

Tuomas Valkonen

PUHDASTILAN
ILMANVAIHTOJÄRJESTELMÄN
VALIDOINTI

Opinnäytetyö
Talotekniikka


Huhtikuu 2014




MAMK

University of Applied Sciences

KUVAILULEHTI

	Opinnäytetyön päivämäärä 25.4.2014				
Tekijä Tuomas Valkonen	Koulutusohjelma ja suuntautuminen Talotekniikka				
Nimeke Puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmän validointi					
Tiivistelmä <p>Puhdastilat ovat erittäin korkean vaatimustason tutkimus- tai valmistustiloja, joissa hallitaan tarkasti tilan hiukkaspitoisuutta ja käyttötarkoituksesta riippuen lämpötilaa, kosteutta ja painesuhhteita. Tiloille asetettavien tarkkojen olosuhdevaatimusten vuoksi viime vuosina rakennettuihin puhdastiloihin on asennettu monitorointijärjestelmä, jolla valvotaan olosuhdevaatimusten jatkuvaa täyttymistä. Tämän lisäksi puhdastiloille tehdään ennen niiden käyttöönottoa kattava validointi.</p> <p>Validointi on sellaista suunnitelmallista ja dokumentoitavaa laadunvarmistusta, jonka tarkoituksena on osoittaa tilan ja sen järjestelmien kyky tuottaa tai luoda edellytykset tuottaa sille etukäteen asetellut laatuvaatimukset täyttävää lopputuotetta. Validoinnin laajuuden määrittää tilassa suoritettava toiminta. Elektroniikkateollisuudessa validoinnin laajuuden määräävä tekijä on tilaajan haluama laadunvarmistus, kun taas lääketeollisuudessa tai sairaala-apteekeissa vaatimuksen laajuudesta asettaa tilaajan lisäksi viranomainen. Suomessa viranomaisena toimiva lääkelaitos Fimea on asettanut määräyksellään vaatimuksen Lääkevalmisteiden hyvien tuotantotapojen ohjeiden noudattamisesta.</p> <p>Tämä työ käsittelee puhdastilan validoinnin ilmanvaihdon osuutta asennustarkastusten ja toiminnan tarkastusten vaiheissa. Työssä laadittiin validointisuunnitelmat ilmanvaihdon osalta Keski-Suomen keskussairaalan sairaala-apteekin solunsalpaajayksikön puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmän validoimiseksi. Suunnitellut validoinnit toteutettiin asennustarkastusten osalta kohteessa. Validoinnin tuloksena lääkevalmistuksen tiloissa estäviä puutteita ei havaittu.</p>					
Asiasanat (avainsanat) Puhdastilat, validointi, ilmanvaihto					
Sivumäärä 50	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Kieli</td> <td style="border: none;">URN</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Suomi</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>	Kieli	URN	Suomi	
Kieli	URN				
Suomi					
Huomautus (huomautukset liitteistä)					
Ohjaavan opettajan nimi Marianna Luona, Heikki Salomaa	Opinnäytetyön toimeksiantaja Granlund Kuopio Oy				

DESCRIPTION

		Date of the bachelor's thesis 25.4.2014
Author Tuomas Valkonen	Degree programme and option Building Services Engineering	
Name of the bachelor's thesis Validation of cleanrooms ventilation system		
Abstract <p>Cleanrooms are often research laboratories or manufacturing facilities of extremely high standards. Particle concentration and when necessary temperature, humidity and pressure difference are controlled. Almost all recently built cleanrooms have a monitoring system for demonstrating continued compliance with the decided conditions. In addition to continued monitoring, all new cleanrooms are extensively validated before beginning operations.</p> <p>Validation is systematic and documented quality assurance with a purpose of demonstrating process ability to produce a product of specified quality. The extent of validation is specified by the operations carried out in the facility. In semiconductor production the quality of the end product is the defining factor for the extent of the validation. Whereas the requirements for pharmaceutical industry and hospital pharmacies are set by the Finnish Medicines Agency based on European Good Manufacturing Practise for pharmaceutical products.</p> <p>This thesis deals with validation of cleanrooms ventilation system in installation qualification and operational qualification stages. A validation plan was drafted for these validations. The cleanroom being validated was the central hospital of the Central Finland Health Care District located in Jyväskylä. The cleanroom was built for the hospital pharmacies cytostatic medicines preparation. The planned installations qualifications inspections were carried out. As a result, no such deficiencies were found that would preclude the cleanroom from being used for its designed purpose.</p>		
Subject headings, (keywords) Cleanroom, validation, ventilation		
Pages 50	Language Finnish	URN
Remarks, notes on appendices		
Tutor Marianna Luona, Heikki Salomaa	Bachelor's thesis assigned by Granlund Kuopio Oy	

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	1
2	PUHDASTILA.....	2
2.1	Puhdastilojen historia.....	4
2.2	Epäpuhtaudet	5
2.3	Puhtauden vaatimus	6
2.4	Monitorointijärjestelmä	7
3	STANDARDIT JA OHJEET	7
3.1	ISO 14644	8
3.1.1	Puhtausluokitus, ISO 14644-1	8
3.2	Lääkevalmisteiden hyvien tuotantotapojen ohjeet.....	9
4	ILMANVAIHTO PUHDASTILOISSA.....	11
4.1	Ilman jako	11
4.1.1	Sekoittava ilmanjako.....	12
4.1.2	Laminaarinen ilmanjako	12
4.1.3	Yhdistetty laminaarinen ja sekoittava ilmanjako	14
4.2	Ilman käsittely	15
4.3	Kierrätysilmatekniikka	17
5	VALIDOINTI	17
5.1	Suunnitelmien tarkastus, DQ	20
5.2	Asennusten tarkastus, IQ	20
5.3	Toiminnantarkastus, OQ.....	21
5.4	Suorituskyvyn testaus, PQ	21
6	VALIDOITAVA KOHDE	21
6.1	Yleistä	21
6.2	Ilmanvaihdon toteutus	24
6.3	Laminaarikaapit	30
7	VALIDOINTI KOKONAISUUTENA	31
7.1	Asennustarkastukset	31
7.2	Toiminnan tarkastukset.....	33
8	ILMANVAIHTOJÄRJESTELMÄN VALIDOINTI.....	37
8.1	Validoinnin suunnittelu	37

8.1.1	IQ, Asennusten tarkastus	37
8.1.2	OQ, Toiminnan tarkastus	39
8.2	Validointi	42
8.2.1	IQ, Asennusten tarkastus	42
8.2.2	Toiminnan tarkastus.....	46
9	TULOKSET	47
9.1	Kehitettävää	48
10	LOPPUPÄÄTELMÄT	49
	LÄHTEET.....	50

Lyhenteet

GMP	Euroopan Komission antama ohjeisto lääkevalmisteiden hyvistä tuotanto tavoista, Good Manufacturing Practise
HEPA	Korkean suodatusasteen suodatin pienille partikkelikokoluokille, High Efficiency Air Filter
ULPA	Erittäin korkean suodatusasteen suodatin pienille partikkelikokoluokille, Ultra Low Penetration Air Filter
MPPS	Ilman suodattimien erotusasteen määrittämisessä käytetty läpäisevin partikkelikoko. Most Penetrating Particle Size
VMP	Yhteenvedodokumentti, joka linjaa validoinnin kulun ja siihen liittyvät työmenetelmät ja vastuulliset avainhenkilöt, Validation Master Plan
ISO	Kansainvälinen standardoimisjärjestö, International Organization for Standardization
SFS	Suomen Standardoimisliitto
DQ	Suunnitelmien validointi, Design Qualification
IQ	Asennusten validointi, Installation Qualification
OQ	Toiminnan validointi, Operational Qualification
PQ	Suorituskyvyn validointi, Performance Qualification
cfu	Pesäkkeen muodostava yksikkö, colony forming unit
As built	Tila missä rakennus on suoritettu valmiiksi, kaikki palvelut kytkettyinä ja toiminnassa, mutta on ilman tuotantolaitteita, materiaaleja tai läsnä olevaa henkilöstöä /1/
At rest	Tila missä asennus on suoritettu valmiiksi, laitteet asennettuina ja toiminnassa asiakkaan ja toimittajan sopimalla tavalla, mutta ilman läsnä olevaa henkilöstöä /1/
Operational	Tila missä asennus toimii spesifioidulla tavalla, spesifioitu määrä henkilöitä läsnä ja tehden työtä sovitulla tavalla /1/
SOP	Vakioitu toimintaohje, Standard Operating Procedure

1 JOHDANTO

Korkean laadun odote on yksi tämän hetken länsimaisen markkinatalouden ominaispiirteistä. Kun ostamme uuden puhelimen tai tietokoneen, odotamme, että se toimii luvatussa tavalla ja kun ostamme lääkkeitä, odotamme että ne eivät ole vaaraksi terveydellemme, vaan päinvastoin edistävät sitä. Usein ei tule ajatelleeksi, mitä kaikkea tuon laadun takaamiseksi joudutaan tekemään. Osaavan henkilökunnan, laadukkaiden raaka-aineiden ja hienostuneiden tuotantolaitteiden lisäksi suuressa roolissa ovat myös itse tilat, joissa tuotanto tapahtuu. Nykyisin korkeimmat vaatimukset tuotantotiloille asettavat elektroniikkateollisuus ja lääkevalmistus, molemmat omine erikoispiirteineen. Tällaisessa erityisen korkean laatuvaatimuksen valmistuksessa tuotantotilana käytetään puhdastilaa. /1./

Puhdastilat ovat nimensä mukaisesti puhtaita, eivät pelkästään pintojen osalta, vaan erityisesti puhdastilan huoneilman osalta. Erityistä huomiota kiinnitetään huoneilman partikkelipitoisuuteen, jota hallitaan ilmastointijärjestelmällä. Ilmastointijärjestelmällä voidaan tiloissa suoritettavista prosesseista riippuen ylläpitää partikkelipitoisuuden lisäksi muitakin suureita, kuten lämpötilaa, suhteellista kosteutta ja huonepaine-eroja. Tiukkojen olosuhdevaatimusten vuoksi puhdastilojen ilmanvaihdolle asetetaan korkeat laatuvaatimukset. /1; 2./

Lopputuotteen kannalta merkittävintä roolia näyttelevät tuotantotilan olosuhteet tuotantohetkellä. Tuotannonaikaisille olosuhteille luodaan edellytys tilan suunnittelun, rakentamisen ja käyttöönoton vaiheissa. Tavallisesta rakennusprojektista puhdastilan rakentaminen eroaa siinä, että koko projektiorganisaation ammattitaidolle asetetaan poikkeuksellisen korkeat vaatimustasot. Pienikin virhe suunnittelu- tai rakennusvaiheessa saattaa vaikuttaa merkittävästi lopputulokseen ja siten kaikkiin tilassa suoritettaviin toimiin. Tästä johtuen asennustyön ollessa valmis suoritetaan puhdastilalle, sen teknisille järjestelmille, siinä toimivalle henkilöstölle ja prosessille perusteellinen validointi. Validoinnilla voidaan osoittaa, että puhdastila kokonaisuutena toimii suunnitellulla tavalla. /1./

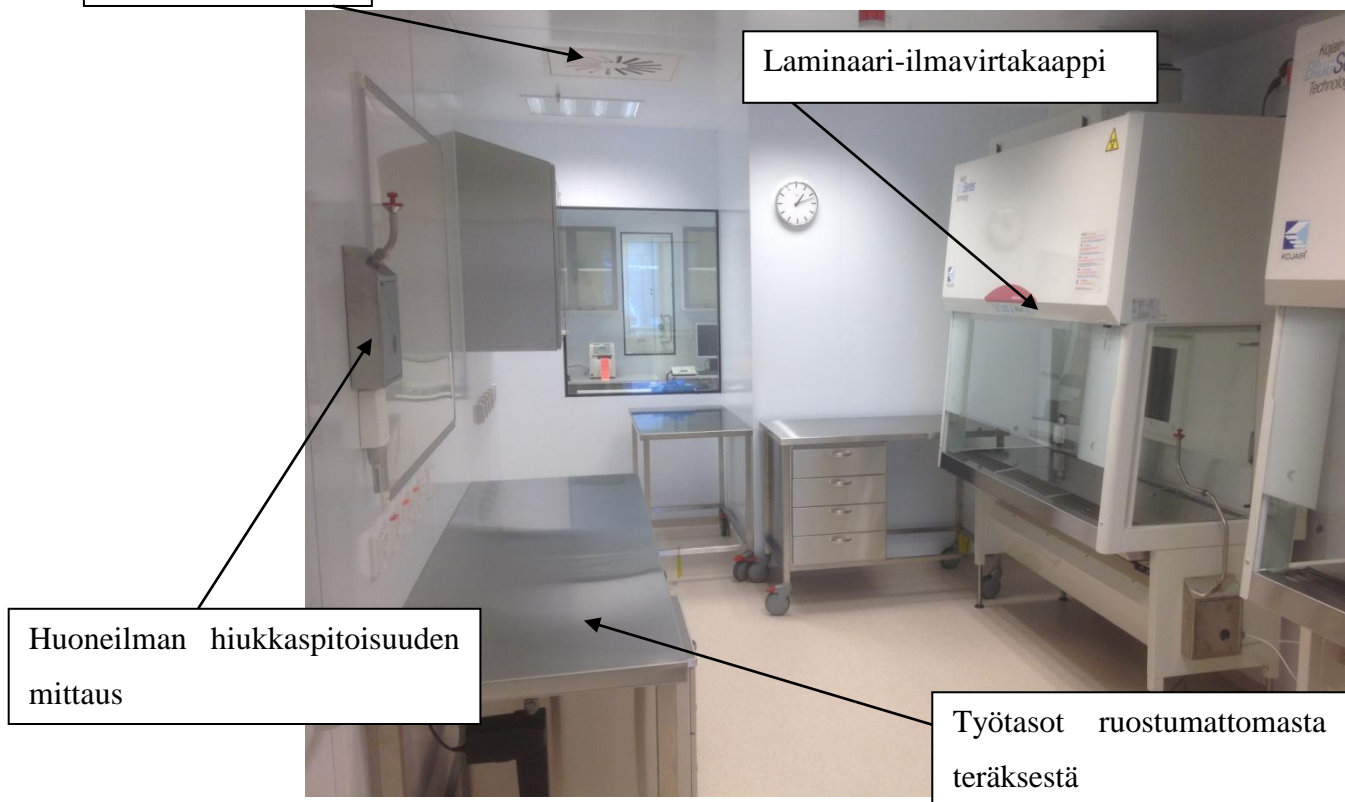
Puhdastilojen suunnittelua, rakentamista ja käyttöä koskevia ohjeita ja määräyksiä on paljon. Suomessakin on vahvistettu viralliseksi kansalliseksi standardiksi EN ISO 14644 puhdastila standardin osat 1-7. Euroopan komission antamia direktiivejä ja oh-

jeita lääkevalmistusta koskien noudatetaan Suomessa terveydenhuoltoon liittyvän lainsäädännön ja mm. lääkelaituksen antamien määräysten vuoksi. /1./

Tämä opinnäytetyö käsittelee puhdastilojen ilmavaihtojärjestelmien validointia. Validointi on suunnitelmallista ja dokumentoitavaa laadunvarmistusta. Riittävän perustan luomiseksi aluksi käsitellään puhdastiloja yleisellä tasolla ja tämän jälkeen syvennyttään validointiin, ilmanvaihtojärjestelmiin ja validoitavaan kohteeseen. Työssä laaditaan ilmanvaihdon validointisuunnitelma Jyväskylän keskussairaalassa sijaitsevaan sairaala-apteekin puhdastilaan. Lisäksi suunniteltu validointi toteutetaan soveltuvilta osin. Validointisuunnitelman on tarkoitus olla rakenteeltaan sellainen, jota voidaan käyttää hyödyksi tulevia validointeja varten. Lisäksi suoritettavasta validoinnista saadut kokemukset suunnitelman käytännön toimivuudesta voidaan ottaa huomioon tulevaisuudessa.

2 PUHDASTILA

Puhdastila on nimensä mukaisesti sellainen tila, jonka puhtaudelle asetetaan korkea vaatimustaso. Erityisesti huomiota kiinnitetään ilman puhtauteen, koska juuri ilman epäpuhtaudet aiheuttavat lääketeollisuudessa kontaminaatiovaaran ja elektroniikkateollisuudessa laitevian riskin. Puhdastiloja käytetään mm. lääketeollisuudessa, elektroniikkateollisuudessa, tutkimuslaboratorioissa ja sairaala-apteekeissa. Puhdastila on SFS-EN ISO 14644-1/1/ standardin määritelmän 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". Kuvassa 1 on esitetty puhdastila sisältä. Puhdastilojen rakentamista ja käyttöä säädetään erinäisissä standardeissa riippuen tilan käyttötarkoituksesta. EN ISO 14644 standardien voidaan katsoa koskevan kaikkea puhdastilarakentamista. Lääkevalmistuksen osalta omat vaatimuksensa asettaa Euroopan Unionin GMP-ohjeisto, jonka noudattamista Suomessa edellyttää ja valvoo lääkelaitos Fimea. GMP-ohjeisto viittaa useissa asioissa, kuten ilman puhtausluokituksen määrittämisessä, ISO 14644 -standardiin. /1; 3; 4./



KUVA 1. Laboratoriotila puhdistilassa

Ilmanvaihtojärjestelmän lisäksi puhdistilan puhtauteen vaikuttavia tekijöitä ovat puhdistilan rakenteet, työntekijöiden toiminta puhdistilassa ja siivoaminen. Puhdistilan rakenteilla on suuri vaikutus puhtauden ylläpitoon. Rakenteet ovat erityisesti puhdistilarakentamiseen tarkoitettuja puhdistilaelementtejä, jotka ovat pinnoiltaan sellaisia, että lian kertyminen on minimoitu ja puhdistettavuus erittäin hyvä. Puhdistettavuuden lisäksi rakenteiden tulee olla erityisen tiiviitä ilmavuotojen estämiseksi. Tiiviys on tärkeä tekijä, koska puhdistilarakenteiden yli luodaan tarkoituksellisesti paine-ero, joka huonosti rakennetussa puhdistilassa aiheuttaa hallitsemattomia ja suodattamattomia ilmavuotoja. Toiminnalle ja siivoamiselle puhdistilassa luodaan erilliset toimintaohjeet (standard operating procedure, SOP), jonka tarkoituksena on minimoida epäpuhtauksien syntyminen puhdistilassa, sekä varmistaa siivoustoimenpiteiden yhdenmukaisuus ja riittävyys. Ihmisten ollessa merkittävin epäpuhtauslähde, on tiloissa käyttäytymisellä suuri merkitys saavutettuun puhtauteen. Seisova ihminen tuottaa noin 100 000 partikkelia minuutissa ja rauhallisesti kävelevä ihminen 5 000 000 partikkelia minuutissa partikkelikokoluokalla $<0,5\mu\text{m}$. /1; 3; 4./

2.1 Puhdastilojen historia

Puhdastilojen historia alkaa leikkaussaleista. Operaatioiden aiheuttama suuri kuolleisuus sai kirurgiaan ja leikkaustekniikkaan perehtyneet pohtimaan kuolleisuuden syitä ja mahdollisia parannuskeinoja. Kehitys alkoi leikkausvälineiden steriloinnista ja jatkui aina puhtaampaan leikkausympäristöön. /2./

Joseph Lister aloitti sterilioimalla leikkausvälineitä, haavan ja kirurgin kädet. Hänen havaintonsa siitä, että leikkaussalin tulisi olla vapaa bakteereista, oli ensimmäinen askel kohti puhdastilaa. Seuraava kehitysvaihe oli, että bakteerien pääsy tilaan ja haavaan estettäisiin sen sijaan, että olemassa olevia bakteereita yritettäisiin tappaa. Tämä johti uudelleen steriiliin vaatetukseen ja työmenetelmiin leikkaussaleissa. /2./

Ilmanvaihdon vaikutus havaittiin ja ymmärrettiin, ja sen käyttö kontaminaation estämisessä aloitettiin vasta toisen maailmansodan aikana ja sen jälkeen. Havaittiin, että laitevikojen vähentämiseksi sotamateriaalin tuli olla huolellisesti valmistettu puhtaissa olosuhteissa. Tuolloin kuitenkin puhtaudella ymmärrettiin samankaltaista pintojen puhtautta kuin vaikkapa kotikeittiössä. Fissioreaktion ja kemiallisen sodankäynnin tutkimuslaboratorioiden olosuhteiden vaatimuksista kehitettiin HEPA-suodatin henkilöstön suojaamiseksi vaarallisilta materiaaleilta. /2./

Turbulenttisen ilmanvaihdon peruseriaatteet hallituissa ympäristöissä olivat jo laajasti tiedossa ja käytössä 1960-luvun alussa. Ensimmäinen laminaariseen ilmanjakotapaan perustuva ratkaisu otettiin käyttöön leikkaussalissa Sir Charnleyn toimesta. Hän rakensi ”kasvihuoneen”, joka oli pieni muovinen telta leikkauspöydän päällä. Teltan katosta tuotiin sisälle ilmaa ja pyrittiin aikaansaamaan mäntävaikutus teltaan. Tämä ilmanvaihdon parannus sekä parannukset vaatetuksessa ja toimintatavoissa johtivat merkittäviin parannuksiin potilaan selviytymisen kannalta. /2./

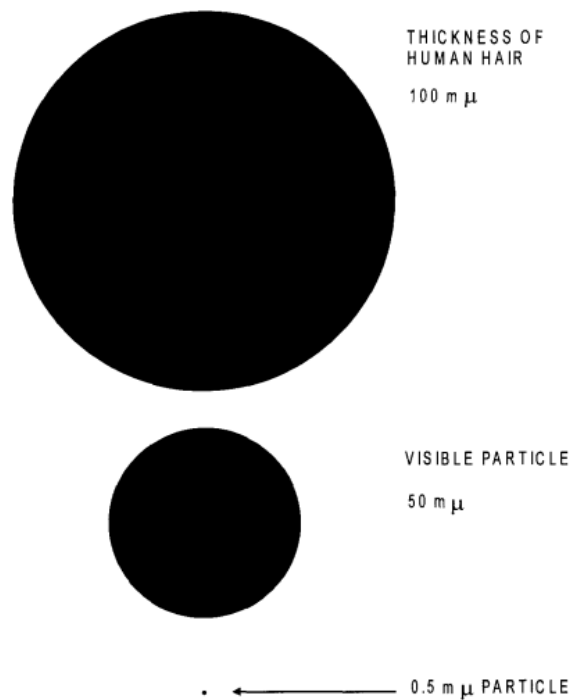
Vuonna 1961 Albuquerqueassa, New Mexicossa Willis Whitfieldin johtama tutkimusryhmä kehitti ensimmäisen laminaariseen ilmanvaihtoon perustuvan puhdastilan, jossa ilma tuodaan tilaan suuren suodatinseinämän läpi ja poistetaan lattian kautta. Puhtauden aikaansaamiseksi tilalla oli suuri ilmanvaihtokerroin ja suuri palautusilman määrä. Times-lehden vuonna 1962 julkaiseman Mr. Clean- artikkelin mukaan tilassa

saattoi jopa tupakoida, vaarantamatta tilan puhtautta, niin halutessaan. Tämän uuden tilan arvioitiin olevan vähintään 1000 kertaa puhtaampi kuin kilpailijansa. /2./

Lääkevalmistustilojen puhtaudessa lähdettiin samoista olettamuksista kuin leikkaussaleissa. Tilojen piti olla bakteerittomia ja siten puhtaita. Tähän pyrittiin puhdistamalla koko valmistushuone ja kaikki sen sisällä valtavilla määrillä puhdistusainetta, jolla pyrittiin tappamaan mikro-organismit. Tämä menetelmä ei kuitenkaan ottanut huomioon epäpuhtauksien syntyä tilassa tai niiden kulkeutumista tilaan esim. ilmanvaihdon mukana. HEPA-suodattimien kehityksen myötä puhtauden ylläpitoon tilassa otettiin avuksi ilmanvaihto ja ilman suodattaminen. /2./

2.2 Epäpuhtaudet

Puhdastilan ollessa ympäristöään puhtaampi alue pitää puhtauden ylläpitämiseksi tilassa tehdä työtä, eli puhdistaa ilmaa jatkuvasti. Puhdastilaan epäpuhtauslähteen aiheuttavia tekijöitä ovat mm. ihmiset, prosessilaitteet, suodattamaton tuloilma henkisolukujen tai läpiantokaappien kautta tai prosessin raaka-aineet. Epäpuhtauksilla tarkoitetaan hiukkasmaisia epäpuhtauksia. ISO 14644-1 /1/ standardin mukaan "Hiukkanen on kiinteä tai nestemäinen kohde, joka on ilman puhtauden luokituksessa 0,1...5 µm kokoalueeseen perustuvan kumulatiivisen kokojakauman sisäpuolella."/1/. Kuvassa 2 on esitetty havainnollisesti puhdastiloissa kontrolloitava hiukkaskokoluokka verrattuna ihmisen paljaalla silmällä nähtävissä oleviin kokoluokkiin. /1; 2./



KUVA 2. Hiukkaskokojen havainnollistaminen /2/

2.3 Puhtauden vaatimus

Puhdistilalle asetettava puhtausluokitus tai luokituksen ulkopuolinen vaatimus puhtaudesta riippuu tilassa tapahtuvasta toiminnasta ja sen turvaamiseksi edellytettävistä olosuhteista. Siinä missä standardissa ISO 14644-1 annettu ilman puhtausluokka (3.1.1) ISO 5 puhtausluokitus on riittävä lääkevalmistukselle, niin ISO 1 luokitus ei välttämättä riitä elektroniikkateollisuuden vaatimuksiin. /1; 3./

Elektroniikkateollisuudessa valmistettavan tuotteen piirin viivanleveydellä on suora yhteys tilalle asetettavaan puhtausvaatimukseen. ISO 14644-4 /5/ standardin mukaan puhtausluokitus valitaan kriittisen partikkelikoon mukaan, ja kriittisen partikkelikoon puolestaan voidaan ajatella olevan yksi kymmenesosa pienimmästä piirin viivan leveydestä. Mooren lain mukaan transistorien määrä mikropiireissä kaksinkertaistuu noin kahden vuoden välein. Tämä tarkoittaa kaikkien saatavissa olevan elektroniikan suorituskyvyn eksponentiaalista kasvua. Toisaalta Mooren laki myös tarkoittaa sitä, että noin kahden vuoden välein tuotantotiloille asetettavat puhtausvaatimukset hiukkaskoon suhteen kasvavat kaksinkertaisiksi. Työn kirjoittamisen hetkellä pienin markkinoilla massoille saatavissa oleva mikrosiru on nimellistä kokoluokkaa 22 nm, mikä tarkoittaa käytännössä noin 44 nm piirin viivan leveyttä. Tämä asettaa kriittisek-

si partikkelikooksi valmistustiloissa 0,0044 µm tai 4,4 nm. Teknologiajätti Intel on käynnistänyt 14 nm kokoluokan mikrosirujen valmistusprosessia, ja alustavien tietojen mukaan nämä ovat markkinoilla vuonna 2014. /1; 5; 6./

Aseptisessä lääkevalmistuksessa riittävä puhtausluokka ISO 14644-4 standardin mukaan on ISO 5 luokka. Lääkevalmistukselle ultrapieniä hiukkasia tärkeämpää potilaan terveyden suojelemisen kannalta on bakteerien pääsyn estäminen valmisteeseen. Lääkevalmistukseen tarkoitetuissa puhdistiloissa asetetaan ilman hiukkaspitoisuuden lisäksi raja-arvot suurimmille sallituille määrille pesäkkeen muodostavia yksiköitä operational-olotilassa, joka kuvastaa tilassa vallitsevaa bakteeripitoisuutta. Ihmiset ovat suurin ja usein ainoa bakteerien eli mikrobiologisen kontaminaation lähde puhdistiloissa. /1; 4; 5./

2.4 Monitorointijärjestelmä

Monitorointijärjestelmällä valvotaan puhdistilalle asetettujen olosuhdevaatimusten jatkuvaa täyttymistä. Monitorointijärjestelmä mittaa ja tallentaa trendiseurantana kaikki riskianalyyssissä kriittisiksi todetut ja siksi mittaroidut suuret. Tällaisia suureita ovat esim. lämpötila, suhteellinen kosteus, partikkelipitoisuus ja huonepaine. Monitorointijärjestelmä antaa hälytykset sekä puhdistilaan sisälle että kiinteistövalvonnalle, kun tarkkailtavan suureen mittausarvo poikkeaa sallitun toleranssin verran sen asetusarvosta. Jatkuvan tilaseurannan vuoksi monitorointijärjestelmä on osa puhdistilan jatkuvaa validointia, jolla osoitetaan tuotannon aikaisten olosuhteiden vaatimustenmukaisuus. Tarvittaessa monitorointijärjestelmän avulla voidaan jälkikäteen selvittää tietyllä hetkellä vallinneita olosuhteita ja arvioida niiden vaikutusta mahdolliseen valmistusvirheeseen. /2; 6./

3 STANDARDIT JA OHJEET

Puhdistiloja, niiden käyttöä ja rakentamista säädetään tähän tarkoitukseen laadituissa puhdistilastandardeissa. Ensimmäinen tiedossa oleva puhdistilastandardi oli Yhdysvaltain ilmavoimien 1961 julkaisema toimintaohje liittyen puhdistilojen suunnitteluun, rakentamiseen, käyttöön ja ilman puhtausluokituksiin. Ensimmäisestä standardista on tultu pitkä matka ja tällä hetkellä Euroopan Unionin alueella voimassaoleva

puhdastilastandardi on ISO 14644, joka koostuu osista 1-7 ja joka on Suomessa vahvistettu kansalliseksi standardiksi. Lisäksi sellaisia puhdastiloja, joissa suoritetaan lääkevalmistusta, koskevat Euroopan Komission laatimat ohjeet lääkevalmisteiden hyvistä tuotantotavoista (Good Manufacturing Practise, GMP) /1; 3./

3.1 ISO 14644

EN ISO 14644 standardi on vahvistettu viralliseksi standardiksi Suomessa. Se kulkee nimellä Puhdastilat ja puhtaat alueet. Standardi koostuu seitsemästä osasta, jotka on eritelty taulukkoon 1. /1; 3./

TAULUKKO 1. Standardin ISO 14644 osat 1-7 /1/

ISO 14644	Standardin osan otsikko
Osa 1	Ilman puhtausluokitus
Osa 2	Spesifikaatioita testauksille ja monitoroinnille ISO 14644-1:n jatkuvalle toteutumiselle
Osa 3	Metrologia ja testimenetelmät
Osa 4	Suunnittelu, rakentaminen ja käynnistys
Osa 5	Käyttö
Osa 6	Termit ja määritelmät
Osa 7	Puhtaat laitteet

3.1.1 Puhtausluokitus, ISO 14644-1

Puhtausluokitus on puhdastilalle asetettavista vaatimuksista ja mitattavista suureista se, jolle asetetaan suurin painoarvo. ISO 14644-1 antaa yhdeksän puhtausluokitusta ISO 1- ISO 9, joista ISO 1 on puhtain. Puhtausluokitus asettaa eri hiukkaskokoluokille suurimmat sallitut pitoisuudet kuutiometrissä ilmaa, ISO- luokat ja niiden suurimmat sallitut hiukkaspitoisuudet on esitetty taulukossa 2. Kunkin puhtausluokan ja hiukkaskokoon suurin sallittu pitoisuus kuutiometrissä ilmaa voidaan laskea kaavasta 1. /3./

$$C_n = 10^N * \left(\frac{0,1}{D}\right)^{2,08} \quad (1)$$

jossa:

C_n = Suurin sallittu hiukkaspitoisuus kuutiometrissä ilmaa tarkasteltavalla hiukkaskoolla tai sitä suuremmilla hiukkasilla.

N = ISO-luokitusnumero.

D = Tarkasteltava hiukkaskokoluokka mikrometreinä.

TAULUKKO 2. ISO- luokituksen mukaiset suurimmat sallitut hiukkaspitoisuudet kuutiometrissä ilmaa hiukkaskokoluokittain esitettynä /3/

ISO luokitus numero (N)	Suurin sallittu hiukkasmäärä (hiukkasia/m ³ ilmaa) hiukkasille, jotka ovat yhtä suuria tai suurempia kuin alla esitetyt tarkasteltavat koot.					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO luokka 1	10	2				
ISO luokka 2	100	24	10	4		
ISO luokka 3	1 000	237	102	35	8	
ISO luokka 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO luokka 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO luokka 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO luokka 7				352 000	83 200	2 930
ISO luokka 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO luokka 9				35 200 000	8 320 000	293 000

3.2 Lääkevalmisteiden hyvien tuotantotapojen ohjeet

Euroopan Unionin komissio on asettanut direktiiveillä 91/356/EEC, 2003/94/EC ja 91/412/EEC vaatimuksen Euroopan Unionin talousalueella tuotettavien ihmis- ja eläinkäyttöön tarkoitettujen lääkevalmisteiden hyvien tuotantotapojen noudattamisesta. /11/ Lääkevalmisteiden hyvien tuotantotapojen ohje (GMP) antaa ohjeistusta direktiivien asettamien vaatimusten saavuttamiseksi. Suomessa lääkelaitos Fimea on määräyksellä 5/2012 asettanut vaatimuksen EU:n hyvien tuotantotapojen noudattamisesta lääkevalmistuksessa ja siihen liittyvissä toiminnoissa. GMP puolestaan viittaa useissa kohdissa esim. puhtausluokituksen määrittämisessä ISO 14644 standardiin. /7./

GMP antaa neljä puhtausluokitusta A, B, C ja D, ilman partikkelipitoisuuden ja mikrobiologisen kontaminaation perusteella, näistä A on puhtain ja D epäpuhtain. Korkein puhtausluokitus, A, vastaa ISO 4.8 puhtausluokkaa. B-luokitus vastaa ISO 5 luokkaa, C-luokitus vastaa ISO 7 luokkaa ja D-luokitus vastaa ISO 8 luokkaa. GMP:n mukaiset valmistustilojen puhtausluokitukset ja niille asetetut ilman puhtausluokitukset partikkelikokoluokittain ja tilan olotilan mukaan on esitetty taulukossa 3. Partikkelipitoisuuden lisäksi GMP- luokitelluille tiloille on operational-olotilassa asetettu suurimmat sallitut pitoisuudet pesäkkeen muodostavia yksiköitä (colony forming unit, cfu), jotka on esitetty taulukossa 4. Taulukossa on esitetty suurimpia sallittuja raja-arvoja erilaisille näytteenottotavoille. /4./

A-luokan puhtausluokituksen tilat ovat paikallisia erittäin puhtaita alueita, jotka on varattu prosessin kriittisille vaiheille ja jotka sijaitsevat B-luokan tiloissa. A-luokituksen tiloissa on lähes poikkeuksetta laminaarinen ilmanjakotapa. Luokat C ja D ovat puhtaita alueita prosessin vähemmän kriittisille vaiheille. /4./

TAULUKKO 3. Suurimmat sallitut määrät hiukkasia kuutiometrissä ilmaa hiukkaskokoluokittain, GMP- puhtausluokittain At rest ja In operation olotiloissa /4/

	Suurin sallittu hiukkasmäärä kuutiometrissä ilmaa ilmoitetulla tai sitä suuremmalla partikkelikoolla.			
Luokka				
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Ei määritelty	Ei määritelty

TAULUKKO 4. Operational tilassa suositellut mikrobiologisen kontaminaation tasot puhtausluokittain, ilmoitettuna pesäkkeen muodostavien yksiköiden lukumääränä /4/

	Suositellut raja-arvot mikrobiologiselle kontaminaatiolle			
Luokka	Ilma näyte cfu/m ³	Laskeutumismalja cfu/4 tuntia	Kontaktimalja cfu/malja	Hansikkaan jälki, 5 sormeaa cfu/hansikas
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

4 ILMANVAIHTO PUHDASTILOISSA

Puhdastiloissa tilan käyttötarkoituksen kannalta välttämättömiä olosuhteita, kuten ilman partikkelipitoisuutta, suhteellista kosteutta, lämpötilaa ja painesuhteita ylläpidetään ilmanvaihtojärjestelmän avulla. Tiloissa suoritettava toiminta määrittelee valvottavien suureiden raja-arvot. Raja-arvot perustuvat joko henkilöstön viihtyvyyteen tai prosessin onnistumiseksi vaadittaviin olosuhteisiin. Tämä johtaa usein suuriin ilmavirtoihin ja asettaa ilmanvaihtojärjestelmän suunnittelulle, rakentamiselle ja validoinnille korkean vaatimustason. Ilmanvaihtokerroin puhdastilassa vaihtelee välillä 5-600 1/h puhtausluokituksesta riippuen. Aina sen ollessa mahdollista käytetään palautusilmaa, jotta jo kertaalleen käsitelty ilma voidaan käyttää uudelleen ja näin säästää energiaa. Raitisilman osuus puhdastiloissa saattaa olla vain 10 % kokonaisilmavirrasta. /1./

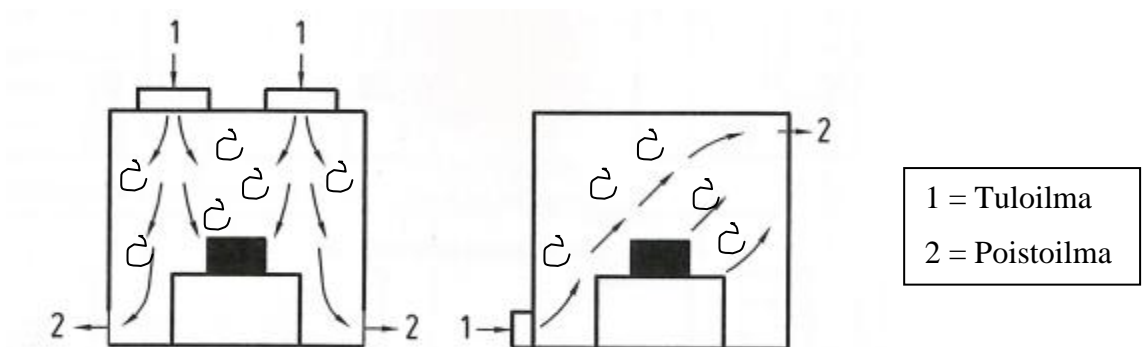
Puhdastilan huoneiden välisiä paine-eroja ylläpidetään ilmanvaihtojärjestelmän avulla. Käytännössä tämä tehdään poisto- tai tuloilmakanaviin asennettavien IMS- peltien avulla. Eri puhtausluokituksen tilojen välillä tulee vallita paine-ero, jotta matalamman puhtausluokituksen tila ei aiheuta kontaminaatiota korkeamman puhtausluokituksen tilassa esimerkiksi ilmavuodoista johtuen. ISO 14644-4 standardin mukaan paine-eron tulee olla välillä 5-20 Pa, kun taas GMP Annex 1:n mukaan sen tulee olla välillä 10-15 Pa. Ilman tulee virrata puhtaammasta tilasta likaisempaan, ja näin edesauttaa puhtausluokituksen ylläpitoa. Poikkeustapauksissa voidaan henkilösuojelun lähtökohdista asettaa tilalle negatiivinen paine-ero ympäröiviin tiloihin. Paine-ero mitataan puhdastilan ulkopuolisen referenssitilan ja huonetilan välillä. Ohjeistettu paine-ero tulee valita luokittelemattoman tilan ja puhdastilan välillä sekä eri puhtausluokiteltujen tilojen välillä sisällä puhdastilassa. /1; 4; 5./

4.1 Ilman jako

Puhdastilan tuloilman ilmanjakotavalla on suuri merkitys saavutettuun puhtausluokkaan. Prosessista ja puhtausluokituksesta riippuen puhdastiloissa käytetään joko sekoitettavaa tai laminaarista ilmanjakotapaa tai näiden yhdistelmää. Päätelaitteiden ja kalusteiden oikealla sijoittelulla huonetilassa voidaan vaikuttaa merkittävästi saavutettuun puhtausluokitukseen. /2./

4.1.1 Sekoittava ilmanjako

Sekoittavan ilmanjaon periaatteena on sekoittaa tehokkaasti koko tilan ilmatilavuutta ja laimentaa tilassa olevat ja sinne epäpuhtauslähteistä syntyvät epäpuhtaudet puhtausluokituksen sallimiin raja-arvoihin. Tuloilma tuodaan tilaan katossa olevista päätelaitteista, jotka jakavat ilman tilaan suurella nopeudella indusoiden huoneilmaa. Poistoilman päätelaitteet sijoitetaan lattiatasoon, jolloin likainen ilma siirtyy tilan lattiatasoa kohti, eikä puhdas ilma pääse virtaamaan oikosulkuvirtauksena suoraan pois tilasta. Sekoittavan ilmanjaon toiminnan kannalta on erittäin tärkeää, että tuloilmavirta on riittävä sekoittamaan koko huoneen ilmatilavuutta. Ilmavirran sekoittavuus on huomioidava myös kalusteiden sijoittelussa siten, että huoneessa ei saa olla sellaisia paikkoja, joihin ilman huonon liikkuvuuden johdosta syntyy epäpuhtauksien kerääntymisen mahdollistava alue. Sekoittavan ilmanjakotavan periaate on esitetty kuvassa 3. /2./



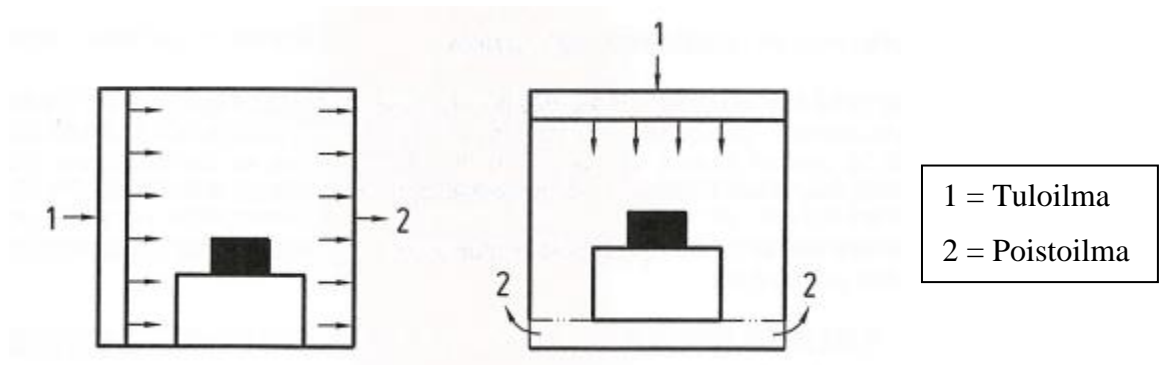
KUVA 3. Sekoittavan ilmanjakotavan periaate /5/

4.1.2 Laminaarinen ilmanjako

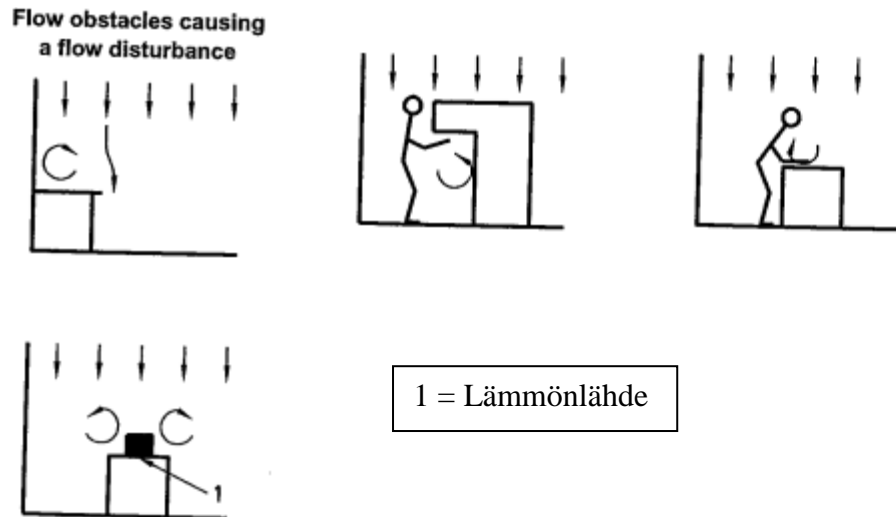
Laminaarinen ilmanjako tuottaa mäntämäisen ilman virtauksen joko huoneen tai määrätyn alueen läpi poistaen tehokkaasti kaikki epäpuhtaudet. Ilmavirta voi koko huoneen sovelluksissa kulkea joko katosta lattiaan tai seinästä seinään. Laminaariilmavirtasovelluksissa tuloilma tuodaan katto-, lattia-, tai seinätasosta suodatinseinämän läpi koko tason pinta-alan laajuudelta ja poistoilma taas poistetaan vastakkaisen tason, seinän tai lattian, laajuudelta. Laminaariilmavirtaa voidaan käyttää myös osana sekoittavaa ilmanjakoa esim. huuhtelemaan tiettyä kriittistä työpistettä tai laminaarikaapeissa. Laminaarisen ilmavirran nopeus tulee pääsääntöisesti olla yli 0,2 m/s, GMP suosittelee, että ilman nopeus laminaarisessa ilmavirtauksessa olisi välillä 0,36 m/s - 0,54 m/s. /2; 4./

Suunniteltaessa laminaarista ilmanjakoa puhtaaseen tilaan tai alueeseen tulee ilmavirran suunta valita tarkoituksenmukaisesti siten, että joko käsiteltävä tuote suojataan laitteista tai ihmisistä aiheutuvalta kontaminaatiovaaralta tai siten, että työskentelevä ihminen suojataan käsiteltävän materiaalin terveydelle vaarallisilta ominaisuuksilta. Yleensä kuitenkin siten, että ilma virtaa puhtaammasta alueesta likaisempaan ja että mahdolliset epäpuhtauslähteet sijaitsevat ilmavirtauksessa vasta epäpuhtauksilta suojeltavan tuotteen jälkeen. Lisäksi on huomioitava virtaukseen sijoitettavien esineiden vaikutukset virtauskenttään ja näiden virtauskentän muutosten vaikutus tilan puhtausluokitukseen. Fyysisten virtausesteiden lisäksi lämmönlähteiden aikaansaamat termiset virtaukset huoneessa voivat häiritä laminaarista ilmavirtaa. Laminaarisen ilmanjaon periaate on kuvattu kuvassa 4. Laminaariseen ilmavirtaan aiheutuvia häiriöitä ja niiden syitä on kuvattu kuvassa 5. /1; 2; 5./

GMP- luokitelluissa tiloissa ei hygieniasyistä voida käyttää koko huoneen poikkipinta-alan kattavia laminaarivirtauksia, jotka vaativat rei'itettyjä lattioita ja kattoja. Tällöin korkeimman puhtausluokituksen laminaarivirtauksen vaativat tilat ovat käytännössä prosessilaitteita tai laminaarikaappeja, joiden sisällä luodaan laminaarinen virtaus suojelemaan prosessituotetta epäpuhtauksilta. /4./



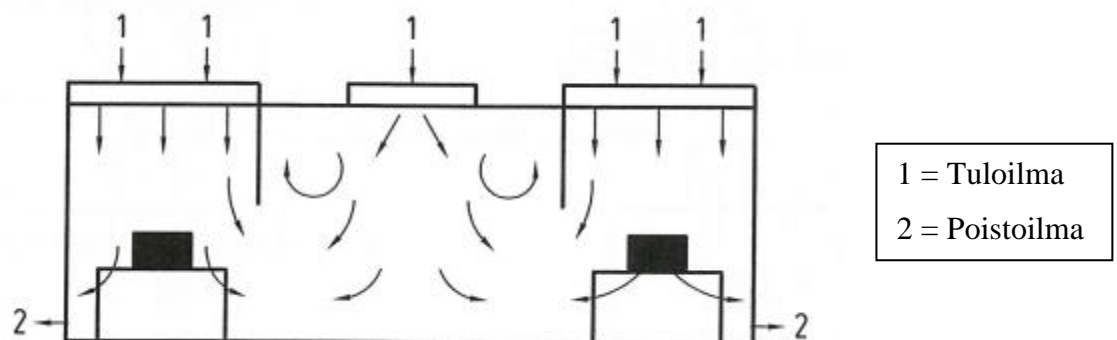
KUVA 4. Laminaarisen ilmanjakotavan periaate /5/



KUVA 5. Laminaarisen ilmanjaon virtausesteitä ja niiden aiheuttamia virtaushäiriöitä /5/

4.1.3 Yhdistetty laminaarinen ja sekoittava ilmanjako

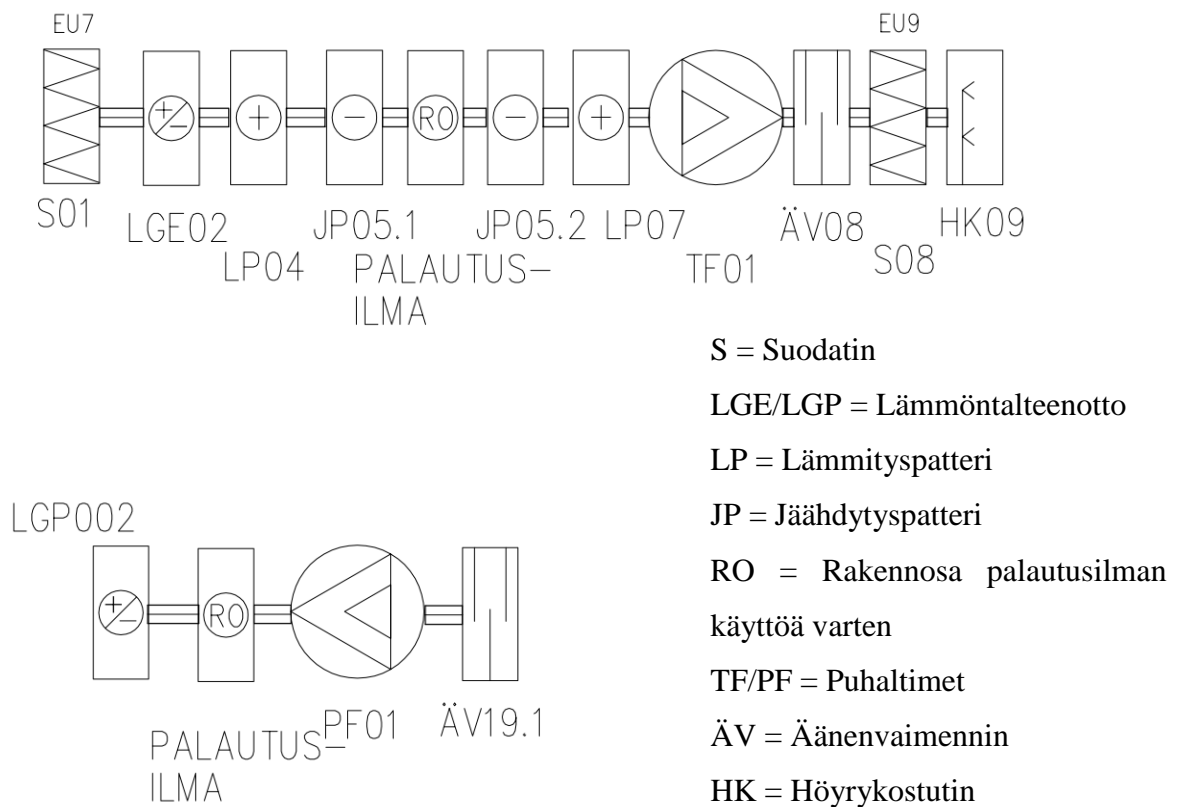
Laminaarisen ilmanjaon kuluttaessa paljon energiaa ja suodatinpinta-alaa, mahdollisesti vain pienen kriittisen alueen suojelemaan epäpuhtauksilta, saattaa energiataloudellisista syistä olla kannattavaa käyttää prosessin sen salliessa sekä laminaarista että sekoittavaa ilmanjakotapaa. Käytännössä tällainen yhdistetyn ilmanjakotavan toteutus tehdään siten, että laminaarista ilmanjakotapaa käytetään ainoastaan prosessin kriittisillä alueilla, ja muiden, vähemmän kriittisten alueiden, ilmanvaihto järjestetään sekoittavalla ilmanjakotavalla. Tällaisen yhdistetyn ilmanjakotavan käyttö on hyvin yleistä GMP- luokitelluissa puhdistiloissa. Laminaarisen ja sekoittavan ilmanjakotavan yhdistetty toteutus on esitetty kuvassa 6. /2; 6./



KUVA 6. Yhdistetyn turbulentsin ja laminaarisen ilmanjakotavan periaate /5/

4.2 Ilman käsittely

Puhdastilalle asetettujen olosuhdevaatimusten ylläpitämiseksi käytettävät ilmamäärät ovat suuria. Tilan ylläpitämisen energiatehokkuuden kannalta on viisasta käyttää mahdollisimman paljon palautusilmaa, joka on jo käsitelty asetetut laatuvaatimukset täyttäväksi. Palautusilman osuus saattaa olla jopa 70 % - 90 % kokonaisilmamäärästä. Vaihtelevien ulkoilman olosuhteiden ja tarkkojen olosuhdevaatimusten johdosta ilmanvaihtokoneet puhdastiloissa ovat moniosaisia ja kooltaan suuria. Kuvassa 7 esitetään esimerkki mahdollisesta puhdastilan ilmanvaihtokoneen konstruktiosta ilmanvaihdon prosessilaitteiden osalta. /1; 6./



KUVA 7. Puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmän ilmanvaihtokoneen mahdollinen rakenne

Lämpötilan säätöä varten ilmanvaihtokoneessa on kaksi lämmityspatteria ja kaksi jäähdytyspatteria. Jäähdytyspattereilla jäähdytetään ja kuivatetaan ilmaa. Sisäisten lämpö- ja kosteuskuormien vuoksi jäähdytyspatteri tarvitaan myös palautusilmayhteen jälkeen. Lämmityspattereilla huolehditaan siitä, että puhdastilojen tuloilma on halutun lämpöistä kuivatuksesta huolimatta. Ilmaa kuivattaessa lämpötila saattaa laskea halu-

tun sisäänpuhalluslämpötilan alapuolelle, jolloin tarvitaan jälkilämmitystä. Ilmanvaihtokoneeseen asennettujen lämmitys- ja jäähdytyspatterien lisäksi tilakohtaisten vaatimusten poiketessa toisistaan saatetaan kanaviin asentaa tarpeellisiin paikkoihin lisäksi jälkilämmitys ja -jäähdytyspattereita. Energian säästämiseksi käytetään myös lämmöntalteenottoa. Lämmöntalteenottolaite voi olla käytännössä mikä tahansa markkinoilla olevista ratkaisuista. Käsiteltäessä sellaista ilmaa, joka on ihmisen terveydelle haitallista, tulee käyttää ainoastaan nestekiertoista lämmöntalteenottoa, joka estää ilmapuodot jäteilmasta raitisilmaan.

Puhdastilan suhteellista kosteutta hallitaan kuivattamalla ja kostuttamalla tuloilmaa tarpeen mukaan. Kuivatus tapahtuu ilmanvaihtokoneessa jäähdytyspattereilla tai erillisillä ilmankuivausjärjestelmillä. Kostutus puolestaan tapahtuu höyrykostuttimella ilmanvaihtokoneessa tai kanavassa. Haihdutuskuivattimia ei voida käyttää puhdastiloissa hygieniasyistä.

Puhdastilan kaikkein kriittisintä suuretta eli ilman puhtautta hallitaan suodatuksella. Esisuodatus tehdään ilmanvaihtokoneella yleensä kahdella hienosuodattimella. Lopullinen suodatus tehdään pääasiassa tuloilmapäätelaitteilla vaadittavasta puhtausluokasta riippuen joko HEPA- tai ULPA- suodattimilla. HEPA- ja ULPA- luokan suodattimien erotusasteet läpäisevimmällä partikkelikoolla (Most Penetrating Particle Size, MPPS) on esitetty taulukossa 5.

TAULUKKO 5. HEPA- ja ULPA- suodattimien erotus- ja läpäisyasteet suodatusluokittain standardin ISO 1822 mukaan/1/

Suodatusluokka	Erotusaste %	Läpäisy %
H13	99,95	0,05
H14	99,995	0,005
U15	99,9995	0,0005
U16	99,99995	0,00005
U17	99,999995	0,000005

4.3 Kierrätysilmatekniikka

Puhdastilan ilmanvaihto voidaan toteuttaa perinteisen palautusilmaa käyttävän ilmanvaihtokoneratkaisun lisäksi ns. filter fan yksiköillä. Kierrätysilma ratkaisulla aikaansaadaan laminaarinen ilmavirta kriittisille alueille. Tilan ylä- ja alapuolella on kammiot, jotka on kanavoinnilla liitetty toisiinsa. Tilan katossa sijaitsevat kierrätysilmayksiköt koostuvat puhaltimesta ja suodattimesta. Jokaisen suodattimen yhteydessä oleva erillinen puhallin aikaansaa ilman kierron huoneen läpi lattian alla sijaitsevaan poistoilmakammioon ja kanavia pitkin takaisin tuloilmakammioon huoneen päälle. Tilaan tuotava raitisilma ja sieltä poistettava jäteilma kanavoidaan erillisillä ilmanvaihtokoneilla tuloilmakammioista. Kierrätysilman suhteellinen osuus koko ilmanvaihdosta on suuri n. 70 % - 90 % . /6./

5 VALIDOINTI

Validointi on sellaista suunnitelmallista prosessin tai järjestelmän testaamista, mittamista ja kokeilemista, jonka tarkoituksena on osoittaa prosessin tai järjestelmän kyky tuottaa jatkuvasti sille asetetut laatuvaatimukset täyttävää lopputuotetta hyvin suurella todennäköisyydellä. Validoinnilla tarkoitetaan prosessin testaamista, kun taas kvalifioinnilla tarkoitetaan laitteen tai järjestelmän testaamista. Sekä validointi että kvalifiointi ovat suunniteltuja testauksia, joiden suoritustapa ja hyväksymiskriteerit on määriteltävä ennen tarkastuksia. Tässä opinnäytetyössä tullaan selkeyden vuoksi käyttämään validointi-sanaa myös kvalifiointi-sanalla. /1; 6; 8./

Normaalisti prosessin validointi tulee suorittaa ennen tuotteen jakelua tai myyntiä (prospective validation). Poikkeuksellisissa olosuhteissa validointi voidaan kuitenkin suorittaa vasta rutiinotoiminnan aikana (concurrent validation). Myös käytössä olevat prosessit tulee validoida säännöllisin määrävälein (retrospective validation). /8./

Validointi suoritetaan koko laajuudessaan uusille puhdastiloille ennen niiden käyttöönottoa. Prosessin lopputuotteen laadun varmistamiseksi täytyy prosessi validoida säännöllisin määrävälein myös tilan käyttöönoton jälkeen. Teknisiä järjestelmiä valvotaan usein reaaliaikaisesti tiloihin asennettavan rakennusautomaation ja monitorointijärjestelmien avulla, täten voidaan varmistua esim. jatkuvasta puhtausluokituksen täyt-

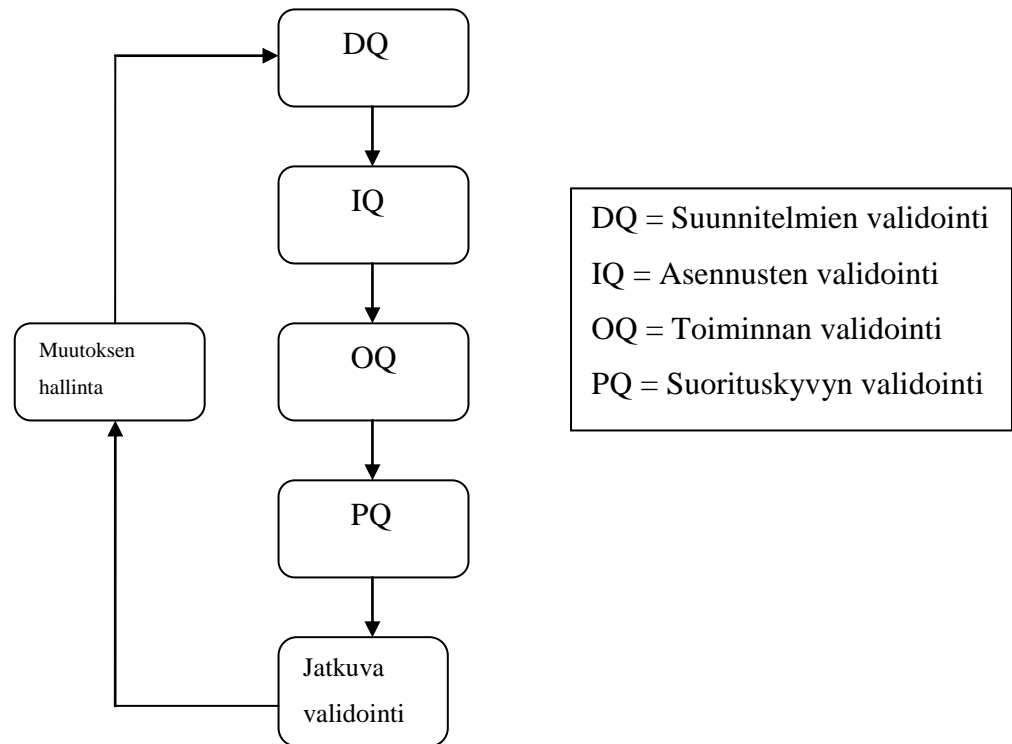
tymisestä. Lisäksi kaikki sellaiset muutokset prosessiin tai teknisiin järjestelmiin, jotka voivat vaikuttaa lopputuotteen laatuun, täytyy validoida. /8./

Validoinnin vaatimukset asetetaan puhdastilaa ja prosessia koskevissa standardeissa ja määräyksissä sekä tilaajan toimesta. Validoinnin perusteena on prosessiin liittyvien riskien minimointi ja niiden hallinta sekä validointiprosessiin osallistuvien henkilöiden asiantuntemukseen ja kokemukseen perustuva tieto siitä, missä ongelmia saattaa syntyä. Validointiohjelma pääpiirteinen tulee olla määritelty yhteenvetodokumentissa (validation master plan, VMP) tai vastaavassa dokumentissa. VMP on yhteenvetodokumentti, jossa on listattu otsikkotasolla suoritettavat validoinnit, ennen käyttöönottoa laadittavat toimintaohjeet (standard operating procedure, SOP) ja vastuuhenkilöt. Euroopan Komission antamien lääkevalmisteiden hyvien tuotantotapojen ohjeiden (good manufacturing practise, GMP) mukaan VMP:n tulisi sisältää ainakin seuraavat tiedot: /8./

- validointikäytännöt
- validointitoimintojen organisaatorakenne
- yhteenveto validoitavista tiloista, järjestelmistä, laitteista ja prosesseista
- dokumentointimuoto
- suunnittelu ja aikataulutus
- muutoksen hallinta
- viittaukset olemassa oleviin asiakirjoihin.

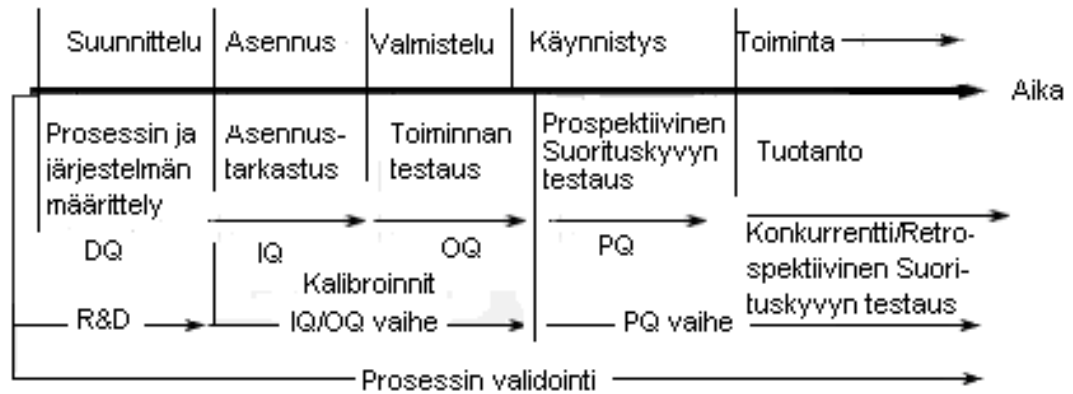
Validointi suoritetaan validointisuunnitelman mukaisesti. Suunnitelmassa esitetään selkeästi se, miten validointi tullaan suorittamaan ja millä kriteereillä suoritettu validointi voidaan hyväksyä. Suunnitelmaa laadittaessa tulee pitää mielessä dokumentin käyttökelpoisuus. Puhdastilojen tekniikkatilojen ollessa täynnä tekniikkaa tulee erityisesti asennustarkastusten olla tarkasti etukäteen suunniteltuja. Validointiasiakirjat ovat erittäin tärkeitä dokumentteja, joihin dokumentoidaan validoinnin tulokset. Periaatteena validointeja suoritettaessa voidaan pitää että mitä ei ole dokumentoitu ei ole validoitu. Validoinnin onnistuneen suorittamisen jälkeen tulee laatia loppuraportti, jossa kerrotaan tiivistetysti saadut tulokset ja niiden perusteelta tehdyt johtopäätökset sekä tarvittaessa parannusehdotukset. Loppuraportissa tulee viitata validointidokumentteihin, joiden perusteella validointi on suoritettu. /8./

Validointi on jaettu neljään vaiheeseen, jotka tulee suorittaa ja hyväksyä alla luetellussa järjestyksessä. Validoinnin kulku on esitetty graafisesti kuvassa 9. /8; 1./



KUVA 9. Validoinnin kulku aikajärjestyksessä /1/

Validointi kokonaisuutena alkaa uuden puhdastilan rakentamisesta ja käyttöönotosta. Uusi tila, sen prosessit, ja tekniset järjestelmät tulee validoida. Kun uusi tila on validoitu, sen jatkuva validointi kestää aina puhdastilan käytöstä poistamiseen asti. Validointi on siis pitkä ja monialainen laadunvarmistus. Validoinnin elinkaaren, merkityksen ja laajuuden ymmärtämiseksi on ymmärrettävä validointisanan laaja merkitys koko validointiprosessissa ja sen osissa. Validoinnin kulku ja vaiheet on esitetty ajallisen riippuvuuksien kautta kuvassa 10. Kuvan 10 lyhenteiden merkitykset on selitetty kuvan 9 yhteydessä. Validointi sanalla voidaan siis tarkoittaa sitä kokonaisuutta, jonka prosessin validointi sisältää koko puhdastilan elinkaaren aikana, tai ainoastaan yhtä pientä osa-aluetta teknisten järjestelmien validoinnissa, esimerkiksi ilmanvaihtojärjestelmän validointi.



KUVA 10. Rakennuksen toteutuksen ja käytönaikaiset validoinnit osana koko tuotantoprosessin validointia/1/

5.1 Suunnitelmien tarkastus, DQ

Suunnitelmien validoinnilla (Design Qualification) varmistetaan ja osoitetaan, että tilan teknisistä ja prosessilaitteista laaditut suunnitelmat luovat prosessille kokonaisuutena edellytyksen toimia tilaajan haluamalla tavalla ja ovat soveltuvilta osin yhdenmukaisia standardien, ohjeiden ja viranomais määräysten kanssa. Tarkastettavia asioita voivat olla esim. valitun suodatusluokan erotusasteen kyky tuottaa halutun puhtausluokan tuloilmaa, suunniteltujen tuloilmamäärien riittävyys puhtausluokan ylläpitämiseksi spesifioiduilla käyttöajan kuormilla tai valittujen puhtausluokkien riittävyys tilan suunnitellulle toiminnalle. /3./

5.2 Asennusten tarkastus, IQ

Asennustarkastukset (Installation Qualification) suoritetaan rakennuksen aikana, As Built tilassa tai At Rest tilassa siten, että tarkastettavat asennukset on tehty. Asennustarkastuksessa tarkistetaan, että kaikki suunnitellut asennukset on tehty DQ vaiheessa validoitujen suunnitelmien sekä asennettaviksi suunniteltujen osien valmistajien antamien asennusohjeiden mukaan. Asennustarkastuksia voidaan suorittaa hyväksytyjen suunnitelmien tarkastuksen suorittamisen jälkeen. /3./

5.3 Toiminnantarkastus, OQ

Toiminnallisen tarkastuksen (Operational Qualification) vaiheen tarkastukset voidaan aloittaa vasta, kun asennustarkastusvaihe on hyväksytysti suoritettu. Toiminnantarkastusvaiheessa tarkastetaan järjestelmän tai laitteen oikeaa toimintaa. /3./

Toiminnallisen vaiheen validoinnin tarkoitus on osoittaa, että asennetut laitteet ja järjestelmät toimivat halutulla tavalla ja suunnitelman mukaisesti. Toiminta tulee testata normaalikäytössä ja suunnitelluissa ääriolosuhteissa. Lisäksi tarvittavilta osilta tulee suorittaa myös poikkeustilanteen toiminnan testauksia, jotta henkilöturvallisuus ja prosessin jatkuvuus voidaan taata kaikissa tapauksissa. /3./

5.4 Suorituskyvyn testaus, PQ

Puhdastiloissa suurimman haasteen asettaa lähtökohtaisesti tilan partikkelipitoisuuden hallinta tilan käytön aikana. Suorituskyvyn validoinnissa (Performance Qualification) tilaa käytetään normaalilla käyttöajan kuormalla, ja todetaan teknisten järjestelmien kyky ylläpitää prosessin kannalta tärkeitä olosuhteita sekä itse prosessilaitteiden kykyä tuottaa halutunlaatuista lopputuotetta. Suorituskyvyn testauksen tarkoituksena on osoittaa prosessin kyky toimia halutulla tavalla niissä spesifioiduissa olosuhteissa, joissa tila on käyttäjän antamien vaatimusten perusteella suunniteltu toimimaan./3./

6 VALIDOITAVA KOHDE

6.1 Yleistä

Opinnäytetyössä suoritettavan ilmanvaihtojärjestelmän validoinnin kohteena on Keski-Suomen Keskussairaalan (KSSHP) solunsalpaajayksikön puhdastila 1F-rakennuksessa. Puhdastila on pinta-alaltaan n. 210 m² ja 2,6 m korkea. Puhdastila rakennetaan sairaala-apteekin käyttöön lääkevalmistusta varten. Rakennustyöt on suoritettu loppuun tammikuussa 2014. Laboratoriossa tullaan valmistamaan syöpähoidoissa käytettäviä solunsalpaajalääkkeitä. Jokainen valmiste-erä valmistetaan tilauksesta tietylle potilaalle. Tilassa suoritettavan aseptisen lääkevalmistuksen vuoksi sille on asetettu kriittisimpien toimintojen osalta korkein GMP-puhtausluokka, A. Käytännössä

nämä korkeimman puhtausluokituksen tilat ovat laminaarikaappeja, jotka sijaitsevat B- luokan laboratoriotiloissa. Varsinainen lääkevalmistus ja annosten tekeminen tul- laan suorittamaan laboratorioissa sijaitsevissa laminaarikaapeissa. Kuvassa 13 esite- tyssä puhdistilan pohjakuvasta nähdään, että muutamissa laminaarikaapeissa suoritet- tavaa työtä varten tarvitaan suuri määrä tiloja, joissa tapahtuu varsinaista lääkevalmis- tusta tukevia toimia. Taulukossa 6 on esitetty kaikki puhdistilan tilat niiden puhtaus- luokitukset, paine-erot referenssitilaan ja käyttötarkoitukset. Taulokossa esitetyt tilat on merkitty kuvaan 13 niiden huonetunnuksessa olevan juoksevan numeroinnin mu- kaan./6./

Taulukko 6. Puhdistilan huonetilat niiden puhtausluokitukset, paine-erot refe- renssitilaan ja käyttötarkoitukset

Tila	Puhtaus- luokka	Paine-ero refe- renssitilaan, Pa	Tilan käyttötarkoitus
F2.-1.PT.01 Sulku E sisään	E	0	Ensimmäinen henki- lösulku kuljettaessa sisäl- le puhdistiloihin. Vaat- teiden vaihto
F2.-1.PT.02 Sulku E ulos	E	0	Viimeinen poistumissul- ku kuljettaessa ulos puh- dastiloista
F2.-1.PT.03 Sulku D sisään	D	+12	Henkilösulku, josta kul- jetaan valmistelutilaan. Puhdistilapukeutuminen
F2.-1.PT.04 Sulku D ulos	D	+12	Poistumissulku ulos valmistelutilasta. Puh- dastilapukeutumisen riisuminen.
F2.-1.PT.05 Materiaa- lisulku E	E	0	Valmistusmateriaalin tuonti puhdistilaan
F2-1.PT.07 Hissi	-	-	Valmiin lääkkeen kulje- tus ylempiin kerroksiin
F2.-1.PT.09 Jättesulku	D	+12	Jätteiden kulkureitti ulos puhdistilasta
F2.-1.PT.10 Pakkaamo	D	+14	Valmiiden annosten ja jätteiden pakkaaminen
F2.-1.PT.11 Valmistelu- tila	D	+14	Lääkevalmistusta tuke- vaa valmistelutyötä
F2.-1.PT.12 Varasto	D	+14	Valmistusmateriaalien säilytys tila
F2-1.PT.13 Kylmävaras- to	D	-	Kylmäsäilytystila mate- riaaleille

F2.-1.PT.14 Sulku C/sisään	C	+28	Ensimmäinen henkilösulku kuljettaessa valmistelutilasta laboratoriotilaan 2
F2.-1.PT.15 Sulku C/sisään	C	+28	Ensimmäinen henkilösulku kuljettaessa valmistelutilasta laboratoriotilaan 1
F2.-1.PT.16 Sulku C/ulos	C	+28	Toinen poistumissulku laboratoriotiloista, yhteinen sulku molemmille laboratorioille, pääsy valmistelutilaan
F2.-1.PT.17 Sulku B/sisään	B	+42	Toinen henkilösulku kuljettaessa laboratoriotilaan 1
F2.-1. PT.18 Sulku B/sisään	B	+42	Toinen henkilösulku kuljettaessa laboratoriotilaan 2
F2.-1.PT.19 Sulku B/ulos	B	+42	Ensimmäinen poistumissulku laboratoriotilasta 2 kohti valmistelutilaa
F2.-1.PT.20 Sulku B/ulos	B	+42	Ensimmäinen poistumissulku laboratoriotilasta 1 kohti valmistelutilaa
F2.-1.PT.21 Solunsalpaajalaboratorio 1	B	-13	Laboratoriotila 1, jossa kolme laminaarikaappia
F2.-1.PT.22 Solunsalpaajalaboratorio 2	B	-13	Laboratoriotila 2, jossa kaksi laminaarikaappia
F2-1.PT.23 Siivouskammero	D	-	Säilytystila siivousvälineille
Läpiantokaappi F2.-1.PT.06 (sisään) Materiaalisulusta Varastoon	D	+12	
Läpiantokaappi F2.-1.PT.08 (ulos) Pakkaamosta Käytävälle	D	+12	
Läpiantokaappi (sisään) Valmistelutilasta Solunsalpaaja lab.1:seen	B	+28	

Läpiantokaappi (ulos) Solunsalpaaja lab.1:stä Valmistelutilaan	B	+28	
Läpiantokaappi (sisään) Valmistelutilasta Solun- salpaaja lab.2:seen	B	+28	
Läpiantokaappi (ulos) Solunsalpaaja lab.2:stä Valmistelutilaan	B	+28	

6.2 Ilmanvaihdon toteutus

Työssä validoinnin kohteena olevassa Jyväskylän keskussairaalassa solunsalpaajien laimennostilassa on toteutettu ilmanvaihto käyttäen sekoittavaa ilmanjakotapaa. B-luokan laboratorioissa sijaitsevat laminaarikaapit ovat tilakokonaisuuden korkeimmas-
sa puhtausluokassa, GMP A- luokassa. Laminaarikaappien sijainnit puhdistilassa on esitetty kuvassa 13. Laminaarikaapit ovat keltaisella korostetut alueet vihreällä viival-
la ympäröidyissä laboratoriotiloissa, kaappeja on yhteensä viisi kappaletta.

Puhdistilan ilmanvaihto on toteutettu laminaarikaappeja lukuun ottamatta sekoittaval-
la ilmanjakotavalla. HEPA- suodattimilla varustetut tuloilman päätelaitteet on sijoitet-
tu kattopintaan ja poistoilman päätelaitteet puolestaan lattianrajaan. Tilojen ilman-
vaihdon periaate on esitetty kuvassa 12. Tuloilmavirta puhdistiloihin on asetettu vaki-
oksi ja säädetty asetusarvoonsa säätöpeltien avulla. Poistoilman tilavuusvirta määräy-
tyy paine-eron mukaan. Poistoilmakanavissa sijaitsevat IMS- pellit säätelevät pois-
toilmavirtaa siten, että haluttu paine-ero referenssitilaan pysyy asetusarvossaan. Labo-
ratoriotilat poikkeavat muista tiloista siinä, että tilat ovat alipaineisia suhteessa kaik-
kiin ympäröiviin tiloihin. Tämä johtuu lääkevalmistuksessa käytettävistä terveydelle
vaarallisista aineista. Tästä syystä kaikki laboratoriotiloista poistettava ilma suodate-
taan HEPA-suodattimilla ja laminaarikaappien poistoilmavirta puhalletaan erillispu-
haltimilla suoraan jäteilmana ulos. Laboratoriotilan 2 tuloilmavirta on 580 l/s ja la-
minaarikaappien poistoilmavirta kaappia kohden on 150 l/s. Tuloilmavirran ollessa
vakio muuttuu yleispoiston poistoilmavirta laminaarikaappien poistoilmavirran mu-
kaan paine-eron säilyttämiseksi.

Ilmanvaihtokertoimet eri puhtausluokitelluissa tiloissa on esitetty taulukossa 7. Kohderakennuksen puhdastilan pohjakuva, jossa on esitetty tilojen sijainnit on kuvassa 13. Kanavointi on tehty puhdastilan yläpuolisessa huoltotilassa, joka on esitetty kuvissa 14 ja 15. Puhdastilan yläpuolinen huoltotila on noin kaksi metriä korkea tila suoraan puhdastilan yläpuolella. Sinne on tehty IV-, sprinkler-, sähkö-, automaatio- ja käyttövesiasennuksia. Puhdastilan ylimääräisen saastumisen estämiseksi mm. valaisinvaihdot suoritetaan huoltotilan kautta.

Puhdastilaa palveleva ilmanvaihtokonehuone on sijoitettu puhdastilan viereiseen tilaan. Ilmanvaihtokoneet on jatkuvuuden takaamiseksi ja huollon helpottamiseksi kahdennettu. Kohteeseen rakennettujen ilmanvaihtokoneiden rakenne on esitetty kuvassa 11. Kuvissa 11 ja 12 käytetyt lyhenteet on selitetty taulukossa 8. Kahdesta tuloilmakoneesta ja kahdesta poistoilmakoneesta vain toinen pari on kerrallaan käytössä. Vikatilanteen sattuessa tai huollon aikana toimintaa voidaan jatkaa varalla olevalla ilmanvaihtokoneparilla. Ilmanvaihtokoneet käyttävät samaa kanavistoa ilman jakamiseen. Normaalitylanteessa käyntivuorossa olevaa ilmanvaihtokonetta vaihdetaan erillisen aikataulun mukaan siten, että koneet käyvät vuorotellen.

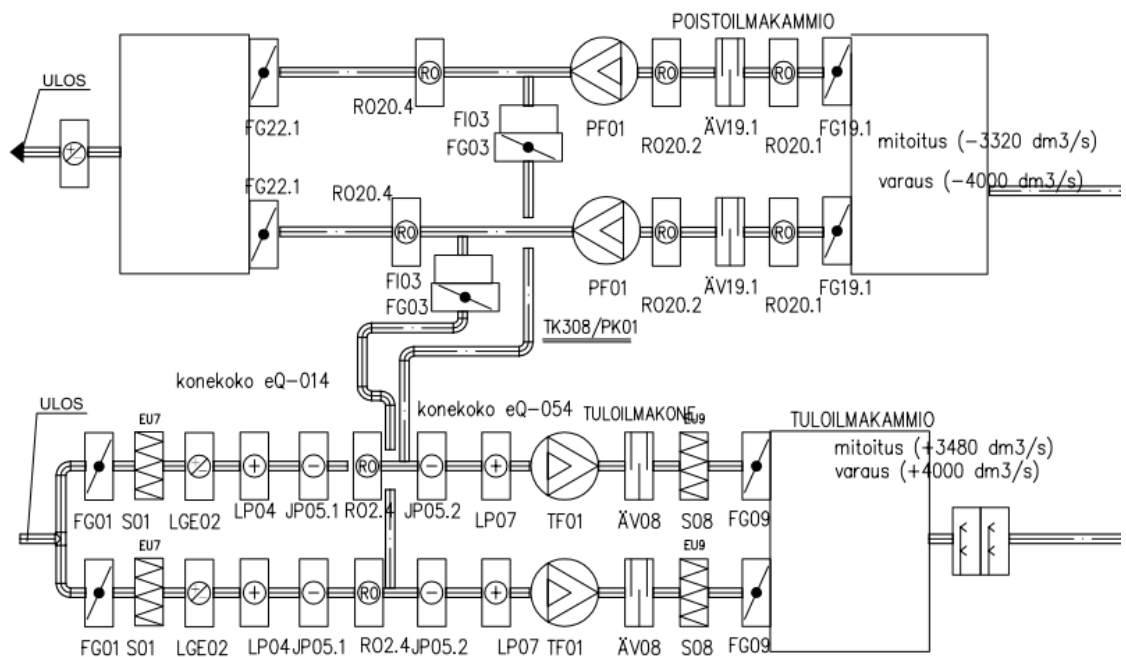
Kuvassa 12 on esitetty periaatekaaviolla ilmanvaihdon huonepään toteutus. Toinen kuvattu tila on laboratorio, jossa on kaksi laminaarikaappia ja toinen tila kuvaa yleisesti muiden tilojen ilmanvaihdon toteutusta. Tuloilma tuodaan katosta HEPA-suodattimien läpi hajottajista huonetilaan. Poistoilma poistetaan seinään sijoitetuista poistoilmanpäätelaitteista lattian rajasta. Laboratorioiden poistoilma suodatetaan HEPA-suodattimilla.

Taulukko 7. Sairaala-apteekin ilmanvaihdon suunnittelussa käytetyt ilmanvaihtokertoimet puhtausluokittain/6/

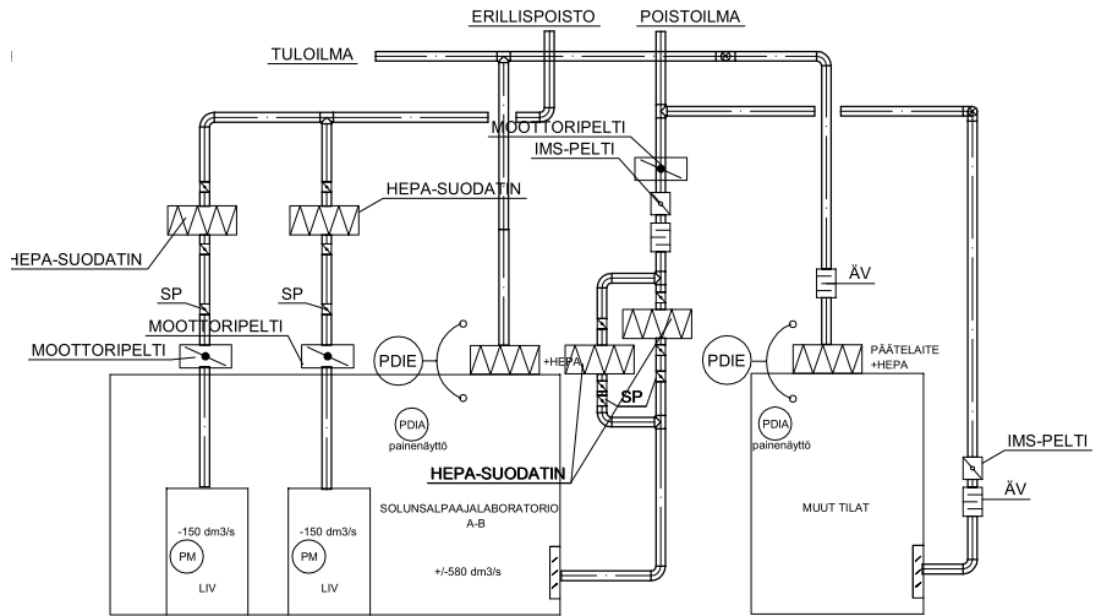
Puhtausluokka, GMP	Ilmanvaihtokerroin
B	50 1/h
C	25 1/h
D	15 1/h

Taulukko 8. Kuvien 11 ja 12 merkintöjen selitykset

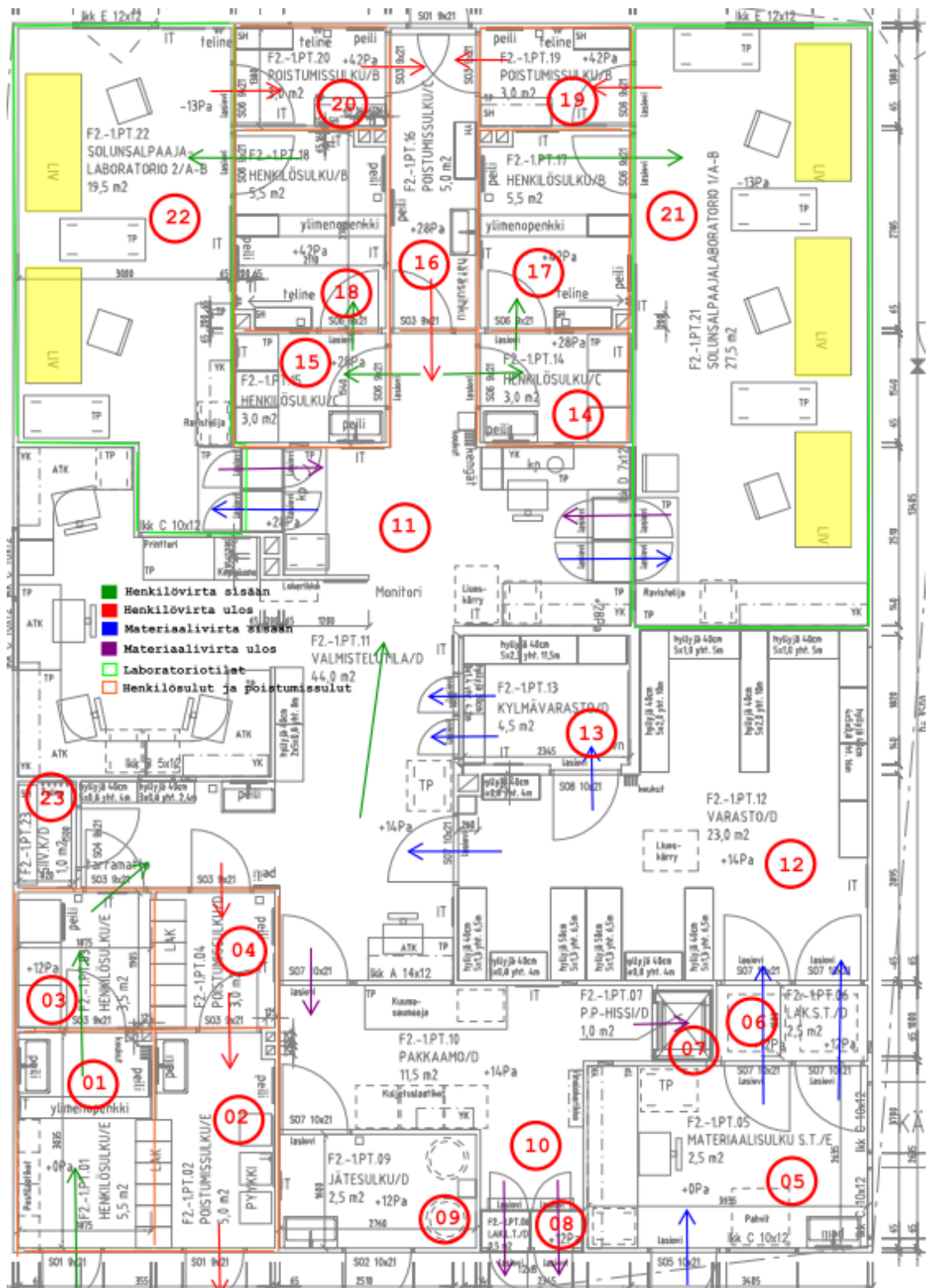
Lyhenne	Selite
FG	Moottoripelti
RO	Rakenneosa
FI	Ilmaviran mittausosa
PF	Poistoilmapuhallin
ÄV	Äänenvaimennin
S	Suodatin
LGE	Lämmöntalteenotto
LP	Lämmityspatteri
JP	Jäähdytyspatteri
TF	Tuloilmapuhallin
SP	Säätöpelti
PDIE	Paine-eromittaus
PDIA	Painenäyttö huonetilassa
PM	Partikkelimittaus
LIV	Laminaari- ilmavirtakaappi



KUVA 11. Ilmanvaihtokoneiden periaatekaavio



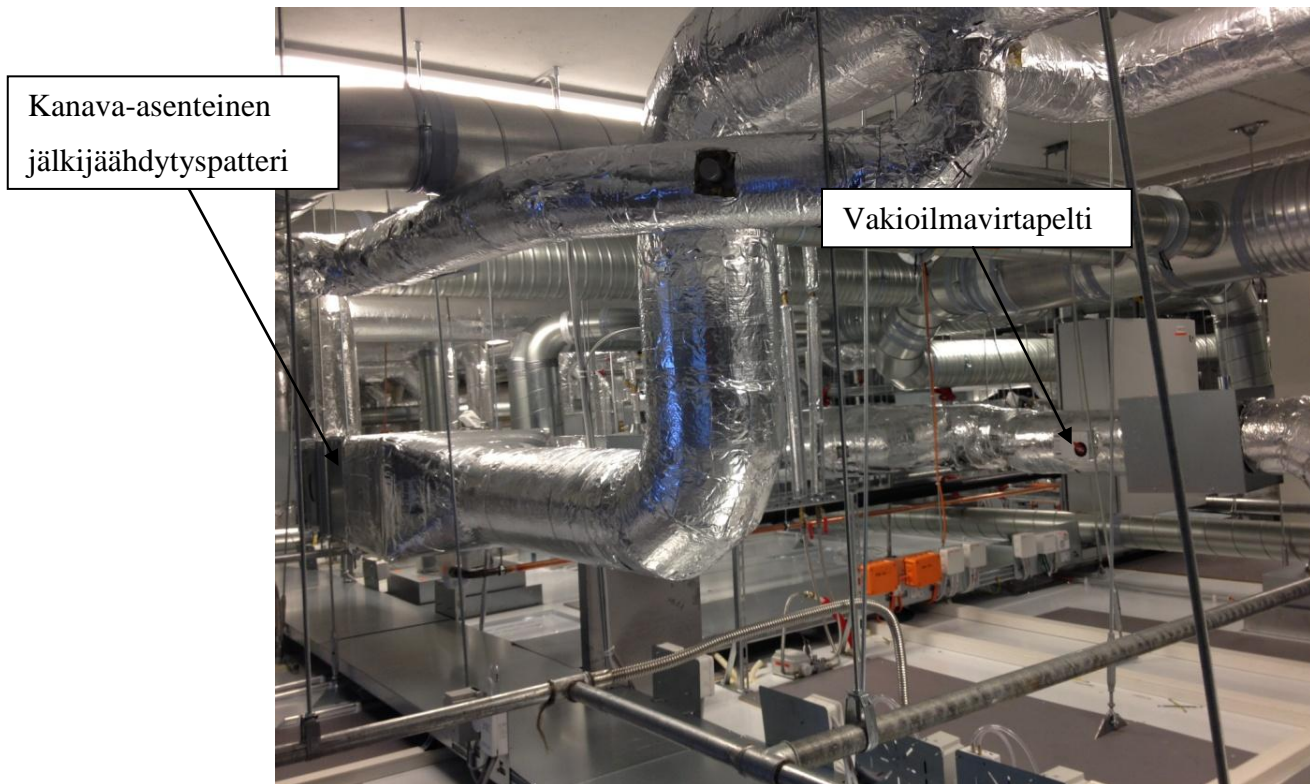
KUVA 12. Ilmanvaihdon periaatekaavio huonepää



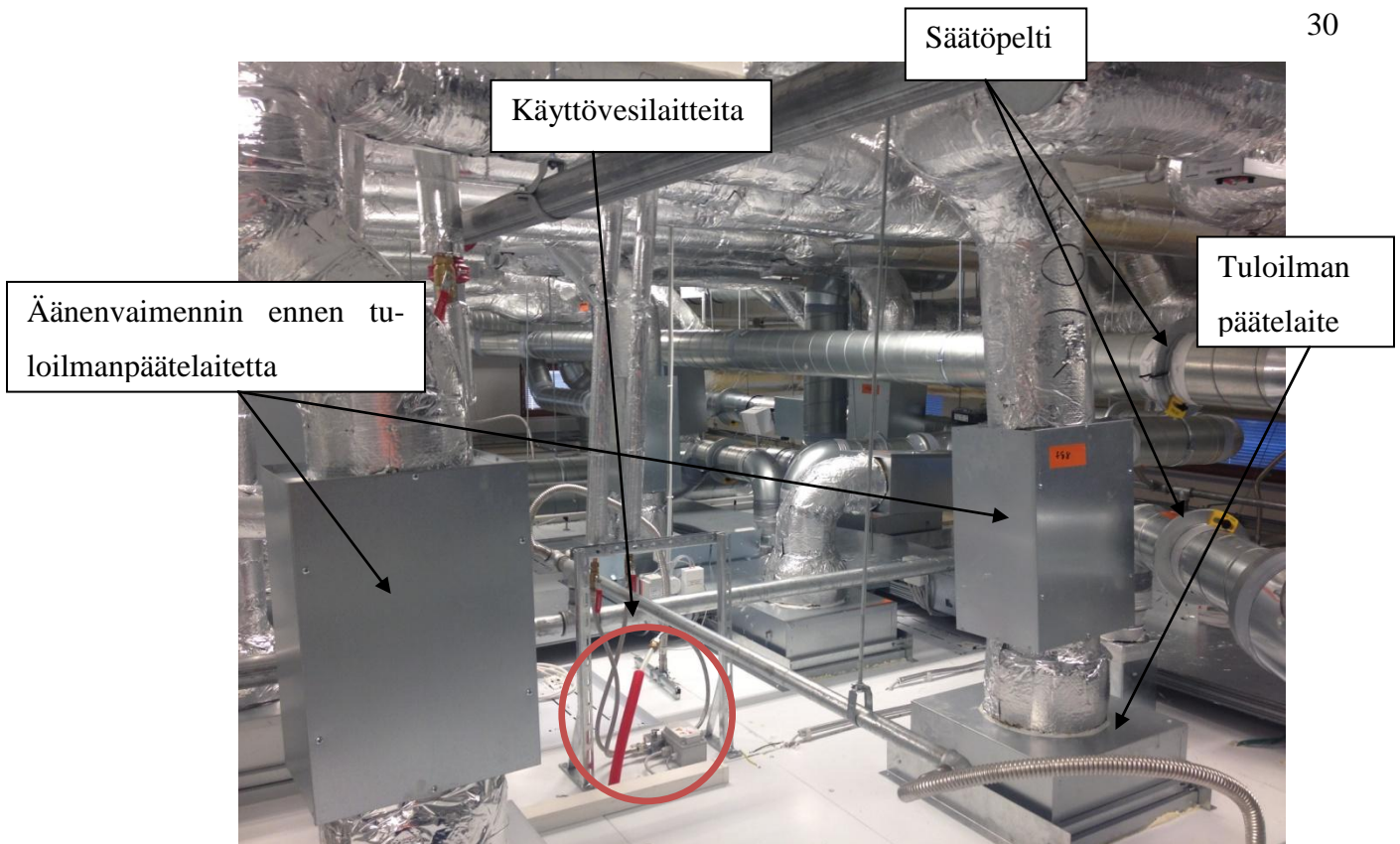
KUVA 13. Puhdastilan pohjakuva, jossa on esitetty kunkin tilan GMP puhtausluokitus sekä henkilö- ja materiaalivirtoja tiloissa

Kuvassa 13 on esitetty rakennetun ja validoitavan puhdastilan pohjakuva. Pohjakuvas-
sa on esitetty kaikkien tilojen nimet niiden käyttötarkoitusten mukaan sekä kunkin
tilan GMP:n mukainen puhtausluokitus. Pohjakuvaan on merkitty värikkäillä nuolilla
henkilö- ja materiaalivirtoja puhdastilassa. Vihreät nuolet kuvaavat henkilöliikennettä

sisälle puhdastilaan ja aina laboratorioon asti. Päästäkseen laboratoriotiloihin tulee henkilökunnan kulkea yhteensä neljän henkilösulun läpi ja vaihtaa vaatekappa kahdesti. Henkilövirtaa pois laboratoriotiloista ja puhdastiloista on kuvattu punaisilla nuolilla. Siniset nuolet kuvaavat materiaalivirtaa puhdastilaan ja laboratoriotilaan. Violetit nuolet kuvaavat valmiin tuotteen reittiä pois puhdastiloista. Valmiita lääkevalmisteita ei säilytetä varastossa, vaan ne valmistetaan aina suoraan käyttöön. Sekä materiaali- että henkilövirrat puhdastiloissa kulkevat aina epäpuhtaammasta tilasta kohti puhtaampaa tilaa. Henkilöiden ja materiaalien liikkumisen suunnitteluun tulee kiinnittää erityistä huomiota, jotta tarpeeton liikkuminen sisällä puhdastilassa voidaan välttää. Varsinainen lääkevalmistus tapahtuu vihreällä viivalla ympäröidyissä laboratoriotiloissa. Oranssilla viivalla ympäröidyt tilat ovat henkilösulkuja ja poistumissulkuja.



KUVA 14. Puhdastilan yläpuolinen huoltotila. Näkyvissä mm. IV-, sähkö-, ja sprinkleriasennuksia



KUVA 15. Puhdastilan yläpuolinen huoltotila. Näkyvissä mm. IV-, sähkö-, sprinkler-, ja käyttövesiasennuksia

6.3 Laminaarikaapit

Laminaarikaapit tuottavat erittäin puhtaan ympäristön lääkevalmistusta varten. Puhdastilaan on asennettu yhteensä viisi laminaarikaappia. Näiden kaappien sijainnit on esitetty keltaisella värillä kuvassa 13. Laminaarikaappien toimittaja oli Kojair. Tiloissa tapahtuva lääkevalmistus tullaan tekemään näissä laminaarikaapeissa. Kustakin kaapista poistetaan 150 l/s ilmaa niiden ollessa käytössä. Laminaarikaappi tuottaa työskentelyalueelle vertikaalisen yhdensuuntaisen ilmavirran. Ilmavirta tulee kaappiin sen yläosassa olevan suodatinseinämän läpi ja poistetaan työtason etu- ja takaosasta. Työtason yläpuolelta jatkuvasti tuotava puhdas ilmavirta varmistaa sen, että kaapin sisällä syntyvät epäpuhtaudet eivät pääse vahingoittamaan lääkevalmistetta, vaan ajautuvat ilmavirran mukana välittömästi pois kaapista. GMP:n vaatimuksen mukaan A-puhtausluokan paikallisilla korkean riskin toimintojen alueilla laminaarisen ilmavirran nopeus tulee olla välillä 0,36 - 0,54 m/s. /4./

7 VALIDOINTI KOKONAISUUTENA

Tässä kappaleessa kerrotaan validoinnista Jyväskylän keskussairaalassa kokonaisuutena, jotta lukijalle syntyy kokonaiskuva siitä, mitä validointi on ja missä osassa validoinnin kokonaisuutta ilmanvaihtojärjestelmä ja sen validointi ovat.

7.1 Asennustarkastukset

Kaikki Jyväskylän keskussairaalassa suoritettavat asennustarkastusvaiheen validoinnit on esitetty otsikko tasolla taulukossa 9. Taulukon testejä ja tarkastuksia avataan seuraavissa kappaleissa yksityiskohtaisemmin. Jo pelkkä otsikoiden määrä kuitenkin antaa hyvän kuvan kaikesta siitä mitä validointiin kuuluu.

Taulukko 9. Asennustarkastusvaiheen validointi

	Kohde	Tarkastus	Tapa	Liitteet
IQ 01	Puhdastilarakenteet	Asennustarkastus. Puhdastilarakenteiden tulee olla asennettu piirustusten mukaisesti.	Visuaalinen	
IQ 02	Puhdastilan ylipainekoe	Tarkastetaan urakoitsijan suorittama painekoe puhdastilalle.	Pöytäkirjan tarkistus	Mittauspöytäkirja
IQ 03	Ilmanvaihtoon liittyvien laitteiden ja komponenttien tarkastus	Varmistaa ilmanvaihtojärjestelmän asennusten ja komponenttien suunnitelmanmukaisuus.	Visuaalinen asennustarkistus	
IQ 04	Putkistokalusteiden ja laitteiden tarkastus	Asennustarkastuspöytäkirja	Pöytäkirjan tarkistus	Asennustarkastuspöytäkirja
IQ 05	Puhdastilan sähköasennusten tarkastus	Asennustarkastuspöytäkirja	Pöytäkirjan tarkistus	Asennustarkastuspöytäkirja
IQ 06	Puhdastilan automaatiojärjestelmän tarkastus	Rakennusautomaation toimintakoe-pöytäkirja	Pöytäkirjan tarkistus	Toimintakoe-pöytäkirja
IQ 07	HEPA -suodattimien vuoto-testaus ja asennusten tarkastus	Varmistua suodattimien oikeasta asennuksesta ja tiiveydestä	Suodattimien vuoto-testaus	Vuototestaus-pöytäkirja
IQ 08	Monitorointijärjestelmän asennustarkastus.	Varmistua antureiden oikeasta asennuksesta ja tiiveydestä.	Visuaalinen	
IQ 09	Hissin asennustarkastus	Asennustarkastus	Visuaalinen	

Puhdastilarakenteet ovat merkittävä tekijä puhtauden ylläpidon kannalta puhdastilassa. Rakenteiden tulee olla pinnoiltaan siistejä, helposti puhdistettavissa ja tiiviitä. Tarkastuksissa kiinnitetään erityishuomiota asennettujen rakenteiden pintojen sileyteen ja rakenteiden rajapintojen tiivyyteen esim. lattian ja seinän rajapinnan asennuksen tiiviyys. Tarkastukset suoritetaan jokaisessa huonetilassa silmämääräisesti ja epäkohdat kirjataan ylös.

Ylipainekokeella testataan puhdastilan rakenteiden tiiviyys. Kokeen suorittaa puhdastilaurakoitsija, joka toimittaa mittauksesta pöytäkirjan validointidokumentaatiota varten. Painekokeet tehdään 25 Pa, 50 Pa, 75 Pa sekä 200 Pa koepaineilla. Painekokeen aikana mitataan tilan vuotailmavirta. Vuotoilmavirran raja-arvo on ilmoitettu 25 Pa ylipaineella. Puhdastilan rakenteiden paineenkestävyys testataan 200 Pa paineella.

Putkistokalusteiden tarkastukset suoritetaan ainoastaan sisällä puhdastilassa. Tarkastuksissa varmistetaan, että asennetut kalusteet vastaavat suunnitelmia sekä asennuksen asianmukaisuus silmämääräisesti. Vesikalusteiden lisäksi tarkastetaan putkistomerkinnät, joilla tulee osoittaa putkessa virtaavan nesteen laatu ja virtaussuunta.

Sähköasennuksista tarkastetaan tehtyjen asennusten tiiviyys puhdastilarakenteeseen sekä erityisesti valaisimien huollettavuus puhdastilan yläpuolisesta huoltotilasta. Tarkastukset suoritetaan silmämääräisesti.

Automaatiojärjestelmän tarkastuksessa tarkastetaan automaatiojärjestelmään kuuluviin asennusten suunnitelmanmukaisuus ja toiminta. Toiminnan tarkastus validoinnin tässä vaiheessa suoritetaan tarkastamalla rakennusautomaatiojärjestelmän toimintakoepöytäkirja. Toimintakoe tehdään kaikille uutena asennetuille järjestelmille urakoitsijan toimesta.

HEPA-suodattimista tarkastetaan silmämääräisesti se, että suodattimet on asennettu ja että suodatin on oikeaa suodatusluokkaa. Suodattimen asennuksesta tarkastetaan suodatinkehysten tiivis asennus päätelaitteeseen siten, että puhdastilaan ei pääse ilmavirtauksia suodattimen ohi. Silmämääräisen tarkistuksen lisäksi HEPA-suodattimille suoritetaan vuototestaus ulkopuolisen urakoitsijan toimesta.

Monitorointijärjestelmän asennustarkastuksessa tarkastetaan tiloihin asennettaviksi suunniteltujen anturien asennukset ja asennusten tiiviyydet. Anturien tulee sijaita suunnitelluilla paikoilla.

Hissin asennuksesta tarkastetaan hissien puhtaanapidon mahdollistava asennus sekä asennuspaikan suunnitelmanmukaisuus ja asennuksen tiiviys.

7.2 Toiminnan tarkastukset

Kaikki validoinnin toiminnallisen testauksen vaiheeseen Jyväskylän keskussairaalassa kuuluvat validoinnin osat on esitetty otsikkotasolla taulukossa 10. Yksittäisten testien ominaispiirteitä tullaan käymään läpi seuraavissa kappaleissa.

Taulukko 10. Validoinnin toiminnallisen vaiheen testit

	Kohde	Tarkastus	Tapa	Liitteet
OQ 01	Ovien itselukituksen toiminnan tarkastus	Varmistetaan ovien itselukituksen toimivuus	Itselukituksen testaus	
OQ 02	Valaistustehon tarkastus	Varmistetaan riittävä valaistusteho	Valaisutehon mittaus	
OQ 03	Puhdastilan olosuhdemittaukset	Mitataan lämpötila ja kosteus	Lämpö/kosteusmittari	Mittareiden kalibrointitodistukset
OQ 04	Huonetilan paine-erojen määrittäminen mittauksin	Varmistaa suunniteltu arvojen mukaiset paine-erot referenssitilaan nähden	Paine-erojen mittaus	Mittarin kalibrointitodistus
OQ 05	Tilamonitorointihälytysjärjestelmän tarkastus	Osoitetaan tilamonitorointihälytysjärjestelmän toimivuus	Hälytyksen testaus	Partikkeli-, painelämpö- ja kosteushälytysraportti
OQ 06	Ilmanvaihtokoneen toimintakoe	Varmistaa ilmanvaihtokoneen komponenttien oikea toiminta	Fyysinen testaus	
OQ 07	LVIS-laitteiden äänitasomittaukset	Varmistaa ilmanvaihtojärjestelmän huonetilaan aiheuttaman äänitason määräystenmukaisuus	Äänitasomittaus	Mittauspöytäkirja taustäänimittauksille. Mittauspisteet äänimittauksille, pohjakuva.

OQ 08	Tulo- ja poistoilmavirtojen määritys	Varmistaa suunniteltu arvojen mukaiset tulo/ poistoilmavirrat	Pöytäkirjan tarkistus	Mittauspöytäkirja
OQ 09	As-Built partikkelimittaukset	Partikkelipitoisuuksien määritys As-built. Selvitetään tilojen luokitus rakentamisen jälkeen.	Pöytäkirjan tarkistus	Hiukkasmittauspöytäkirja
OQ 10	Savukokeet	Selvittää huoneiden virtauskuviot ja ilman liikkeitä savun avulla.	Visuaalinen testaus	
OQ 11	At rest partikkelimittaukset	Partikkelipitoisuuksien määritys At rest	Pöytäkirjan tarkistus	Hiukkasmittauspöytäkirja
OQ 12	Valaisimien ohjauksen toiminta	Varmistetaan valaistusalueiden toiminta puhdastiloissa	Fyysinen testaus	Sähköpiirustus; Valaisualuekaavio
OQ 13	Hätäseisäkytkimen toiminta	Varmistaa hätäseisäkytkimien oikea toiminta	Fyysinen testaus Seurantamittaus	Paineeromittauksen trendiseurannan pöytäkirja
OQ 14	Ilmanvaihtokoneiden vaihtotilanne	Varmistaa kanava- ja huonepaineiden pysyminen suunnitelluissa arvoissa ilmanvaihtokoneen vaihtotilanteessa	Seurantamittaus	
OQ 15	Päivä/yö käyttö	Varmistaa huoneiden paine-erojen pysyvyys ilmavirtojen muuttuessa	Seurantamittaus	
OQ 16	Hissin käytön vaikutus huonepaine-eroon	Tarkista hissien käytön vaikutus huonepaine-eroon ja ilman virtaussuuntaan siirtoilmasäleikössä	Visuaalinen testaus Seurantamittaus	
OQ 17	Hissin toiminnan tarkastus	Varmistetaan hissien toimivuus	Fyysinen testaus	
OQ 18	Sisäpuhelimien toiminnan testaus ja matkapuhelimien kuuluvuus	Varmistetaan sisäpuhelimien toimivuus ja matkapuhelimien kuuluvuus puhdastilassa	Soiton testaus	Sähköpiirustus; Pikapuhelinjärjestelmä
OQ 19	At rest mikrobimittaukset	Mikrobipitoisuuksien määritys At rest	Pöytäkirjan tarkistus	

Eri puhtausluokituksen tilojen välillä kulkeminen tai tavaroiden liikuttaminen läpian-tokaappien kautta aiheuttaa kontaminaation riskin epäpuhtaamman ilman päästessä puhtaampaan tilaan. Tätä on pyritty estämään ovien itselukituksella, jonka tarkoitus on

estää useamman kuin yhden oven aukeaminen tilasta kerrallaan. Ovien itselukitusta testataan avaamalla yksi ovi ja oven ollessa avoinna yrittämällä avata toinen ovi samanaikaisesti. Jos toista ovea ei voida avata, testi on hyväksytty.

Valaistustehon tarkastus tehdään huonekohtaisesti valaistusvoimakkuus mittarilla. Kullekin työpisteelle ja huonetilalle on huoneen käyttötarkoituksen mukaisesti asetettu minimi valaistusvoimakkuus, jota suoritettava työ edellyttää. Esimerkiksi laboratorio-tilojen laminaarikaappien työtasojen valaistustehon tulisi olla yli 800 luxia.

Puhdastilan olosuhdemittauksilla todetaan, että lämpötilan ja kosteuden säätö puhdas-tilassa toimii halutulla tavalla. Mittaukset suoritetaan monitorointijärjestelmän avulla sekä kannettavalla mittalaitteella niissä tiloissa, joissa monitorointijärjestelmän antureita ei ole. Mittaukset tulee suorittaa sekä kesä- että talvikaudella. Täten voidaan varmistua järjestelmän toimivuudesta kummassakin mitoitustilanteessa.

Paine-eromittaukset tehdään monitorointijärjestelmän avulla. Paine-eromittauksen tarkoitus on osoittaa ilmanvaihtojärjestelmän kyky ylläpitää haluttuja paine-eroja puhdas-tilassa olevien tilojen välillä. Erityishuomiota on kiinnitettävä eri puhtausluokkien välillä vallitseviin paine-eroihin.

Tilamonitoroinnin hälytysjärjestelmän testauksessa aiheutetaan mitta-antureille sellaisia häiriöitä, jotka aiheuttava hälytyksen ja havainnoidaan tuon hälytyksen tapahtuminen. Paine-erohälytys aiheutetaan pitämällä ovea auki, jolloin paine-ero pyrkii tasaantumaa. Partikkelihälytys tarkastetaan aiheuttamalla hiukkaspäästö mitta-anturin välittömässä läheisyydessä esim. repäisemällä talouspaperia. Kosteus ja lämpötilahälytysten toiminta testataan muuttamalla hälytyksille asetettavia raja-arvoja. Mittasuureiden ylittäessä raja-arvot tulee monitorointijärjestelmän antaa hälytys valmistelutilassa sijaitsevalle näyttöpäätteelle.

LVIS-laitteiden äänitasomittaukset suunniteltiin suoritettavaksi SFS 5517 standardin kuvaamalla tavalla. Standardin mukaan uuden laitoksen äänitasomittaukset tulisi suorittaa kolmesta pisteestä kussakin huonetilassa ja siten laskea huoneen A-taajuuspainotettu keskiäänitaso, ja verrata tätä arvoa SRMK osassa D2 annettuihin ohjearvoihin. Äänitasomittaukset suoritti ilmanvaihtourakoitsija suunnitellusta poik-

keavalla menetelmällä, mutta täten saatuja mittatuloksia päätettiin hyödyntää validoinnissa.

Tulo- ja poistoilmavirrat kirjattiin validointidokumentteihin urakoitsijan suorittamien mittausten perusteella. Validointidokumentaation liitteeksi laitetaan lisäksi urakoitsijan tekemä mittauspöytäkirja.

Partikkelimittaukset suoritti ulkopuolinen urakoitsija, jonka tuottamaa mittauspöytäkirjaa käytettiin hyväksi validointidokumentaatiossa. Partikkelimittauksissa puhtausluokkien suurimmat sallitut pitoisuudet on määrätty GMP liitteessä 1 (Annex 1).

Savukokeet tehdään tuottamalla vesihöyrystä koostuvaa savua tähän tarkoitukseen valmistetulla savukoneella. Savukokeet videoidaan mittatulosten kiistattoman dokumentoinnin varmistamiseksi. Savukokeiden tarkoitus on osoittaa ilmanjakotavan toimivuus ja ilmanvaihdon riittävyys. Kokeessa käytettävän savun tulee laimentua huoneen ilmatilavuuteen tehokkaasti ja ilman että huoneeseen jää sellaisia paikkoja joihin savu jää paikalleen pitkiksi ajoiksi. Sellaiset paikat, joissa savu ei liiku, ovat riskialttiita myös epäpuhtauksien kerääntymiselle.

Partikkelimittaukset suoritti ulkopuolinen urakoitsija, jonka tuottamaa mittauspöytäkirjaa käytettiin hyväksi validointidokumentaatiossa. Partikkelimittauksissa puhtausluokkien suurimmat sallitut pitoisuudet on määrätty GMP liitteessä 1 (Annex 1).

Valaisimien ohjauksen toiminta tarkastetaan liikkumalla valon sytyttävän liiketunnistimen alueella ja havainnoimalla, syttyykö tilan valaistus. Testi voidaan hyväksyä, jos tilaan syttyy valot sinne astuttaessa.

Hissin toiminnan tarkastuksessa hissillä ajetaan kaikki sille suunnitellut kerrosvälit ja tarkastellaan, että merkkivalot toimivat ja että hissi toimii muutenkin moitteettomasti.

Puhelinten testauksessa sisäpuhelimella soitetaan pistokoemaisesti johonkin toiseen sisäpuhelimeen puhdastilan sisäpuolella ja sen ulkopuolella. Testi on hyväksytty, jos puhelinyhteys haluttuun puhelimeen saadaan. Lisäksi testataan matkapuhelimien kuuluvuus kaikissa puhdastilan huonetiloissa.

Mikrobimittaukset tehdään asettamalla laskeutumismaljoja kaikkien puhtausluokkien tiloihin ja antamalla niiden olla paikallaan GMP liitteessä 1 määrätyn ajan. Tämän jälkeen maljoja tarkkaillaan ja lasketaan muodostuvien pesäkkeiden lukumäärä. Hyväksymisrajoina käytetään GMP:n In operation- rajoja.

8 ILMANVAIHTOJÄRJESTELMÄN VALIDOINTI

Ilmanvaihdon validointi suoritetaan osana koko tilan ja prosessin validointia. Ilmanvaihdon testauksia tehdään kaikissa validoinnin vaiheissa DQ, IQ, OQ ja PQ. Tässä työssä suoritettava validointi koskee IQ ja OQ vaiheita. Validointi suoritetaan etukäteen laadittujen suunnitelmien perusteella. Nämä suunnitelmat laaditaan puhdistiloja koskevien standardien ja käyttäjän asettamien vaatimusten perusteella. Suunnitelmissa esitetään yksityiskohtaisesti kaikki testattavat ja tarkastettavat asiat sekä testien hyväksymiskriteerit. /1, 3, 8./

8.1 Validoinnin suunnittelu

Validoinnin suunnittelu alkaa riskien arvioinnista ja VMP- dokumentin laatimisesta. Riskien analysointi ja VMP:n laatiminen tehdään tiiviissä yhteistyössä tilaajan kanssa. Vasta kun VMP on laadittu ja hyväksytty tilaajan toimesta, voidaan ryhtyä laatimaan yksityiskohtaisempaa validointidokumentaatiota kullekin validoitavalle osakokonaisuudelle. /6./

8.1.1 IQ, Asennusten tarkastus

IQ-vaiheen suunnitelmaan listataan ilmanvaihdosta kaikki muu paitsi kanavaosat. Kuvassa 16 on ote validointisuunnitelman IQ-osiosta. Tarkastettavia komponentteja ja niistä tarkastettavia asioita on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11. Tarkatettavia komponentteja ja tarkastuskohteita

Palopellit	Asennus, asennuksen tiiviys
Säätöpellit	Asennus ja sijainti
Äänenvaimentajat	Asennus ja sijainti
Päätelaitteet	Malli ja sijainti. Tuloilmapäätelaitteista suodattimen asennus sen tiiveys ja suodatusluokka
Suodattimet	Asennus ja suodatusluokka
Lämmitys- ja jäähdytyspatterit	Lamellien kunto, vastavirtakytkentä, kondenssi- viemärointi, ilmanpoisto, putkiston eristys
Moottoriventtiilit	Asennus, virtaussuunta
Anturit	Asennus, sijainti
Pumput	Asennus, moottorin sijainti pumppuun nähden
Puhaltimet	Asennus, tärinän vaimennus
Kytkimet	Asennus, sijainti, merkinnät

Asennustarkastusvaiheen suunnitelmat laaditaan DQ vaiheessa hyväksytyjen ilmanvaihtosuunnitelmien perusteella. DQ vaiheessa on todettu, että suunnitellulla asennuksella päästään asetettuihin tavoitteisiin ja IQ vaiheessa tarkastetaan että suunnitelma on toteutettu kuten pitää. Suunnitelmista kerätään kaikki tarkastettavat komponentit listamuotoon validointisuunnitelmaan. Komponentit listataan suunnitelmaan loogisessa järjestyksessä joko huonekohtaisten kytkentäkanavien mukaan tai runkokanavien osalta siinä järjestyksessä kun ne tulevat tarkastusta tehtäessä vastaan. Valmiin dokumentin ollessa monikymmensivuinen on käytettävyyteen kiinnitettävä huomiot laadintavaiheessa.

Suunnitelmaan listattiin kunkin komponentin, validoinnin kannalta, merkittävät erityispiirteet ja hyväksymiskriteerit. Jos komponenteille on annettu suunnitteluvaiheessa laitetunnus, joka helpottaa oikean komponentin löytymistä puhdastilassa, kirjataan suunnitelmaan tuo tunnus. Kunkin validoinnissa tarkastettavan komponentin asennuksen oikeellisuutta verrataan suunnitteluspesifikaatioihin sekä valmistajan tuottamiin asennusohjeisiin. Kaikista komponenteista tarkastettiin ensisijaisesti, että ne oli asennettu järjestelmään. Tämän jälkeen tarkastettiin, että asennuspaikka suhteessa järjestelmän muihin osiin oli oikea ja vasta sitten mahdollisia komponenttikohtaisia asennukseen liittyviä erityispiirteitä. Tällaisia erityispiirteitä olivat mm. lämmitys- ja jääh-

dytyspatterien lamellien kunto ja jäähdytyspatterin kondenssiviemäröinti. Kunkin komponentin asennusta tulee verrata sen valmistajan antamiin asennusohjeisiin.

11

TESTI IQ 03; ILMANVAIHTOKONE JA ILMANVAIHTOON LIITTYVIEN LAITTEIDEN JA KOMPONENTTIEN TARKASTUS			
Tarkoitus	Asennustarkastus. Varmistetaan koneen oikeasta asennuksesta ja että se täyttää suunnittelun mukaiset vaatimukset.		
Tarkastustapa	IV -laitteet tarkistetaan visuaalisesti. Asennukset tulee olla tehtynä asianmukaisesti. Koko asennus tarkastetaan. Yksittäisten komponenttien asennuksen hyväksymisen vaatimukset on esitetty komponentikohtaisesti.		
Hyväksymiskriteerit	Laitteiden tulee olla suunnitteludokumenttien mukaisia tai vastaavia. Erityishuomitota vaativat laitekohtaiset kriteerit on esitetty Tarkastettavaa sarakkeessa.		
Tarkastaja / pvm.	_____._____.2014		
Kaluste / komponentti / laite	Kunnossa	Tarkastettavaa	Huom.
1F2 TK307 Tuloilma/puhdistilat			
1F2 TK307 FG 01 Moottoripelti	Kyllä / Ei	Asennon osoitus	
1F2 TK307 S 01 Suodatin	Kyllä / Ei	Suodatusluokka EU7	
1F2 TK307 LGE 02 LTO (vesiglykoli) esilämmitys	Kyllä / Ei	Lamellien kunto Nestevirran suunta (vastavirta/ristivirtakytkentä) Varusteet: - putkisto ja sen eristykset - ilmanpoisto	
1F2 TK307 PU 02 LTO Pumppu		Ohjausyksikköä ei saa asentaa liitosputken ylä- tai alapuolelle. Liitos ja sen tiiveys Kannakointi pumpun molemmin puolin Sulkuventtiilit pumpun molemmin puolin Yksisuntaventtiili asennettu	
1F2 TK307 TV 02 Moottoriventtiili	Kyllä / Ei	Virtaussuunnat ovat oikein	

Päiväys:03.10.2013
Versio: A
Viimeisin muutos: xx.xx.xxxx

KSSHP, Sytostaattien laimennostilla
Asennusten tarkastus
Installation Qualification (IQ)



KUVA 16. Ote IQ- dokumentista

8.1.2 OQ, Toiminnan tarkastus

OQ-vaiheen suunnitelmaan kirjataan testejä, joilla osoitetaan ilmanvaihtojärjestelmän oikea toiminta. OQ-vaiheen testeihin kuuluvat mm. olosuhdemittaukset, partikkelimitaukset, ilmavirtamittaukset, paine-eromittaukset, äänitasomittaukset sekä ilmanvaihtokoneen simulointitestaukset. Suunnitelmaan kuvataan sellaisia testejä ilmanvaihtojärjestelmälle, jotka mittaavat sen kykyä suoriutua sille asetettujen vaatimusten täyttämistä normaalitilanteissa ja poikkeavissa olosuhteissa. Testauksen tason sekä sille asetettavat vaatimukset perustuvat tilaajan vaatimuksiin ja suunnitelmien mukaisuuteen. Osa testeistä saattaa olla hyvinkin yksinkertaisia, kuten esimerkiksi testataan laboratoriotiloihin asennettujen IV-hätäseiskytkimien toiminta. Ilmanvaihtojärjestelmän kyky aikaansaada halutunkaltaiset termiset olosuhteet puhdistilassa molemmissa mitoitusolosuhteissa kesällä ja talvella tulee varmistaa ensimmäisen käyttövuoden aikana olosuhteiden sen salliessa. Normaalitilanteesta poikkeava testi on esim. ilmanvaihtojärjestelmän kyky selviytyä häiriötilanteesta ja palata normaaliin toimintaan,

esim. toisen ilmanvaihtokoneen puhaltimen sammuttua. Kuvassa 17 on esitetty otteita OQ-vaiheen suunnitelmasta.

Ilmanvaihtokoneen toiminnallisessa testauksen (OQ) tarkoitus on osoittaa, että IQ-vaiheessa asennetuiksi todetut laitteet toimivat oikealla tavalla. Toiminnalliset testaukset koostuvat ilmanvaihtojärjestelmän simulointitestauksista ja yksittäisten komponenttien toiminnan testaamisesta. Yksittäisiä testattavia komponentteja suunnitelmassa ovat seuraavat:

- pumput
- puhaltimet
- taajuusmuuttajat
- moottoripellit
- moottoriventtiilit
- hätäseisäkytkimet
- palopellit
- höyrykostuttimet.

Pumpuille suoritettavassa testauksessa tarkastellaan jokaista pumppua yksitellen kiinteistöautomaation valvomopäätteeltä. Pumpun oikea toiminta varmistetaan havainnoimalla, että pumpun pyöriminen aiheuttaa paineen nousun verkoston menopuolella. Suoritettavalla testillä voidaan osoittaa, että pumpun asennus on tehty oikein ja että pumppu on toimiva. Puhaltimille suoritettava testaus on luonteeltaan täysin samanlainen. Puhaltimien tapauksessa tarkastellaan paineen nousua tai laskua kanavistossa ja puhaltimen käymisen aiheuttamaa ilmavirtaa. Ilmavirtamittausten voidaan katsoa myös olevan osa puhaltimien toimintakoetta, ja osoittavan puhaltimen oikean asennuksen ja toiminnan.

Moottoripeltien ja moottoriventtiilien toiminta testataan kiinteistöautomaation valvomopäätteeltä. Moottoripeltien tapauksessa annetaan pellille käsky avautua tai sulkeutua ja tarkastetaan, että komennon mukainen tilatieto pellin asennosta saapuu valvomoon pellin säätölaitteen toimittua. Moottoriventtiilien toiminta voidaan testata tarkastelemalla valvomopäätteeltä, että muutettaessa säädön asetusarvoja venttiilin asento muuttuu.

Hätäseiskytkimien toiminnan testauksessa validointia suorittava henkilö menee sisälle puhdastilaan ja painaa hätäseiskytkimestä. Oikea toiminta osoitetaan havainnoimalla ja dokumentoimalla hätäseiskytkimen käytön vaikutuksia puhdastilaan ja ilmanvaihtojärjestelmään. Ensisijaisen tärkeää on, että ilmanvaihtojärjestelmä sammuu kytkimestä painettaessa. Tämän lisäksi tulee puhdastilan monitorointijärjestelmän avulla seurata laboratoriotilojen huonepaineen muutoksia. Hätäseiskytkimestä painettaessa on laboratoriotiloissa todennäköisesti sattunut sellainen onnettomuus, joka aiheuttaa vaaran terveydelle, ja olisi suotavaa, että laboratoriotilat pysyisivät alipaineisena muihin tiloihin nähden mahdollisimman pitkään.

Palopeltien toiminta testataan palopeltien ohjausyksiköstä sulkemalla kaikki palopellit ja havainnoimalla palopeltien tilatietoja palopeltien kommunikointiyksiköistä. Onnistuneessa testauksessa kaikki palopellit sulkeutuvat ja avautuvat komentoja annettaessa.

Höyrykostuttimien toiminta testataan havainnoimalla, että kostutustarpeen vallitessa höyrykostuttimet tuottavat kanavistoon riittävässä määrin höyryä. Höyrykostuttimien testaus olisi suotavaa tehdä talvella kovien pakkasten aikaan, jolloin ilmankosteus on alhaisimmillaan ja kostutustarve suurimmillaan.

Osa OQ vaiheen tarkastuksista on sellaisia, jotka voidaan suorittaa joko tarkastettavan laitteen luona tai valvomopäätteeltä tilatietoja tarkkailemalla. Esim. pumppujen, moottoripeltien ja moottoriventtiilien toiminnan testauksessa kaikkein varmin tapa suorittaa testaus on mennä laitteen vierelle ja itse havainnoida oikea toiminta esim. se että moottoripelti sulkeutuu ja avautuu kokonaan. Useiden komponenttien kohdalla kuitenkin tarkastus on helpompi käytännön syistä suorittaa valvomopäätteellä. Tämä johtuu laitteiden asennuspaikoista, joissa tarkastuksen tekeminen on usein hankalaa tai jopa mahdotonta.

TESTI OQ 13; HÄTÄSEIS KYTKIMEN TOIMINTA				
Tarkoitus	Tarkastaa hätä-seiskeyksimen oikeaa toimintaa, sekä osoittaa sen käytön välitön vaikutus koko ilmanvaihtojärjestelmään.			
Tarkastustapa	Puhdastilan ilmanvaihto sammutetaan hätä-seis keytimestä. Muutokset järjestelmässä havainnoidaan ja kirjataan pöytäkirjaan. Huonepaine-eroja tarkastellaan monitorointijärjestelmän avulla. Ilmanvaihdon hätäpysäytyksen aikana tehdään huonepaine-erojen seurantamittaus. Mittaus aloitetaan normaalin käytön tilassa, ja lopetetaan kun huonepaine-erot ovat palanneet suunnitelmien mukaisille tasoille ilmanvaihdon uudelleenkäynnistämisen jälkeen. Ilmanvaihdon pysäyttämisen ja uudelleenkäynnistämisen välissä tulee olla 5 min kestävä ajanjakso, jolloin ilmanvaihto on pysäytetty.			
Hyväksymiskriteerit	Käytettäessä ilmanvaihtojärjestelmän hätäseis toimintaa käytössä oleva yleisilmanvaihtokoneen kaikki puhaltimet pysähtyvät, sekä erillispoistopuhaltimet PF 02, PF 03 ja PF 04 pysähtyvät yhtenäkkäisesti Yleisilmanvaihtokoneen puhaltimien TF 01, PF 01 ja TF 01.1 kanssa. Molemmat asennetut hätäseiskeytkimet HS 16.011 ja HS 16.031 testataan erikseen, sekä valvomopäätteeltä tehtävä hätäpysäytys. Laboratoriotiloissa olevia kytkimiä testattaessa todetaan myös, että kun kytkin palautetaan alkuperäiseen asentoonsa, ilmanvaihtojärjestelmä palaa normaaliin toimintaan ohjelman mukaisesti. Ilmanvaihtokoneiden puhaltimien pysähtyminen varmistetaan valvomopäätteeltä.			
Tarkastus pvm. Tarkistajan allekirjoitus.	_____._____.2014			
Huonetiila	Tarkastettava osa tai asia	Toimintakokeen hyväksymiskriteeri	Hyväksyttävä	Huomautuksia!
F2.-1.PT.21 Solunsalpaajalaboratorio 1	TK 307 HS 16.031 Hätäseiskeytkin	Puhaltimet TF01, PF01, PF02, PF03 ja PF04 pysähtyvät hätäseiskeytkimestä painettaessa. Edellämäinitut puhaltimet käynnistyvät ja palaavat normaaliin toimintaan kun kytkin vapautetaan.	Kyllä / Ei	
F2.-1.PT.22 Solunsalpaajalaboratorio 2	TK 307 HS 16.011 Hätäseiskeytkin	Puhaltimet TF01, PF01, PF02, PF03 ja PF04 pysähtyvät hätäseiskeytkimestä painettaessa. Edellämäinitut puhaltimet käynnistyvät ja palaavat normaaliin toimintaan kun kytkin vapautetaan.	Kyllä / Ei	
Valvomo	Valvomopäätteeltä tehtävä hätäpysäytys	Puhaltimet TF01, PF01, PF02, PF03 ja PF04 pysähtyvät käytettäessä valvomopäätteen ilmanvaihdon hätäpysäytystä ja käynnistyvät saatuaan käyntiluvan valvomosta.	Kyllä / Ei	

Päiväys:03.10.2013
Versio: A
Viimeisin muutos: xx.xx.xxxx

KSSHP, Sytostaattien laimennostila
Toiminnan testaus
Operational Qualification (OQ)



KUVA 17. Ote OQ- dokumentista

8.2 Validointi

8.2.1 IQ, Asennusten tarkastus

Tässä kappaleessa esitellään yksityiskohtaisesti ilmanvaihdon validointiin liittyviä asennustarkastuksia. Taulukossa 12 on esitetty lukumäärällisesti suoritettujen tarkastusten määrä laitetyyppikohtaisesti.

Taulukko 12. Tarkastettavat komponentit ja niiden määrä

Komponentti	Määrä
Palopellit	13 kpl
Säätöpellit	47 kpl
Äänenvaimentajat	55 kpl
Tuloilman päätelaitteet	34 kpl
Poistoilman päätelaitteet	40 kpl
Suodatinlaatikot	11 kpl
Anturit	154 kpl
Puhaltimet	8 kpl
Hätäseiskytkimet	2 kpl
Höyrykostuttimet	2 kpl

Tarkastettavat palopellit oli asennettu puhdastilan ja ilmanvaihtokonehuoneen väliin seinään tehtyjen palo-osaston rikkovien kanavaläpivientien yhteyteen. Tarkastukset suoritettiin ilmanvaihtokonehuoneen puolelta silmämääräisellä tarkastuksella, jossa todettiin, että pelti on asennettu ja asennus näyttää tiiviiltä. Kaikki palopellit eivät olleet muista asennuksista johtuen enää nähtävillä. Tällöin pellin asennus tarkastettiin valvomopäätteeltä toteamalla, että pelistä tuli tilatieto järjestelmään.

Ilmanvaihtojärjestelmään oli suunniteltu asennettavaksi säätöpeltejä. Säätöpelteinä käytettiin Fläkt Woodsin valmistamia Iris-säätöpeltejä. Säätöpeltejä oli asennettu sekä tulo- että poistoilmakanavistoon. Säätöpeltien asennus tarkastettiin silmämääräisesti suunnitelmien perusteella, jokainen pelti erikseen. Säätöpellin ollessa sellainen laite, jolle ei normaalisti anneta suunnitteluvaiheessa laitetunnusta, jouduttiin tarkastettavien säätöpeltien tarkastuksessa käyttämään suurta tarkkaavaisuutta. Käytännössä tarkastukset suoritettiin kulkemalla kutakin kanavaosuutta pitkin ja tarkistamalla visuaalisesti, että suunnitellut säätöpellit oli asennettu niille suunniteltuihin paikkoihin suhteessa muihin ilmanvaihtojärjestelmän komponentteihin.

Käyttäjäystävällisten äänitasojen aikaansaamiseksi ilmanvaihtojärjestelmään oli suunniteltu asennettavaksi äänenvaimentajia sekä ilmanvaihtokoneelle että kanavistoon. Äänenvaimentajat ovat sellaisia komponentteja, joille ei suunnitteluvaiheessa anneta laitetunnusta. Tästä syystä tarkastukset on suoritettava suunnitelmaan tukeutuen ja suurta huolellisuutta noudattaen. Jokainen äänenvaimennin tarkastettiin yksitellen.

Puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmän päätelaitteet on sijoitettu puhdastilaan sisälle. Ilmanvaihdon päätelaitteiden asennustarkastukset suoritettiin tästä johtuen sisällä puhdastilassa. Tarkastuksia suoritettaessa tuli käyttää kevennettyä puhdastilapukeutumista, kengän suojuksia, haalaria ja hiussuojaa. Asennustarkastukset suoritettiin silmämääräisellä tarkastuksella. Poistoilman päätelaitteista tarkastettiin asennettujen päätelaitteiden lukumäärä ja päätelaitteiden sijainti kussakin tilassa sekä asennetun päätelaitteen tyyppi. Tuloilman päätelaitteista tarkastettiin samat asiat kuin poistoilman päätelaitteistakin, vain sillä lisäyksellä että tuloilmanpätelaitteista tarkastettiin lisäksi suodattimen asennus. Tuloilman päätelaitteisiin oli suunniteltu asennettavaksi HEPA suodattimet hienosuodatusta varten. Suodattimien asennuksesta tarkastettiin, että suodatin oli asennettu ja että asennus oli silmämääräisessä asennustarkastuksessa tiivis suodattimen ja suodatinkehysten välillä.

Tuloilman päätelaitteiden suodattimien lisäksi puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmään oli suunniteltu asennettavaksi suodattimia sekä ilmavaihtokoneeseen että puhdastilan yläpuoliseen huoltotilaan. Ilmanvaihtokoneeseen oli suunniteltu asennettavaksi hienosuodattimet suodatusluokiltaan F7 ja F9 esisuodattimiksi. Puhdastilan yläpuoliseen huoltotilaan oli suunniteltu asennettavaksi yhteensä 11 kappaletta suodatinlaatikoita, joihin asennetaan HEPA suodattimet. Nämä suodatinlaatikot palvelivat laminaari-kaappien jäteilmaa, laboratorioiden poistoilmaa ja läpiantokaappien tuloilmakanavia. Jäte- ja poistoilmakanaviin asennetut suodattimet on asennettu henkilösuojelun vuoksi. Laboratorioissa käsiteltävien terveydelle vaarallisten lääkeaineiden ei haluta kulkeutuvan ilmanvaihtojärjestelmää pitkin ulos tai pahimmassa tapauksessa palautusilman mukana puhdastilan muihin tiloihin. Näiden suodattimien asennukset ja suodatusluokat tarkastettiin avaamalla jokainen koneosa ja suodatinlaatikko, johon suodatin oli suunniteltu asennettavaksi ja havainnoimalla asennus.

Lämmitys- ja jäähdytyspatterit oli suunniteltu asennettavaksi ilmanvaihtojärjestelmään sekä itse ilmanvaihtokoneeseen että kanaviin puhdastilan yläpuoliseen huoltotilaa. Lämmitys ja jäähdytyspatterien tarkastukset suoritettiin asennusten sijainneista johtuen ilmanvaihdon konehuoneessa ja puhdastilan yläpuolisessa huoltotilassa. Lämmitys- ja jäähdytyspattereista tarkastettiin sille suunniteltujen varusteiden asennus, kuten vesilukko, viemärikytkentä, moottoriventtiili ja ilmanpoisto patterilta. Tärkeänä tarkastuksena katsottiin myös patterien lamellien kunnot. Ilmanvaihdon konehuoneessa

patterien tarkastukset tehtiin kytkemällä ilmavaihtokone pois päältä ja avaamalla ilmanvaihtokoneen tarkastusluukut visuaalista lamellien kunnon tarkastusta varten. Ilmavaihtokoneeseen asennetun lämmityspatterin lamellien kunto on esitetty kuvassa 18. Kanava-asenteisten patterien lamellien kunnot tarkastettiin pistokoemaisesti avaamalla muutamien patterien viereiset tarkastusluukut ja toteamalla visuaalisesti patterien lamellien kunto. Lamellien kuntoa tarkastettaessa on tarkastajan hyvä ymmärtää, että lamelleihin syntyy erittäin helposti vaurioita käsittelystä työmaalla, eikä yhtäkään patteria saada asennettua täysin ilman virheitä.



KUVA 18. Ilmanvaihtokoneessa sijaitseva lämmityspatteri, jonka lamellien kunto tarkastettiin

Puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmään oli suunniteltu asennettavaksi erilaisia antureita, joilla valvotaan ja ohjataan ilmanvaihtojärjestelmän toimintaa. Anturien asennustarkastukset tehtiin sekä visuaalisella tarkastuksella että valvomopäätteellä tehtävällä tarkastuksella. Antureita on asennettu puhdastilaan, sen yläpuoliseen huoltotilaan ja ilmanvaihdon konehuoneeseen. Antureita on huoneantureina ja kanava-antureina. Tarkastuksen periaatteena oli tarkistaa, että kaikki suunnitellut anturit oli asennettu. Suurin osa anturien tarkastuksista tehtiin visuaalisesti havainnoimalla anturi joko huoneillassa tai kanavassa. Muutamien hankalasti sijoitettujen anturien asennusten osalta tarkastus suoritettiin toteamalla puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmän valvomopäätteellä, että kyseisellä laitetunnuksella varustetulta anturilta tuli mittaustulos. Tarkastuksia

tehtiin yhtäaikaaisesti muiden ilmanvaihdon tarkastusten kanssa. Kun useampia tarkastuksia yhdistetään, niin vältetään turhalta uudelleen kiertämiseltä ja työtä saadaan tehostettua.

Pumppuja oli puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmään liittyvissä asennuksissa asennettu ainoastaan puhdastilan ilmanvaihdon konehuoneeseen. Pumppujen tarkastukset suoritettiin visuaalisesti havainnoimalla, että pumppu oli asennettu. Pelkän pumpun asennuksen lisäksi asennustavasta tarkastettiin lisäksi, että pumpun moottoria ei oltu asennettu asennusohjeen vastaiseksi pumpun alapuolelle.

Puhdastilan ilmanvaihto on toteutettu kaikkiaan kahdeksalla puhaltimella. Kolmella erillispoistopuhaltimella, joista kaksi palvelivat laminaari-ilmavirtakaappeja, ja yksi likaisia erillispoistoja puhdastilasta, lisäksi ilmanvaihtojärjestelmässä oli erillinen raitisilmapuhallin ja kaksi tuloilmapuhallinta, yksi molemmissa tuloilmakoneissa. Poistoilmapuolella oli kaksi puhallinta yksi kussakin ilmanvaihtokoneessa. Puhaltimien asennuksista tarkastettiin ensisijaisesti puhaltimien tärinänvaimennus, jotta turha melun kulkeutuminen ilmanvaihtokanavaa pitkin huoneisiin voitiin estää. Tarkastukset suoritettiin ainoastaan kahdelle tuloilmapuhaltimelle ja kahdelle poistoilmapuhaltimelle ilmanvaihdon konehuoneessa. Erillispoistojen puhaltimet ja raitisilmapuhaltimet jätettiin visuaalisesti tarkistamatta niiden hankalan sijainnin suoksi. Puhaltimien olemassaolo varmistettiin tarkistamalla valvomopäätteeltä puhaltimien tilatieto ja ilmavirta.

Turvallisuussyistä puhdastilaan oli asennettu kaksi hätäseisäkytkintä, yksi molempiin laboratoriotiloihin. Lisäksi ilmanvaihdon konehuoneeseen oli asennettu kaksi huoltokytkintä, yksi poistoilmakoneille ja yksi tuloilmakoneille. Kytkimistä tarkistettiin niiden sijainnit suunnitelmaan nähden ja niiden olemassaolo.

8.2.2 Toiminnan tarkastus

Toiminnan tarkastus vaiheen (OQ) validoinneista ilmanvaihtojärjestelmän osalta suoritettiin savukokeet, ilmavirtamittaukset, äänitasomittaukset, paine-eromittaukset ja olosuhdemittaukset. Muita ilmanvaihdon OQ osioon kuuluvia validointeja ei oltu vielä suoritettu.

Savukokeet tehtiin jokaisessa puhdastilan tilassa. Kokeen tarkoituksena oli osoittaa sekoittavan ilmanvaihtojärjestelmän kyky laimentaa epäpuhtauslähteiden aiheuttamat epäpuhtaudet huoneen ilmatilavuuteen ja se, että huoneessa ei ollut sellaisia pintoja tai paikkoja, joihin savu jäisi paikalleen tai pyörteilemään pitkäksi aikaa. Ilmavirtamittaukset suoritti ilmanvaihdon säätötyön suorittanut urakoitsija, jonka mittauspöytäkirjaa käytettiin hyväksi laadittaessa validointidokumenttia. Äänitasomittausten tulokset saatiin myös ilmanvaihtourakoitsijalta. Paine-eromittaukset ja tilojen olosuhdemittaukset voitiin suurimmaksi osaksi suorittaa kirjaamalla ylös tiedot puhdastilan monitorointijärjestelmästä. Monitorointijärjestelmän käyttö mittauksissa on perusteltua, koska se on järjestelmätoimittajan validoima. Muutamien tilojen osalta lämpötila ja kosteusmittaukset suoritettiin kannettavalla mittalaitteella, koska kaikkia huoneita ei oltu kytketty tilamonitoroinnin piiriin.

9 TULOKSET

Validoinnin kohteena olleessa sairaala-apteekin puhdastilassa suoritettiin asennustarkastus vaiheen (IQ) validointi yhteensä kolmena tarkastuspäivänä. Tarkastukset suoritettiin visuaalisesti paikanpäällä etsimällä jokainen validoitavaksi suunniteltu komponentti ja vertaamalla sen asennustapaa suunnitelmassa annettuihin kriteereihin. Tarkastuksia tehtiin puhdastilan yläpuolisessa huoltotilassa, ilmanvaihdon konehuoneessa ja sisällä puhdastilassa. Validoinnin tuloksena voidaan todeta, että puhdastilan ilmanvaihtojärjestelmän asennustyöt on tehty suunnitellulla tavalla, kaikki suunnitellut laitteet oli asennettu ja noudattaen sekä valmistajien ohjeita, että yleistä hyvää asennustapaa. Muutamia puutteitakin havaittiin. Osa poistoilmapäätelaitteista oli asennettu eri tyyppisenä kuin suunniteltu, mikä johtui asennusteknisistä syistä ja oli tilaajan hyväksymä menettely. Muutamien laitteiden tunnuskilpi oli väärä. Höyrykostuttimen lauhdeputkea ei oltu asennettu asennusohjeen vaatimalle kiepille. Lääkevalmistuksen puhdastilassa estäviä puutteita ei havaittu ja ilmanvaihdon validoinnin IQ-vaiheen osalta voidaan todeta, että validointi on hyväksytysti suoritettu.

Suunnitteluvaiheessa valmistelutilan poistoilmakanavaan oli virheellisesti suunniteltu vakioilmavirtapelti ilmamääräsäätöisten peltien lisäksi. Vakioilmavirtapelti oli myös asennettu suunnitellusti. Säätötyötä suoritettaessa virhe ja sen aiheuttama paine-erojen huojunta huomattiin ja virheellisesti suunniteltu pelti poistettiin asennuksesta.

Työlle asetettiin tavoitteeksi laatia sairaala-apteekin puhdastilan validointia varten sellainen validointisuunnitelma, jota voidaan käyttää hyödyksi suoritettaessa tulevia validointeja sekä suorittaa suunniteltu validointi Keski-Suomen Sairaanhoidon Piirin keskussairaalan sairaala-apteekin puhdastilassa. Validointisuunnitelmalle asetettiin tavoitteeksi koko ilmanvaihtojärjestelmän kattava validointi. Työlle asetetut tavoitteet saavutettiin. Validointisuunnitelma oli opinnäytetyön teettäjän näkökulmasta halutun kaltainen ja validoinnin IQ-vaihe suoritettiin onnistuneesti osana opinnäytetyötä.

9.1 Kehitettävää

Validointidokumenttien laatimisen helpottamiseksi olisi hyödyllistä yksilöidä laite-tunnuksin suunnitteluvaiheessa kaikki sellaiset komponentit, jotka tullaan validoinnissa tarkastamaan. Tällöin validointisuunnitelma on helppo ja nopea laatia, kun laatijan ei tarvitse etsiä suunnitelmista kaikkia tarkastettavia osia. Lisäksi mahdollisten virheiden yksilöinti on helpompaa, kun kaikilla validoitavilla komponenteilla on oma yksilöllinen tunnuksensa, joten ei synny väärinkäsityksiä tarkastus- tai raportointivaiheessa.

Ennen validointisuunnitelman laatimista tulee tietää, mitä kaikkea halutaan ja on tarpeellista validoida. Vaatimukset validoinnin laajuudesta syntyvät tilaajan ja viranomaisten vaatimuksista. Tilaajan kanssa tulee keskustella perusteellisesti niistä testeistä, jotka tilaaja haluaa suoritettavan ja erityisesti siitä laajuudesta, jolla testejä suoritetaan. Näin voidaan varmistua siitä, että tehty testi vastaa sille asetettuun kysymykseen tai vaatimukseen. Testien tarpeeton ylimeritys aiheuttaa ylimääräistä resurssien käyttöä tai validointidokumentaation, joka ei vastaa sille asetettuja vaatimuksia.

Käytännön sujuvuuden kannalta validointi tulee aloittaa jo rakennusvaiheessa. Tämä tarkoittaa sitä, että heti kun lopulliset toteutuspiirustukset ovat valmiita, voidaan aloittaa validointisuunnitelmien laatiminen ja DQ- vaiheen validointi. Hyvässä ajoin laadittu dokumentaatio mahdollistaa asennustarkastusten suorittamisen rakennustyön ollessa käynnissä. Esimerkiksi suodattimien ja jälkilämmitys- ja jäähdytyspatterien asennustarkastusten sujuvuuden kannalta olisi suotavaa, että tarkastus tapahtuisi sellaisessa asennuksen vaiheessa, jossa asennus on tehty, mutta silmämääräinen tarkastus voidaan

tehdä ilman, että valmista asennusta joudutaan purkamaan tarkastuksen suorittamiseksi.

10 LOPPUPÄÄTELMÄT

Validointidokumentaatiota laadittaessa on hyvä muistaa, että itse suunnitelma jää varsinaiseksi validointidokumentaatioksi, jolla osoitetaan tilan määräysten mukaisuus esim. viranomaisille. Toinen huomioon otettava seikka on, että validoinnista vastaava tilaajan edustaja tai lääkelaitoksen viranomainen eivät välttämättä koulutuksensa puolesta ymmärrä monimutkaista teknistä kieltä. Dokumentoinnin tulee olla sellainen, että sen sisältö on ymmärrettävissä ilman teknistä koulutusta.

GMP:n asettamien validoinnin edeltävyyssehtojen toteutumiseksi tulisi validointia suunniteltaessa laatia realistinen aikataulu. Validoinnin toiminnalliset osiot tulee ehdottomasti suorittaa vasta sen jälkeen, kun asennus on täysin valmis, oikein säädetty ja luovutettu tilaajalle hyväksytyksi. Sellainen toiminnallinen validointi, joka suoritetaan keskeneräiselle asennukselle, ei osoita valmiin asennuksen kykyä toimia ja on siis validoinnin näkökulmasta hyödytön. Asennustarkastusten ja toiminnallisten tarkastusten perustavaa laatua oleva ero tulee huomata validoinnin suorittamisen ajankohdan valinnassa. Vaikka toiminnalliset testaukset on ehdottomasti tehtävä vasta valmiille asennukselle, on asennustarkastusten suorittaminen aloitettava rakentamisen alettua.

Loppuyhteenvetona voidaan siis sanoa, että onnistunut suunnittelu on avain onnistuneeseen validointiin. Validoinnin suunnitellulla tarkoitetaan kokonaisuuden hallintaa siten, että prosessi kokonaisuutena on aikataulutettu ja että myös sen pienemmät osat, kuten ilmanvaihdon validointi on tarkasti suunniteltu ajatellen tavoiteltua päämäärää, tehokasta ja luotettavaa laadunvarmistusta.

LÄHTEET

1. Miettinen Tommi. Puhdastilojen suunnitteluprosessi ja teknisten järjestelmien validointi. Lappeenrannan teknillinen yliopisto. Energiatekniikan osasto. Diplomityö. 2006.
2. Clean room Technology, Fundamentals of Design, Testing and Operation. Whyte W., John Wiley&Sons Ltd, Baffins Lane, Chichester, England 2001, ISBN 0--470-84777-8
3. SFS-EN ISO 14644-1. 2000. Puhdastilat ja puhtaat alueet. Osa 1: Puhtausluokitus. Suomen Standardoimisliitto SFS.
4. Eudra Lex, The Rules Governing Medicinal Products in The European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practise , Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products. 2008.
5. SFS-EN ISO 14644-4. 2001. Osa 4: Suunnittelu, rakenne ja käyttöönotto.
6. Tommi Miettinen, osaston johtaja, Granlund Kuopio Oy, henkilöhaastattelu, 26.2.2014.
7. Eudra Lex, The Rules Governing Medicinal Products in The European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice , Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Introduction. 2010.
8. EU Guide to Good Manufacturing Practise, Working Party on Control of Medicines and Inspections, Final Version of Annex 15, Qualification and Validation. 2001.
10. SFS-EN ISO 14644-2. 2001. Osa 2: Vaatimukset, joilla testataan ja valvotaan standardin ISO 14644-1 jatkuvaa noudattamista.

