pölynä ja siksi kiteytysvaiheen sekoitusnopeus tislauksessa on kriittinen prosessiparametri. Lopputuotteen kidekoon ja kidekokojakaumaan voidaan vaikuttaa mm. kiteytyksen jäähdytysnopeudella ja jäähdytyksen lämpötilaprofiililla. Näitä ei kuitenkaan ole tutkittu kyseisen tuotteen osalta. Tämä johtuu osaltaan lopputuotteen kiteytymisen alkamisesta jo tislausvaiheessa ennen varsinaista jäähdytystä, jolloin jäädytyksen kontrollointi on vaikeaa.

### 6.4.3 Validointimenetelmät

Kriittisten prosessiparametrien määrittämisen jälkeen asetetaan prosessiparametreille toimintarajat. Normaalisti tämä tehdään prosessin tutkimus- ja kehitystietojen perusteella. Koska ao. prosessista ei ole saatavissa kattavaa tutkimus- ja kehitysdokumentaatiota, prosessiparametrien rajat määritetään käyttämällä retrospektiivistä prosessiparametrien määrittämenetelmää /16, 17, 18/. Menetelmässä määritetään prosessiparametrien sallitut satunnaisvaihtelurajat. Normaalisuuden ja satunnaisuuden varmistamiseksi menetelmässä valmistetaan aluksi 10-30 tuotantoerää peräkkäin samoissa prosessiolosuhteissa (samoilla kriittisten prosessiparametrien asetusarvoilla) ja dokumentoidaan prosessin lopputuotteesta mitattavien laatuominaisuuksien tulokset. Lopputuotteesta mitattavia laatuominaisuuksia ovat mm. lopputuotteen epäpuhtausprosentti, pitoisuus, väri, saanto ja raekokojakauma. Myös prosessin välituotteiden näytteistä mitattavia ominaisuuksia dokumentoidaan ja käytetään analyysissä. Tällöin mitattavia ominaisuuksia ovat mm. lähtöaineen A pitoisuus reaktion 1 jälkeen ja reaktioseoksen pH reaktiovaiheessa 3 F:n lisäyksen jälkeen. Dokumentoinnissa hyväksytään vain onnistuneet tuotantoerät. Edellinen voitaisiin tehdä myös jo valmistettujen ja dokumentoitujen tuotantoerien perusteella, mutta

tuotantoeriä ei ole välttämättä valmistettu samoissa olosuhteissa tai käytettyjä prosessiolosuhteita (prosessiparametrien arvoja) ei ole dokumentoitu.

Tuotantoeristä dokumentoidut tulokset asetetaan prosessin kulkukaavioon, jossa prosessia arvioidaan graafisesti kyseisen ominaisuuden osalta. Kaavion x-akselille merkitään panoksen numero ja y-akselille mitatun laatu- tai prosessiominaisuuden arvo. Laatuominaisuuksia ovat mm. lopputuotteesta mitattavat L:n pitoisuus ja sulamispiste. Eräs prosessiominaisuus on pH reaktiovaiheessa 3. Kullekin lopputuotteesta ja välituotteista mitatulle laatu- ja prosessiominaisuudelle laaditaan omat kulkukaavionsa. Kaaviosta huomataan nopeasti prosessin kulkusuunta. Huomattavasti keskiarvosta poikkeavia näytepisteitä tarkastellaan tilastollisesti. Poikkeamat ovat prosessin epäsuotuisia tapauksia tai ne ovat tilastollisesti merkityksettömiä. Tämän jälkeen otoksesta lasketaan keskiarvo ja keskihajonta. Prosessin hyväksymisrajat asetetaan prosessin kulkukaavioon kunkin laatu- ja prosessiominaisuuden osalta kolmen keskihajontayksikön päähän keskiarvosta. Tällöin hyväksymisrajojen sisään sijoittuu kaikkien tuotantoerien laatu- ja prosessiominaisuuksien satunnaisvaihtelusta 99%, mikäli tutkittava näytemäärä on normaalijakautunut. Satunnaisvaihtelun hyväksymisrajat voidaan asettaa myös tiukemmiksi /18/. Normaalisuus varmistetaan lisäämällä näytemäärää eli ottamalla tarkasteluun enemmän tuotantoeriä. Normaalisuuden varmistamiseen riittää 30 peräkkäistä samoissa tuotanto-olosuhteissa valmistettua tuotantoerää. Tutkittavan aineiston normaalisuuden määrittämiseen voidaan käyttää myös erillisiä menetelmiä /17/. Prosessin hyväksymisrajat voidaan määrittää myös prosessin tehokkuusindeksin  $C_{pK}$  /10/ mukaan. Käytännössä prosessin hyväksymisrajat asetetaan tällöin niin, että prosessin tehokkuusindeksin  $C_{pK}$ :n arvo on yli 1.

L-tuotantoprosessin retrospektiivinen analyysi voi olla käytännössä vaikea toteuttaa, koska prosessiolosuhteita on vaikea pitää samoina tuotantoerästä toiseen. Esim. hapotusvaiheen identtinen F:n lisäys ei aina anna samaa pH-mittauksen tulosta (laboratoriossa) näytteenkuljetusketjussa tapahtuvien pienienkin lämpötilan muutosten takia. Lisäksi hyvin happamissa olosuhteissa

pH-mittari ei ole kovinkaan tarkka pienissä F:n lisäyksissä. Tällaisissa tapauksissa voidaan käyttää harkintaa rajojen asettamisessa. Esim. prosessin hapotusvaiheen pH-rajoiksi voidaan asettaa hyviksi todetut, jo käytössä olevat rajat, joiden sisällä pysymällä tuotteeseen ei ole tullut esim. värihaittaa. Samalla tavalla harkinnan mukaan rajoja voidaan asettaa myös muille lopputuotteen laatuominaisuuksille tai prosessin välituoteominaisuuksille. Lopputuotteen laatuvaatimusrajojen asettamisessa täytyy varmistaa, että myös valmistuttajan asettamat laatuvaatimukset täyttyvät.

Retrospektiivisen menetelmän seuraavassa vaiheessa tarkastellaan edellä määritettyihin laatu- tai prosessiominaisuuksiin kriittisesti vaikuttavia prosessiparametreja. Prosessiparametreille määritetään rajat niin, että rajojen sisällä myös laatu- tai prosessiominaisuudet, joihin kyseiset parametrit vaikuttavat, pysyvät hyväksymisrajojensa sisällä. Esim. hapotusvaiheessa mitattavaan prosessiominaisuuteen, pH:hon, vaikuttaville prosessiparametreille, F:n määrälle ja F:n pitoisuudelle, määritetään molemmille omat rajansa niin että prosessille määritetyt pH-rajat eivät ylitä. Prosessiparametrirajat määritetään joko kokeilla tai aikaisempien prosessitietojen perusteella. Esim. reaktioseoksen tietyn pH:n saavuttamiseen tarvittava määrä F:ää lasketaan reaktioseoksen määrän ja reaktiokomponenttien aineominaisuuksien perusteella. Prosessin epäonnistumisrajat selvitetään mahdollisuuksien mukaan aiempien prosessin tutkimusten perusteella. Tätä ei kuitenkaan tehdä, jos prosessiparametrien epäsuotuisat seuraukset tunnetaan hyvin ja tuotetta valmistetaan varmoiksi koetuissa rajoissa eikä rajojen ylittymisistä johtuvia prosessin epäonnistumisia ole ilmennyt.

Prosessin suorituskykyä arvioidaan laskemalla parametrien vaihtelua ja prosessin keskittymistä kuvaavat indeksit  $C_p$  ja  $C_{pK}$  /10/. Indeksit yhdessä näyttävät, täyttääkö prosessi sille asetetut vaatimukset. Kun prosessin suorituskyky on arvioitu ja kaikille prosessiparametreille on asetettu lopputuotteen vaatimukset täyttävät toimintarajat, valmistetaan kolme peräkkäistä tuotantoerää pitämällä prosessiparametreja hyväksytyissä rajoissa. Kolmen peräkkäisen onnistuneen tuotantoerän valmistuksen jälkeen prosessi on validoitu.

#### 6.4.4 Validoinnin dokumentointi

L-tuotantolinjan validointisuunnitelman pohjalta laaditaan validointipöytäkirja, johon määritetään yksityiskohtaisesti tehtävät validointikokeet. Kaikki kriittiset prosessiparametrit sekä parametrirajat ja niiden määritysmenetelmät (esim. prosessin kulkukaaviot ja parametrirajojen laskukaavat ratkaisuihin) lisätään validointipöytäkirjaan. Pöytäkirjassa kuvaillaan yksityiskohtaisesti kaikki validointimenetelmät tai viitataan niihin. Validointipöytäkirjaan liitetään L-tuotantolinjan laitteiden ja tilojen kvalifiointidokumentit sekä merkitään kaikki kvalifioinnissa ja validoinnissa käytettävät materiaalit, näytteenottomenetelmät ja analyttiset menetelmät. Samaan validointipöytäkirjaan kerätään myös L-tuotantolinjan validointikokeiden tulokset. Pöytäkirjaan varataan paikat validointityön tekoajankohdalle sekä validointityön tekijän, tarkastajan ja hyväksyjän allekirjoituksille. Pöytäkirjaan ei lisätä validointiperusteluja tai prosessin yksityiskohtaisia tietoja, jotka on esitetty jo validoinnin yleissuunnitelmassa.

Kaikkien L-tuotantolinjan validointikokeiden jälkeen laaditaan validointiraportti, jossa tehdään yhteenveto kaikista kvalifiointi- ja validointikokeiden tuloksista. Raporttiin liitetään kaikki hyväksytyt L-tuotantolinjan validointipöytäkirjat (myös laitteiden kvalifiointidokumentit). Raportissa kerrotaan myös epäonnistuneista validointikokeista ja –tuloksista sekä niistä tehdyistä johtopäätöksistä ja korjaustoimista. Validointiraporttiin tehdään validointikokeiden tuloksista ja niiden hyväksymiskriteereistä yhteenveto. Raporttiin merkitään tulosten hyväksyminen tai hylkääminen, tulosten hylkäysperustelut, hylkäysten vaikutus validointiin ja tarvittavat korjaustoimet. Myös kaikki validointisuunnitelmaan tehdyt poikkeamat ja niiden vaikutukset tuloksiin merkitään raporttiin. Raporttiin merkitään myös validointikriteerien täytyminen ja lopullinen prosessin validoinnin hyväksyminen. Validointiraporttiin määritetään myös prosessiparametreja tai prosessia muutettaessa tehtävät uudelleenvalidoinnit. Lisäksi raportissa viitataan tarvittaviin muutostenhallintamenetelmiin prosessia muutettaessa.

## 6.5 Muutoksen hallinta ja parametrirajojen ylittymiset

Kvalifioinnin ja validoinnin aikana ilmenevissä lopputuotteeseen vaikuttavissa tuotantolaitteiden, prosessin, prosessiparametrirajojen, lähtöaineiden ja tuotanto-olosuhteiden muutostarpeissa käydään läpi perusteellisesti kyseisen muutoksen vaikutukset ja seuraukset. Muutoksen hallinnassa laadunvarmistuksen ja tuotannon edustajat arvioivat muutoksen vaikutuksia prosessiin ja lopputuotteeseen. Kaikkien suunniteltujen muutosten aiheuttamista seurauksista tehdään tutkimuksia, joiden perusteella muutospäätökset tehdään. Kaikkien tuotantolaitteisiin, prosessiin, prosessiparametrirajoihin, lähtöaineisiin tai tuotanto-olosuhteisiin tehtävien muutosten jälkeen suoritetaan prosessin validointi uudelleen.

Prosessin validointiin kuuluu myös prosessin hallinta validoinnin jälkeen. Tämä toteutetaan laatimalla prosessin toimintarajojen tarkkailumenetelmät ja toimintaohjeet prosessin toimintarajojen ylittyessä. Pääosin prosessin toimintarajojen tarkkailu toteutetaan määrittämällä prosessin loppu- ja välituotteiden laatuominaisuuksia laboratoriokokein ja vertaamalla niitä asetettuihin laatuvaatimusrajoihin. Mikäli tuotteelle asetetut vaatimusrajat ylittyvät, selvitetään rajojen ylittymisen syy tai aiheuttaja ja siirrytään muutoksen hallintaan arvioimaan mahdollisia muutosseuraamuksia. Tuotantoerä hylätään, jos valmistuttajan asettamat laatuvaatimuksetkaan eivät täyty.



## **6.6 Kvalifioinnin ja validoinnin aikataulusuunnitelma**

MO0580-reaktorin kvalifiointikokeet tehdään vuoden 2004 helmikuun puolenvälin jälkeen, kun tuotantolaitoksella on seisokki. Muut kvalifiointikokeet pyritään tekemään ennen uuden tuotantokauden alkamista tai tuotannon yhteydessä, kun tuotantokausi alkaa. Prosessin validoinnille ei ole asetettu mitään tarkkaa aikataulusuunnitelmaa. Validointikokeet suoritetaan kuitenkin laitteiden kvalifioinnin jälkeen. Kaikki prosessin validointitoimet voidaan suorittaa tuotannon yhteydessä, eikä tuotantoaikataulua tarvitse muuttaa validointikokeiden takia.

## **6.7 Validointisuunnitelman yhteenveto**

L-tuotantolinjan prosessin validoinnissa on tärkeää, että validoinnin tavoitteet täyttyvät eli prosessille laaditaan toiminta- ja hyväksymisrajat sekä keinot niiden täyttämiseksi johdonmukaisesti tuotantoerästä toiseen. Tästä validointisuunnitelmasta on jätetty harkinnan jälkeen pois eräitä keskeisiä ainakin lopullisen aktiivisen lääkeaineen valmistusprosessin validointiin kuuluvia validointivaiheita, kuten tuotantotilojen kvalifiointi, tuotantolaitteiden puhdistuksen validointi sekä laitteita ohjaavan tietokonejärjestelmän validointi. Lisäksi analyysimenetelmien validointi ja analyysilaitteiden kalibrointi on tarkoitus suorittaa erillisenä toimenpiteenä. Suunnitelmassa on paneuduttu lähinnä intermediaatin asettamiin prosessivaatimuksiin ja siksi osa normaaliin lopullisen aktiivisen lääkeaineen validointiin kuuluvista toimista on jätetty pois.

## **7 KEMIRA FINE CHEMICALS OY:N L-TUOTANTOLINJAN MO0580 REAKTORIN KVALIFIOINTI**

MO0580-reaktorin laitekokonaisuus on suurin ja monimutkaisin L-tuotantolinjan kaikista kvalifioitavista laitekokonaisuuksista. Tässä työssä MO0580-reaktorin laitekokonaisuudelle tehtiin kvalifiointisuunnitelma ja kvalifiointikokeet, jotka ovat perustana myös muiden laitekokonaisuuksien kvalifionnissa. MO0580-reaktorissa liuottimena oleva C tislataan alipaineessa (0,3 bar) ja yli 60 °C lämpötilassa pois ja liuottimeksi vaihdetaan K. Seuraavaksi reaktioseos tehdään happamaksi (pH 0,5-2,0) lisäämällä F:ää. Hapetusvaiheessa reaktorin ilmanpaine on 1,4 bar. Kaikki nämä reaktion erityisolosuhteet otettiin huomioon kvalifiointikokeiden suunnittelussa ja toteutuksessa.

Aluksi MO0580-reaktorin laitekokonaisuus jaettiin pienempiin laiteyksiköihin, jotka syötettiin koodilla varustettuna kvalifiointidokumenttiin. Jokaiselle laiteyksikölle pyrittiin löytämään asennuksessa apuna käytetty isometripiirustus, jonka numero lisättiin laiteyksikön kohdalle. Tämän jälkeen määritettiin laitekokonaisuuden eri yksikköjen tarkasteltavat ominaisuudet sekä ominaisuuksien laatu- ja toimintavaatimukset. Samalla laatu- ja toimintavaatimuksille määritettiin soveltuvat mittausmenetelmät. Tämän jälkeen varmistettiin, että MO0580-reaktorin laitekokonaisuuden laiteyksiköissä ei ole tuotteen tai reaktioliuoksen kanssa reagoivia, additoituvia tai adsorboituvia osia. Ennen kvalifiointikokeita laadunvarmistuksen johto hyväksyi edellä esitetyn laitteiden kvalifiointisuunnitelman ja tuotannon johto hyväksyi muodostetun laitteiden kvalifiointidokumenttipohjan. Tämän jälkeen MO0580-reaktorin kvalifiointikokeet suoritettiin dokumentin mukaisesti.

### **7.1 Laatu- ja toimintavaatimusten määrittäminen**

MO0580-reaktorin laitekokonaisuuden laatu- ja toimintavaatimusten määrittämisessä tarkasteltiin aluksi prosessiin ja sen kautta myös tuotteeseen vaikuttavia eri laiteyksiköiden ominaisuuksia. Tarkastelussa pyrittiin ottamaan

huomioon kaikki prosessiin vaikuttavat laiteyksiköiden kriittiset ominaisuudet. Jokaiselle yksikölle pyrittiin löytämään sekä laatu- että toimintaominaisuus. Tämän jälkeen kyseisille ominaisuuksille määritettiin laatu- ja toimintavaatimukset prosessin vaatimusten mukaisesti. Peruseriaatteena oli että laiteyksiköiden vaatimukset ovat vähintään 5% suuremmat kuin prosessin laitteistolle asettamat vaatimukset. Mittareiden laatu- ja toimintavaatimuksille asetettiin vastaavasti 5% suuremmat vaatimukset kuin niillä mitattavilla laitteiston laatu- ja toimintaominaisuuksilla on. Esim. tarkasteltaessa prosessipaineen asettamia vaatimuksia reaktorille saatiin paineenvaatimusalueeksi 1,2 bar (0,2 bar-1,4 bar=1,2 bar, ottaen huomioon, että 0,2 bar=0,8 bar alipainetta ja 1,4 bar=0,4 bar ylipainetta), josta 5% on 0,06 bar. Tämä 0,06 bar lisättiin prosessin painerajoihin ja saatiin reaktorin paineenkestovaatimukseksi 0,14-1,46 bar. Reaktorin painemittarin mittaavaatimukset laskettiin vastaavasti reaktorille lasketuista paineenkestovaatimuksista. Määritysten jälkeen varmistettiin, että prosessin asettamat laiteyksiköiden laatu- ja toimintavaatimukset eivät ylittäneet laitevalmistajan laitteille asettamia toimintarajoja.

MO0580-reaktorissa prosessi vaatii riittävän ison sekoittimella varustetun reaktorin. Prosessin aikana vallitsevan alhaisen pH:n ja tislauksen aikana pidettävän alipaineen takia reaktori vaatii omat erityisvaatimuksensa. Happamuuden takia reaktori ja kaikki reaktioseokseen kosketuksissa olevat osat on päällystetty emalilla. Reaktorin koko (12,5 m<sup>3</sup>) arvioitiin prosessille riittävän suureksi, koska reaktioseoksen tilavuus on korkeimmillaan 8,9 m<sup>3</sup>. Emalipinnan pitää olla ehjä happamuuden aiheuttaman korroosiovaaran ja siitä tuotteelle aiheutuvan kontaminaatoriskin takia. Kaikkien emalipintojen laatuvaatimukseksi asetettiin pinnan ehjiys. Reaktorin sekoitusnopeus ei ole reaktion kannalta merkittävä kunhan reaktioseos pysyy homogeenisena. Sekoittimen (MO0583) kierrosnopeuden ylärajan vaatimukseksi asetettiin 200 rpm, jossa reaktioseos pysyy hyvin sekoittuneena reaktion aikana. Reaktorin lämmityskykyvaatimuksen ylärajaksi asetettiin 82 °C, koska pH:n säätövaiheessa reaktorin lämpötila on korkeimmillaan 80 °C. Lämmityskykyvaatimuksen alarajaksi asetettiin 36 °C reaktion lämpötilaprofiilin perusteella (reaktion aikana reaktioseos on koko ajan

yli 38 °C lämpötilassa, 20 °C lämpötilassa tuotetta alkaisi jo kiteytymään). Tislausvaiheessa käytettävän vakuumin (0,2 bar) takia reaktorin paineistuskyvyn alarajaksi asetettiin 0,14 bar. Hapotusvaiheen reaktiopaineen (1,4 bar) mukaan reaktorin paineistuskyvyn ylärajaksi asetettiin 1,46 bar. Reaktorin pinnan ylärajan hälyttimen (1LZ-0580) laatuvaatimukseksi asetettiin toimintavarmuus eli että se toimii.

Kaikille putkilinjoille asetettiin laatuvaatimuksina pinnan ehjyys. Panostuslinjan (580-THP-200) putken pinta on haponkestävää terästä. Reaktoriin yhteydessä olevien liuotintukin (311-PPR-80), dippiputken ja reaktorin nousuputken (201-GRP-300) pinta on emalia. Muut reaktioseosten siirtolinjojen putkien pinnat ovat terästä. Sähkösaatettujen reaktioseosta MO3340-kiteyttimeen kuljettavien putkilinjojen (367-PPR-50 ja 427-PPR-80) laatuvaatimuksiksi asetettiin lisäksi siirtolämpötilan (80°C) kesto.

Kaikille mittalaitteille asetettiin erikseen mittauskyvyn ja mittausvarmuuden vaatimukset. Mittausvarmuuden ehtoiksi kaikille mittalaitteille asetettiin kalibrointi. Reaktorin lämmityskykyvaatimusten (36-82 °C) perusteella reaktorin lämpötilamittarin (1TI-0580) mittauskykyvaatimukseksi asetettiin 33-85 °C. Vastaavasti reaktorin paineistuskykyvaatimusten (0,14-1,46 bar) perusteella reaktorin painemittarin (1PI-0580) mittauskykyvaatimukseksi asetettiin 0,10-1,49 bar. Reaktorin pintamittarin (1LI-0580) toimintavaatimukseksi asetettiin, että kalibroinnin jälkeen tyhjässä reaktorissa mittarilla pitäisi saada arvoksi 0% ja täydessä reaktorissa arvoksi 100%. Reaktorin pohjalinjan johtokykymittarin (1QI-0580) toimintavaatimukseksi asetettiin, että kalibroinnin jälkeen täysin orgaanisella liuottimella mittarilla pitäisi saada arvoksi 0% ja pelkällä vedellä arvoksi 100%. Reaktion hapotusvaiheen tavoitehappamuuden (pH 0,5-2,0) ja muun reaktion happamuusprofiilin (tislausvaiheessa pH n. 7) mukaan reaktorin pH-mittarin (2QI-0580) mittauskyvyn alarajaksi asetettiin pH 0,47 ja ylärajaksi pH 8. Pumpun (MO0581) tuottaman paineen (3 bar) takia paikallisen painemittarin (11PI-0581) paineenmittauskyvyn vaatimusrajoiksi asetettiin 1,0-3,1 bar.

Virtausmittareiden mittauskykyvaatimukset arvioitiin virtausten asetusarvojen mukaan. Orgaanisen liuottimen virtausnopeus putkistossa on määritetty siten, että virtausnopeus ei nouse staattisen sähköön muodostumisen vuoksi yli 1 m/s. 50 mm:n vahvuudessa putkistossa nopeus vastaa noin 6500 kg/h virtausnopeutta liuottimesta riippuen. Liuotinlinjan virtausmittarin (1FI-0580), reaktioseoksen virtausta MAP-tehtaalta Moni1-tehtaalle mittaavan virtausmittarin (2FI-0580) ja reaktioseoksen virtausta MO0580-reaktorista MO3340-kiteyttimeen mittaavan mittarin (2FI-3340) mittauskyvyn rajoiksi asetettiin 0-6900 kg/h virtausten asetusarvojen (0-6500 kg/h) mukaan. F:n virtausmittarin (5FI-0580) mittauskyvyn rajoiksi asetettiin 0-2000 kg/h. F:n virtauksella ei ole mitään asetusarvoa, koska F:ää lisätään reaktioseoksen pH-arvon mukaan aluksi nopeammin ja loppua kohden hidastaen, kun lähestytään tavoitehappamuutta.

Kaikille MO0580-reaktorin laitekokonaisuuden sulkuventtiileille (sekä käsikäyttöisille että tietokoneohjatuille) asetettiin samantyyppiset laatu- ja toimintavaatimukset. Kaikkien venttiilien toimintavaatimuksiksi asetettiin venttiilin avautuminen ja sulkeutuminen kokonaan (automaattiventtiileillä venttiilien rajatiedot saadaan rajakytkimistä). Venttiilien kuntovaatimuksiksi asetettiin reaktion aikana venttiileissä vallitsevan paineen kesto. Reaktorin paineistuskykyvaatimusten (0,14-1,46 bar) mukaan reaktoriin reaktion aikana yhteydessä olevien venttiilien paineenkestovaatimuksiksi asetettiin 0,14 bar. Venttiilien paineenkestovaatimus hapotusvaiheessa (1,46 bar) tulee testattua samalla, koska alipaine (0,14 bar) vastaa 1,86 bar:n painetta. Venttiilien alipainetestit (0,14 bar:n paineenkesto) katsottiin riittäviksi, koska venttiilit ovat molempiin suuntiin yhtä paljon painetta kestäviä palloventtiilejä. Typpilinjassa vallitsevan paineen (2 bar) takia typpilinjaan yhteydessä olevien venttiilien paineenkestovaatimuksiksi asetettiin 2,1 bar. Siirtolinjan puhallukseen johtavan tyypin sulkuventtiilin (VKTY-113) paineenkestovaatimukseksi asetettiin 4,2 bar siellä vallitsevan tyypin paineen (4 bar) takia. Kaikkien reaktioseosta MO0580-reaktorista MO3340-kiteyttimeen siirtävään pumppuun (MO0581) yhteydessä

olevien venttiilien paineenkestovaatimuksiksi asetettiin 3,1 bar pumpun tuottaman paineen (3 bar) takia.

Virtauksen säätöventtiilien laatuvaatimuksiksi asetettiin 0,14 bar:n paineenkesto, koska ne ovat yhteydessä reaktoriin. Kaikkien virtauksen säätöventtiilien toimintavaatimuksiksi asetettiin kolme avautumisastetta: 0, 50 ja 100%. Takaiskuventtiilien laatuvaatimuksiksi asetettiin joko 0,14 tai 2,1 bar:n paineenkesto riippuen sijaitsevatko ne reaktorin vai typpilinjan yhteydessä. Takaiskuventtiilien toimintavaatimuksiksi asetettiin takaisiniskun toimiminen.

Höngän pää- ja jälkilauhduttimen (MO0586 ja MO0587) toimintavaatimuksiksi asetettiin, että niiden pitää pystyä lauhduttamaan kaikki höyrystynyt C. Lisäksi lauhduttimien täytyy pitää reaktorin (0,14 bar:n) ja vesilinjan paineet. Turvallisuutta lisäävän höngän murtokalvon laatuvaatimukseksi asetettiin rikkoutuminen viimeistään 1,5 bar:n paineessa. Reaktorin tisesäiliö (MO0582) on myös päällystetty emalilla haponkeston takia. Emalipinnan kunnon vaatimukseksi asetettiin pinnan ehjyys. Tisesäiliön pitää kestää myös reaktion aiheuttama paine, joten säiliön paineenkestovaatimukseksi asetettiin 0,14 bar. Samoin kuin MO0580-reaktorissa, tisesäiliön pintamittarin (1LI-0582) pinnan mittauskyvyn vaatimusrajoiksi asetettiin mittalaitteen kalibroinnin jälkeen 0-100%. Tisesäiliön lämpömittarin lämpötilanmittauskyvyn vaatimusrajoiksi asetettiin 33-85 °C reaktorin lämpötilaprofiilin mukaan. Höngän lämpömittarien lämpötilan mittauskyvyn vaatimusrajoiksi sekä ennen päälauhdutinta (1TI-0586) että jälkilauhduttimen jälkeen (1TI-0587) asetettiin myös 33-85 °C reaktorin lämpötilaprofiilin mukaan.

F:ää reaktoriin syöttävän dippiputken vaatimukseksi emalipinnan ehjyyden lisäksi asetettiin riittävä putken pituus yltämään reaktioseoksen pinnan alapuolelle. IMEX-näytteenottimen laatuvaatimukseksi asetettiin näytekoon (150 ml) mukaisesti 200 millilitran näytteen imemiskyky. Reaktorin panostuslaitteen (MO0800) laatuvaatimukseksi asetettiin panostuksen aiheuttaman kulutuksen kesto. Panostuslaitteen pölynpoiston (MO0804) laatuvaatimukseksi asetettiin

riittävä imukyky poistamaan pölyä. Näkölasien (VPPR-473 ja VPPR-367) laatuvaatimuksiksi asetettiin lasien ehjyys ja läpinäkyvyys. Reaktioseosta MO0580-reaktorista MO3340-kiteyttimeen siirtävän pumpun (MO0581) laatu- ja toimintavaatimuksiksi asetettiin pumpun tiiveys ja paineennostokyky (3 bar) siirtämään reaktioseoksen MO3340-kiteyttimeen.

## 7.2 Laadun ja toiminnan mittausmenetelmien valinta

Laiteyksiköiden laadun ja toiminnan mittaamiseen valittiin menetelmiä, joita oli käytetty aikaisemmin vastaavanlaisiin mittauksiin ja tunnettiin jo ennestään. Suurin osa mittausmenetelmistä on kokeellisia tai visuaalisia tarkastuksia, joihin ei ole olemassa mitään tiettyä mittalaitetta. Mittalaitteiden kalibrointiin valittiin juuri tarkoitukseen soveltuvia ja käytössä olevia laitteita.

Emalipintojen ehjyyden tarkastukseen valittiin kipinätestausmenetelmä, jossa sähkövirtaa syöttämällä etsitään emalipinnan rikkoutumiskohdat. Emalipinnan rikkonaisen pinnan kohdalla sähkövirta pääsee johtumaan emalipinnan alla olevaan metallikerrokseen. Mittaamalla sähkövirtaa mittalaite paikantaa emalikerroksen rikkoutumiskohdat. Paikkoihin, joihin kipinätestaus ei sovellu tilan ahtauden takia (liuotintukki reaktoriin, dippiputki ja reaktorin nousuputki), päätettiin käyttää kipinätestauksen sijasta painetestiä. Painetestissä reaktoriin puhalletaan typpipaine ja paineen laskiessa tutkitaan vuotokohdat tunnustellen tai visuaalisesti esim. saippualiuosta apuna käyttäen. Painetesti voidaan tehdä myös liuottimella tai vedellä. Kaikkien teräksisten reaktioseosta kuljettavien linjojen ja reaktorin panostuslinjojen painetestit päätettiin tehdä myös vastaavasti käyttäen tyyppiä, liuotinta tai vettä. Reaktorin sekoittimen pyörimiskykyä päätettiin mitata pyörimisnopeutta mittaavalla takometrillä.

Mittalaitteiden kalibrointiin valittiin erityisiä kalibrointilaitteita. Painemittareiden kalibrointiin oli käytettävissä Beamex-painekalibraattori. Vastaavasti lämpömittareiden kalibrointiin oli käytettävissä tarkkuusvastussimulaattori, joka mittaa lämpötiloja lämpötilan metalliin aiheuttaman vastuksen perusteella.

Virtausmittareiden mittausvarmuuden määrittämiseen oli käytettävissä Inspectan kalibroima tarkkuusvirtausmittari. Tarkkuusvirtausmittaria päätettiin käyttää myös reaktorin ja tisesäiliön pintamittarin kalibroimiseen. Tällöin periaate oli ajaa nestettä reaktoriin ja tisesäiliöön tarkkuusvirtausmittarin läpi mittaamalla samalla aikaa ja laskemalla säiliössä olevan nesteen tilavuutta. Pintamittari asetettiin näyttämään 100% lukemaa, kun tavoitetilavuus saavutettiin. Reaktorin pH-mittarin kalibrointiin päätettiin käyttää 2-pistekalibrointimenetelmää, jossa mittari kalibroidaan kahden pH-arvoltaan tunnetun puskuriliuoksen avulla. Johtokykykymittareiden kalibrointiin ei ollut käytössä erityistä laitetta. Niiden kalibrointiin päätettiin käyttää kokeellista menetelmää, jossa syötettäessä mittariin puhdasta vettä mittarin lukema asetettiin näyttämään 100% ja syötettäessä puhdasta orgaanista liuosta mittarin lukema asetettiin näyttämään 0%.

Kaikkien paine-, lämpötila-, virtaus-, pinta-, pH- ja johtokykykymittareiden mittauskykyjen määrittämiseen päätettiin käyttää kokeellisia menetelmiä. Kokeellisten määrittämenetelmien perusperiaate oli syöttää mittalaitteihin eri suuruisia paineita, lämpötiloja, virtausmääriä, nestetilavuuksia, happamuudeltaan erilaisia liuoksia tai koostumukseltaan erilaisia vesi-orgaaninen -liuoksia ja tarkastaa, että mittarit saavuttavat asetetut mittarajat kalibroinnin jälkeen. Samoin reaktorin paineistuskyvyn ja lämmityskyvyn määrittämiseen päätettiin käyttää kokeellista menetelmää, jossa syöttämällä reaktoriin painetta (sekä ali- että ylipainetta) ja lämpöä tarkistetaan reaktorin omilla mittareilla että reaktorille asetetut paineistus- ja lämpötilarajat saavutetaan.

Kaikkien sulku-, käsi- ja säätöventtiilien toiminnan määrittämenetelmiksi valittiin visuaalinen tarkastus, jossa tarkastettiin avautuuko ja sulkeutuuko venttiilit kokonaan. Virtauksen säätöventtiilien toiminnantestauksessa tarkastettiin lisäksi, että venttiili avautuu myös puoleen väliin (50%). Kaikkien reaktion aikana reaktoriin yhteydessä olevien venttiilien paineenkestokokeiksi valittiin menetelmä, jossa reaktoriin ajettiin alipaine (0,1 bar) ja eri venttiilejä avaamalla ja sulkemalla sekä seuraamalla samalla mahdollista reaktorissa tapahtuvaa paineenlaskua määritettiin venttiilien paineenkestot. Vastaavalla testillä päätettiin



testata myös pää- ja jälkilauhduttimien sekä tisesäiliön paineenkestot. Tyypilinjaan yhteydessä olevien venttiilien painetestiksi valittiin kokeellinen menetelmä, jossa linjaan syötettiin typpipaine (2,1 bar) ja visuaalisesti tai mahdollisilla muilla keinoilla testattiin pitääkö venttiili kyseisen paineen. Takaiskuventtiilien toiminnantestausmenetelmäksi valittiin visuaalinen tarkastus, että takaisku toimii ja että venttiili pitää painetta.

Imex näytteenottimen, reaktorin pinnan ylärajahälyttimen, reaktorin panostuslaitteen, panostuslaitteen pölynpoiston ja näkölasien kokeelliset testausmenetelmät perustuivat visuaaliseen tarkistukseen. Myös reaktioseosta MO3340-kiteyttimeen siirtävän pumpun toimintakyky päätettiin määrittää visuaalisesti tarkastamalla. Höngän murtokalvon ja sähkösaatettujen linjojen kestävyysvaatimuksissa tukeuduttiin laitevalmistajien ja -toimittajien teknisiin tietoihin ja takuuehtoihin. Sekä pää- että jälkilauhduttimien toimintakykyä päätettiin tutkia menetelmällä, jossa seurattiin lämpötilan nousua jälkilauhduttimen jälkeen. Menetelmässä lämpötilan nousu yli C:n tisluslämpötilan oli merkki C:n riittämättömästä lauhdutuksesta.

### **7.3 Asennustarkastus (IQ) ja toiminnan testaus (OQ)**

MO0580-reaktorin asennustarkastus ja toiminnan testaus dokumentoitiin aikaisemmin laadittuun ja tuotannon johdon hyväksymään kvalifiointi-dokumentiin käyttämällä valittuja laadun- ja toiminnantestausmenetelmiä ja tarkastamalla, että määritetyt laatu- ja toimintavaatimukset täyttyivät. MO0580-reaktorin kvalifiointidokumentit on esitetty liitteessä 1. Kvalifiointityön suoritti tuotantolaitoksen tuotannon henkilökunta aikaisemmin laaditun ja laadunvarmistuksen johdon hyväksymän kvalifiointisuunnitelman mukaisesti. Kvalifiointityön tekemiseen kului arviolta 10 päivää. Osa kokeista oli tehty jo aikaisemmin ja kokeiden tulokset siirrettiin kvalifiointidokumentiin. Asennustarkastuksessa ilmeni ristikontaminaatiovaaraa panostuslaitteen (MO0804) pölynpoisto-ongelman ja VPPR-371 käsiventtiilin yläpuolelle jäävän, tuotetta keräävän, ilmataskun takia. Tämän takia panostuslaitteen ja VPPR-371

käsiventtiilin kvalifiointi siirrettiin korjauskvalifiointidokumenttiin. Panostuslaitteeseen tehtiin pölynpoistoa tehostava pesuluukku ja VPPR-371 venttiilin yläpuolisen ilmataskun puhdistus hoidettiin uudella pesuohjeistuksella. Tuotantoinsinööri hyväksyi tehdyt korjaustoimet korjauskvalifiointidokumenttiin, jonka jälkeen panostuslaitteen ja VPPR-371 venttiilin kvalifiointikokeet tehtiin toiminnan testauksen osalta loppuun korjauskvalifiointidokumentissa. MO0580-reaktorin korjauskvalifiointidokumentti on esitetty liitteessä 2. MO0580-reaktorin toiminnan testaus tehtiin kaikille laiteosille ilman ongelmia eli kaikki MO0580-reaktorille asetetut toimintavaatimukset täyttyivät. Tuotantoinsinööri hyväksyi kvalifiointityön jokaiseen kvalifiointi- ja korjauskvalifiointidokumenttiin. Tämän jälkeen laadunvarmistuksen johto hyväksyi MO0580-reaktorin kvalifioinnin kokonaisuudessaan erilliseen kvalifioinnin hyväksymisdokumenttiin.

## 8 VALIDOINTITYÖSTÄ SAADUT KOKEMUKSET

Tässä työssä kohteena olleen intermediaattiprosessin validointisuunnitelman teko tuntui aluksi hyvin haastavalta. Validointimääräysten, -ohjeiden ja -menetelmien tutkiminen sekä soveltaminen käytännön prosessiin vaati tarkkaa paneutumista GMP-maailmaan ja kyseessä olevaan prosessiin. Kvalifioinnin ja validoinnin suunnittelussa tarvittiin paljon käytännön päättelykyä ja ideointia. Haastetta lisäsi tarkkojen säädösten ja määräysten huomiointi ja noudattaminen. Työn lähtökohta oli laitteiden kvalifiointia ja prosessin validointia koskevien säädösten ja määräysten tulkinta ja soveltaminen muussa hienokemikaalituotannossa olleilla laitteilla toteutettavalle GMP-tuotantoprosessille. Validointisäädökset ovat hyvin yleisiä ja käytännön validointiohjeita oli hyvin vähän saatavissa. Lääkeaineintermediaatin ja siten myös intermediaattiprosessin alhaisempi laatuvaatimustaso aktiiviseen lääkeaineeseen verrattuna antoi vielä lisää tulkinnanvaraa säädöksiin. Prosessista oli vaikea saada prosessiparametrien määrittämiseen tarvittavaa tutkimus- ja kehitystietoa, koska tarvittavia tutkimuksia ei oltu tehty tai dokumentoitu kovinkaan kattavasti. Hyvin tärkeä apu prosessitietojen saamisessa oli kyseisen prosessin tutkimuskemistin asiantuntemus sekä tieto prosessista. Kaikki nämä yhdessä haittasivat aluksi ongelman hahmottelua. Validointiongelman tarkastelun ja käytännön validointikokeiden suunnittelun kautta validointiohjeet ja -säädökset ikään kuin avautuivat ja ongelma alkoi selviämään vähitellen. Validointityö pohjautui pitkälti perusteelliseen ja tarkkaan suunnitteluun, mikä antoi työlle tunnusomaisen luonteen. Työssä ei paneuduttu yksittäiseen reaktioon, niin kuin kemian töissä tyypillisesti, vaan tarkastelun kohteena oli kokonainen tuotantolinja teknisine laitteineen ja kemiallisine prosessivaiheineen. Työn alkuvaiheessa, laitteiden kvalifioinnissa, paneuduttiin teknisiin prosessiongelmiin ja loppuvaiheessa, prosessin validoinnissa, kemiallisiin prosessiongelmiin.

Laitteiden kvalifiointisuunnitelma antoi hyvän pohjan ja menetelmän koko tuotantolinjan laitteiden kvalifiointiin. MO0580-reaktorin kvalifiointikokeissa menetelmä todettiin toimivan suunnitelmien mukaan ja sitä päätettiin soveltaa

saman tien myös muidenkin laitteiden kvalifiointiin. Erityisesti dokumentointimenetelmän aukottomuuden osalta menetelmä osoittautui hyväksi. Kaikkien laitteiden laatu ja toimintakyky pystyttiin näin todistamaan selvästi toisiaan täydentävillä ja toisiinsa yhdistettävillä kvalifiointidokumenteilla. Kvalifiointidokumenttiin lisättiin ja dokumentoitiin jo aikaisemmin tehtyjä kvalifiointikokeita. Dokumentointimenetelmä salli kokeiden tekemistä oikeastaan missä järjestyksessä tahansa, mikä osaltaan nopeutti kvalifiointityötä. Ristikontaminaatiovaaran arviointi oli eräs keskeinen GMP-laitteiden kvalifiointitavoite. Dokumentointimenetelmä oli tässäkin aukoton, mutta validointikokeita tekevien henkilöiden tarkastelu- ja arviointivirheet saattoivat aiheuttaa ongelmia. Tämän takia kvalifiointityötä tekevien henkilöiden opastukseen pitää kiinnittää jatkossa parempaa huomiota. Työn alussa asetettu tavoite eräänlaisesta kvalifiointimenetelmästä saavutettiin, koska laadittua menetelmää voidaan soveltaa kaikenlaisien uusien tai käytössä olevien tuotantolaitteistojen kvalifiointiin.

Prosessin validoinnissa tarkoituksena oli ensin kerätä mahdollisimman paljon erilaisia validointiohjeita, -määräyksiä ja menetelmiä. Tämän jälkeen prosessia kriittisesti tarkastellen oli tarkoitus valita kyseiselle prosessille soveltuvat validointimenetelmät. Työ oli määräysten ja menetelmien suuremman määrän takia huomattavasti laajempi kuin itse kvalifiointityön suunnittelu. Tuloksena oli suuntaa antava, tarvittaessa päivitettävä validointisuunnitelma, joka antaa kuitenkin hyvän pohjan käytännön validointikokeiden suunnittelemiselle, toteuttamiselle ja dokumentoimiselle. Validointityö on prosessin jatkuvaa laadunvarmennusta. Aluksi se voi olla menetelmien kokeilua ja testaamista, epäonnistumisten ja muutosten dokumentointia sekä alkuperäisten suunnitelmien muokkaamista kunnes päädytään lopullisiin validointimenetelmiin ja laadunhallintaan. Kaikkia prosessivaiheita ei välttämättä voida validoida suunnitelmassa esitetyillä menetelmällä ja alkuperäisiin suunnitelmiin täytyykin luultavasti tehdä muutoksia perusteluineen. Tällöin prosessin validoinnin tavoitteet pitää kuitenkin täytyä eli prosessin pitää saada tuottamaan vaatimukset täyttävää tuotetta johdonmukaisesti tuotantoerästä toiseen. Tässä työssä prosessin

validointisuunnitelman kirjaamisessa oli vaikeutena myös kohteen salassapidon edellyttämä koodien käyttö reaktanttien nimeämisessä. Kaikkia prosessivaiheita ei voinut kuvata kovin yksityiskohtaisesti paljastamatta lähtöaineita.

**LÄHTEET**

1. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation and Cleaning Validation, PI 006-1 (2001),  
<http://www.picscheme.org/docs/pdf/validate.pdf> [viitattu 5.12.2003].
2. Chapman, K.G, Amer, G., Boyce, C., Proposed Validation Standard VS-1, Nonaseptic Pharmaceutical Processes, Introduction and Preamble, *Journal of Validation Technology*, **6**(2000) 502-521.,  
<http://www.ivthome.com/pdf/pharmstandards.pdf> [viitattu 27.1.2004].
3. Koops, R.W., Process Validation of Synthetic Chemical Processes for the Production of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), *Journal of Validation Technology*, **8**(2002) 1-14.
4. EU-komission direktiivi 91/356/ETY, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteesta ja yleisohjeista, 1991,  
[http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new\\_v1/dir91-356fi.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new_v1/dir91-356fi.pdf), [viitattu 5.12.2003].
5. GMP-regulations 21 CFR Part 820, Quality System Regulation,  
<http://www.gmp1st.com/mdreg.htm>, [viitattu 5.12.2003].
6. EU Guide to Good Manufacturing Practice, Working Party on Control of Medicines and Inspections, Final Version of Annex 15, Qualification and Validation, 2001,  
<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15.pdf>, [viitattu 5.12.2003].
7. U.S. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research, Guideline on General Principles of Process Validation. (1987),  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm> [viitattu 5.12.2003].
8. GMP-regulations 21 CFR Part 211, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals,  
<http://www.gmp1st.com/drreg.htm>, [viitattu 4.12.2003].

9. Rosendale, D.M., Validation of Pharmaceutical Process Equipment, [http://www.vectorcorporation.com/downloads/val\\_interphex.PDF](http://www.vectorcorporation.com/downloads/val_interphex.PDF), [viitattu 5.12.2003].
10. The Global Harmonization Task Force, Process Validation Guidance 1999, <http://www.ghhf.org/sg3/inventorysg3/sg3-n99-10.pdf>, [viitattu 5.12.2003].
11. Morris, J. M., Development pharmaceuticals and process validation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **16**(1990) 1749-1759.
12. Martin-Moe, S., Ellis, J., Coan, M., Victor, R., Savage, J., Bogren, N., Leng, B., Lee, C., Burnett, M. ja Montgomery, P., Validation of Critical Process Input Parameters in the Production of Protein Pharmaceutical Products: a Strategy for Validating New Processes or Revalidating Existing Processes, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, **54**(2000) 315-9.
13. Nash, R. A., Process validation: a 17-year retrospective of solid-dosage forms, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **22**(1996) 25-34.
14. Armbruster, D., Feldsien, T., Applying HACCP to Pharmaceutical Process Validation, *Pharmaceutical Technology*, **24**(2000) 170-178.
15. Jones, A.W., Process Validation of Existing Processes and Systems Using Statically Significant Retrospective Analysis, Part 1 of 3, *ISPE, Boston Area Chapter Newsletter*, **1**(2001), Vol. 11, 3-5.  
[http://www.ispe.org/boston/newsletters/news\\_0101.pdf](http://www.ispe.org/boston/newsletters/news_0101.pdf), [viitattu 27.10.2003].
16. Jones, A.W., Process Validation of Existing Processes and Systems Using Statically Significant Retrospective Analysis, Part 2 of 3, *ISPE, Boston Area Chapter Newsletter*, **2**(2001), Vol. 11, 3-5.  
[http://www.ispe.org/boston/newsletters/news\\_0401.pdf](http://www.ispe.org/boston/newsletters/news_0401.pdf), [viitattu 27.10.2003].
17. Jones, A.W., Process Validation of Existing Processes and Systems Using Statically Significant Retrospective Analysis, Part 3 of 3, *ISPE, Boston Area Chapter Newsletter*, **3**(2001), Vol. 11, 3-5.  
[http://www.ispe.org/boston/newsletters/news\\_0901.pdf](http://www.ispe.org/boston/newsletters/news_0901.pdf), [viitattu 27.10.2003].

18. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, *Guidance for Industry, Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients*, March 1998, 36.,  
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/active.pdf> [viitattu 5.12.2003].
19. StatSoft, Inc. (1999). *Electronic Statistics Textbook*. Tulsa, OK: Statsoft,  
<http://www.statsoft.com/textbook/stathome.html>, [viitattu 27.1.2004].
20. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B. Statistical Methodological. An Analysis of Transformations*, Vol 26, Henderson R., Wood A.T.A.(Ed.), Blackwell Publishers, Oxford, 1964, s. 211.