

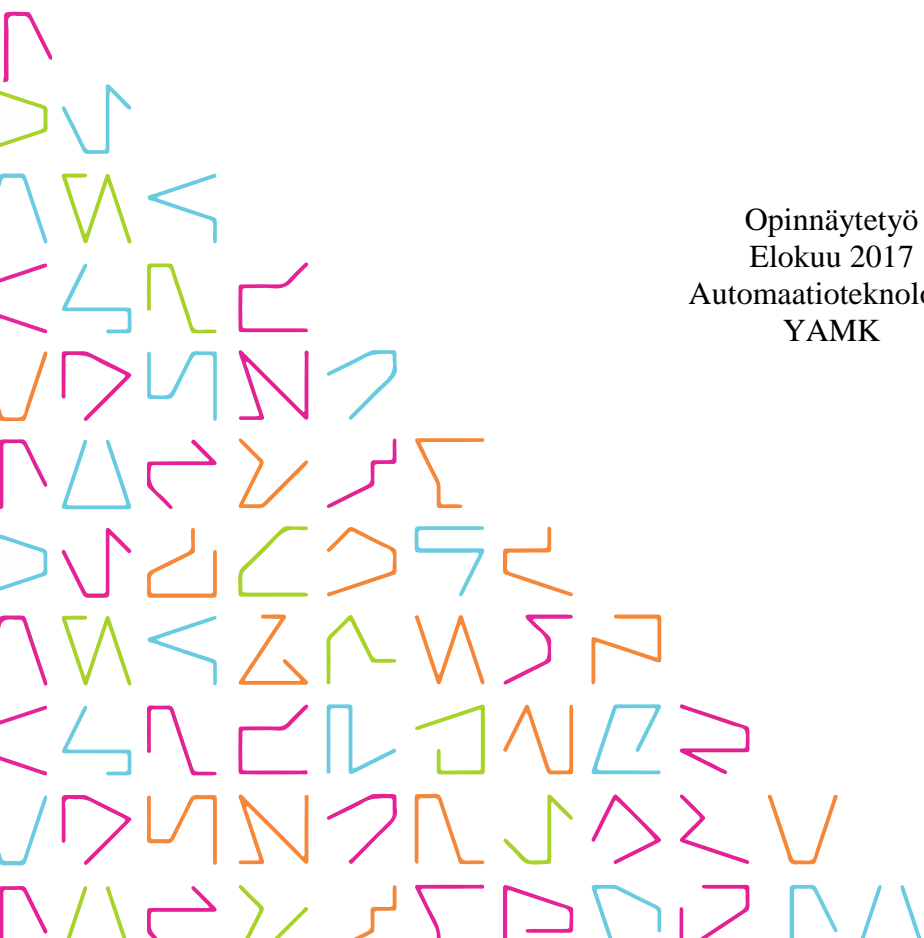


TAMPEREEN  
AMMATTIKORKEAKOULU

# **Puhdastilan automaatio- ja säätöjärjestelmän vaatimukset, suunnittelu ja käyttöönotto**

Kirsi Kontolampi

Opinnäytetyö  
Elokuu 2017  
Automaatioteknologia  
YAMK



## TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu  
Automaatioteknologia

### KONTOLAMPI KIRSI

Puhdastilan automaatio- ja säätöjärjestelmän vaatimukset, suunnittelu ja käyttöönotto

Opinnäytetyö 59 sivua, joista liitteitä 1 sivua  
Elokuu 2017

---

Opinnäytetyön toimeksiantajana oli FIT Biotech Oy, joka on Suomalainen biolääketehteen alalla toimiva yhtiö. Yritys on keskittynyt biologisten lääkkeiden kehitykseen.

Kehitystyön tarkoituksena oli laatia suunnitelma siitä, miten puhdastilan uusimisessa tulee edetä, kun se jossain vaiheessa tulee ajankohtaiseksi. Kun asiaan on perehdytty etukäteen, päästään asiassa tarpeen vaatiessa etenemään nopeammalla aikataululla.

Työn tarkoitus on toimia dokumenttina, joka auttaa henkilökuntaa, kun suunnitellaan, mitä tulee ottaa huomioon koskien uusien puhdastilojen vaatimuksia, suunnittelua ja käyttöönottoa. Työssä halutaan kartuttaa yrityksen sisäistä tietoa aihepiiristä, ja kasvat-  
taa omaa ammattitaitoa.

Työn teoriaosuudessa käsiteltiin puhdastilan teknisiä toimintoja, puhdastilastandardien ja GMP-ohjeistuksen vaatimuksia, puhdastilasuunnittelua ja -rakentamista sekä validoinnin vaiheita. Käytännön osuudessa hahmoteltiin projektin etenemistä, vaiheita ja vastuita V-projektimallia käyttäen.

Työ rajautui kirjalliseen selvitykseen, ja sitä voidaan pitää ensimmäisenä vaiheena tai osaprojektina mahdollisessa isommassa puhdastilan uusimisen projektissa. Varsinaisia käytännön muutostoimenpiteitä ei ollut vielä tarkoitus tehdä.

## **ABSTRACT**

Tampereen Ammattikorkeakoulu  
Tampere University of Applied Sciences  
Department of Automation technology

**KIRSI KONTOLAMPI:**

Clean room automation and control system requirements, design and deployment

Master's thesis 59 pages, appendices 1 pages  
August 2017

---

This thesis was commissioned by FIT Biotech Oy, a Finnish biomedical company, which is company is focused on the development of biological drugs.

The purpose of this development work was to prepare a plan on how to proceed when the renewal of the clean room becomes topical. When this has been done beforehand, it enables a faster progress and a shorter time frame for the renewal project.

The purpose of the work is to serve as a document, which assists the staff on what needs to be considered regarding the requirements, design and deployment of new clean rooms. Also, the purpose is to increase the company's internal knowledge on the subject and to increase my own professional skills.

The theoretical part of the thesis dealt with clean room technical functions, clean room standards and GMP guidelines, clean room design and construction and steps of validation. The practical part outlined the progress, phases and responsibilities of the project using the V-project model.

The work was confined to a written study and it can be considered as the first stage or as a subproject in a possible larger cleanroom renewal project. The actual hands-on changes has not been made yet.

---

Key words: clean room, GMP, validation

## SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	7
2	GMP-OHJEISTO .....	8
3	PUHDASTILA .....	9
	3.1 Puhdastilojen luokittelu, .....	9
	3.2 Puhdastilastandardit ja GMP-säädökset.....	11
4	PUHDASTILAN TEKNIikka .....	13
	4.1 Ilmastointi .....	13
	4.2 Automaatiojärjestelmä .....	15
	4.2.1 Automaatiojärjestelmän järjestelmäarkkitehtuuri .....	16
	4.2.2 Automaatiojärjestelmän osat.....	18
	4.2.3 Automaation dokumentointi.....	20
5	PUHDASTILARAKENTAMINEN.....	21
	5.1 Suunnittelu .....	21
	5.1.1 Olosuhteet suunnittelun lähtökohtana.....	22
	5.1.2 Ilmastoinnin suunnittelu.....	23
	5.1.3 Rakenteiden suunnittelu .....	24
	5.2 SFS-EN ISO 14644 puhdastilastandardin vaatimukset .....	25
	5.2.1 Vaatimukset.....	25
	5.2.2 Projektisuunnittelu .....	25
	5.2.3 Rakennesuunnittelu .....	26
	5.2.4 Rakentaminen ja käynnistys.....	26
	5.2.5 Testaus ja hyväksyntä .....	27
	5.2.6 Dokumentointi .....	28
	5.3 GMP:n vaatimukset .....	30
6	VALIDOINTI.....	34
	6.1 Puhdastilavalidoinnin vaiheet .....	34
	6.1.1 V-malli .....	36
	6.1.2 Käyttäjävaatimusten määrittely, URS.....	37
	6.1.3 Toiminnalliset suunnitteluvaatimukset, FDS.....	37
	6.1.4 Suunnitteluspesifikaatiot, DS.....	37
	6.1.5 Validointisuunnitelma, VMP .....	37
	6.1.6 Suunnittelun kvalifointi, DQ.....	38
	6.1.7 Asennusten kvalifointi, IQ .....	39
	6.1.8 Toiminnan kvalifointi, OQ.....	40
	6.1.9 Suorituskyvyn kvalifointi, PQ.....	42
	6.1.10 Uudelleenvalidointi .....	43

6.2 Automaatiojärjestelmän validointi lääketeollisuudessa.....	44
7 KÄYTÄNTÖ.....	47
8 POHDINTA.....	54
LÄHTEET.....	56
LIITTEET .....	59
Liite 1. Validointi kokonaisuudessaan .....	59

**LYHENTEET**

CPU	Central Processing Unit, prosessori
DQ	Design Qualification, suunnitelmien tarkastus
DS	Design Specification, suunnitteluspecifikaatiot
EMA	European Medicines Agency, Euroopan lääkevirasto
FDA	Food and Drug Administration, USA:n lääkeviranomaisen
FDS	Functional Design Specification, toiminnalliset suunnitteluvaatimukset
GAMP	Good automated manufacturing practice, ohjeistus lääketeollisuuden automaatiototeutuksille
GMP	Good Manufacturing Practice, lääkkeiden hyvät tuotantotavat
HEPA	High Efficiency Particulate Air filter, korkean erotuskyvyn hiukkassuodatin
IQ	Installation qualification, asennusten kvalifointi
ISO	International Organization for Standardization, kansainvälinen standardisoimisjärjestö
OQ	Operational qualification, toiminnan kvalifointi
PQ	Performance Qualification, suorituskyvyn kvalifointi
SFS	Suomen Standardoimisliitto
SOP	Standard operating procedures, vakioidut toimintaohjeet. Yksityiskohtaiset kirjalliset ohjeet, joiden mukaan tietty toiminto voidaan suorittaa yhdenmukaisesti.
ULPA	Ultra Low Penetration Air filter, erittäin korkean suodatusasteen suodatin
URS	User Requirement Specification, käyttäjävaatimusten määrittely
VAK	Valvonta-alakeskus
VMP	Validation Master Plan, validointisuunnitelma

## 1 JOHDANTO

Työ on tehty FIT Biotech Oy:lle, joka on suomalainen biolääketieteen alalla toimiva yhtiö. Toiminta keskittyy lääketutkimuksen kliiniseen vaiheeseen. FIT Biotech Oy:llä on yli 20 vuoden kokemus biologisten lääkkeiden kehitystyöstä. Yhtiön strategiana on kehittää ja kaupallistaa itse kehittämäänsä geeninsiirron teknologia-alustaa. (FIT Biotech Oy.) Yritys noudattaa toiminnassaan GMP:tä eli lääkkeiden hyviä tuotantotapoja.

FIT Biotech Oy:n puhdastilojen uusiminen tulee jossakin kohtaa ajankohtaiseksi. Tämän työn tavoite on tuottaa yhtiölle sellaiset ohjeet, että GMP:n ja tarvittavien standardien vaatimukset tulevat huomioon otetuiksi toteutuksen aikana. Työn kirjallisessa osuudessa on käsitelty lääketeollisuuden puhdastilojen teknisiä rakenteita ja järjestelmiä, niiden suunnittelua, rakentamista ja käyttöönottoa. Tarkemmin on käsitelty ilmastointi- ja automaatiojärjestelmiä. Käytännön osuudessa on hahmoteltu projektin vaiheita V-projektimallin ympärille.

Lääketeollisuutta säätelee kansainvälinen GMP-ohjeisto, lääkeviranomaisten GMP-Guidelines. Tämä ohjeisto on osa EU-lainsäädäntöä. Pohdittaessa puhdastilan vaatimuksia, suunnittelua ja käyttöönottoa on nämä ohjeistukset ja lainsäädäntö otettava tarkasti huomioon. (Validoi Oy.)

GMP-ohjeistuksen lisäksi puhdastilojen suunnittelua, rakentamista, käynnistystä, validointia ja ylläpitoa ohjaavat ISO 14644 puhdastilastandardit. Standardin osassa 4 ”Suunnittelu, rakentaminen ja käynnistys” määritellään puhdastilojen suunnittelua ja rakentamista koskevat vaatimukset. Se sisältää puhdastilan rakentamista koskevia ohjeita ja siinä esitetään suunnitteluun ja rakentamiseen liittyviä peruselementtejä, joiden avulla varmistetaan jatkuva turvallinen toiminta. Siinä on myös hyödyllinen tarkistuslista suorituskykyyn vaikuttavista parametreista. (Suomen Standardisoimisliitto SFS ry.)

FIT Biotech Oy:llä on kattavat toimintaohjeet (SOP) liittyen kaikkiin GMP-toimintoihin.

## 2 GMP-OHJEISTO

Lääkkeiden valmistuksessa noudatetaan GMP-ohjeistoa, eli lääkkeiden hyviä tuotantotapoja, joka on osa EU-lainsäädäntöä. Lääkkeiden valmistusta valvotaan tarkasti viranomaisten toimesta. Suomessa lääkevalmistusta valvoo FIMEA, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus. Valvonta tapahtuu säännöllisten tarkastusten avulla. (Lääketeollisuus ry.)

GMP:ssä laatu rakennetaan tuotteeseen. GMP antaa vaatimukset, jotka tuotteen ja toiminnan tulee täyttää, mutta ratkaisuja ja toimintamalleja voi olla useita. GMP:ssä tärkeässä roolissa ovat esimerkiksi koulutettu henkilökunta, koulutussuunnitelmat ja jatkuva kouluttaminen sekä tarkasti määritellyt vastuualueet, tehtävänkuvaukset ja toimintaohjeet (SOP) kaikelle toiminnalle. Lisäksi tarkka dokumentointi, dokumenttien tarkastaminen ja hyväksyminen sekä dokumentaation arkistointi ja säännölliset riskien arvioinnit, auditoinnit ja validoinnit ovat tärkeä osa GMP:tä.

Keskeisimpiä lääkeviranomaisia ovat EMA (European Medicines Agency, Euroopan lääkevirasto) ja USA:n FDA (Food and Drug Administration). Viranomaisilla on omat ohjeensa liittyen esimerkiksi laatutoimintoihin, validointiin ja riskienhallintaan. Tuotteen myyntialue määrittää sen, minkä lääkeviranomaisen ohjetta (GMP-guideline) noudatetaan. (Validoi oy.)

Euroopan neuvosto on julkaissut farmakopean, joka sisältää sitovat laatuvaatimukset lääkeaineille, apuaineille sekä lääkevalmisteille. FIMEA toimii kansallisena farmakopeaviranomaisena Suomessa. (Fimea.)

Viranomaistarkastuksen tarkoituksena on selvittää vastaako toiminta viranomaisvaatimuksia. Tarkastuksessa käydään läpi esimerkiksi dokumentteja, tiloja ja laitteita, henkilöstön osaamista sekä muita seikkoja, jotka viranomainen katsoo tarpeelliseksi. Yrityksen sisäiset auditoinnit vähentävät tarkastuksissa todettuja puutteita. (Fimea.)



### 3 PUHDASTILA

Virallinen puhdastilojen määritelmä kuuluu standardin ISO-146441-1 mukaan: ”huone, jossa ilman hiukkaspitoisuutta valvotaan, ja joka on rakennettu siten, ja jota käytetään sellaisella tavalla, että hiukkasten pääsy, kerääntyminen ja säilyminen huoneen sisällä on minimoitu. Lisäksi muita asiaankuuluvia suureita kuten lämpötilaa, kosteutta ja painetta valvotaan tarpeen mukaan”. Puhdastilalla tarkoitetaan siis kontrolloitua tilaa, jossa valittuja olosuhteita ylläpidetään työskentelyn tai tuotteen puhtauden varmistamiseksi. (ISO-146441-1.)

#### 3.1 Puhdastilojen luokittelu,

Puhdastilat luokitellaan eri puhdastilaluokkiin ilmassa olevien sallittujen hiukkasten määrän mukaan (SFS-EN ISO 14644-1). Puhdastilojen luokittelu perustuu joko EU GMP:n ohjeistukseen, tai kansainväliseen standardiin ISO 14644. (Pharmaceutical Microbiology s. 201.)

Alla olevissa taulukoissa (taulukko 1 ja taulukko 2) on standardin ISO 14644 ja EU:n GMP-ohjeistuksen mukaiset luokittelut:

TAULUKKO 1. Standardin SFS-EN ISO 14644-1 mukainen luokittelu (SFS-EN ISO 14644-1)

ISO-luokan numero (N)	Suurimmat hiukkaspitoisuudet (hiukkasia/m <sup>3</sup> ) hiukkasille, jotka ovat yhtä suuria tai suurempia kuin alla esitetyt koot <sup>a</sup>					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 <sup>b</sup>	d	d	d	d	e
2	100	24 <sup>b</sup>	10 <sup>b</sup>	d	d	e
3	1 000	237	102	35 <sup>b</sup>	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 <sup>b</sup>	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9 <sup>g</sup>	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

## TAULUKKO 2. GMP:n mukainen luokittelu (Eudralex)

Grade	Maximum permitted number of particles per m <sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

Alla olevassa taulukossa (taulukko 3) on vertailtu GMP:n ja standardin ISO 14644-1 mukaisia tiloja (lepotilassa).

## TAULUKKO 3. GMP:n ja standardin ISO 14644-1 luokittelun vertailua (Pharmaceutical Microbiology s. 201)

EU GMP	ISO 14644-1
A	5
B	5
C	7
D	8

Alla olevassa taulukossa (taulukko 4) on GMP:n mukaisia toimintoja eri puhtausluokan huoneissa.

## TAULUKKO 4. Erilaisia toimintoja eri puhtausluokan huoneissa (Pharmaceutical Microbiology s. 201)

Grade	Room use
A	Aseptic preparation and filling (critical zones under unidirectional flow)
B	A room containing a Grade A zone (the background environment for filling) and the area demarcated as the "Aseptic Filling Suite" (including final stage changing rooms)
C	Preparation of solutions to be filtered and production processing; component handling
D	Handling of components after washing; plasma stripping
U <sup>a</sup>	Freezers, computer conduits, store rooms, electrical cupboards, other rooms not in use, etc.

Puhdastilalla on kolme ”olotilaa”:

- *As built* (rakennusvalmis). Puhdastilan asennukset ovat valmiina ja hyödykkeet kytkettyinä ja toiminnassa. Tilassa ei kuitenkaan ole tuotantolaitteita, materiaalia tai läsnä olevaa henkilöstöä.
- *At rest* (lepotila). Puhdastilan asennukset ovat valmiina. Laitteet on asennettu ja ne toimivat vaatimusten mukaisesti. Tilassa ei kuitenkaan ole läsnä olevaa henkilöstöä.
- *In Operation* (toiminnassa). Puhdastila toimii normaalisti ja ennalta määritelty määrä operaattoreita työskentelee tilassa ennalta määritellyllä tavalla.  
(Tuomi Heidi.)

### 3.2 Puhdastilastandardit ja GMP-säädökset

Maailmanlaajuisesti puhdastilastandardeja on olemassa paljon, ja monilla mailla on omansa. Saatavilla on myös yksi maailmanlaajuinen standardi ISO 14644.

Standardiin ”SFS-EN ISO 14644 Puhdastilat ja puhtaat alueet” kuuluvat seuraavat osat:

Osa 1: Hiukkaspitoisuuden perusteella tehtävä puhtausluokitus

Osa 2: Puhdastilan ilmanpuhtauden seuranta hiukkaspitoisuuden perusteella

Osa 3: Metrologia ja testimenetelmät

Osa 4: Suunnittelu, rakentaminen ja käyttöönotto

Osa 5: Käyttö

Osa 6: Sanasto

Osa 7: Suljetut/eristetyt puhdastilavyöhykkeet (puhdasilmakuvut, hansikaskaapit, isolaattorit, olosuhdekammiot)

Osa 8: Ilmassa olevien kemiallisten epäpuhtauksien pitoisuuden luokitus

Osa 9: Pintahiukkaspuhtauden luokitus

Osa 10: Pintapuhtauden luokitus kemiallisen koostumuksen mukaan.

GMP-säädökset (EudraLex-Volume 4-Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines) sisältävät kolme osaa, ja lisäksi 19 liitettä. Osa I sisältää perusvaatimukset lääkevalmistukselle, alla on lueteltu sen yhdeksän lukua.

1. Lääkealan laatujärjestelmä
2. Henkilöstö
3. Tilat ja laitteet
4. Dokumentointi
5. Tuotanto
6. Laadunvalvonta
7. Ulkoistettu toiminta
8. Valitukset ja tuotevirheet
9. Sisäinen tarkastus

## 4 PUHDASTILAN TEKNIikka

Puhdastilan tekniikka perustuu talotekniikkaan ja säätötekniikkaan, joka on oleellinen osa automaatiota. Taloteknillisistä ratkaisuksista tärkein on ilmastointi.

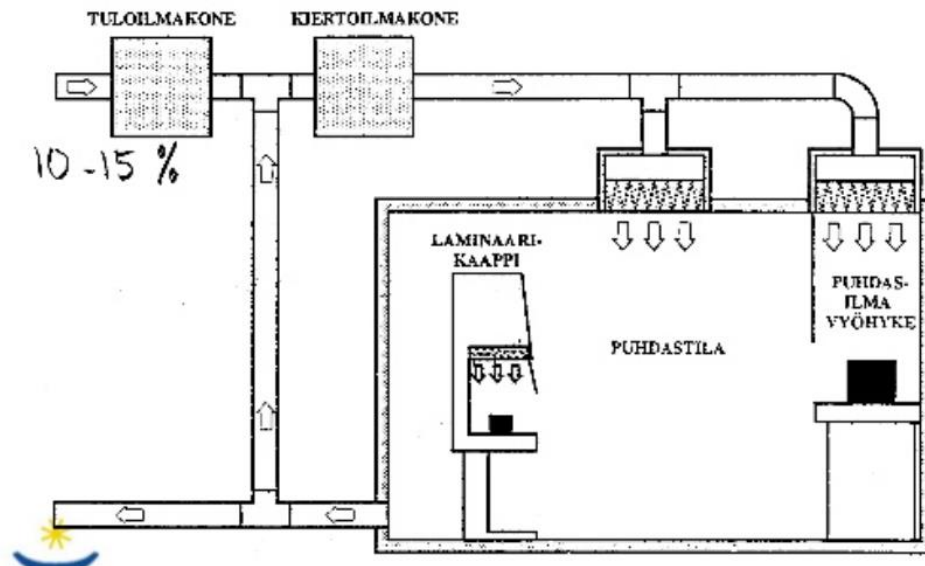
### 4.1 Ilmastointi

Puhdastiloissa on ylipaine, joka saadaan aikaan tuomalla tilaan enemmän ilmaa, kuin sieltä poistuu. Puhtaimmissa tiloissa on suurimmat ylipaineet, näin ilma virtaa aina puhtaammasta tilasta alemman luokan tilaan päin. GMP-ohjeistuksen mukaan huoneiden väliset paine-erot tulisi olla 10 – 15 Pa. (EudraLex.)

Tuloilma puhdistetaan suodattamalla useassa vaiheessa, karkeasuodatus, hienosuodatus ja viimeisenä ennen sisään puhallusta HEPA (High Efficiency Particulate Air filter) tai ULPA (Ultra Low Penetration Air filter). (Tuomi Heidi.) Tuloilman riittävä suodatus, oikeiden suodattimien valinta, suodattimien testaukset ja ilmavirran nopeuden mittaukset auttavat pitämään ilman mukana tulevat hiukkaset kurissa. (SSTL Puhtausala ry.)

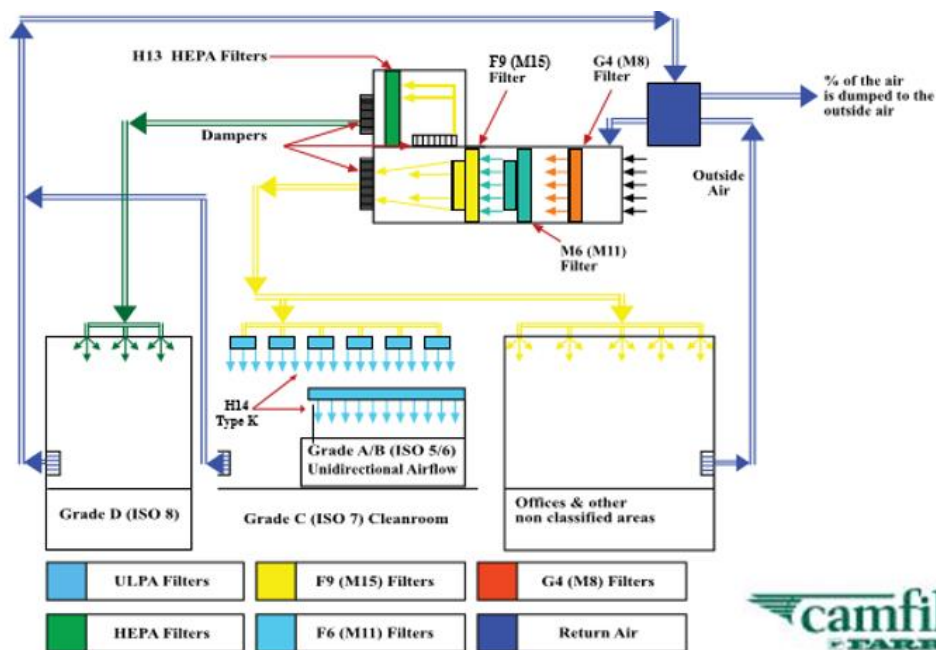
Hiukkaset siis poistetaan puhdastilasta ensisijaisesti ilmastoinnin avulla. Suodatettu ilma kiertää ylhäältä alaspäin ilmastointiaukkojen kautta, jotka sijaitsevat joko lattiassa tai seinässä. Ilmavirran mukana pienet ja kevyet hiukkaset huuhtoutuvat pois puhdastilasta ja jäävät suodattimiin. Vaakapinnoissa olevat reiät mahdollistavat tehokkaan ilman kierron. Isot ja painavat hiukkaset laskeutuvat vaakapinnoille ja hiukkaset voivat myös tarttua sähköisesti varautuneisiin pintoihin. Päivittäisellä siivouksella saadaan poistettua pinnoille jääneet hiukkaset. (SSTL Puhtausala ry.)

Tyypillisesti 80 – 95 % puhdastilaan tulevasta ilmasta on kierrätettyä. Kierrätetty ilma on puhtaampaa kuin ulkoilma, tämä myös pidentää suodatinten ikää ja vähentää lämmityksen tarvetta. Katso alla oleva kuva 1. (Tuomi Heidi.)



KUVA 1. Esimerkkikuva puhdastilan ilmastoinnista (Tuomi Heidi)

Alla on Camfil Oy:n internet-sivuilta lainattu kuva (kuva 2), jossa on esiteltynä tyypillinen puhdastilan suodatinratkaisu. Camfil -yhtymä on maailman johtava ilmansuodattimien ja puhdastilaratkaisujen kehittäjä ja myyjä, jolla on tytäryhtiö myös Suomessa. (Camfil Oy.)



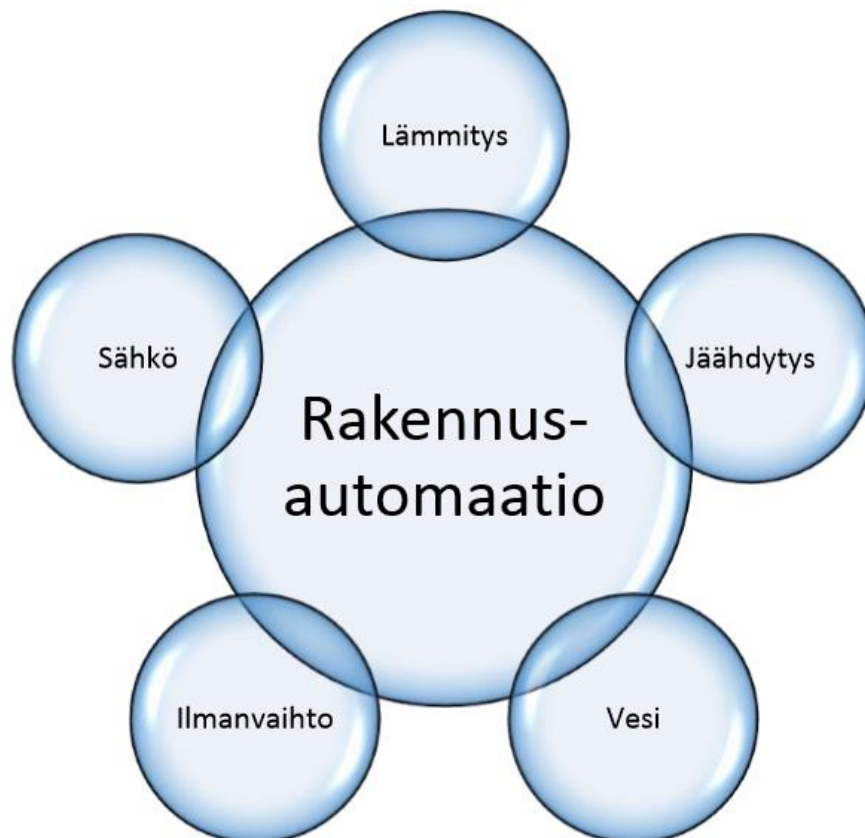
KUVA 2. Esimerkkikuva tyypillisestä puhdastilan suodatinratkaisusta (Camfil Oy)

## 4.2 Automaatiojärjestelmä

Rakennusautomaatio on tärkeässä roolissa kiinteistön energiankäytön ja olosuhteiden hallinnassa. Rakennusautomaatiojärjestelmän avulla ylläpidetään rakennuksen sisäilmaolosuhteita sekä hallitaan ja valvotaan erilaisten taloteknisten järjestelmien toimintaa. Oikeanlainen ja oikein säädetty automaatiojärjestelmä pienentää energiakustannuksia. (Prosessiautomaatio Oy.)

Rakennusautomaatiojärjestelmällä voidaan hallita mm. seuraavia järjestelmiä: kaukolämpökeskukset, ilmanvaihtokoneet, jäähdytysjärjestelmät, huoneiden lämmitys, jäähdytys ja ilmanvaihto, valaistus, ovien lukitus, hälytykset ja energia- ja kulutusmittaukset. (Prosessiautomaatio Oy.)

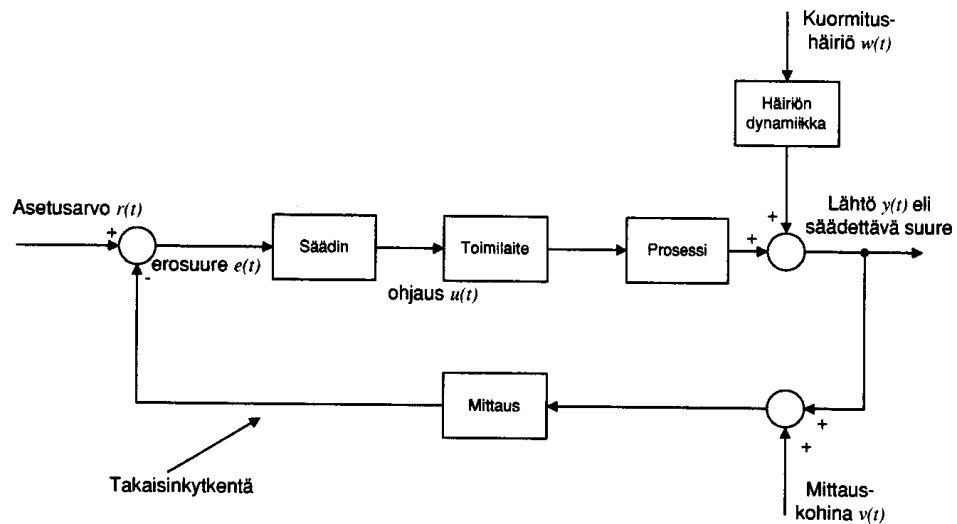
Puhdastilojen teknisiä järjestelmiä valvoo rakennusautomaatio (katso kuva 3). (Seppälä Janne.)



KUVA 3. Rakennusautomaatioon liittyvät muut järjestelmät (Seppälä Janne)

Säätötekniikka on oleellinen osa automaatiota. Se on mittausten kautta tapahtuvaa ohjausta, jolla laitteen, prosessin tai olosuhteiden tilaa pyritään pitämään ohjearvon mukaisena. Säättötoimet perustuvat säätöpiirimenetelmään. Sädölle annetaan asetusarvo, joka mittauspisteessä halutaan olevan. Tämän jälkeen mitataan, vastaako mittauspisteen mittaustulos asetusarvoa. Jos mittaustulos poikkeaa asetusarvosta, tehdään korjaava säätö säätimelle annettujen parametrien avulla. (Talotekniikan automaatio.)

Alla on kuva (kuva 4) säätöpiiristä, joka siis koostuu säädettävästä prosessista, toimilaitteesta, mittausturista ja -lähettimestä sekä säätimestä.

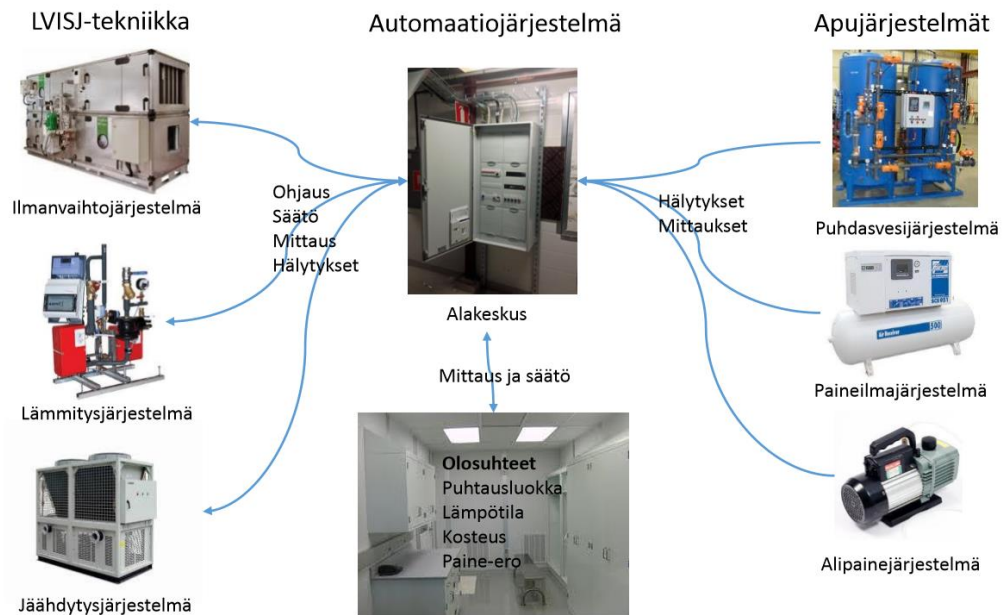


KUVA 4. Säätöpiirin peruskomponentit (Oulun Seudun ammattikorkeakoulu)

#### 4.2.1 Automaatiojärjestelmän järjestelmäarkkitehtuuri

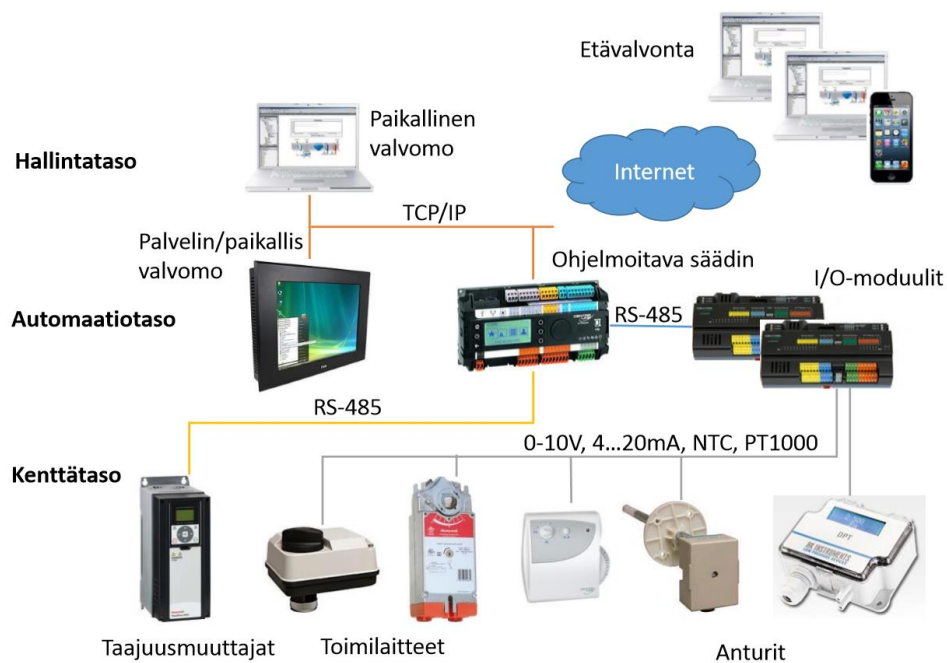
Alla oleva kuva (kuva 5) havainnollistaa puhdistilojen automaatiojärjestelmiin mahdollisesti liittyviä muita järjestelmiä.





KUVA 5. Puhdastilan automaatiojärjestelmään liittyvät muut järjestelmät (Seppälä Janne)

Automaatiojärjestelmän järjestelmäarkkitehtuuri jakautuu hallinta-, automaatio- ja kenttätasoon. Katso alla oleva kuva (kuva 6.).



KUVA 6. Automaatiojärjestelmän järjestelmäarkkitehtuuri (Seppälä Janne)

#### 4.2.2 Automaatiojärjestelmän osat

Automaatiojärjestelmä koostuu seuraavista osista:

- Valvomo
- Alakeskus
- Kenttälaitteet
- Väylätekniikat

(Seppälä Janne.)

##### **Valvomo**

Valvomo toimii linkkinä käyttäjän ja järjestelmän välillä. Se voi olla teollisuusmallinen paneeli-PC alakeskukseen asennettuna, toimisto-tietokone tai sekä että. Alakeskus muokkaa puhdastilan eri puolilta kerätyn mittaus-, hälytys- ja ohjausdatan ja lähettää sen valvomoon. Valvomossa tapahtuu tiedon tallennus, muun muassa trendit, käyttöhistoria ja hälytykset. Myös varmuuskopiointi tapahtuu valvomossa. (Seppälä Janne.)

Valvomo tarvitsee käyttöliittymän, jonka ominaisuuksista tulisi löytyä ainakin seuraavat toiminnot: dynaamiset prosessikaaviot, hälytysten käsittely, trendiseuranta, tapahtumaloki sisältäen järjestelmä- ja käyttäjätapaukset) ja käyttöoikeuksien määrittely käyttäjäkohtaisesti. (Seppälä Janne.)

##### **Alakeskus**

Alakeskus (VAK) sisältää muun muassa seuraavia osia: CPU (Central Processing Unit), I/O-moduulit, tiedonsiirtolaitteet (esim. erilaiset reitittimet) ja operointipaneelin. (Seppälä Janne.)

##### **Kenttälaitteet**

Kenttälaitteita ovat erilaiset anturit, lähettimet, mittarit, venttiilit ja niiden toimilaitteet sekä peltimoottorit. Seuraavassa on päällisin puolin käyty lävitse eri kenttälaitteita sekä niiden ominaisuuksia.

Puhdastilan kenttälaitteista tärkeimpiä ovat erilaiset lämpötila-anturit, paine- ja paine-erolähettimet sekä kosteusanturit. Tyypillisiä lämpötila-antureita ovat huone-, kanava-, putki-, pinta-, keskiarvo- ja ulkoanturit. Paine- ja paine-ero-lähettimet esimerkiksi ilmalle, suodattimille, kanaviin, LTO-kennoille, huonepaineille ja vesiverkostolle. Lisäksi käytössä voi olla kosteusanturit kanaviin ja huoneisiin. (Seppälä Janne.)

*Antureita* on saatavilla erilaisilla tarkkuuksilla, ja usein puhdastilat vaativat tarkemmat laitteet, kuin talotekniikan rakentamisen yleiset laatuvaatimukset. Nämä tulee aina käydä läpi tapauskohtaisesti omien odotusten ja vaatimusten mukaisesti. Tarkemmat vaatimukset nostavat laitteiden hintaa jonkin verran. Valittavia antureita ei pitäisi mitoitaa liian tiukasti, vaan asteikon kumpaankin päähän tulisi jättää vähän ”varaa”. (Seppälä Janne.)

Anturit ovat merkittävässä asemassa järjestelmässä. Ne ovat tiedonkerääjiä, niiden tehtävänä on mitata ja kertoa tietokoneelle sähköisessä muodossa esimerkiksi tilan lämpötila. Puhdastilasta löytyy esimerkiksi kanava- ja huonelämpötila-antureita, kanava- ja huonepaineantureita. (Talotekniikan automaatio.)

Järjestelmä sisältää erilaisia *venttiilejä* ja näitä ohjaavia toimilaitteita. Yleisimpiä puhdas-tilojen venttiilityyppejä ovat istukkaventtiilit, palloventtiilit, läppäventtiilit ja magneetti-venttiilit. Tyypillinen toimilaite on termo-, sähkö- tai pneumatiikkamoottori. (Seppälä Janne.)

*Peltimoottoreiden* tehtävänä ilmanvaihtolaitteissa on toimia säätö- ja sulkupeltien ajomoottoreina. (Talotekniikan automaatio.)

*Taajuusmuuttajien* tehtävänä on mm. puhaltimien ja pumppujen oikosulkumoottoreiden nopeuden säätö. Käyttämällä taajuusmuuttajia voidaan lisäksi säästää energiakuluissa, vähentää ryhmäkeskuslaitteita ja parantaa prosessin hallittavuutta. Asennuksissa on otettava huomioon tiettyjä asioita esimerkiksi sähkömagneettiset (EMC) häiriöt. (Seppälä Janne.)

*Ilmamääräsäätimet* säätävät kanavassa virtaavan ilmamäärän halutuksi, eli niitä käytetään kontrolloimaan ilmavirtaa paikoissa, joissa on tärkeää pitää tasainen ilmavirta (HK

instruments). Ilmamäärän säätöön voidaan käyttää esimerkiksi säätöpeltiä, Pitot-tyyppistä mittaputkea tai kompaktisäädintä, joka sisältää toimilaitteen, paine-eroanturin ja ilmamääräsäätimen. (Fläkt Woods Oy.) (Seppälä Janne.)

*Huonesäätimiä* käytetään esimerkiksi ilmamäärän, huonepaineen ja lämpötilan säätämiseen ja mittaamiseen. (Seppälä Janne.)

## **Väyläteknologiat**

Alla on listattuna esimerkkejä yleisimmin käytetyistä väyläteknologioista:

- BACNet IP: Ethernet-väylä. Toimii runkoväylänä valvomon ja säädinten välillä
- BACNet MS/TP: RS-485-väylä. Kenttälaitteväylänä esim. taajuusmuuttajat ja huonesäätimet
- LON: Kenttälaitteväylä. Muun muassa taajuusmuuttajat ja huonesäätimet. (väistyvä teknologia)
- Modbus: RS-485- tai Ethernet-väylä.
- Muut: Esimerkiksi M-bus – mittariväylä ja ei avoimet väylät

(Seppälä Janne.)

### **4.2.3 Automaation dokumentointi**

Automaatiojärjestelmän dokumentoinnista tulisi löytyä ainakin seuraavat asiat: järjestelmäkaavio sisältäen automaation järjestelmäkomponentit ja väylät, säätökaaviot sisältäen prosessien toimintojen kuvauksen, kytkentä-/kaapelointikaaviot asennus- ja huoltokäyttöön, laiteluettelot, testauspöytäkirjat (IQ/OQ) ja jäljitettävät kalibrointitodistukset. (Seppälä Janne.)

## 5 PUHDASTILARAKENTAMINEN

### 5.1 Suunnittelu

Puhdastilojen suunnittelun tavoitteena on saada tilaan hallittu, valvottu ja vaatimusten mukainen ilmanpuhtaus ja -paineistus. Oikeiden olosuhteiden aikaansaamiseksi on erityistä huomiota kiinnitettävä seuraaviin asioihin: ilmanvaihto, puhdastilarakenteet ja rakennusautomaatio. (Miettinen Tommi.)

Lääketeollisuuden puhdastiloja suunniteltaessa ja rakennettaessa tulee erityisesti ottaa huomioon GMP-säädösten kappale 3, joka koskee tiloja ja laitteita sekä liite 1 ”Manufacture of Sterile Medicinal Products”.

Standardin ISO 14644 osassa 4 on määritelty puhdastilojen suunnittelua ja rakentamista koskevat vaatimukset. Standardi on tarkoitettu puhdastilojen ostajille, toimittajille ja suunnittelijoille. Standardissa annetaan puhdastilan rakentamista koskevia ohjeita sisältäen myös mm. käyttöönoton ja pätevoittämisen vaatimukset. Siinä on pohdittu erilaisia puhdastilojen käyttöön ja huoltoon liittyviä näkökulmia ja kirjattu tärkeitä suunnitteluun ja rakentamiseen liittyviä ohjeita, joiden avulla varmistetaan jatkuva turvallinen toiminta. (SFS-EN ISO 14644-4.)

Ei ole olemassa yhtä ehdotonta standardia tai ohjeistusta, jota voitaisiin suoraan soveltaa suunniteltaessa ja toteutettaessa lääketeollisuuden puhdastiloja. Suunnittelijalla ja käyttäjällä on käytettävissään joukko asiakirjoja, jotka määrittelevät puhdastilojen vaatimuksia. Sen vuoksi on tärkeää, että suunnittelija ja käyttäjä tekevät selkeän teknisen- ja suorituskyvyn määrittelyn, jossa kuvataan suunnittelu, validointi sekä tilojen ja prosessin toiminnot siten, että tuotteen ja viranomaisten vaatimukset täyttyvät. Viranomaisten olisi tultava kuvioihin jo hyvissä ajoin, kun aletaan ottaa askelia kohti tilojen lopullista hyväksymistä. Saatavilla olevat puhdastilastandardit ja -ohjeistukset antavat tehokkaat puitteet suunnittelulle ja rakentamiselle, mutta niitä ei kannata pitää absoluuttisina. (Cleanroom Design s. 82, 83.)

Lainsäädännölliset vaatimukset puhdastiloille on siis eritelty GMP:ssä. Puhdastilojen määrittelyyn ja arviointiin taas voidaan käyttää ISO puhdastilastandardeja, kuten standardia ISO 14644. (Pharmaceutical Microbiology s. 199.). GMP-ohjeistuksissa viitataan usein ISO standardeihin esimerkiksi validoinnin testien yhteydessä. Suunnittelussa tulee siis perehtyä sekä Standardin, että GMP:n vaatimuksiin.

Lääketeollisuuden puhdastiloja suunniteltaessa on tarpeen analysoida tarkasti kaikki tilaa koskevat vaatimukset. Vaiheittainen lähestymistapa voidaan yksinkertaistaa ja tiivistää seuraavalla tavalla:

- Analysoidaan tuotantovaiheet
- Tehdään prosessin vuokaaviot
- Määritellään huoneisiin liittyvät toiminnot
- Määritellään ympäristöön liittyvät laatuvaatimukset
- Määritellään tuotannon, prosessin ja tilan vaatimukset
- Tehdään kaaviot huoneista ja niiden yhteyksistä
- Määritellään tilan tarve
- Luodaan pohjapiirrokset ja suunnitelmat
- Valmistellaan suunnittelu ja spesifikaatiot
- Toteutetaan yksityiskohtainen suunnittelu ja rakentaminen  
(Cleanroom Design s.83.)

Riippuen tilojen koosta ja monimutkaisuudesta, näiden vaiheiden toteutus vaatii eri määrän yksityiskohtia. On tärkeää, että osapuolien vastuut määritellään selkeästi, ja varmistetaan, että kokemus ja osaaminen ovat suhteessa annettuun vastuuseen.

(Cleanroom Design s.83.)

Seuraavissa kappaleissa on käyty pääpiirteissään läpi prosessi, joka edeltää puhdastilojen rakentamista ja käyttöönottoa.

### 5.1.1 Olosuhteet suunnittelun lähtökohtana

Puhdastilasuunnittelussa yksi tärkeimmistä vaatimuksista on tarvittava puhdastilaluokka ja sitä voidaankin pitää suunnittelun lähtökohtana. Suunnittelussa tulee ottaa huomioon

vaadittavat olosuhteet, esimerkiksi ilman lämpötila ja kosteus, tilan ilmanvaihtokerroin, ilmansuodatus, valaistus ja äänitaso. (CRT Clean Room Tech.)

Olosuhteita kontrolloidaan asetettujen vaatimusten mukaisesti. Ilma vaihtuu 10-600 kertaa tunnissa riippuen puhtausluokasta. Puhdastila on ympäristöönsä nähden ylipaineinen, puhtaimmassa tilassa on korkein paine ja ilma virtaa puhtaasta likaisempaan päin. Puhdastilaan tuleva ilma suodatetaan HEPA- ja/tai ULPA-suodattimien läpi, joiden määrällinen tarve määritellään puhdastilaluokan ja ilmanvaihtokertoimen mukaan. (CRT Clean Room Tech.)

### 5.1.2 Ilmastoinnin suunnittelu

Oikein toteutettu ilmastointi on puhdastilan sydän. Ilmastoinnin tehtävänä on ylläpitää oikeat painesuhteet sekä puhdastilan ja ulkopuolisen tilan välillä, että puhdastilan eri tilojen välillä. Olosuhteiden on täytettävä laaditut tavoitteet työntekijöiden ja tuotannon osalta. (AX-suunnittelu.)

Puhdastilassa käsiteltävän ilman määrä on suuri, ja siksi energiatehokkuus ja ilmanvaihdon mitoittaminen oikein ovat tärkeässä asemassa, kun suunnitellaan puhdastiloja. (Granolund.)

Ilmastoinnin osatekijöitä ovat ilmamäärä, ilman kierrätys, ilmanjako, virtaukset, painesuhteet ja suodatus. (Tuomi Heidi.)

Puhdastilalle asetettu tavoitetaso määrittää ilmastoinnin mitoitus. Seuraavat asiat tulee erityisesti ottaa huomioon:

- Varmistettava, että tuote ja tuotanto eivät haitallisessa määrin saastu ihmisperäisistä epäpuhtauksista eikä puhdastilojen sisäpuolisista tai ulkopuolisista epäpuhtauslähteistä.
- Puhdastilasuunnittelun perusta on oikein valittu puhdastilan vaatimustaso.

- Millainen ilmanvaihto? Selvitääkö ilmanvaihdolla, joka on esim. kymmenen kertaa tunnissa vai satoja kertoja tunnissa. Käyttö- ja investointikustannukset kasvavat sitä mukaa, mitä tehokkaampi ilmanvaihto on. Energiatehokkain puhdistila saadaan siis mitoittamalla ilmanvaihto oikein.
- Suunnittelun päämääränä pidetään oikein valittua kokonaisratkaisua, joka vastaa asiakkaan tarpeita sekä laadullisesti, että taloudellisesti.  
(AX-suunnittelu.)

Alla olevassa Camfil Oy:n taulukossa (taulukko 3) on lueteltu asioita, jotka tulisi ottaa huomioon puhtausluokkakohteisesti. (Camfil Oy.)

TAULUKKO 5. Puhdistilasuunnittelussa huomioon otettavia asioita (Camfil Oy)

GMP	na.	na.	A & B	na.	C	D
ISO Class 14644-1	3	4	5	6	7	8
Partikkelit/ m3	35.3	353	3 530	35 300	353 000	3 530 000
Ilman vaihtuvuus/h	600	500	500	40 – 120	20 – 40	10 - 20
Huoneen paine	+15 Pa	+15 Pa	+15 Pa	+10 - 15 Pa	+10 - 15 Pa	+5 - 10 Pa
Puhtaan ilman ottoaukot peittävät % katosta	100 %	100 %	90 %	20 - 50 %	10 - 20 %	5 - 10 %
Puhtaan ilman ottoaukkojen sijainti	katto	katto	katto	katto	katto	katto / korkealla seinässä
Suodatinten sijainti	katto	katto	katto	katto	katto	katto / ilmanvaihtokone
Palautuksen sijainnit	floor	floor	lattia / matala taso	lattia / matala taso	matala, seinä	matala, seinä
Puhtaan ilman nopeus ottoaukoissa (m/s)	0.45	0.45	0.45	0.15 - 0.45	0.15 - 0.45	0.15 - 0.45
Palautusilman nopeus (m/s)	na.	na.	na.	0.5 – 1	1 - 2.5	2.5
Ilmasulut (vaaditaan)	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	ei
Pinta-ala/hlö (m2)	40	40	30	20	10	5
Laitteita huoneessa	minimi	minimi	minimi	minimi	30 % lattiasta	50 % lattiasta
Huonekorkeus	na.	na.	na.	minimi 3	minimi 2.75	minimi 2.25

### 5.1.3 Rakenteiden suunnittelu

Puhdistilassa käytetyt materiaalit ja rakenteet ovat jo itsessään hiukkaslähteitä. Puhdistiloihin parhaiten soveltuvat erilaiset tiiviit materiaalit, kuten esimerkiksi muovi, ruostumaton teräs, lasi ja maalattu alumiini tai teräs. Ilman hiukkaspitoisuuden vaikuttavat



myös monet muut tekijät, kuten koneiden ja prosessilaitteiden sijoittaminen, huoltotoimenpiteet ja puhdistaminen, tiloissa tehtävät prosessit ja prosessityöntekijöiden määrä. (SSTL Puhtausala ry.)

Tavoitteena on pitää puhdastila ylipaineisena ympäröiviin tiloihin nähden. Siksi edellytys hyvin toimivalle tilalle on, että puhdastilan vaippa on tiivis ja sen ilmavuodot saadaan minimoitua. Tästä syystä ja kun huomioidaan myös pintojen hyvä puhdistettavuus, puhdastilat rakennetaan erityisistä puhdastilaelementeistä. (AX-suunnittelu.)

Tyypillisesti puhdastila on rakennus rakennuksen sisällä, jolloin voidaan parhaiten hallita puhdastilan painesuhteita ja välttää seinärakenteiden kondenssi- ja kosteusongelmia. Tämä helpottaa myös huolto- ja korjaustoimenpiteitä. (AX-suunnittelu.)

## **5.2 SFS-EN ISO 14644 puhdastilastandardin vaatimukset**

### **5.2.1 Vaatimukset**

Puhdastilan ostajan ja toimittajan on määritettävä tiettyjä parametreja yhteistyössä. Nämä vaatimukset on lueteltu standardin osassa 4. Määrittämisen apuna voidaan käyttää standardin osan 4 liitteiden A-H esimerkkejä. Täydellinen luettelo löytyy standardista, mutta esimerkiksi seuraavat asiat on esitettävä: projektiin osallistuvien tahojen kuten suunnittelijoiden, konsulttien, huoltoyhtiöiden ja viranomaisten tehtävät, puhdastilan käyttötarkoitus, vaaditun puhtaustason saavuttamiseksi käytetyt puhtaudenhallintajärjestelyt, puhdastilan asennus- ja pohjapiirustukset, prosessilaiteluettelo ja tehtävienjako. (SFS-EN ISO 14644-4.)

### **5.2.2 Projektisuunnittelu**

Standardin mukaan projektia varten on laadittava projektisuunnitelma, joka laaditaan yhteistyössä käyttäjän ja muiden projektiin liittyvien tahojen kanssa. Suunnitelman tulee sisältää seuraavat asiat: rakennesuunnitelmat ja -piirustukset laskelmineen, kustannusarvio, arvioitu aikataulu, tiivistelmä projektiin vaikuttavista ennustettavista haittatekijöistä, vaihtoehtoiset rakenteet, puhdastilan huoltoa koskevat vaatimukset, puhdastilan muun-

neltavuutta koskevat tiedot, puhdastilaan sisällytettäviä valmiusjärjestelmiä koskevat tiedot, puhdastilan rakenteen toteutettavuutta koskevat selvitykset ja laatusuunnitelma. (SFS-EN ISO 14644-4.)

### 5.2.3 Rakennesuunnittelu

Standardin mukaan rakenteessa on otettava huomioon valittu puhtaudenhallintajärjestely sekä tuote- ja prosessivaatimukset. Sekä ostajan että toimittajan tulee muodollisesti hyväksyä rakenne ennalta määriteltyjen hyväksymiskriteerien mukaisesti. Rakenteiden on täytettävä vaatimukset, joita esitetään esimerkiksi rakennus-, ympäristö- ja turvallisuusmääräyksissä ja hyvän valmistustavan käytänteissä. Rakenne tulee katselmoida säännöllisesti eri rakennusvaiheissa sekä myös lopputarkastuksessa, jotta varmistutaan määritelmien ja hyväksymiskriteerien täytymisestä. (SFS-EN ISO 14644-4.)

### 5.2.4 Rakentaminen ja käynnistys

Rakentamisvaiheessa on otettava huomioon seuraavia standardista SFS-EN ISO 14644-4 listattuja määritelmiä:

- Rakennustyöt on tehtävä piirustusten ja määritelmien mukaisesti.
- Jos rakentamisen aikana tehdään muutoksia, on ne tarkistettava, hyväksyttävä ja arkistoitava muutosmenettelyjen mukaisesti ennen toteuttamista.
- Laatusuunnitelmaan kirjatut puhtaudenhallintaa koskevat erityisvaatimukset on otettava huomioon. Tätä sovelletaan tehtaalla tapahtuvaan valmistukseen ja varsinaiseen paikan päällä tapahtuvaan rakentamiseen.
- Laatusuunnitelmaan on liitettävä puhtaan rakentamisen protokolla ja puhdistusmenettelyt. Protokollan ja menettelyjen noudattamista tulee valvoa, jotta puhtaudenhallintaa koskevat erityisvaatimukset täyttyvät. Jo rakentamisen eri vaiheissa on kulunvalvonta olennaisen tärkeää tilan puhtaana säilymisen kannalta.
- Puhdistusmenetelmät ja puhtauden tarkastus- ja hyväksymismenetelmät on määritettävä ja tallennettava laatusuunnitelmaan.
- Ilmanvaihtojärjestelmän puhdistuksesta on laadittava suunnitelma. Puhdistus tulee toteuttaa asennustöiden yhteydessä ennen kuin tilaa koekäytetään ja aina rakennus-, korjaus- ja huoltotöiden jälkeen.

- Puhdastilassa on tehtävä loppusiivous aina, kun uusi asennus käynnistetään ensimmäisen kerran. Loppusiivous tehdään myös, kun olemassa oleva asennus käynnistetään uudelleen korjaus- tai muutostöiden jälkeen. Erityistä huomiota tulee kiinnittää pinnoilla olevaan, ulkopuolelta tulleeseen tai tavaroista irronneeseen likaan.
- Ennen kuin puhdastilassa aloitetaan käyttötarkoituksen mukainen toiminta, on tilan toimivuus varmistettava. Standardissa on esitetty testejä tähän tarkoitukseen.
- Puhdastilasta vastaavia henkilöitä on perehdytettävä jatkuvasti niin tilojen hyväksymistestien, käyttökuntoon saattamisen kuin koekäytönkin aikana. Testauksen, asennuksen hyväksymisen ja koulutuksen tulisi sisältää kaikki olennaiset käytännöt, jotka ovat tarpeen puhdastilan käytössä, huollossa ja prosessinvalvonnassa. Myös velvoite järjestää koulutusta tulee määrittää. Koulutuksen piiriin on otettava kaikki puhdastilaan liittyvät henkilöt muun muassa prosessityöntekijät ja ylläpitoon ja huoltoon osallistuvat henkilöt.

(SFS-EN ISO 14644-4.)

### 5.2.5 Testaus ja hyväksyntä

Tilojen rakentamisen aikana, niiden valmistuttua ja ennen varsinaista käyttöönottoa on tehtävä tiettyjä ennalta määriteltyjä testejä. Standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 liitteessä C annetaan esimerkkejä suunnittelu-, testaus- ja hyväksymistavoista. (SFS-EN ISO 14644-4.)

Rakenteen hyväksyntä suoritetaan tekemällä tarvittava määrä järjestelmällisiä tarkastuksia, säätöjä, mittauksia ja testejä. Näillä toimenpiteillä varmistetaan, että tilan jokainen osa-alue täyttää suunnitteluvaatimukset. (SFS-EN ISO 14644-4.)

Tekninen hyväksyntä suoritetaan tekemällä tiloissa tarvittava määrä testejä ja mittauksia, joilla varmistetaan, että puhdastilan kaikki osat toimivat yhdessä niin, että vaadittu toimenpidetaso saavutetaan ”rakennusvalmiina” ja ”lepotilassa”. (SFS-EN ISO 14644-4.)

Toiminnallinen hyväksyntä suoritetaan tekemällä puhdastilassa tarvittava määrä testejä ja mittauksia, joilla varmistetaan, että asennus kokonaisuutena täyttää vaadittavan ”toi-

minnallisen” suorituskyvyn tietyn prosessin tai toiminnon aikana. Testit ja mittaukset tehdään tietyn henkilömäärän työskennellessä paikalla sovitulla tavalla. (SFS-EN ISO 14644-4.)

### 5.2.6 Dokumentointi

Puhdastilan tarkat tiedot sekä kaikki tilan käyttöön ja ylläpitoon liittyvät menettelyt on dokumentoitava ja tallennettava. Näiden dokumenttien tulee olla vapaasti niiden ihmisten käytettävissä, jotka vastaavat puhdastilan käynnistyksestä, käytöstä ja ylläpidosta. Näiden henkilöiden tulee olla täysin perehtyneitä kyseisten dokumenttien sisältöön. (SFS-EN ISO 14644-4.)

#### **Puhdastilan tuote- ja asennustiedot**

Puhdastilan tuote- ja asennustietojen tulee sisältää:

- Puhdastilan ja sen toimintojen kuvaukset.
- Suorituskykyä mittaavien testien lopulliset ja hyväksytyt tiedot. (Katso kappale 5.2.5 ja standardi ISO 14644 osa 4 kohta 7).
- Piirustukset, kaaviot (esimerkiksi johdot ja putket) ja määritelmät, joissa tulisi olla kuvattuna täydellisesti asennettu ja hyväksytty puhdastila komponentteineen “rakennusvalmiina”.
- Osa- ja välineluettelo. Mahdollisesti suositukset liittyen varaosiin. (SFS-EN ISO 14644-4.)

#### **Käyttöohjeet**

Puhdastila-asennuksen mukana on toimitettava käyttöohjeet. Käyttöohjeiden on sisällettävä seuraavat standardista poimitut asiat:

- Puhdastilan käynnistystä edeltävien tarkastusten aikataulut.
- Kriittisiksi määriteltyjen parametrien hyväksymisrajat.
- Menettelyohjeet puhdastilan käynnistykseen ja sulkemiseen sekä normaalikäytössä, että vikatilanteessa.

- Toimintaohjeet hälytyksen sattuessa tai kun tietty toimenpidetaso saavutetaan.

(SFS-EN ISO 14644-4.)

### **Suorituskyvyn seuranta koskevat ohjeet**

Puhdastilan suorituskykyä on seurattava. Säännöllisellä seurannalla voidaan osoittaa, että tilat toimivat suunnitellulla tavalla. Seuranta tulee dokumentoida ja näiden dokumenttien tulee sisältää muun muassa testi- ja mittausmenetelmien kuvaukset (tai viittaus), testien ja mittausten tulostustaajuus, toimintasuunnitelma poikkeamien varalle sekä suorituskykyä kuvaavan tiedon keräämisen, analysoinnin ja säilytyksen aikataulut. (SFS-EN ISO 14644-4.)

### **Huolto-ohjeet**

Puhdastilan huoltotoimenpiteet on tehtävä ennalta määriteltyjen menetelmien ja ohjeiden mukaisesti. Huolto- ja korjaustöitä tehdään puhdastilan elinkaaren kaikissa vaiheissa, joita ovat rakentaminen, käyttökuntoon saattaminen, testaus, käynnistys ja normaali-käyttö. Alla on standardista poimittuja asioita, jotka tulee määritellä:

- Ennen huolto- tai korjaustöitä tehtävät turvallisuuteen liittyvät menettelyt.
- Huolto-ohjeet tilanteisiin, kun suorituskyvyn kannalta kriittisen parametrin hyväksymisraja ylittyy.
- Sallitut säädöt tulee määritellä selkeästi.
- Sallitut säätömenetelmät.
- Valvonta-, turva- ja seurantalaitteiden tarkastukset ja kalibrointimenetelmät.
- Vaatimukset koskien kuluvien osien (esimerkiksi hihnat, laakerit, suodattimet) tarkastusta ja vaihtoa.
- Vaatimukset puhdastilan tai sen osien puhdistuksesta ennen huoltoa, huollon aikana ja huollon jälkeen.
- Huollon jälkeen vaadittavat toimet, menettelyt ja testit.
- Käyttäjiä koskevat vaatimukset ja viranomaisten asettamat vaatimukset.

(SFS-EN ISO 14644-4.)

## Huoltopäiväkirja

Kaikki puhdastilassa tehtyjen huoltotöiden tiedot on tallennettava huoltopäiväkirjaan. Tämä koskee kaikkea rakentamisen, käyttökuntoon saattamisen ja käynnistyksen aikana tehtyä. (SFS-EN ISO 14644-4.)

Huoltopäiväkirjan tulee sisältää seuraavat kohdat:

- Huoltotehtävien määrittely.
- Huoltohenkilöstön pätevyys ja henkilötiedot.
- Päivämäärä, milloin huoltotyö on tehty.
- Kuvaus kohteen kunnosta ennen huollon tekemistä.
- Luettelo varaosista, joita on käytetty.
- Raportti huoltotöiden loppuunsaattamisesta.

(SFS-EN ISO 14644-4.)

## Käyttö- ja huoltokoulutusta koskevat tiedot

Koulutus ja sitä koskevat tiedot on dokumentoitava. Dokumentista tulee ilmetä koulutuksen sisältö, koulutetun ja kouluttajan henkilötiedot, koulutuspäivämäärä, koulutuksen kesto ja loppuraportti kunkin koulutusjakson päättyessä. (SFS-EN ISO 14644-4.)

### 5.3 GMP:n vaatimukset

GMP:n tiloihin liittyvä tekniikka voidaan määrittellä olevan ne toiminnot, jotka suoritetaan läpi projektin elinkaaren, jotka varmistavat, että ”tiloissa on helppoa ja luonnollista työskennellä GMP:n vaatimusten mukaisesti”. Projektin elinkaarella tarkoitetaan kaikkea alkaen projektin alusta läpi suunnittelun, teknisen suunnittelun, rakentamisen, asennuksien, käynnistyksen, varsinaisen käyttämisen ja huoltojen siihen asti, että tilat poistetaan käytöstä tai niitä muokataan. (Pharmaceutical Production s. 17.)

GMP ohjeisto on kaikkien saatavilla internetissä. Näihin ohjeisiin kannattaa perehtyä erittäin hyvin kokonaiskuvan saamiseksi. Seuraavassa on ohjeistuksen liitteestä 1 ja osan 1 luvusta 3 poimittu ja suomennettu tiloja koskevia määräyksiä.

GMP-ohjeistuksen liite 1 “Manufacture of Sterile Medicinal Products, steriilien lääkkeiden valmistus” sisältää seuraavat maininnat koskien tiloja.

Tilat:

- Puhdastiloissa kaikkien pintojen pitäisi olla sileitä, läpäisemättömiä ja ehjiä, jotta ne minimoisivat hiukkasten tai mikro-organismien leviämisen tai kertymän, ja mahdollistaakseen puhdistusaineiden ja desinfiointiaineiden toistuvan käytön siellä missä niille on tarvetta.
- Pölyn kertymisen vähentämiseksi ja puhdistuksen helpottamiseksi vaikeasti puhdistettavia syvennyksiä ei tulisi olla. Myöskin ulkonevia reunoja, hyllyjä, kaappeja ja välineistöä tulisi olla mahdollisimman vähän. Ovet tulisi suunnitella niin että ylimääräisiä, vaikeasti siivottavia syvennyksiä ei synny; tämän vuoksi liukuovet ovat ei-toivottuja.
- Alakatot tulisi tiivistää, jotta niiden yläpuolinen tila ei aiheuta saastumista.
- Putket, kanavat ja vastaavat tulisi asentaa niin, että ne eivät luo syvennyksiä, avonaisia aukkoja, tai pintoja joita on vaikea siivota.
- Altaat ja viemärit tulisi kieltää A/B-luokitetuilla alueilla, joita käytetään aseptisessä valmistuksessa. Muilla alueilla ilmarakojärjestelmä tulisi sovittaa koneen tai altaan ja viemäriin väliin. Lattiakaivot alemman tason puhdastiloissa tulisi varustaa tiivisteillä tai vesilukoilla takaisinvirtauksen estämiseksi.
- Pukeutumishuoneet tulisi suunnitella siten, että ne toimivat ilmalukkoina. Ja että ne loisivat fyysisen erottelun pukeutumisen eri vaiheiden välille minimoimaan suojavaatteiden mikrobi- ja hiukkassaastumisen. Vaatteiden tulisi huuhtoutua tehokkaasti suodatetulla ilmalla. Pukeutumishuoneen viimeisen vaiheen tulisi kuulua (”lepotilassa”) samaan luokkaan kuin alueen, johon se johtaa. Erillisten pukeutumishuoneiden käyttö sisään tultaessa ja ulos mentäessä on joskus toivottavaa. Yleisesti ottaen, käsienpesumahdollisuus tulisi olla ainoastaan ensimmäisellä pukeutumishuonetasolla.
- Molempia ilmalukon ovia ei tulisi avata samanaikaisesti. Lukitusjärjestelmä tai visuaalinen/kuuluva varoitusjärjestelmä tulisi olla estämässä useamman kuin yhden oven avaamista samanaikaisesti.
- Suodatetun ilman syötön tulisi pitää yllä positiivinen paine ja ilmavirtaus ympäröiviin alemman luokituksen tiloihin kaikissa toimintaolosuhteissa, ja sen tulisi

”huuhdella” alue tehokkaasti. Viereisissä, eri luokitusten huoneissa tulisi olla 10-15 pascalin paine-ero (ohjearvo). Erityistä huomiota tulisi kiinnittää korkeimman riskialueen suojaamiseen. Täksi alueeksi luetaan välitön ympäristö, jolle tuotteet ja komponentit, jotka ovat kontaktissa tuotteen kanssa, altistetaan. Useita suosituksia liittyen ilmalähteisiin ja paine-eroihin voidaan joutua muokkaamaan, jos joitakin materiaaleja kuten patogeenisia, erittäin myrkyllisiä, radioaktiivisia, tai eläviä viruksia tai bakteereja sisältäviä materiaaleja tai tuotteita käsitellään. Tilojen puhdistus ja puhdistilasta lähtevän ilman käsittely voi olla tarpeen joissakin toiminnoissa.

- Pitäisi olla toteennäytettynä, että ilmanvirtauskuvio ei tuota saastumisriskiä, esim. varovaisuutta tulisi nähdä sen suhteen, ettei ilmavirta levitä hiukkasia niitä tuotavasta henkilöstä, toiminnosta tai laitteesta korkeamman tuoteriskin alueelle.
- Hälytyslaitteisto tulisi olla asennettuna ilmaisemaan ilmansyötön häiriöistä. Ilmanpaine-ero mittari tulisi olla asennettuna niiden alueiden väliin, joiden välillä ilmanpaine-ero on tärkeää. Nämä ilmanpaine-erot tulisi tallentaa säännöllisesti tai kirjata muuten.

(EudraLex, annex 1.)

GMP-ohjeiston osa 1 luku 3 ”tilat ja laitteet” sisältää seuraavat maininnat koskien tuotantoaluetta.

Tuotantoalue:

- Tuotteiden ristikontaminaatio tulisi estää tuotantotilojen asianmukaisella suunnitellulla ja käytöllä. Toimenpiteet ristikontaminaation välttämiseksi tulisi olla linjassa riskien kanssa. Riskien hallinnan periaatteita tulisi soveltaa arvioitaessa ja kontrolloitaessa riskejä. Riskitasosta riippuen tarvetta voi olla erillisille tiloille ja tuotantolaitteille ja/tai pakkausoperaatioille, jotta olisi mahdollista kontrolloida joidenkin lääketuotteiden tuomaa riskiä.
- Tilat tulisi mieluiten järjestellä siten, että ne mahdollistavat tuotannon tapahtuvan alueilla, jotka on liitetty toisiinsa loogisessa järjestyksessä vastaten toimintoketjua sekä vaadittavaa puhtaustasoa.



- Riittävän työskentely- ja varastotilan tulisi mahdollistaa järjestelmällinen ja looginen laitteiden ja materiaalien sijoittelu eri lääketuotteiden ja niiden komponenttien sekaannusriskin minimoimiseksi, ristikontaminaation välttämiseksi, sekä eri tuotanto- tai kontrollivaiheiden laiminlyönnin tai väärinkäytön minimoimiseksi.
- Siellä missä aloitusmateriaali ja ensisijaiset pakkausmateriaalit, väli-bulk tai bulk-tuotteet ovat altistuneina ympäristölle, tulee sisäpintojen (seinät, lattiat ja katot) olla sileitä, halkeamista sekä avosaumoista vapaita ja hiukkasvapaita. Tilojen tulisi sallia helppo ja tehokas puhdistus sekä desinfiointi.
- Putkisto, valaisimet, ilmanvaihtopisteet ja muut vastaavat tulisi suunnitella ja sijoittaa välttäen luomasta syvennyksiä joita on vaikea puhdistaa. Huoltotoimenpiteissä niihin tulisi olla helppo pääsy tuotantoalueiden ulkopuolelta.
- Viemärien tulisi olla riittävän kokoisia ja sisältää lattiakourun. Avoimia kanavia tulisi välttää silloin kun mahdollista, muutoin niiden tulisi olla matalia puhdistuksen ja desinfiointin helpottamiseksi.
- Tuotantoalueiden tulisi olla tehokkaasti tuuletettuja ilmastointilaitteistolla (sisältäen lämmönohjauksen, ja tarvittaessa ilmankosteuden- ja suodatuksen ohjauksen) joka on tarkoituksenmukainen käsiteltäville tuotteille, suoritetuille toimintoille ja ulkoiselle ympäristölle.
- Aloitusmateriaalien punnitseminen tulisi suorittaa erillisessä punnitushuoneessa joka on suunniteltu tähän käyttöön.
- Tilanteissa joissa syntyy pölyä (esim. näytteenoton, punnituksen, sekoittamisen ja prosessointitoimintojen, ja kuivien tuotteiden pakkaamisen aikana) tulisi olla käytössä erityismääräykset ristikontaminaation välttämiseksi, sekä puhdistuksen helpottamiseksi.
- Lääketuotteiden pakkaustilat tulisi olla erityisesti suunniteltu ja sijoiteltu välttämään sekaannuksia ja ristikontaminaatiota.
- Tuotantotilojen tulisi olla hyvin valaistuja, erityisesti siellä missä tehdään silmämääräisiä työn aikaisia tarkastuksia.
- Työn aikaisia kontroleja voidaan suorittaa tuotantoalueella, mikäli ne eivät aiheita tuotantoriskejä.

(EudraLex, chapter 3.)

## 6 VALIDOINTI

Validointi on lääketeollisuudessa yleisesti käytetty termi. EU:n GMP-ohjeistuksissa validointi on määritelty seuraavasti: ”Validointi on hyvien tuotantotapojen periaatteiden mukaisesti suoritettu osoitus siitä, että jokainen menetelmä, prosessi, laite, materiaali, toiminto tai järjestelmä todella johtaa vaadittuihin tuloksiin.” (Glossary.)

Validoinnissa on siis kyse siitä, että erilaisilla luotettavilla testimenetelmillä tarkastetaan, että validoitava kohde toimii ennalta määriteltyjen vaatimusten mukaan. Validoitava kohde voi olla esimerkiksi prosessi, järjestelmä, tuote, materiaali, työntekijä, laite, tila tai menetelmä. Validointi on suunniteltu, testattu, dokumentoitu ja hyväksytty osoitus siitä, että kohde toimii toistettavasti ja tasaisesti, eli että se jatkuvasti tuottaa etukäteen määritellyn lopputuloksen. Validoinnilla voidaan osoittaa, että laatu on suunniteltu ja rakennettu järjestelmän sisään. Valmistajan velvollisuus on osoittaa, että lakia noudatetaan ja viranomaisen tehtävä on tarkistaa, että näin todella tapahtuu. (Zeus tech Oy.)

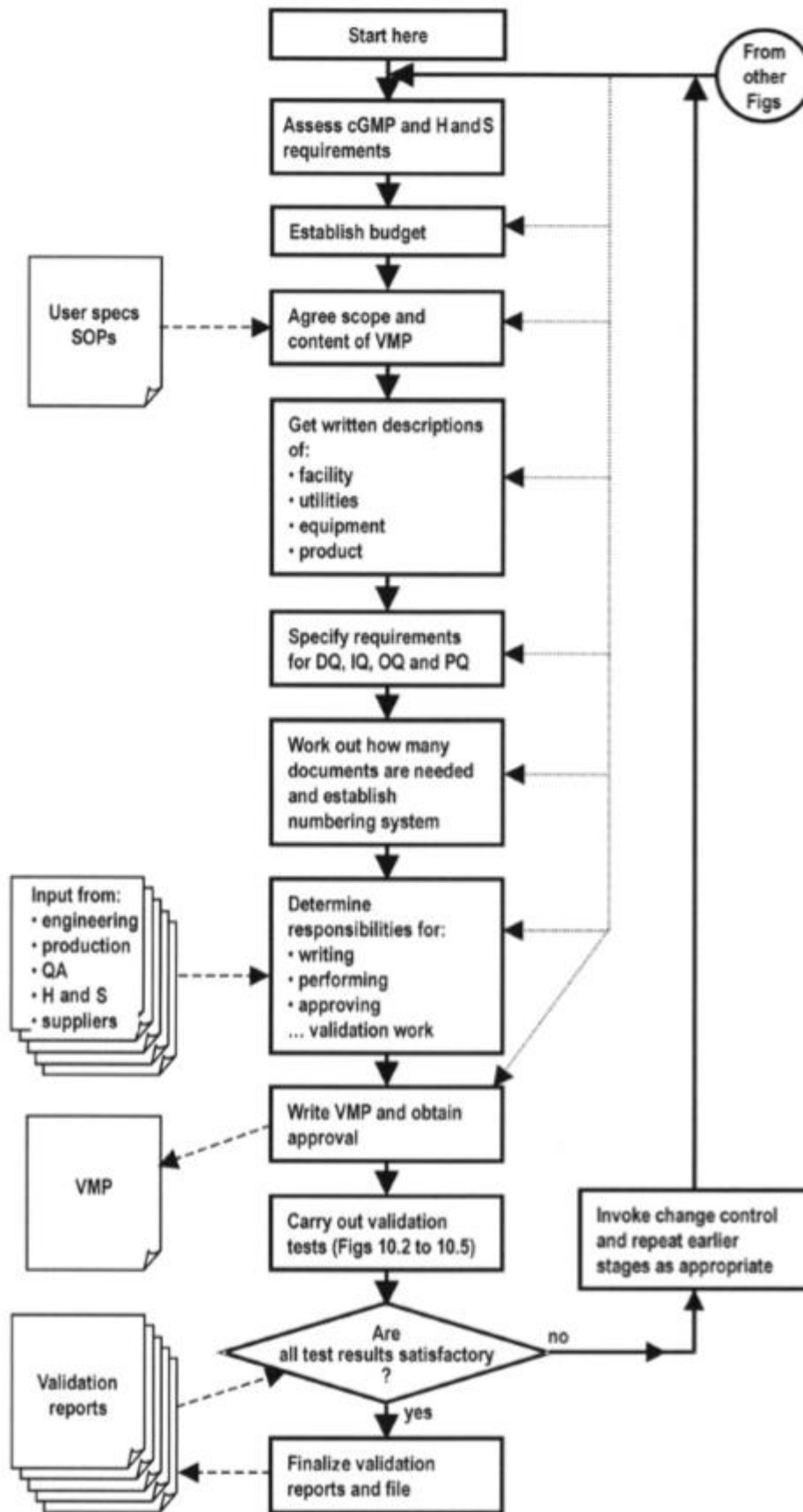
Hyvä validointi on hyvin suunniteltu. Validointiohjelma tulisi määritellä ja dokumentoida validointisuunnitelmaan (Validation Master Plan, VMP). (Pharmaceutical Microbiology s. 251.) Siihen, mitä GMP-ohjeisto tarkalleen ottaen sanoo validoinnista ja validointisuunnitelmasta, voi tutustua esimerkiksi seuraten polkua: EudraLex, volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, annex 15: Qualification and Validation.

Kvalifiointi on toiminto, joka osoittaa, että laite tai tila toimii oikein, ja tuottaa toivotun tuloksen. Sana validointi on joskus laajennettu sisältämään kvalifiointi-käsitteen. (Glossary.)

Seuraavissa kappaleissa on käsitelty erikseen puhdastilojen ja automaatiojärjestelmän validointia.

### 6.1 Puhdastilavalidoinnin vaiheet

Seuraavassa kuvassa (kuva 7) on kuvattu koko validointiprosessi.



KUVA 7. Validointiprosessi (Containment Systems s.160)

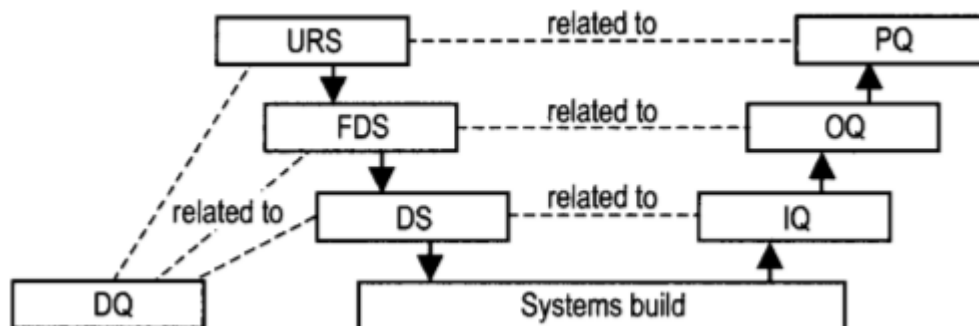
### 6.1.1 V-malli

Validoinnissa on yleisesti käytössä v-malli. V-malli on prosessimallinnuskeino, jota käytetään erilaisten kehitysprojektien suunnittelussa ja toteuttamisessa. V-mallissa määritellään projektin päämäärät, ja keinot, joilla näihin päämääriin päästään. Siinä määritellään myös ketkä osallistuvat projektiin, mitkä ovat näiden henkilöiden/tahojen tehtävät ja mikä on projektin aikataulu. V-mallin tavoitteena on projektin riskien minimointi, laadun parantaminen ja varmistaminen, kustannusten pienentäminen ja kommunikoinnin parantaminen. (Bundesrepublik Deutschland.)

V-mallissa lähdetään liikkeelle etenemällä vasenta sakaraa ylhäältä alas (katso kuva 8). Ensimmäisenä tulevat siis suunnitteluvaiheet edeten käyttäjävaatimusten määrittelystä, toiminnallisiin suunnitteluvaatimuksiin ja suunnitteluspesifikaatioihin. Tässä vaiheessa laaditaan myös testaussuunnitelmat vastaavia testausvaiheita varten. V:n pohjalla on toteutusvaihe. Tämän jälkeen lähdetään nousemaan V:n oikeaa sakaraa ylös, ja vuorossa ovat testausvaiheet. Testausvaiheessa verrataan jatkuvasti kullakin tasolla, vastaako toteutus suunnittelua. (Tampereen teknillinen yliopisto.)

V-malli on helposti muokattavissa projektin ja organisaation mukaan, jolloin rakenne saattaa muuttua. V-mallia voidaan käyttää koko puhdistilan validoinnin apuna, tai esim. pelkästään automaatiojärjestelmän validoinnissa.

Seuraavassa kuvassa (kuva 8) on havainnollistettu V-mallinen validoinnin kulku suhteessa suunnitteluvaiheisiin.



KUVA 8. Validoinnin kulku ja suunnitteluvaiheet (Containment Systems s.171)

### 6.1.2 Käyttäjävaatimusten määrittely, URS

Käyttäjävaatimusten määrittely, User Requirement Specification, URS. URS on käyttäjän laatima dokumentti, jossa määritellään selkeästi kaikki validoitavaa kohdetta koskevat kriittiset vaatimukset. Dokumentissa määritellään miten järjestelmän, tilan tai laitteen odotetaan toimivan sekä todetaan rajoitukset, määräykset ja dokumentointivaatimukset. (Containment Systems s.171.) Dokumenttia laadittaessa tulee ottaa huomioon omien tarpeiden lisäksi viranomaisvaatimukset.

### 6.1.3 Toiminnalliset suunnitteluvaatimukset, FDS

Toiminnalliset suunnitteluvaatimukset, Functional Design Specification, FDS. Määrittelee toiminnon, jonka systeemin tai sen osan pitäisi suorittaa. Miten ja millä elementeillä toiminto on toteutettava. Tämän dokumentin laatii yleensä laitetoimittaja. (Containment Systems s.171.)

### 6.1.4 Suunnitteluspesifikaatiot, DS

Suunnitteluspesifikaatiot, Design Specification, DS. Täydellinen määritelmä laitteesta tai systeemistä, riittävän yksityiskohtainen, että se voidaan rakentaa. (Containment Systems s.171.)

### 6.1.5 Validointisuunnitelma, VMP

Validointisuunnitelma, Validation Master Plan, VMP. Validointisuunnitelma on jäsenelty yksityiskohtainen työsuunnitelma, jossa esitetään yhteenveto projektin suunnittelulähtökohdista, määritellään vaadittavien validointivaiheiden laajuus (DQ, IQ, OQ, PQ) ja kuvaillaan, kuinka nämä vaiheet suoritetaan. Suunnitelma kertoo, mitä testejä ja mittauksia validointivaiheiden tulee sisältää, jotta ne vastaavat URS:n vaatimuksiin. VMP on muuttuva dokumentti, joka päivittyy jatkuvasti, kun tietoa tulee saataville. Pohjimmiltaan VMP vastaa kysymykseen: Miten tiedät, milloin tämän projektin validointi on valmis? (Containment Systems s.161.) Validointisuunnitelma on hyväksyttävä ennen työskenteilyn aloittamista.

Validointisuunnitelmaan kuuluvia, eli siinä kuvattavia asioita ovat muun muassa validoinnin kohde, validoinnin tavoite, validointiin osallistuvat henkilöt ja heidän vastuunsa, tavoiteaikataulu, laitteet, tilat, validoinnin laajuus, määritettävät parametrit ja vaatimusten asettaminen. (Margareta Hägg.)

#### 6.1.6 Suunnittelun kvalifiointi, DQ

Suunnittelun kvalifiointi, Design Qualification, DQ. Todentaa sen, että laitteiden, tilojen ja toimintojen suunnittelu täyttää laatuvaatimukset. (Containment Systems s.162.) Tässä vaiheessa puhdistilaan liittyvät suunnitteludokumentit kuten esimerkiksi rakennuspiirustukset, laite- ja osaluettelot, laitteistojen ja ohjelmistojen spesifikaatiot sekä sähkökaaviot tarkastetaan. (Zeus tech Oy.)

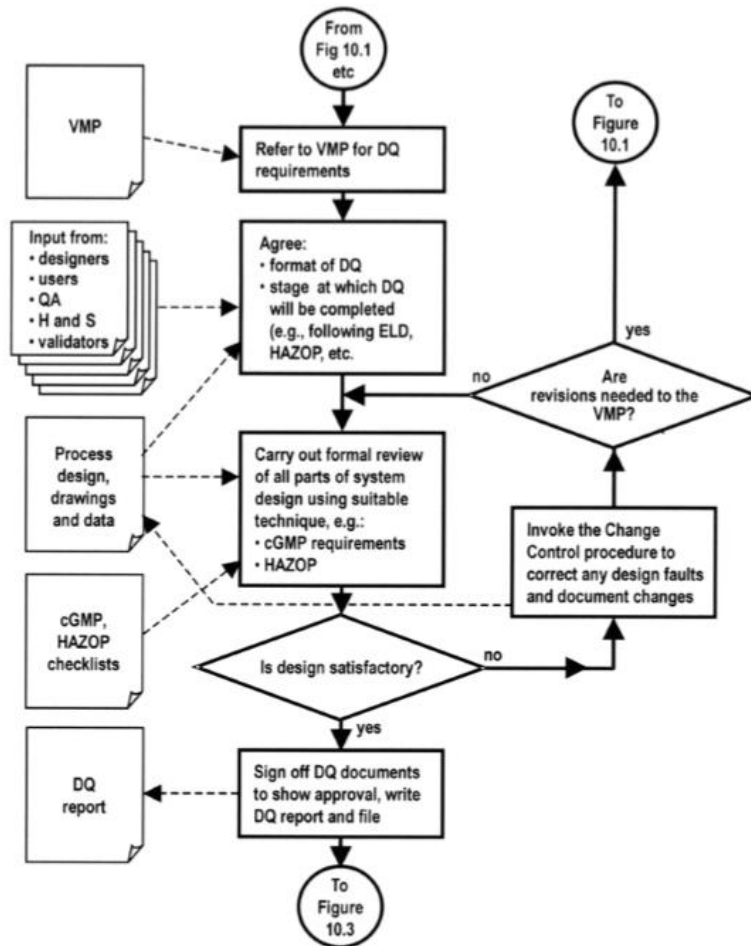
Suunnittelun kvalifioinnin tarkoitus on varmistaa, että lopullinen suunnittelu:

- Vastaa kaikkia asiaan kuuluvia spesifikaatioita ja suunnitteluaikomuksia
- Vastaa prosessi-, tuote ja käyttäjävaatimuksia.
- Määrittelee asianmukaisesti kaikki tarpeelliset dokumentit
- Noudattaa GMP:n vaatimuksia ja periaatteita

DQ on dokumentoitu todistus siitä, että laatu on rakennettu suunnitteluun. (Pharmaceutical Production s.53)

DQ vertaa toiminnallisia spesifikaatioita (FS) tai -suunnittelua käyttäjävaatimukseen (URS). Jos URS on valmisteltu kunnolla DQ löytää kompromissit, jotka ovat tarpeen todellisessa toiminnassa. Joku ei sovi täydellisesti, mutta se voi sopia riittävän hyvin. DQ:n tarkoitus on myös määrittää, missä kompromisseja joudutaan tekemään ja ovatko ne hyväksyttäviä. (Pharmaceutical Microbiology s. 252)

Seuraavassa kuvassa (kuva 9) on kuvattu DQ:n kulku.

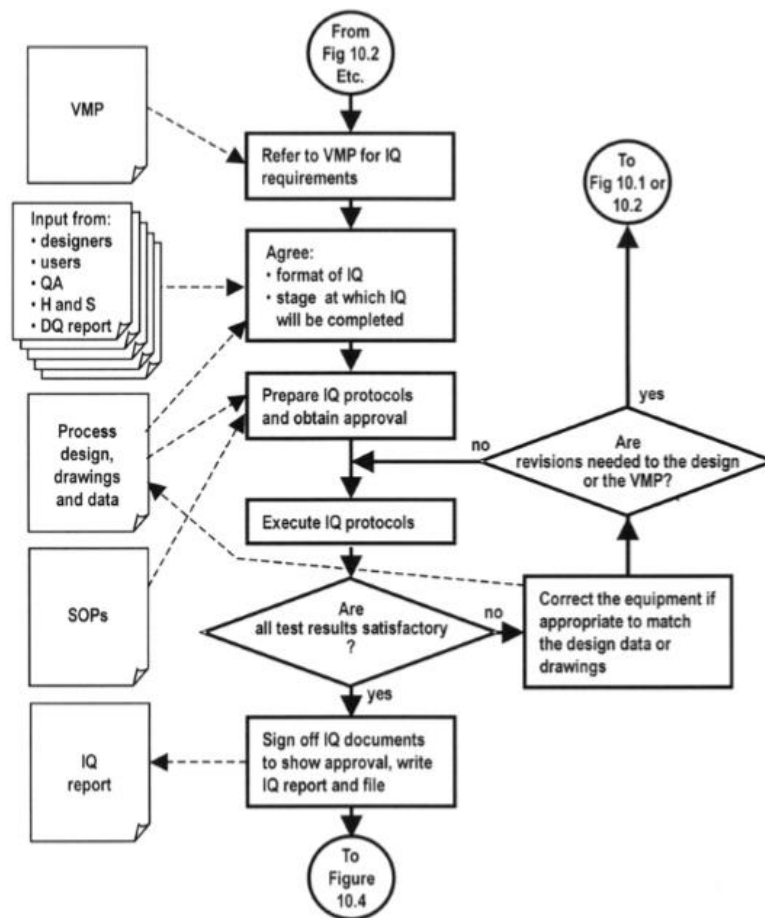


KUVA 9. Suunnittelun kvalifioiminen (Containment Systems s.163)

### 6.1.7 Asennusten kvalifiointi, IQ

Asennusten kvalifiointi, Installation Qualification, IQ. Kun suunnittelu on validoitu DQ-menettelyn avulla, voidaan tehdä asennukset. Tämän jälkeen asennetut laitteet, järjestelmät jne. on tarkistettava, testattava, arvioitava ja tarvittaessa kalibroitava. Näin voidaan varmistua, että asennus vastaa suunnitteludokumentaatiota, ja että se on kykenevä toimimaan asetettujen vaatimusten mukaisesti. IQ on dokumentoitu osoitus siitä, että laite on asennettu suunnitelmien mukaisesti ja se on kytketty oikein. (Containment Systems s.165.) Tämän vaiheen tarkastuskohteita voivat olla esimerkiksi huonetilojen mitat, pintamateriaalit, tiivistykset, ilmastointikoneet, ilmastointikanavat, muut laitteistot, sähkö- ja automaatiojärjestelmät. (Zeus tech Oy.)

Seuraavassa kuvassa (kuva 10) on kuvattu asennusten kvalifiointi.



KUVA 10. Asennusten kvalifiointi (Containment Systems s.165)

### 6.1.8 Toiminnan kvalifiointi, OQ

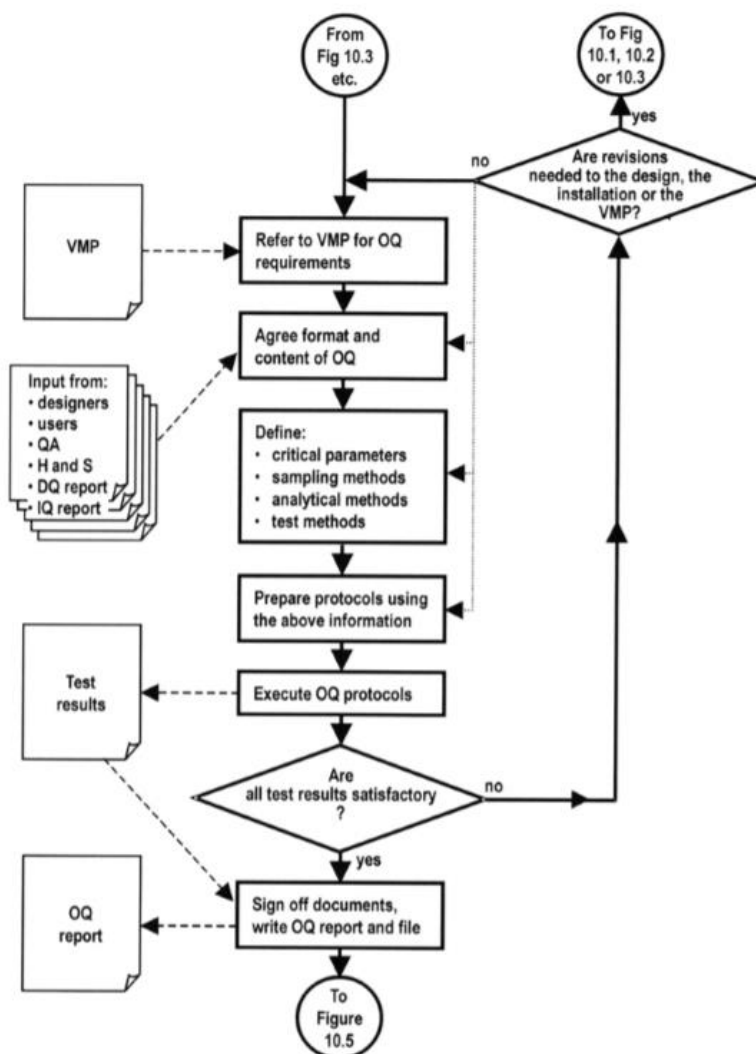
Toiminnan kvalifiointi, Operational Qualification, OQ. Tämä vaihe soittaa asennetun järjestelmän toimivuuden. OQ on dokumentoitu arvio siitä, että systeemi toimii suunnitellulla tavalla läpi koko toiminta-alueen. Tyypillisesti OQ koostuu erilaisista toiminnallisista tarkastuksista ja testeistä. Testeissä testataan mm. ylä- ja alarajat. (Pharmaceutical Production s. 56.)

Tämän vaiheen testit ja mittaukset suoritetaan kahdessa vaiheessa, jotka ovat “As built” ja “At rest”. Tähän testausvaiheeseen voivat kuulua esimerkiksi huonekohtaiset ilmamäärät ja ilmanvaihtokertoimet, huonetilojen väliset painesuhteet ja paine-erot, laminaa-



risen ilmavirtauksen nopeuden mittaaminen, ilmavirtauksen visualisointi, elementtien tiiviyyden toteaminen, suodattimien tiiviyyden ja eheyden testaaminen, lämpötilan ja ilman suhteellisen kosteuden mittaaminen, ilman hiukkaspitoisuuden mittaaminen, elpymisaika, melutaso, valaistusmäärä, värähtelytaso, mikrobiologinen testaus tasopinnoilta ja ilmastasta, ovilogiikan/interlock -järjestelmän testaus, ATK - ja puhelinjärjestelmän toiminnan testaus. (Zeus tech Oy.) Näihin testeihin voi tutustua muun muassa lukemalla standardin SFS-EN ISO 14644 osat 3 ja 4, joissa näiden testien suorittamista on kuvattu.

Seuraavassa kuvassa (kuva 11) on kuvattuna toiminnan kvalifiointi.



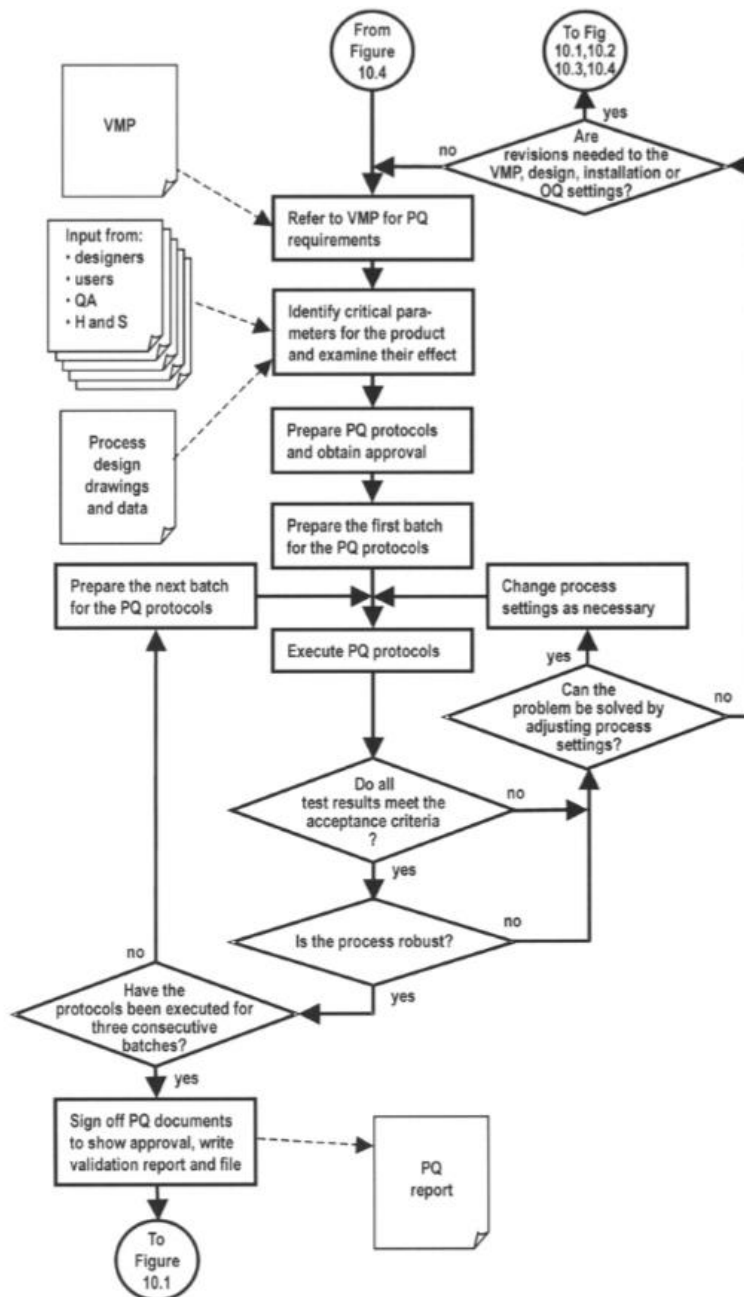
KUVA 11. Toiminnan kvalifiointi (Containment Systems s.167)

### 6.1.9 Suorituskyvyn kvalifointi, PQ

Suorituskyvyn kvalifioiminen, Performance Qualification, PQ. PQ on dokumentoitu systeemin arviointi, jonka tulisi osoittaa, että systeemi toimii suunnitellusti läpi käyttöalueen olosuhteissa, jotka ovat mahdollisimman lähellä normaaleja tuotanto-olosuhteita. Ennen PQ:n aloittamista kaikki prosessiin osallistuvat operaattorit on koulutettava, ja tuotantoon liittyvät menettelyohjeet tulisi olla saatavilla, koska molempia tarvitaan tässä vaiheessa. (Pharmaceutical Production s. 59.)

Kun testataan suorituskykyä, on puhdastilassa normaaliin prosessitilanteeseen suunniteltu maksimi henkilö- ja laitekuormitus. Tähän testausvaiheeseen voivat kuulua esimerkiksi huonepaineet, hiukkaspitoisuudet, ilmamäärät, ilmavirtausten visualisointi, tasojen ja ilman mikrobipitoisuus, lämpötila sekä kosteus. (Zeus tech Oy.)

Seuraavassa kuvassa (kuva 12) on kuvattu suorituskyvyn kvalifointi.



KUVA 12. Suorituskyvyn kvalifiointi (Containment Systems s.170)

### 6.1.10 Uudelleenvalidointi

Käyttöön otetuille validoiduille tiloille tehdään uudelleen validointi vuosittain. Uudelleen validoinnilla varmistetaan, että tilat toimivat edelleenkin vaatimusten mukaan. Uudelleenvalidointi voidaan joutua tekemään myös muissa tilanteissa esimerkiksi, jos tiloissa tehdään isoja muutoksia.

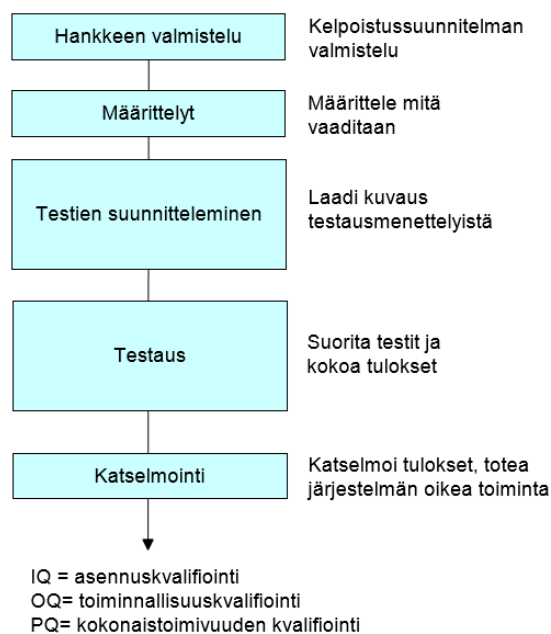
## 6.2 Automaatiojärjestelmän validointi lääkitteollisuudessa

Lääketeollisuuden tieto- ja automaatiojärjestelmiä varten on kirjoitettu oma Good automated manufacturing practice (GAMP) ohjeistus. GAMP-ohjeissa puhutaan validoinnin sijaan kelpoistuksesta, joka tarkoittaa samaa asiaa. GAMP on tarkoitettu järjestelmätoimittajille oppaaksi kelpoistettavissa olevan järjestelmän toteuttamiseksi lääkitteollisuudessa. (Suomen automaatioseura ry.)

GAMP-ohje määrittelee kelpoistuksen tavoitteen: ”sen tarkoitus on mahdollisimman luotettavasti ja dokumentoidusti osoittaa, että kohde toimii jatkuvasti oikein käyttöaikaan”. (Suomen automaatioseura ry, GAMP-liite.)

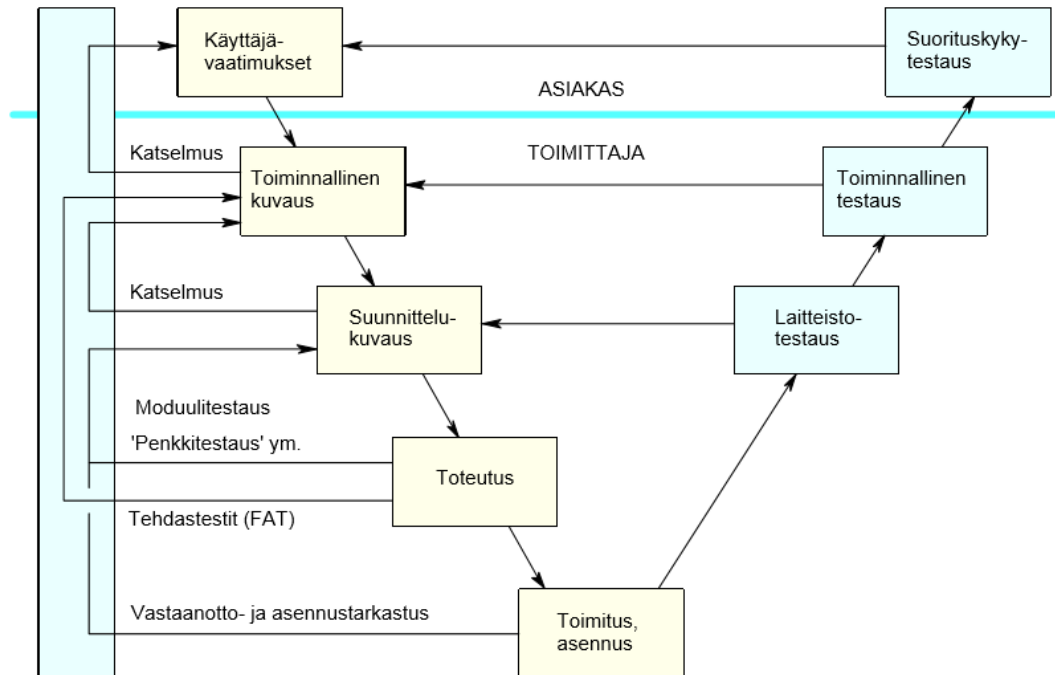
GAMP-ohjeen tarkoituksena on auttaa rakentamaan ja suunnittelemaan järjestelmä hyviä käytäntöjä noudattaen sekä tuottamaan dokumentteja todisteeksi järjestelmän laadun varmistumiseksi. GAMP-ohje korostaa toimittajan roolia dokumentoinnista, tämä auttaa asiakasta järjestelmän kelpoistamisessa. (Suomen automaatioseura ry, GAMP-liite.)

Automaatiojärjestelmien kelpoistus koostuu samalla tavalla IQ-, OQ- ja PQ-vaiheista, kuin itse puhdistilankin validointi. Seuraavassa kuvassa (kuva 13) on esitetty kelpoistusprosessin päävaiheet, kuva pätee myös muihin validointeihin. (Suomen automaatioseura ry, GAMP-liite.)



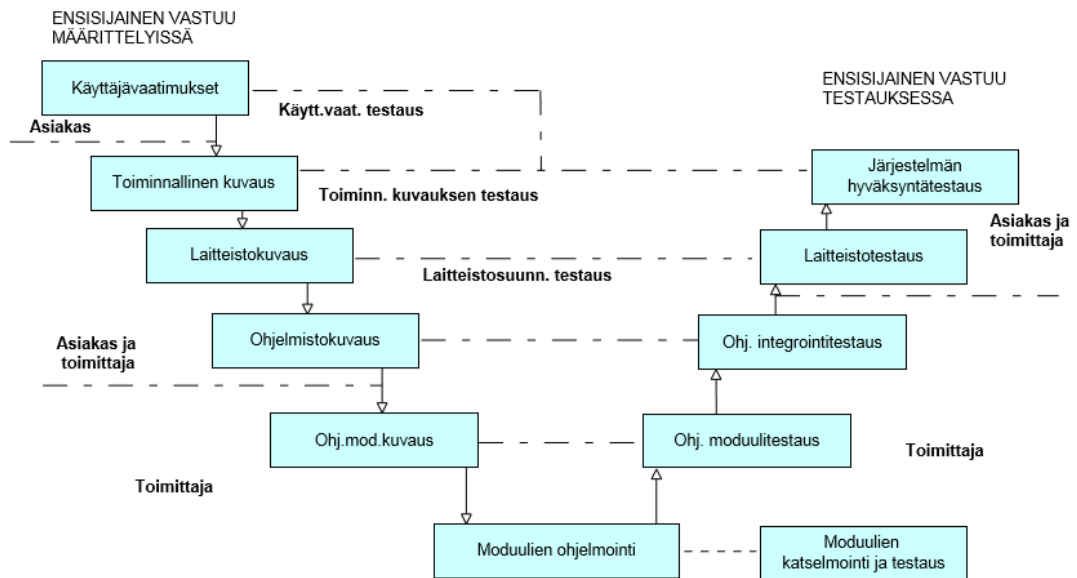
KUVA 13. Kelpoistusprosessin päävaiheet (Suomen automaatioseura ry)

Seuraavassa kuvassa (kuva 14) on havainnollistettu, miten asennuksen jälkeiset testaukset vertaavat projektin tuloksia eri vaiheiden dokumentteihin. Käytössä V-malli. (Suomen automaatioseura ry, GAMP-liite.)



KUVA 14. V-malli automaatio suunnittelussa (Suomen automaatioseura ry)

Seuraavassa kuvassa (kuva 15) on V-malliin lisätty asiakkaan ja toimittajan suhteet automaatioprojektin määrittelyssä ja testauksessa. (Suomen automaatioseura ry.)



KUVA 15. Asiakkaan ja toimittajan suhteet projektissa (Suomen automaatioseura ry)

Automaatiojärjestelmän validointia suunniteltaessa tärkein työkalu on GAMP-ohje, joka sisältää tarkempia neuvoja ja ohjeita. Ohje sisältää myös useita dokumenttipohjia. esimerkiksi juuri käyttäjävaaatimuksia, kelpoistussuunnitelmia ja toiminnallista kuvausta varten. (Suomen automaatioseura ry, GAMP-liite.)

## 7 KÄYTÄNTÖ

FIT Biotech Oy:llä on käytössään GMP-luokituksen mukaisia A-, B-, C- ja D-luokan tiloja. Yrityksen päätuote on rokote, joka täytetään aseptisesti. Tuotetta siis koskevat tarkat GMP-vaatimukset.

Jokaisessa projektin vaiheessa on otettava huomioon kappaleessa 5. *Puhdastilarakentaminen* käsitellyt asiat. Niin kuin aiemmin on todettu, tulee puhdastilojen rakentamisessa ottaa huomioon sekä standardien, että GMP:n määräykset. GMP:ssä on lueteltu tarkat vaatimukset tilojen suhteen, mutta tarkkoja ohjeita tekniseen toteutukseen ei ole. GMP:ssä laatu rakennetaan tuotteeseen, ja viranomaistarkastusten avulla valvotaan, että vaatimukset täyttyvät.

Projekti kannattaa rakentaa V-mallin pohjalle. Sen avulla saadaan selkeästi määriteltyä, kuka tekee, mitä ja milloin. V-mallissa asiat menevät selkeässä järjestyksessä, vaiheesta toiseen siirrytään, kun edellinen vaihe on hyväksytty. V-mallia voidaan käyttää laajasti ajatellen koko puhdastilan uusimista, ja/tai pienemmiksi osa-alueiksi pilkottuna, esimerkiksi automaatio- tai ilmastointijärjestelmän uusiminen.

### Vaihe 1.

Projektin ensimmäisessä vaiheessa tehdään käyttäjävaatimusten määrittelyt URS. Käyttäjävaatimusten määrittely tehdään käyttäjän eli yrityksen henkilökunnan toimesta, ja heillä onkin paras näkemys siitä, mitä tiloilta vaaditaan. Tässä vaiheessa on myös perehdyttävä huolellisesti viranomaisvaatimuksiin. Alla on lueteltu esimerkkejä käyttäjävaatimuksista.

- Määritelmä mihin käyttöön tila tulee.
- Tilojen olosuhdevaatimukset.
- Tekniset vaatimukset. Esimerkiksi puhdastilassa on oltava sellaiset tekniset järjestelyt, että huoneiden ja ilmalukkojen ovet avautuvat vain yksi kerrallaan.
- Materiaalivaatimukset. Puhdastilan materiaalit tulee olla helposti puhdistettavia, pesuaineita kestäviä ja partikkelivapaita.
- GMP:n vaatimukset puhdastilan eri huoneiden paineolosuhteiden ja maksimi partikkelimäärien suhteen. Puhdastilaluokitukset.

- Ilmastoinnin ja ilmapuhdistuksen vaatimukset.
- Puhdastilan pohjapiirroksen vaatimukset. Esimerkiksi huoneiden tulee olla sijoiteltuna niin, että se on järkevää tilan puhtaana pysymisen kannalta.
- Olosuhdevalvonnan vaatimukset.
- Automaatiojärjestelmän vaatimukset. Hälytyspisteiden määrä ja paikat. Varmuskopiointi, tietoturvallisuus, varavirta ja niin edelleen.
- Materiaalivirrat ja kulunvalvonnan vaatimukset.

Validointisuunnitelman valmistelu kannattaa aloittaa rinnakkain URS:n kanssa. Validointisuunnitelma on validoinnin tärkein dokumentti. Suunnitelma kertoo, mitä testejä ja mittauksia validointivaiheiden tulee sisältää, jotta ne vastaavat URS:n vaatimuksiin. VMP on muuttuva dokumentti, jota päivitetään jatkuvasti tiedon lisääntyessä. Validointisuunnitelmassa myös määritellään validoinnin roolit ja vastuut. Validointisuunnitelma on hyväksyttävä ennen työskentelyn aloittamista.

Tässä vaiheessa kannattaa GMP:n vaatimusten lisäksi huomioida erityisesti standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 kohta *vaatimukset*. Standardin mukaan puhdastilan ostajan ja toimittajan on määritettävä tietyt parametreja yhteistyössä. Määrittämisen apuna voidaan käyttää standardin osan 4 liitteiden A-H esimerkkejä. (SFS-EN ISO 14644-4.)

## Vaihe 2.

Toisessa vaiheessa määritellään toiminnalliset suunnitteluvaatimukset FDS. Määritellään toiminto, jonka systeemin tai sen osan pitäisi suorittaa. Miten ja millä elementeillä toiminto on toteutettava. Dokumentin laatii yleensä laitetoimittaja tehden kuitenkin jatkuvaa yhteistyötä käyttäjän kanssa. (Containment Systems s.171.)

Tässä vaiheessa kannattaa GMP:n vaatimusten lisäksi huomioida erityisesti standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 kohdat *vaatimukset ja projektisuunnittelu*. Standardissa on lueteltu asioita, jotka tässä vaiheessa on hyvä ottaa huomioon.



### Vaihe 3.

Kolmannessa vaiheessa on suunnitteluspesifikaatiot DS. Eli tehdään täydellinen määritelmä laitteesta tai systeemistä, määritelmä tulee olla niin yksityiskohtainen, että se voidaan rakentaa.

Tässä vaiheessa kannattaa GMP:n vaatimusten lisäksi huomioida erityisesti standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 kohdat *projektisuunnittelu ja rakennesuunnittelu*.

### Vaihe 4.

Neljäntenä vaiheena on suunnittelun kvalifointi DQ. Tässä vaiheessa vuoroon tulee puhdistilaan liittyvien suunnitteludokumenttien tarkastaminen. Näihin dokumentteihin kuuluvat rakennuspiirustukset, sähkökaaviot, laite- ja osaluettelot sekä laitteistojen ja ohjelmistojen spesifikaatiot. Tämä vaihe todentaa, että laitteiden, tilojen ja toimintojen suunnittelu täyttää laatuvaatimukset. DQ vertaa toiminnallisia spesifikaatioita tai -suunnittelua käyttäjävaatimuksiin.

### Vaihe 5.

Kun suunnittelu on validoitu DQ-menettelyn avulla, voidaan tehdä asennukset. Eli seuraavana on vuorossa toteutus, rakentaminen ja käynnistys.

Rakennustyöt on tehtävä piirustusten ja suunnitelmien mukaisesti. Jos rakentamisen aikana tehdään muutoksia, ne on tarkistettava, hyväksyttävä ja arkistoitava muutosmenettelyjen mukaisesti ennen toteuttamista. Rakenne tulee katselmoida säännöllisesti eri rakennusvaiheissa sekä myös lopputarkastuksessa, jotta varmistutaan määritelmien ja hyväksymiskriteerien täyttymisestä. (SFS-EN ISO 14644-4.)

Tässä vaiheessa kannattaa GMP:n vaatimusten lisäksi huomioida erityisesti standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 kohta *rakentaminen ja käynnistys*. Standardissa on lueteltu asioita, jotka tulee ottaa huomioon rakentamisvaiheessa.

## Vaihe 6.

Seuraavana on vuorossa asennusten kvalifiointi IQ. Tässä vaiheessa asennetut laitteet, järjestelmät jne. tarkistetaan, testataan, arvioidaan sekä tarvittaessa myös kalibroidaan. Tämä vaihe peilaa suunnitteluspesifikaatioihin, eli tarkistaa, että siinä määritellyt asiat täsmäävät asennusten ja vaatimusten kanssa.

Tähän vaiheeseen sisältyy esimerkiksi seuraavia tarkastuksia:

- huonetilojen mitat
- pintamateriaalit
- tiivistykset
- läpiviennit
- ilmastointikone
- ilmastointikanavat
- sähköjärjestelmät
- automaatio- ja säätöjärjestelmät
- tiedonsiirtojärjestelmä
- muiden laitteiden asennusten tarkistus

Tässä vaiheessa kannattaa GMP:n vaatimusten lisäksi huomioida erityisesti standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 kohta *testaus ja hyväksyntä*.

## Vaihe 7.

Kun asennusten kvalifiointi IQ on suoritettu ja hyväksytty, voidaan siirtyä toiminnan kvalifiointiin, OQ. OQ todentaa dokumentoidusti, että systeemi toimii suunnitellulla tavalla. Tämä vaihe koostuu erilaisista toiminnallisista tarkastuksista ja testeistä, joista osan suorittaa henkilökunta ja osan ulkoistetut palveluntarjoajat.

OQ-vaihe peilaa toiminnallisiin suunnitteluvaatimuksiin FDS. Eli tarkastetaan, vastaako siinä määritellyt toiminnot toteutusta. Testit jaetaan “As built” ja “At rest” -vaiheessa tehtäviin mittauksiin ja testauksiin.

Tässä vaiheessa testataan esimerkiksi alla lueteltuja asioita:

- Huonekohtaiset ilmamäärät ja ilmanvaihtokertoimet
- Huoneiden väliset painesuhteet
- Huoneiden väliset paine-erot
- Laminaarisen ilmavirtauksen nopeus
- Ilmavirtauksen visualisointi
- Elementtien tiiviys
- Suodattimien tiiviydet ja eheystestit
- Lämpötila
- Ilman suhteellisen kosteus
- Ilman hiukkaspitoisuus
- Elpymisaika

Kaikkiin yllä mainittuihin löytyy ohjeita standardista SFS-EN ISO 14644-3.

- mikrobiologiset testit sekä ilmasta, että tasoilta
- interlock -järjestelmä
- ATK - ja puhelinjärjestelmä
- Tiedonsiirtojärjestelmä
- Automaatio- ja säätöjärjestelmän testaus, hälytystestit, hälytysrajojen testaukset.
- Vesivuotohälytysten testaus
- Varavirran testaus
- Häätäseistestaus

Näihin testeihin ja mittauksiin FIT Biotech Oy:llä on kattavat ohjeet. Myös validointi-suunnitelmiin ja raportteihin on pohjat, joita voidaan muokata tarpeen vaatiessa.

Tässä vaiheessa kannattaa GMP:n vaatimusten lisäksi huomioida erityisesti standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 kohta *testaus ja hyväksyntä*.

### Vaihe 8.

Kun OQ-vaihe on suoritettu ja hyväksytty siirrytään suorituskyvyn kvalifioimiseen, PQ. PQ on dokumentoitu systeemin arviointi, jonka tulisi osoittaa, että systeemi toimii suunnitellusti läpi käyttöalueen olosuhteissa, jotka ovat mahdollisimman lähellä normaaleja tuotanto-olosuhteita eli ”In operation”-tilassa. Ennen PQ:n aloittamista kaikki prosessiin

osallistuvat operaattorit on koulutettava, ja tuotantoon liittyvät menettelyohjeet tulisi olla saatavilla, koska molempia tarvitaan tässä vaiheessa. (Pharmaceutical Production s. 59.)

PQ:ssa näytetään toteen käyttäjävaatimusten määrittelyn (URS) vaatimukset. PQ tehdään kuten OQ, erona on se, että tässä vaiheessa tilassa on toimintaa ja henkilöitä. Eli kun testataan suorituskykyä, on puhdastilassa normaaliin prosessitilanteeseen suunniteltu maksimaalinen henkilö- ja laitekuormitus. Tähän vaiheeseen osallistuu sekä yrityksen henkilökuntaa, että ulkoistettuja palveluntarjoajia.

Tähän vaiheeseen kuuluu osittain samat testit, kuin OQ-vaiheessa:

- Huonepaineet
- Hiukkaspitoisuus
- Ilmamäärät
- Ilmavirtausten visualisointi,
- Mikrobipitoisuus ilmasta ja tasoilta
- Lämpötila

Tässä vaiheessa kannattaa GMP:n vaatimusten lisäksi huomioida erityisesti standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 kohta *testaus ja hyväksyntä*.

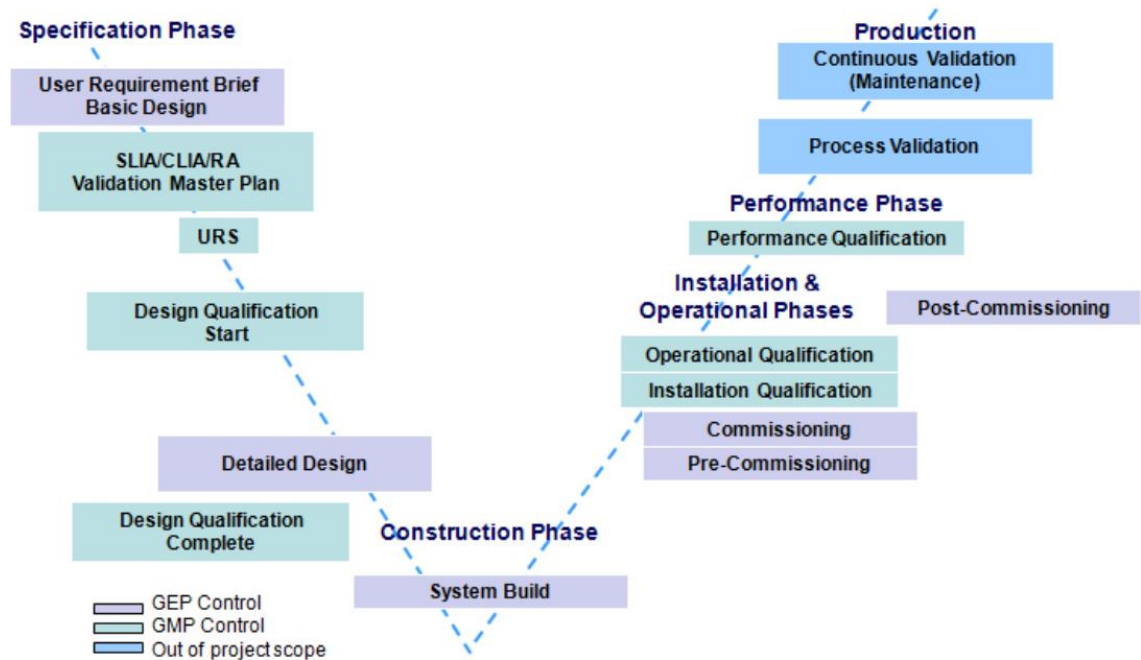
### Dokumentointi

Koko projektin ajan dokumentointi on erittäin tärkeässä roolissa. Dokumentoinnissa kannattaa GMP:n vaatimusten lisäksi huomioida erityisesti standardin SFS-EN ISO 14644 osan 4 kohta *dokumentointi*.

Validointivaiheiden aikana täytetään mittauspöytäkirjoja, jotka ovat osa validointiraporttia. Pöytäkirjoihin merkitään mitä on mitattu, milloin ja millä. Yleensä pöytäkirjasta löytyy myös vaatimukset, jotka tulosten tulee täyttää. Pöytäkirjaan tulee myös käytettyjen mittalaitteiden tiedot ja kalibrointiraporttien kopiot.

Validointi kootaan yhteen validointiraportin avulla. Validoinnin eri vaiheille voidaan tehdä omat raportit, ja edellinen osio tulee olla aina hyväksyttynä ennen uuteen vaiheeseen siirtymistä. Raportteihin kirjataan tulokset, puutteet ja loppupäätelmät.

Alla on esimerkkikuva (kuva 16), jossa samanlainen projekti on sovitettu V-projektimaliin.



KUVA 16. Projektin vaiheet sovitettuna V-projektimaliin (CJ testing)

## 8 POHDINTA

Tämän työn tarkoituksena oli tuottaa ohjeet, miten puhdastilan uusimisessa tulee edetä, kun se jossain vaiheessa tulee ajankohtaiseksi. Dokumentin tarkoituksena oli myös varmistaa, että GMP:n ja tarvittavien standardien vaatimukset tulevat huomioon otetuiksi toteutuksen aikana. Työssä haluttiin kartuttaa yrityksen sisäistä tietoa aihepiiristä, ja kasvattaa omaa ammattitaitoa.

Aihepiiri on laaja ja kuten aiemmin on mainittu, ei ole olemassa yhtä ehdotonta ohjeistusta tai standardia, jota voitaisiin suoraan soveltaa. Jokainen puhdastila on yksilö, ja koko prosessi käyttäjävaatimusten määrittelystä tilan käyttöönottoon asti on aina hyvin yksilöllinen. Tilan vaatimukset ovat suoraan yhteydessä tuotteeseen, jota siellä tuotetaan. Puhdastila täytyy siis suunnitella alusta asti tuotteen ja yrityksen omien vaatimusten mukaisesti.

Teoriaosuuteen saatiin koottua kattava tietopaketti koskien muun muassa puhdastilan teknisiä toimintoja, puhdastilastandardien ja GMP-ohjeistuksen vaatimuksia, puhdastilasuunnittelua, puhdastilarakentamista ja validoinnin vaiheita. Siitä käy ilmi mihin tulisi kiinnittää huomiota ja mitkä ohjeistukset ja standardit tulee ottaa huomioon. Teoriaosuus kokoaa yhteen tietoa, joka muuten on hajallaan eri lähteissä. Teoriaosuuden avulla lukija saa yleiskuvan aiheesta, ja tätä kautta on toivottavasti helpompi hahmottaa kokonaisuutta ja lähteä etsimään lisätietoa. Aihe on hyvin laaja, ja monimutkainen, ohjeistukset ja standardit muuttuvat ja päivittyvät. Teoriaosuutta voidaankin pitää apuna tiedonhaussa, mutta ajankohtainen tieto tulee aina varmistaa voimassa olevista ohjeistuksista.

Käytännön osuudessa projektia hahmoteltiin V-projektimallin ympärille. Tämä vaihe oli haastavampi, koska varsinaisia käytännön muutostoimenpiteitä ei ollut vielä tarkoitus tehdä. Käytännön osuus jäikin alkuperäistä suunnitelmaa ja tarkoitusta suppeammaksi, tämä johtuu suurelta osin siitä, että projektien aikataulut eivät kohdanneet. Tuleva varsinaisen puhdastilan uusimisen projekti tulee olemaan niin laaja ja monisäikeinen, ettei sitä ennalta pysty hahmottelemaan, voi vain tehdä joitain suuntaa antavia hahmotelmia. Käytännön osuudessa on esimerkkien avulla hahmoteltu vaiheita, joita projektin tulisi sisältää.

Tämän työn jatkona on jossain vaiheessa varsinainen puhdastilan uusimisen projekti. Varsinaisen projektin käynnistyessä, tätä työtä voidaan käyttää suunnittelutyön tukena.

## LÄHTEET

AX-suunnittelu. Puhdastilat ovat yksilöitä. Luettu 11.2.2017.

<http://www.ax.fi/fi/palvelut/puhdastilat>

Bundesrepublik Deutschland 2004. V-Modell XT. Part 1: Fundamentals of the V-Modell.

<http://ftp.uni-kl.de/pub/v-modell-xt/Release-1.1-eng/Dokumentation/pdf/V-Modell-XT-eng-Teil1.pdf>

Camfil Oy. Esite, Clean Air Solutions. 2012.

<https://www.camfil.com/Global/Documents/Brochure/Biopharma/CREO.pdf>

CJ testing. Validation testing. Luettu 23.5.2017.

[http://www.cjtesting.com/en/validation\\_testing\\_service.htm](http://www.cjtesting.com/en/validation_testing_service.htm)

Cleanroom Design, second edition. Edited by W. Whyte University of Glasgow, UK. 1999, 2001. Å.L. Möller, J.G. King, G.J. Farquharson, H.H. Schicht, P.J. Tubito, T.J. Latham, S.D. Klocke, E.C. Sirch, T. Hodgkiess, R. Galbraith, W. Whyte.

Cleanroom Technology -Fundamentals of Cleanroom Technology. FESTO Oy. Käsikirja.

Containment Systems - A Design Guide. Hirst Nigel, Brocklebank Mike, Ryder Martyn. Institution of Chemical Engineers. 2002.

CRT Clean Room Tech. Suunnittelu ja konsultointi. Luettu 14.2.2017.

<http://crttoy.com/cleanroom/suunnittelu-ja-konsultointi/>

EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. 25.11.2008.

[http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008\\_11\\_25\\_gmp-an1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf)

EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part 1. Chapter 3: Premises and Equipment.

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter\\_3.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf)

European Commission. EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Luettu 20.2.2017.

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

FIMEA lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus. Lääkevalmistus. Luettu 20.2.2017.

<http://www.fimea.fi/apteekit/laakevalmistus>

FIMEA lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus. Euroopan farmakopea. Luettu 14.2.2017.

[http://www.fimea.fi/valvonta/lait\\_ja\\_ohjeet/euroopan\\_farmakopea](http://www.fimea.fi/valvonta/lait_ja_ohjeet/euroopan_farmakopea)



FIMEA lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus. Miksi Auditoidaan, Pirkko Puranen. Luettu 14.3.2017.

[https://www.fimea.fi/documents/160140/765540/29223\\_2015-05-28\\_Auditoinnit\\_Puranen.pdf](https://www.fimea.fi/documents/160140/765540/29223_2015-05-28_Auditoinnit_Puranen.pdf)

FIT Biotech Oy. Tarinamme. Luettu 21.2.2017.

<http://www.fitbiotech.fi/fit-biotech-2/tarinamme/>

Fläkt Woods Oy. Kompakti säädin. Luettu 14.2.2017.

<http://www.flaktwoods.fi/products/air-management-/variable-air-volume-dampers/variable-air-volume-controllers/227vm/>

Glossary. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines

Granlund. Puhdastilat. Luettu 4.1.2017.

<http://www.granlund.fi/palvelut/granlund-plus/puhdastilat/>

HK instruments. Tuotekuvasto 2016.

[http://www.hkinstruments.fi/HKI\\_Product\\_catalog\\_2016\\_FIN.pdf](http://www.hkinstruments.fi/HKI_Product_catalog_2016_FIN.pdf)

Lääketeollisuus ry. Lääkkeiden valmistus Suomessa. Luettu 14.3.2017.

<http://www.laaketeollisuus.fi/laakkeet/laakkeiden-valmistus>

Margareta Hägg. Validoinnin suunnittelun opas. VTT. 2016.

Miettinen Tommi. Puhdastilojen suunnitteluprosessi ja teknisten järjestelmien validointi. Diplomityö. 2006.

<http://www.doria.fi/handle/10024/30200>

Oulun Seudun ammattikorkeakoulu. Opetusmateriaali, automaatiotekniikka. 2009.

[http://www.tekniikka.oamk.fi/~terohi/auto1\\_s2006u.htm](http://www.tekniikka.oamk.fi/~terohi/auto1_s2006u.htm)

Pharmaceutical Microbiology - Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Sandle, Tim. 2016.

Pharmaceutical Production - An Engineering Guide. Bennett Bill, Cole Graham. Institution of Chemical Engineers. 2003.

Prosessiautomaatio Oy. Rakennusautomaatio. Luettu 20.2.2017.

<http://prosessiautomaatio.com/palvelut/>

SFS-EN ISO 14644 Puhdastilat ja puhtaat alueet, osa 1 Hiukkaspitoisuuden perusteella tehtävä puhtausluokitus. 31.12.2015. Suomen Standardisoimisliitto SFS ry. SFS Online.

<https://online.sfs.fi.elib.tamk.fi/fi/index.html.stx>

SFS-EN ISO 14644 Puhdastilat ja puhtaat alueet, osa 4 Suunnittelu, rakentaminen ja käynnistys. 12.11.2001. Suomen Standardisoimisliitto SFS ry. SFS Online.

<https://online.sfs.fi.elib.tamk.fi/fi/index.html.stx>

Seppälä Janne. Puhdastila-automaatio. Prosessiautomaatio Oy. 2013. Luettu 5.1.2017.  
<http://mestari2013.bonsait.fi/resources/public/Luennot/Puhdastila-automaatio.pdf>

SSTL Puhtausala ry. Puhdastilan rakenteet ja ilmastointi. Luettu 5.1.2017.  
<https://puhtausala.fi/puhdastilan-rakenteet-ja-ilmastointi>

Suomen automaatioseura ry. 2001. Laatu automaatiossa, parhaat käytännöt. 1.painos.

Suomen Standardisoimisliitto SFS ry. Tuoteuutiset 2011. Puhdastilat standardien mukaisiksi. Luettu 07.12.2016.  
[http://www.sfs.fi/ajankohtaista/tuoteuutiset/tuoteuutiset\\_2011/puhdastilat\\_standardien\\_mukaisiksi.658.news](http://www.sfs.fi/ajankohtaista/tuoteuutiset/tuoteuutiset_2011/puhdastilat_standardien_mukaisiksi.658.news)

Talotekniikan automaatio -käyttäjän opas. Suomäki Jorma ja Vepsäläinen Sami. 1. painos. 2013.

Tampereen teknillinen yliopisto. Tietotekniikan laitos 2015. Ohjelmistojen testaus. Jääskeläinen Antti, Katara Mika ja Vuori Matti.  
[http://www.cs.tut.fi/~tie21201/s2015/luennot/TIE-21204\\_2015.pdf](http://www.cs.tut.fi/~tie21201/s2015/luennot/TIE-21204_2015.pdf)

Tuomi Heidi. Esitys, puhdastilakoulutus. Turun ammattikorkeakoulu. 22.11.2012.  
<http://www.slideshare.net/HeidiTuomi/puhdastilatekniikan-perusteet>

Validoi Oy. GMP Good Manufacturing Practice. Luettu 07.12.2016. [http://www.validoi.com/gmp\\_good\\_manufacturing\\_practice](http://www.validoi.com/gmp_good_manufacturing_practice)

Zeus tech Oy. Puhdastilojen validointi. PDF-esite. Luettu 10.2.2017.  
<http://www.zeus.fi/images/puhdastilat.pdf>

Zeus tech Oy. Validointi. Luettu 17.2.2017.  
<http://www.zeus.fi/validointi.html>

LIITTEET

Liite 1. Validointi kokonaisuudessaan

