
Tuotantolaitteiden kvalifioinnit lääketehaassa




Ammattikorkeakoulun opinnäytetyö

Automaatiotekniikan koulutusohjelma

Valkeakoski, syksy 2016

Teemu Orava



VALKEAKOSKI

Automaatiotekniikan koulutusohjelma

Tekijä

Teemu Orava

Vuosi 2016

Työn nimi

Tuotantolaitteiden kvalifioinnit lääketehaassa

TIIVISTELMÄ

Lääkkeiden valmistusta ohjeistavien normien mukaan lääkkeiden tuotantoprosessien tulee olla validoituja ja lääkkeiden valmistuksessa käytettävien tilojen sekä laitteiden tulee olla kvalifioituja. Validoinneista ja kvalifiointien suorittamisesta ohjeistetaan EU-tason ohjeissa, kansallisissa ohjeissa sekä yritysten omissa ohjeissa. Tuotantolaitteiden kvalifiointi varmistaa, että tuotantolaitteet soveltuvat tuotantoprosessille. Laitevalmistajat toimittavat laitteiden mukana erillistä maksua vastaan kvalifiointiohjeet, joiden perusteella laitteen toimintojen ja tarkkuuden testaus suoritetaan. Nämä ohjeet on mahdollista yritysten laatia halutessaan myös itse, tai ostaa kvalifiointipalvelu ulkopuoliselta palveluntarjoajalta joka sopimuksen mukaan voi laatia kvalifiointiohjeet tai suorittaa koko kvalifiointiprosessin. Jokaiselle laitteelle on yksilölliset kvalifiointiohjeet sen toiminnoista riippuen.

Opinnäytetyössä on tarkoitus perehtyä kvalifioinnin normistoon. Työssä päivitetään sekä täydennetään yrityksen kvalifiointiohjeet, sekä kvalifiointiprosessia käytössä olevien tuotantolaitteiden osalta kattamaan uusimman normiston vaatimukset. Työssä lisäksi suoritetaan laitekvalifiointeja kvalifiointiprosessin toimivuuden varmistamiseksi. Tuotantolaitteen kvalifioinnin tekemiseen sisältyy suunnitteluvaihe, jolloin laaditaan kvalifioinnin esidokumentaatio ja selvitetään laitteen soveltuvuus haluttuun käyttötarkoitukseen (URS, DQ ja FAT/SAT), sekä laaditaan laitekohtainen kvalifiointisuunnitelma testauspöytäkirjoineen. Tämän jälkeen suoritetaan ja dokumentoidaan kvalifiointitestaus (IQ, OQ ja PQ), sekä raportoidaan tulokset kvalifiointiraportilla.

Kvalifioinnissa tuotantolaitteille määritetään käyttäjävaatimukset URS, laaditaan suunnitelmat DQ, suoritetaan soveltuvuustestaus FAT, tehdään asennuksen jälkeinen testaus SAT, tehdään asennus- ja vastaanottotarkastus IQ, suoritetaan toiminnan testaus OQ ja lopuksi testataan laitteiden suorituskyky PQ.

Lyhenteet:

DQ	Design Qualification, suunnitelmien laatiminen
EMA	European Medicines Agency, Euroopan lääkevirasto
FDA	Food and Drug Administration, USA:n lääkeviranomaisen
FAT	Factory Acceptance Testing, soveltuvuuden testaus
GMP	Good Manufacturing Practice, lääkkeiden hyvät tuotantotavat
HEPA	High Efficiency Particulate Air Filter, korkean suodatusasteen ilmansuodatintyyppi pienille partikkelikokoluokille jota käytetään puhdastiloissa
ICH	International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, GMP:n viranomaisohjeiden yhdenmukaistamiseksi toimiva taho
IQ	Installation Qualification, asennus- ja vastaanottotarkastus
OQ	Operational Qualification, toiminnan testaus
PQ	Performance Qualification, suorituskyvyn testaus
QP	Qualified Person, kelpoisuusehdot täyttävä henkilö joka työskentelee lääketehdään laadunvarmistuksessa
SAT	Site Acceptance Testing, asennuksen jälkeinen testaus
URS	User Requirements Specification, käyttäjävaatimukset
VMP	Validation Master Plan, yrityksen kvalifioinnin ja validoinnin yleisohje

VALKEAKOSKI

Degree Programme in Automation Engineering

Author

Teemu Orava

Year 2016

Subject of Bachelor's thesis

Qualification of production devices in a pharmaceutical factory

ABSTRACT

This study examines the principles of qualification applicable to the facilities, equipment, utilities and processes used for the manufacturing of medicinal products. The main focus of this study is on the production devices. Facilities, equipment and utilities must be qualified and the processes must be validated, before they can be used in the manufacturing of medicinal products.

The qualification process is comprised of a design stage (URS, DQ and FAT/SAT) and a testing stage (IQ, OQ and PQ). The qualification stages are: User Requirements Specification, Design Qualification, Factory Acceptance Testing, Site Acceptance Testing, Installation Qualification, Operation Qualification and Performance Qualification. During the design stage pre documentation is made and it is examined how the devices suits to the production of medicinal products and minute testing documents. After the design stage, there is the testing stage, where devices are tested and a qualification report is drafted and published.

Keywords Qualification, pharmaceutical factory, production device.

Pages 29 p.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	1
2	YRITYS.....	2
2.1	Tuotanto	2
2.2	Ravintolisien valvonta.....	2
2.3	Lääkkeiden valvonta	2
2.4	Kvalifiointien valvonta.....	3
3	LÄÄKKEIDEN VALMISTUS	4
4	LÄÄKETEHDAS.....	5
4.1	Lääketehtaan tuotantolaitteet.....	5
4.2	Tuotantolaitteen elinkaari.....	6
4.3	Lääketehtaan henkilöstö.....	7
4.4	Lääketehtaassa työskentelyn vaatimuksia.....	8
4.5	Puhdastilat	8
4.6	Ilmanvaihto puhdastilassa	10
4.7	Suojautuminen haitallisilta aineilta	10
5	LÄÄKEALAN LAINSÄÄDÄNTÖÄ.....	11
5.1	GMP -säädöksiä lääkevalmistuksessa.....	11
5.2	Säädösten toimitilojen kvalifiointiin vaikuttava sisältö	12
5.3	Säädösten tuotantolaitteiden kvalifiointiin vaikuttava sisältö.....	13
5.4	Tuotannossa käytettävien järjestelmien kvalifiointi.....	14
6	KVALIFIOINNIN ORGANISOINTI JA SUUNNITTELU	15
7	KVALIFIOINTIVAIHEET	15
7.1	User Requirements Specification (URS).....	16
7.2	Design Qualification (DQ).....	16
7.3	Factory Acceptance Testing (FAT) / Site Acceptance Testing (SAT).....	17
7.4	Installation Qualification (IQ).....	18
7.5	Operational Qualification (OQ)	19
7.6	Performance Qualification (PQ).....	20
7.7	Uudelleen kvalifiointi.....	21
7.8	Kvalifioinnin tekemättä jättäminen	21
7.9	Kvalifioinnin hyväksymiskriteerit, sekä suoritus ja raportointivastuut	22
8	RISKIENHALLINTA	24
9	DOKUMENTOINTI	26
9.1	Kvalifiointisuunnitelmat ja raportit.....	27
9.2	Dokumentit.....	27
10	YHTEENVETO	28
	LÄHTEET	29

1 JOHDANTO

Kvalifiointi tarkoittaa lyhyesti kuvattuna sitä, että jokin laite tai laitekokoisuus on suunniteltu, testattu, dokumentoitu ja hyväksytty osoituksena siitä, että se toimii tarkasti, tasaisesti ja toistettavasti kerrasta toiseen.

Laadunvarmistuksessa puhutaan laitteiden ja tilojen kohdalla kvalifioinnista, yksittäisten tuotteiden kohdalla puhutaan validoinnista. Kvalifioinnin tarkoituksena on luoda dokumentit ja osoittaa, että laitteen käyttäjävaatimukset täyttyvät (URS), tuotantotilat ja tuotantolaitteet on suunniteltu vastaamaan asetettuja vaatimuksia (DQ). Kulloisestakin tilanteesta riippuen, niiden soveltuvuus käyttötarkoitukseen voidaan testata (FAT), sekä asennuttaa haluttuun paikkaan (SAT). Ne tulee olla rakennettu ja asennettu (IQ) GMP -vaatimusten mukaisesti. Lisäksi niiden tulee toimia suunnitelmien mukaisesti (OQ). Asennettujen ja toiminnallisesti testattujen laitteiden tehokkuus määritetään suoristuskykytesteillä (PQ). Laitteen kvalifiointia suoritettaessa ei jokaisen tuotteen osalta tätä testausta tarvitse tehdä, vaan se voidaan tehdä esimerkiksi 3-5 tuotteen kohdalla ja näitä tuloksia on mahdollista soveltaa muihin tuotteisiin. Lopuksi näistä testeistä laaditaan kvalifiointiraportti.

Jokainen lääkkeiden valmistuksessa käytettävä laite tulee kvalifioida, ennen kuin se voidaan ottaa käyttöön. Lisäksi sille tulee olla käyttö, huolto ja puhdistusohjeet. Näiden laatimisesta tai hankkimisesta määrätään erikseen eri kvalifiointivaiheissa. Laitteita voidaan kvalifioida yksittäisinä laitteina tai kokonaisuuksina, kuten esimerkiksi pakkauslinja jolla on laitteina erilliset purkkikone, annosteluyksikkö, etikettikone, korkituskone, kotelokone ja pakkausuuni.

Lääkkeiden ja lääkinnällisten laitteiden kvalifiointi ja validointi perustuvat seuraaviin normeihin:

- EN ISO 13485
- EN ISO 14971
- MDD 93/42 EEC
- EU GMP -ohjeet

Tämän opinnäytetyön käytännön suoritusvaihe sisältää ja tuottaa luottamuksellista materiaalia, jonka vuoksi siitä kirjoitetaan yleistävä opinnäytetyö, josta luottamukselliset yksityiskohdat on poistettu. Opinnäytetyön aikana tullaan päivittämään yrityksen kvalifiointiohjeet vastaamaan uusimpia vaatimuksia, sekä suorittamaan kvalifiointi kaikkien vaiheiden osalta viidelle eri tuotantolaitteelle, tai laitekokonaisuudelle. Sekä ohjeita, että laitteita koskevat tiedot ovat luottamuksellisia, eikä niitä tulla käsittelemään millään tavalla yksilöllisesti, vaan kaikesta kirjoitetaan yleistävä opinnäytetyö. Tämä koskee myös kaikkea yksilöllistä tietoa opinnäytetyön tilanneesta yrityksestä, mistä syystä sitä tullaan käsittelemään pelkästään termillä yritys.

2 YRITYS

Opinnäytetyön tilannut yritys on suomalainen lääketehdas, joka myy itse kehittämiään tuotteita ja markkinoi niitä EU-alueella.

2.1 Tuotanto

Yrityksessä valmistetaan resepti- ja itsehoitolääkkeitä, ravintolisiä ja eläintuotteita. Tuotteiden rekisteröinti ja tuotanto sijaitsevat Suomessa. Tuotanto on jaettu useampaan eri yksikköön. Syynä tähän on esimerkiksi se, että jos maitohappobakteereita sisältäviä tuotteita valmistettaisiin samoissa yksiköissä kuin esimerkiksi lääkkeitä, niiden aiheuttama (maitohappo) bakteerikuormitus häiritsisi tarkkaa tuotantohygienian seurantajärjestelmää, jolloin ei enää pystyisi reagoimaan oikealla tavalla järjestelmän antamien tulosten perusteella.

2.2 Ravintolisien valvonta

Koska yritys valmistaa sekä lääkkeitä, että ravintolisiä, valvoo sen toimintaa useampi eri taho. Ravintolisien osalta toimintaa valvoo Elintarviketurvallisuusvirasto Evira. Ravintolisiä on elintarvike, joka poikkeaa ulkomuotonsa tai käyttötapansa puolesta tavanomaisista elintarvikkeista. Valmistusmuodoltaan nämä muistuttavat usein lääkkeitä ja ovat esimerkiksi pilleireitä, kapseleita tai yrttiuutteita. Koostumuksensa puolesta tuotteet ovat kuitenkin elintarvikkeita, eivätkä lääkkeitä ja niitä säätelee elintarvikelaki. Ravintolisiä säätelee Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi ravintolisistä (2002/46/EY) siihen myöhemmin tehtyine muutoksineen. Lainsäädännön määritelmän mukaan ravintolisillä tarkoitetaan valmiiksi pakattuja elintarvikkeita, jotka ovat yhden tai useamman ravintoaineen tai muun aineen, jolla on ravitsemuksellinen tai fysiologinen vaikutus, tiivistettyjä lähteitä. Ravintolisiä myydään annosmuodossa, joita ovat esimerkiksi kapselit, tabletit, pillerit, pastillit tai muissa vastaavissa muodoissa, kuten jauhepusseina, nesteampulleina, tippapulloina sekä muissa vastaavanlaisissa muodoissa olevina nestemäisinä tai jauhemaisina valmisteina, jotka on tarkoitus nauttia pieninä mitta annoksina. Ravintolisien tarkoitus on sille ominaisten ravintoaineiden tai muiden aineiden, joilla on ravitsemuksellinen tai fysiologinen vaikutus, vuoksi täydentää ruokavaliota. Niitä ei ole tarkoitettu korvaamaan monipuolista ruokavaliota, eikä niistä saada merkittävää määrää energiaa. Ravintolisiä ovat esimerkiksi vitamiinien, kivennäisaineiden, kuidun ja rasvahappojen saantiin tarkoitettut valmisteet, sekä yrtti-, levä- ja mehiläisvalmisteet (Evira – Ravintolisät).

2.3 Lääkkeiden valvonta

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea valvoo toimintaa lääkkeiden osalta, joka kattaa lääkkeen koko elinkaaren luokittelusta ja prekliinisestä vaiheesta aina lääkkeen vähittäisjakeluun, myyntiluvan haltijan lääketurvatoimintaan ja lääkemarkkinoinnin valvontaan (Fimea - Valvonta). Lääketehdaalle tehtävässä tarkastuksessa katsotaan, että yrityksen laatu- ja turvallisuusjärjestelmä, tilat, laitteet, henkilöstö, asiakirjat, tuotantotoiminta, laa-

dunvalvonta, sopimukset ulkoistettujen toimintojen osalta ja lääkkeiden kuljetukset vastaavat käytännössä EU:n asettamia GMP -vaatimuksia. Lisäksi valmistuksen täytyy tapahtua myyntiluvan mukaisesti. Koska Fimean suorittaman tarkastuksen aika on rajallinen, valitaan tarkastukseen sisällytetyt asiat riskiperusteisesti. Myös seuraavan tarkastuksen ajankohta määräytyy riskin arvion mukaan, mutta se ei saa ylittää 3:a vuotta.

Lääketeollisuuden valvonta koostuu toimilupamenettelyistä, säännöllisestä tarkastustoiminnasta sekä markkinoilla olevien lääkkeiden laadun testaamisesta. Normien avulla tapahtuva ohjaus on luonnollinen osa viranomaisvalvontaa. Fimea myöntää toimiluvat lääketehaille ja lääketukku-kaupoille. Lääkelain mukaan lääkkeitä saadaan valmistaa teollisesti ainoastaan hyväksyttävät tuotantotilat ja laitteet käsittävissä, luvan saaneissa lääketehaassa. Samoin lääkkeiden tukkukaupan harjoittaminen vaatii Fimean luvan. Näiden lisäksi Fimea valvoo myös lääkkeiden varastointivollisuuden toteutumista. Lakia velvoitevarastoinnista sovelletaan lääketehaisiin, lääkevalmisteiden maahantuojiin, terveydenhuollon toimintayksiköihin ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitokseen (Fimea – Valvonta – Lääketehtaat, lääkevälittäjät ja lääketukku-kaupat).

2.4 Kvalifiointien valvonta

Koska samoja tiloja ja samoja laitteita voidaan joissain tapauksissa käyttää sekä lääkkeiden, että ravintolisien käsittelyyn tai valmistukseen, tulee niiden huolto, puhdistus ja käyttöä määräävä ohjeistus suorittaa tarkemman vaatimustason mukaan, joka tässä tapauksessa määräytyy lääkkeiden vaatimustason mukaan. Luontaistuotteiden kohdalla toteutuneet kriteerit esimerkiksi puhtausvaatimusten osalta ovat siis korkeammat, kuin olisi tarpeellista niistä määräävän lainsäädännön puolesta.

Laitevalmistajat tuottavat osittain samoja laitteita niin elintarviketeollisuuden, kuin lääketeollisuudenkin käyttöön. Laitevalmistajat eivät automaattisesti toimita kvalifiointipapereita koneiden mukana, vaan ne tulee asiakkaan halutessaan ostaa erillistä maksua vastaan, tai mahdollisuuksien mukaan sopia sisältyvän kauppaan.. Tämä estää turhan myymisen ja laitteen hankintahinnan nousun elintarviketeollisuudelle, koska he eivät kyseistä palvelua välttämättä tarvitse. Mutta vastaavasti lääketeollisuus joutuu maksamaan samasta laitteesta toimintavalmiiksi asennettuna tuhansia tai kymmeniä tuhansia euroja enemmän, koska kvalifiointiprosessi on vaatimus laitteen käyttöönotolle. Esimerkiksi samanlaista pakkauslinjaa voidaan käyttää lääkkeiden pakkaamiseen lääketehaassa ja karkkien pakkaamiseen makeistehtaassa.

Tuotantolaitteiden kvalifiointi koskee ainoastaan lääkkeiden valmistusta, mutta se ei koske elintarvikkeita, joihin myös luontaistuotteet lasketaan. Jos samaa laitetta käytetään luontaistuotteiden ja lääkkeiden valmistukseen, tulee laite kvalifioida. Laitteiden kvalifioinnista vastaa lääketehdas, lääketehdasta ja siten myös laitteiden kvalifiointia valvoo Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Joissain tapauksissa tulee laite kvalifioida, vaikka laite on aikaisemmin asianmukaisesti kvalifioitu, mutta esimerkiksi uuden lainsäädännön myötä se joudutaan kvalifioimaan uudes-

taan. Tämä voi johtua siitä, että laitteen kvalifioinnin ei katsota enää olevan ajan tasalla nykyainsäädännön kanssa. Fimea voi myös velvoittaa lääketehaita kvalifioimaan laitteitaan paremmin tai uudestaan, jos se näkee kvalifioinneissa puutteita.

3 LÄÄKKEIDEN VALMISTUS

Lääkkeet valmistetaan lääketehaassa, jonka tuotannossa korostuvat suuri tarkkuus, laadunvalvonta, erittäin korkea hygieniataso ja tarkasti määrätty työskentelytavat. Lääketehaiden tuotanto-osastoilla on erilaisia valmistuksessa käytettäviä tuotantolinjoja, koneita ja laitteita.

Lääkkeitä käytetään erilaisiin tarkoituksiin, minkä vuoksi niiden annostelutapakin vaihtelee suuresti. Lääkkeet voivat olla esimerkiksi tabletteja, kapseleita, silmätippoja, liuoksia, suihkeita, voiteita, lääkelaastareita, jauhepusseja jne. ja kukin tuote vaatii oman valmistusmenetelmänsä.

Esimerkiksi tablettien valmistuksessa lääkkeen raaka-aineet punnitaan ja sekoitetaan, jonka jälkeen se tarpeen mukaan voidaan rakeistaa ja kuivata. Tämän jälkeen seos puristetaan tabletkiksi, jotka tarpeen mukaan voidaan päällystää. Laadunvalvonnan jälkeen valmis tuote pakataan tarvittavin merkinnöin ja lähetetään lääketukkuun. Tuotteisiin kuuluvat reseptilääkkeet, itsehoitolääkkeet ja eläinlääkkeet. Lääketehaat eivät saa myydä lääkkeitä suoraan kuluttajille tai apteekkeille, vaan kaikki lääkkeiden jakelu tapahtuu lääketukkujen kautta.

Suomessa toimii tuotantolaitoksia, jotka kehittävät ja valmistavat resepti- ja itsehoitolääkkeitä. Lisäksi on myös itsehoitolääkkeitä valmistavia yrityksiä ja lääkkeiden sopimusvalmistajia. Myös sairaala-apteekeissa ja joissain muissa apteekkeissa valmistetaan joitakin lääkkeitä. mutta valmistus on tällöin huomattavasti pienimuotoisempaa ja tuotteiden määrä rajallisempi. Sairaala-apteekeissa voidaan lääkkeiden valmistuksen lisäksi myös saattaa lääkkeitä käyttökuntoon, joka voi tarkoittaa esimerkiksi sytostaatteja.

Jokainen lääke tarvitsee myyntiluvan ja myyntiluvan saadakseen lääkkeen hyötyjen on oltava suurempia kuin riskien. Tämä johtuu siitä, että lääkkeet vaikuttavat usein myös muualla, kuin sen varsinaisessa kohdesolussa. Tästä voi aiheutua erilaisia haittavaikutuksia. Hyöty-riskisuhde vaihtelee sen mukaan, millaista vaivaa tai sairautta lääke hoitaa. Lääkkeen on siis oltava tarkoituksenmukainen. Saadakseen valmistelleen myyntiluvan, lääkeyrityksen on osoitettava, että lääke on tehokas, turvallinen ja laadukas. Lääkeyrityksen on lisäksi tuotettava laadukas lääkepakkaus ja pakkausseloste, josta lääkkeen käyttäjä saa tarvitsemansa tiedot tuotteesta. Näiden tekstien sisältö on tarkkaan säädely (Lääketeollisuus – Lääkkeet - Lääkkeet ja myyntilupa).

4 LÄÄKETEHDAS

Lääketehdas eroaa monista muista tehtaista jo pelkän tilasuunnittelun puolesta. Monissa tehtaissa esimerkiksi konepaja- ja metalliteollisuudessa on suuria tuotantosaleja tai linjoja mitä pitkin tuote etenee työpisteeltä toiselle, mutta lääketehdaassa on useita pieniä huoneita erillään toisistaan. Syynä tähän on se, että lääketehdaassa on estettävä tuotteiden ristikontaminaatiot. Tämä tarkoittaa sitä, että tuotteet eivät sekoittuisi keskenään. Tämä voisi tapahtua niin valmiiden tablettien sekoittumisella keskenään, kuin jo pelkän tuotteista lähtevän pölyn siirtymisellä tuotteesta toiseen, tai valmistusvaiheessa raaka-aineiden sekoittumisella keskenään. Jotkin aineet saattavat myös pilata toisia, kuten esimerkiksi bakteerit. Ne saattavat olla hyviä laatuja omaan käyttötarkoitukseensa, kuten esimerkiksi maitohappobakteerit, mutta saattavat pilata toisia aineita tiloihin tai tuotteisiin joutessaan. Sydänlääkkeen vaikuttavan aineen sekoittuminen esimerkiksi tulehduskipulääkkeeseen saattaa olla pahimmillaan jopa hengenvaarallista. Tämänkaltaisten syiden takia tuotteet pitää erotella toisistaan mahdollisimman tehokkaasti. Samassa tilassa ei saa käsitellä kuin yhtä tuotetta kerrallaan. Vasta kun edellinen tuote on lopetettu ja siivottu pois niin valmiiden tuotteiden, pakkausmateriaalien kuin raaka-aineidenkin osalta, saadaan alkaa käsittelemään uutta tuotetta.

4.1 Lääketehtaan tuotantolaitteet

Lääketehtaissa käytetään osittain hyvin alakohtaisia välineitä, joita ei käytetä muilla tuotantoaloilla. Toisaalta osa laitteista on sellaisia, joita käytetään myös muilla teollisuudenaloilla, kuten esimerkiksi elintarviketeollisuudessa. Jokainen lääkkeiden tuotannossa käytettävä laite on kvalifioitava.

Tuotteiden sekoitukseen voidaan käyttää hyvin erityyppisiä sekoittimia joiden kapasiteetti, sekoitustapa, tai muut prosessia ohjaavat toiminnot voivat vaihdella todella suuresti. Joillain tuotteilla tarvitaan tuotteen rakeistus mahdollisuutta, jolloin sekoittimissa tulee olla tätä varten sopivat toiminnot.

Tuotteiden pakkaamiseen käytetään pakkauslinjoja. Pakkaus voi tapahtua pakkaamalla tabletteja tai muita vastaavia tuotteita purkkeihin tai läpipainopakkauksiin, eli blistereihin. Pakkauslinja voi myös olla sellainen, missä pussitetaan jauhetta annospusseihin, tai nesteitä pulloihin tai ampulleihin. Pakkauslinjaan voi kuulua sen käyttötarkoituksesta riippuen erilaisia koneita, jotka on yhdistetty toimimaan samassa kokonaisuudessa. Tablettien pakkauslinja voi koostua esimerkiksi purkkikoneesta, tablettien annosteluyksiköstä, etiketöintilaitteesta, korkituskoneesta, kotelointikoneesta ja ryhmäpakkausunista. Nämä kaikki on yhdistetty toisiinsa kuljettimilla tai jakelupöydillä.

Liian kostea lääkemassa voi aiheuttaa ongelmia prosesseissa, mistä syystä niitä täytyy tapauskohtaisesti kuivata. Tätä varten on käytössä esimerkiksi kuivauskaappeja tai leijupetikuivaimia.

Lääketehtaassa tulee olla erittäin tarkka oikeiden mittasuhteiden ja mittaustarkkuuden kanssa. Tästä syystä lähes jokaisella työpisteellä on jonkinlainen vaakapunnitus varten. Näiden vaakojen tulee olla määräajoin kalibroituja, sekä läpäistä kalibrointi jotta niitä voidaan käyttää. Lisäksi niiden tarkkuuden tulee vastata työpisteen tarvetta, mistä johtuen käytetyt vaakavat ovat pääsääntöisesti erittäin tarkkoja.

Annostelua varten on käytössä erilaisia ruviannostelijoita, joiden etuna on tarkka annostelutulos. Nämä annostelijat ovat usein yhdistettynä tuotekohtaisiin ryhmäpakkauslaitteisiin.

Muita käytettäviä laitteita ovat erilaiset laskurit, joilla lasketaan esimerkiksi pakkauslinjoilla tablettien määriä. Lisäksi käytössä on myös erilaisia tiiviiden mittaamiseen käytettäviä laitteita. Yksi sellainen on vakuumpumppu, jossa on nesteellä täytetty astia, jonne luodaan alipaine kun läpipainopakkaukset on upotettu nesteeseen. Tämänkaltaisia laitteita käytetään pakkauslinjoilla, jos halutaan tutkia ovatko läpipainopakkaukset vesi- ja ilmatiiviä.

4.2 Tuotantolaitteen elinkaari

Tuotantolaitteiden elinkaari on ollut tapana jakaa kolmeen tai neljään osaan käyttötarpeesta ja teollisuudenalasta riippuen. Lääketeollisuudessa on syytä jo pelkän kvalifiointiprosessin takia suosia neljää vaihetta, jotka ovat suunnitteluvaihe, hankintavaihe, käyttövaihe ja käytöstä poistamisvaihe. Kolmivaiheisessa elinkaareissa ei ole suunnitteluvaihetta.

Tuotantolaitteen elinkaari lääketehaassa voidaan jakaa seuraaviin osiin:

- Uusi laite suunnitellaan ja hankitaan
- Laite kvalifioidaan käyttöä varten
- Laitetta käytetään kunnes tulee vika
- Laitetta käytetään kunnes tulee muutostarve, jolloin laitteen ominaisuuksia parannetaan tai muutetaan, tai laite siirretään osaksi jostain toista laitekokonaisuutta
- Laitetta ylläpidetään ennakkohuolloilla
- Laite kvalifioidaan säännöllisesti
- Laite poistetaan tuotannosta
- Laite romutetaan

Tuotantolaitteen eri elinkaarivaiheissa aiheutuvat kustannukset ovat suurimpia yleensä hankinta- ja käytöstä poistamisvaiheissa, ja pienimpiä suunnittelu- ja käyttövaiheissa. Hankintavaiheessa kustannuksia aiheuttavat esimerkiksi ostohinta, kuljetus ja asennus, elinkaaren loppuvaiheessa korjaukset, toimintahäiriöt ja hävitys. Asennuksen jälkeen laite toimii yleensä normaalisti ilman suurempia häiriöitä ja tästä syystä kustannukset ovat käyttövaiheessa pääsääntöisesti pienemmät.

4.3 Lääketehtaan henkilöstö

Lääketehtaassa on joitain muusta teollisuudesta poikkeavia vaatimuksia henkilöstön suhteen, sekä joitain työnimikkeitä, joita ei tavata muussa teollisuudessa.

Yksi lääketehtaan tärkeimmistä nimikkeistä on vastuunalainen johtaja. Jokaisen lääketehtaan ja lääketukkukaupan toiminnasta vastaa vastuunalainen johtaja, joka on yleensä koulutukseltaan proviisori. Hänen tehtäviinsä kuuluu varmistaa, että myytävät lääkkeet täyttävät niille asetetut vaatimukset ja että yhtiössä noudatetaan lääkkeiden säilyttämisestä, käsittelemisestä ja merkitsemisestä annettuja määräyksiä ja ohjeita. Lisäksi hänen vastuullaan on, että yhtiön lääkejakelu on asianmukaista. Lääkevalmistuksen osalta hän vastaa koko valmistusprosessista eli raaka-aineiden valmistuksesta, valmistusmenetelmien ohjeistuksesta ja kehittelystä, sekä laitteiston ylläpidosta, uusien laitteiden käyttöönotosta ja laadunvalvonnasta. Vastuunalaisen johtajan vaatimuksista ohjeistetaan Lääkeasetuksessa 693/1987§3 seuraavalla tavalla: Lääketehtaan vastuunalaiselta johtajalta vaaditaan, että hän on laillistettu proviisori tai muun soveltuvan korkeakoulututkinnon suorittanut henkilö, joka on riittävästi perehtynyt lääkkeiden teolliseen valmistukseen ja laadunvarmistukseen. Samanaikaisesti voi olla vastuunalaisena johtajana vain yhdessä yhtiössä, joka on saanut luvan teollisesti valmistaa lääkkeitä. Lääketukkukaupan vastuunalainen johtaja, apteekkari, sairaala-apteekin tai lääkekeskuksen hoitaja, sotilasapteekin johtaja, taikka apteekin tai sivuapteekin hoitaja ei voi samanaikaisesti olla lääketehtaan vastuunalaisena johtajana. Vastuunalaisen johtajan vaihtumisesta on viipymättä ilmoitettava sosiaali- ja terveysministeriölle.

Toinen oleellisen tärkeä tehtävä lääketehtaassa on QP eli Qualified Person, jonka suomenkielinen nimi on kelpoisuusehdot täyttävä henkilö. QP toimii lääketehtaan laadunvarmistuksessa, ja hänen tehtävänsä on varmistua siitä, että myyntiin vapautuva lääkevalmiste-erä täyttää sille asetetut laatuvaatimukset ja myyntiluvassa asetetut ehdot, ja että erän valmistuksessa on noudatettu voimassaolevia GMP -ohjeita. QP:n vaatimuksiin kuuluu diplomi, päästötodistus tai muu todistus yliopistotason tai muun vastaavan kansallisesti määrätyn vähintään neljä vuotta teoriaa ja käytännön suorituksen käsittävän koulutuksen jostain seuraavista tieteellisistä opiskeluista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, lääketieteellinen kemia ja teknologia, biologia (2001/83/EC Artikla 49).

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea esittää myös tiettyjä vaatimuksia henkilöstön suhteen. Lääketyöntekijöiltä vaaditaan kirjalliset pätevyys ja pätevyiden ylläpito todistukset. Tämä voi tarkoittaa esimerkiksi pätevyyttä johonkin tiettyyn työtehtävään tai koulutusta muuttuneen lainsäädännön tai toimintaohjeen sisällöstä. Työnjohdon osalta eräs vaatimuksista on, että heistä tietty määrä tai prosenttiosuus on suorittanut farmasian koulutuksen. Kaikki työnjohtajat lääketehtaassa eivät siis voi olla koulutukseltaan esimerkiksi insinöörejä.

4.4 Lääketehtaassa työskentelyn vaatimuksia

Lääketehtaissa käsitellään paljon vaarallisia ja huumaavia aineita, sekä siellä käytetään voimakkaita alkoholeja joita käytetään esimerkiksi desinfiointiin, valmistusprosesseihin tai raaka-aineina tuotteissa. Tästä johtuen aineiden menekkiä ja hävikkiä valvotaan tarkasti ja poikkeama tapauksissa siitä tulee aina tehdä selvitys. Lääketehtailla on työn luonteesta johtuen tapana teettää henkilöstöllä turvallisuusselvityksiä, sekä tehdä huumausaine testauksia palkkaamisen yhteydessä.

Työntekijöiltä ja vierailijoilta vaaditaan myös suojautumista, etteivät he aiheuta tuotteille pilaantumisia. Hiukset tulee olla peitettynä, samoin kuin parta jos sellainen on. Keho tulee suojata pitkähihaisilla vaatteilla. Kyseiset vaatteet eivät saa olla tuotantolaitoksen ulkopuolisessa käytössä tai ulkona käytetyt vaatteet, vaan niiden tulee olla puhdistilaa soveltuvat. Vaatteet tulee vaihtaa pukuhuoneissa joita on kaksi peräkkäin. Ensimmäisessä riisutaan henkilökohtaiset vaatteet, toisessa pukuhuoneessa puetaan puhtaan puolen vaatteet ja tilaan soveltuvat kengät, jossa kyseisiä vaatteita ja kenkiä myös säilytetään. Kätet tulee pestä ja desinfioida puhdistilaa siirryttäessä. Korut, sormukset ja kellot tulee ottaa pois, koska niihin ja erityisesti niiden alle kerääntyy bakteereita. Kosmetiikkaa ei saa käyttää, joka tarkoittaa esimerkiksi kynsilakkaa, irtoripsiä tai meikkiä, joka voi irtota ja siirtyä tuotteeseen.

4.5 Puhdistilat

Puhdistilalla tarkoitetaan erityisesti terveydenhuollon, elektroniikkateollisuuden ja lääketieteellisuuden tiloja, missä puhtauden varmistaminen ja ilmassa esiintyvien partikkelien vähyyden on erittäin tärkeää. Puhdistilat määritellään standardissa SFS-EN ISO-14644 virallisesti puhdistiloiksi, missä ilmassa esiintyvien partikkeleiden määrää kontrolloidaan, ja joka on rakennettu sekä jota käytetään niin, että minimoidaan partikkeleiden sisäänpääsy, syntyminen ja pysyminen tilassa, ja missä kaikkia asiaan liittyviä parametreja, kuten lämpötilaa, kosteutta ja ilmanpainetta kontrolloidaan tarpeen mukaan. Standardin mukaan puhdistilat voidaan luokitella luokasta ISO 1 luokkaan ISO 9, joissa luokka ISO 1 on puhtain ja ISO 9 likaisin. Taulukossa 1. on esitetty standardissa SFS-EN ISO-14644 määritellyt partikkelimäärät jokaiselle ISO-puhtausluokalle.

Yleisesti luokkia ISO 1 - ISO 4 käytetään vain elektroniikkateollisuudessa, missä partikkelien määrä on tiukasti rajattu. ISO 5 on puhtain lääketieteellisuudessa ja sairaaloissa (esimerkiksi leikkaustiloissa) käytetty luokitus. ISO 6 – ISO 8-luokkia käytetään sairaalatilojen, elektroniikka- ja lääketieteellisuuden lisäksi myös elintarviketeollisuudessa. Lääketieteellisuudessa on käytössä neljä puhtausluokitusta A, B, C ja D. Nämä on jaettu ilman partikkelipitoisuuden mikrobiologisten kontaminaatioiden perusteella. Näistä A on puhtain ja D on likaisin. 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.

Taulukko 1. ISO -puhdistilaluokkien partikkelirajat (SFS-EN ISO-14644)

Luokka	Partikkelimäärä kuutiometrissä ilmaa, partikkelikoko mikrometreinä					
	0.1 µm	0.2 µm	0.3 µm	0.5 µm	1 µm	5 µm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1,000	237	102	35	8	
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83	
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISO 7				352,000	83,200	2,930
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300
ISO 9				35,200,000	8,320,000	293,000

Puhdistilan lisäksi on olemassa myös käsite puhdas vyöhyke. Se on määritely SFS-EN ISO-14644-standardissa, samoin kuin puhdistila. Nyt on kuitenkin kyseessä vain erillinen tila huoneen sijaan. Tällainen vyöhyke voi olla suljettu tai avoin, ja se voi sijaita puhdistilassa tai sen ulkopuolella.

Mikrobiologinen luokitus määritetään ilman elinkykyisten partikkelien suurimman pitoisuuden mukaan. Standardi NF S 90-351 määrittää mikrobiologiset luokat. Luokitus kertoo suurimman hiukkasten pitoisuuden kuutiometrissä ilmaa. Mikrobiologisia luokkia on kolme, jotka ovat M1, M10 ja M100.

Ilmanvaihtojärjestelmän lisäksi puhdistilan puhtauteen vaikuttavia tekijöitä ovat puhdistilan rakenteet, työntekijöiden toiminta puhdistilassa ja tilojen siivoaminen. Puhdistilan rakenteilla on myös suuri vaikutus puhtauden ylläpitoon. Rakenteiden tulisi olla erityisesti puhdistilarakentamiseen tarkoitettuja puhdistilaelementtejä, jotka ovat pinnoiltaan sellaisia, että lian kertyminen on minimoitu ja niiden puhdistettavuus olisi mahdollisimman hyvä. Sama periaate koskee myös huoneen sisustusta, esimerkiksi siellä käytettäviä työtasoja. Puhdistettavuuden lisäksi rakenteiden tulee olla erityisen tiiviitä ilmapuotojen estämiseksi. Tiiviys on tärkeä tekijä, koska puhdistilarakenteiden yli luodaan tarkoituksellisesti paine-ero, joka huonosti rakennetussa puhdistilassa aiheuttaa hallitsemattomia ja suodattamattomia ilmapuotoja.

Toiminnalle ja siivoamiselle puhdistilassa luodaan erilliset toimintaohjeet, jonka tarkoituksena on minimoida epäpuhtauksien syntyminen puhdistilassa, sekä varmistaa siivoustoimenpiteiden yhdenmukaisuus ja riittävyys. Puhdistilan ollessa ympäristöään puhtaampi alue, pitää puhtauden ylläpitämiseksi tilassa tehdä työtä, eli puhdistaa ilmaa jatkuvasti. Puhdistilassa epäpuhtauslähteitä ovat esimerkiksi ihmiset, prosessilaitteet, suodattamaton tuloilma henkilösulkujen kautta, prosessin raaka-aineet tai niiden pakkausmateriaalit. Ihmisten ollessa merkittävä epäpuhtauslähte, on tiloissa käyttäytymisellä suuri merkitys saavutettuun puhtauteen. Tästä voidaan

ohjeistaa lääketehaan omissa toimintaohjeissa, joka voi esimerkiksi kieltää juoksemisen tuotantotiloissa. Seisova ihminen tuottaa noin 100 000 partikkelia minuutissa ja rauhallisesti kävelevä ihminen 5 000 000 partikkelia minuutissa partikkelikokoluokalla $<0,5\mu\text{m}$.

4.6 Ilmanvaihto puhdistilassa

Puhdistilaluokituksen ylläpitämisessä on ilmanvaihdolla erittäin suuri rooli. Ilmastointijärjestelmän tehtävänä on säädellä ilman lämpötilaa sekä kosteutta, mutta se ei itsessään sisällä puhdistilan luomiseksi tai ylläpitämiseksi vaadittua suojauslaitteistoa. Ilmastointijärjestelmän tuoman ilman suodatus tapahtuu erillisen HEPA -suodattimen (High Efficiency Particulate Air Filter) avulla. HEPA-suodattimia voi samassa puhdistilassa olla useita. Riittävä suodattimien määrä valitaan prosessin vaatiman puhdistilaluokituksen mukaan. HEPA -suodatin suodattaa $0,3\mu\text{m}$ kokoiset tai sitä suuremmat hiukkaset 99,97%:sti. Puhdistila on sitä ympäröiviin tiloihin nähden ylipaineinen, jolloin ilma virtaa puhtaasta tilasta likaisempaan päin. Normaalisti paine-ero tilojen välillä on noin 15-30Pa.

Ilmastointijärjestelmä on erityisen tärkeä raikkaan ilman tuoman työhyvinvoinnin kannalta, paineistuksen tuoman haitallisten aineiden tuotantotiloihin pääsyn estämisen kannalta, sekä myös työturvallisuuden kannalta. Tästä syystä työskentely lääketehaassa on lopetettava, jos ilmastointijärjestelmä sammuu. Silloin työt tulee viipymättä keskeyttää ja tuotteet tai koneet suojata, sekä poistua tilasta.

4.7 Suojautuminen haitallisilta aineilta

Pitkähihaiset vaatteet joita käytetään lääketehaassa suojaavat myös käyttäjään, eivät pelkästään tuotteita. Monet lääketehaassa käsiteltävistä tuotteista ovat haitallisia tai myrkyllisiä, osa jopa hengenvaarallisia. Tästä syystä myös työntekijät tulee suojata niitä vastaan. Pitkähihaiset vaatteet antavat ensisuojan tuotteiden haitallisuutta vastaan.

Jokaista tuotetta vastaan tulee suojautua sen edellyttämällä tavalla. Pölyäviä tuotteita vastaan tulee käyttää hengityssuojaimia, joissa on tarkoitukseen soveltuvat suodattimet. Voimakkaita hajuja vastaan tulee käyttää siihen sopivaa hengityssuojainta, tai yhdistelmää joka suojaaa sekä hajuilta että pölyltä.

Kädet tulee suojata tarkoitukseen soveltuvilla hanskoilla. Jos käsitellään syövyttäviä aineita, tulee hanskojen suojata käyttäjää myös niiltä. Tarkoitukseen soveltuvien hanskojen tulee kestää altistusta syövyttäviä aineita vastaan tietyn ajan.

Kohdeimut ovat tärkeitä estämään pölyämistä, joka aiheuttaa aineiden leviämistä ja työntekijöiden altistumista kemikaaleille. Tästä syystä lähes jokaisella työpisteellä on pölynpoisto järjestelmä tai kohdeimu.

5 LÄÄKEALAN LAINSÄÄDÄNTÖÄ

EU -lainsäädännön mukaan lääkevalmistuksessa on noudatettava Euroopassa EU:n asettamia GMP-säädöksiä, eli Eudralexia. Useissa maissa on kansallisia tulkintoja GMP:stä. Näihin sisältyy myös lääkkeiden valmistuksessa käytettävien laitteiden laadunvarmistusta koskevat määräykset. EU on tämän lisäksi laatinut yleiset ohjeet GMP -laitteiden kvalifiointia varten. Yrityksillä voi olla näiden lisäksi myös omia ohjeita ja käytäntöjä. Lisäksi joillain organisaatioilla, kuten WHO:lla on oma GMP -tulkinta.

Lääkevalmisteen myyntialue määrää minkä viranomaisen ohjetta (GMP Guideline) tulee noudattaa. Keskeisimmät lääkeviranomaiset ovat Euroopan lääkevirasto EMEA (European Medicines Agency) ja USA:n lääkeviranomainen FDA (Food and Drug Administration), joilla on omat ohjeensa esimerkiksi laatuomintoihin, validointiin ja kvalifiointiin, sekä riskienhallintaan liittyen. Viranomaisohjeiden yhdenmukaistamiseksi ICH (International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) on laatinut ohjeita, jotka koskevat Euroopan, USA:n ja Japanin lääkeviranomaisten hallinnoimia alueita (ICH – Membership).

Ensimmäinen GMP -ohjeistus ilmestyi vuonna 1994. Tätä ennen valtiot olivat toimineet kansallisten säädösten mukaisesti. GMP muuttuu jatkuvasti ja sitä päivitetään vastaamaan nykyhetkeä ja sen vaatimuksia.

GMP-ohjeita noudattamalla varmistetaan, että riittävä laatutaso saavutetaan. GMP viittaa lääkkeiden hyviin tuotantotapoihin, joilla tarkoitetaan niitä lääkevalmistuksen ja laadunvarmistuksen järjestelyjä ja menettelytapoja, joilla varmistetaan, että lääkkeet täyttävät valmistuksen osalta kaikki niille asetetut vaatimukset. GMP:n peruslähdekohtana on potilasturvallisuuden varmistaminen.

5.1 GMP -säädöksiä lääkevalmistuksessa

Euroopan Komissio on asettanut rajat, joiden mukaan tulee GMP:n suhteen toimia ohjeessa EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Näiden lisäksi voidaan soveltaa kansallisia tai yrityksen omia käytäntöjä, mutta Euroopan Komission asettamat rajat ovat vähimmäisvaatimus. Näitä säädöksiä on lääkkeen valmistajan mahdollista soveltaa oman tulkintansa mukaan. Säädökset antavat laadunvarmistukseen yleiset periaatteet. Lisäksi niissä pyritään ottamaan mahdollisimman kattavasti huomioon lääketehaan toimintaympäristöä ja henkilöstöä. Nämä seikat kuitenkin vaikuttavat epäsuorasti tuotteiden laatuun, vaikka eivät yhtä selkeästi ja suoraan, kuin tuotteita ja prosesseja ohjeistavat säädökset.

Säädöksissä ohjeistetaan seuraavista asioista:

Osa I – Perusvaatimukset lääkevalmisteille

- Farmaseuttinen laatusysteemi
- Henkilöstö
- Tilat ja laitteet
- Dokumentaatio
- Tuotanto
- Laadunvalvonta
- Ulkoistetut toiminnot
- Reklamaatio ja tuotteen takaisinvento
- Omavalvonta

Osa II – Perusvaatimukset raaka-aineille ja aloitus materiaaleille

Osa III – GMP dokumentit

Liitteet

- Steriilien lääkevalmisteiden valmistus
- Biologisesti aktiivisten aineiden ja lääkevalmisteiden valmistus ihmisille
- Radioaktiivisten lääkevalmisteiden valmistus
- Eläinlääkkeiden valmistus muiden kuin immunologisten lääkkeiden osalta
- Immunologisten eläinlääkkeiden valmistus
- Lääkekaasujen valmistus
- Lääkinnällisten yrttien valmistus
- Raaka-aineiden ja pakkausmateriaalien näytteenotto
- Nesteiden ja voiteiden valmistus
- Paineistettujen aerosoli inhalaattorien valmistus
- Tietokoneistetut menetelmät
- Ionisoidun säteilyn käyttö lääkevalmistuksessa
- Tutkinnallisten lääkevälineiden valmistus
- Ihmisen verestä tai plasmasta johdetut lääkevalmisteet
- Kvalifiointi ja validointi
- Kelpoisuusehdot täyttävä henkilö ja tuotantoerän vapautus
- Parametrinen vapautus
- Vertailuarvo ja säilyvyysnäytteet

5.2 Säädösten toimitilojen kvalifiointiin vaikuttava sisältö

Toimitilojen tulee olla kvalifioituna, ennen tuotantolaitteiden kvalifiointia tai prosessien validointia. Tällä varmistetaan niiden sopivuus lääketeollisuuden käyttöön.

Toimintaympäristö valaistuksen, kosteuden, lämpötilan tai ilmanvaihdon suhteen tulee huomioida. Niiden tulee olla sellaiset, että se ei vaikuta suorasti tai epäsuoraan lääkevalmistukseen valmistuksen tai varastoinnin aikana, eikä myöskään prosesseissa käytettäviin laitteisiin. Ulkopuolisten

henkilöiden pääsy tiloihin tulee estää, sekä laadunvalvonta ja varastointitilat tulee sijoittaa siten, että niihin ei ole suoraa pääsyä sellaisilla henkilöillä, jotka eivät niissä työskentele. Tilat tulee huolellisesti ylläpitää ja varmistaa, että korjaus- ja huoltotoimenpiteet eivät aiheuta valmistajien laadulle haittaa. Tilat tulee puhdistaa ja desinfioida kirjallisten toimintaohjeiden mukaisesti.

Tilat tulee suojata mahdollisimman hyvin hyönteisiä tai muita eläimiä vastaan. Yksi suurimmista haasteista torjua ovat hyönteiset. Niitä voi kulkeutua esimerkiksi raaka-aineiden tai pakkausmateriaalien mukana, ilmastoinnin tai avonaisten ovien tai ikkunoiden kautta. Varastossa ongelmia voivat aiheuttaa hyönteisten lisäksi jyrsijät kuten hiiret, jotka hakeutuvat esimerkiksi talvella lämpimään tai kun ne etsivät syötävää. Syötäväksi kelpaavat esimerkiksi jotkin raaka-aineet. Ongelmia voivat aiheuttaa myös linnut, jotka voivat lentää varaston suurista lastausovista sisään. Tämä voidaan estää esimerkiksi asentamalla lastausoviin muovisuojat. Edellä mainittujen syiden takia tuotantotiloihin tulee olla sulkuhuoneet siirryttäessä matalamman puhdistilan puolelta korkeamman puhdistilan puolelle. Matalamman puhdistilan puoli voi tarkoittaa esimerkiksi varastoa ja korkeamman puhdistilan puoli punnitushuonetta. Näiden väliin tulee rakentaa sulkuhuone, jonka kautta raaka-aineet kuljetetaan varastosta punnitukseen. Pelkkä sulkuhuone ei kuitenkaan riitä, vaan tulee huomioida myös tuholaisien liikkuminen ovien ollessa kiinni. Normaalin sisäoven alta mahtuu hiiri tai hyönteinen kulkemaan, siksi tämänkaltaisiin asioihin tulee myös kiinnittää huomiota ja tiivistää vastaavanlaiset paikat tarkoitukseen sopivalla materiaalilla. Tuhoeläinten torjuntaa varten tulee lääkeyrityksillä olla toimintasuunnitelma laadittuna.

Ilmanvaihdolla voidaan vaikuttaa moneen asiaan, joita ulkoilma tai eläimet voivat aiheuttaa. Normaalin ilmanvaihdon kautta näitä voi myös tulla, siksi ilmastoinnissa tai ilmanvaihtojärjestelmässä pitää olla tarkoitukseen sopivat suodattimet. Kuuma sisäilma on ongelmana useassa työpaikassa, erityisesti kesällä. Joissain työpaikoissa voidaan avata tuuletusikkuna viilentämään sisäilmaa. Lääketeollisuudessa tämä ei kuitenkaan ole mahdollista, koska ulkoilmasta saattaa tulla haitallisia asioita tuotantotiloihin, kuten esimerkiksi siitepölyä, homeita tai hyönteisiä. Koska näitä voi tulla myös ovista kulkiessa, on tuotantotilojen ilma hyvä paineistaa. Jos sisällä on suurempi ilmanpaine, kuin tilojen ulkopuolella, haitallisten asioiden pääsy tiloihin vaikeutuu, koska ilmavirta vie tiloista ulospäin.

5.3 Säädösten tuotantolaitteiden kvalifointiin vaikuttava sisältö

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines säädösten mukaan lääkkeiden valmistukseen, käsittelyyn, säilyttämiseen tai pakkaamiseen tarkoitetut laitteet pitää olla tarkoitukseen sopivia. Tämä tarkoittaa esimerkiksi niiden suunnittelua, kokoa tai sijoittamista. Lisäksi laitteiden huolto ja puhdistus tulisi olla helposti toteutettavissa.

GMP -sääöksissä on myös lääkkeiden valmistuksen kontaminaatoriskeihin liittyviä määräyksiä, joiden mukaan lääkkeiden valmistukseen käytettävien laitteiden tuotteeseen kosketuksissa olevat pinnat eivät saa olla tuot-

teen kanssa reagoivia tai absorboivia. Näiden tulee olla sellaiset, että tuotteen turvallisuus, yhdenmukaisuus, lujuus, laatu tai puhtaus ei saa muuttua ja tuotteelle asetetut vaatimukset tulee täytyä. Lisäksi mikään lääkkeiden valmistuksessa tarvittava apuaine, kuten esimerkiksi koneen voiteluaine tai jäähdytysneste, ei saa olla suorassa kontaktissa lähtöaineiden, säilytysastioiden eikä prosessissa olevan tuotteen kanssa niin, että tuotteen turvallisuus, yhdenmukaisuus, lujuus, laatu tai puhtaus muuttuisi ja tuotteelle asetetut vaatimukset eivät täytyisi. Laitteissa on hyvä mahdollisuuksien mukaan käyttää sellaisia voiteluaineita, jotka ovat mahdollisimman vähän haitallisia, jos niitä erehdyksessä joutuu elimistöön. Esimerkiksi tablettikoneissa painimien voiteluun käytettävää öljyä saattaa joutua tuotteen sekaan laiterikon tai vian yhteydessä. Tämän seurauksena voi olla mahdollista, että kontaminoitunut tuote saattaa joutua jopa asiakkaalle asti. Jos voiteluun käytetään elintarvikelaatuista öljyä, ei se aiheuta vastaavanlaisia terveyshaittoja, kuin fossiilinen öljy, jolloin tuote ei ole syötynä vaarallinen. Yleensä tämänkaltainen tapahtuma kuitenkin huomataan ja vialliset tabletit poistetaan poikkeamaselvityksen aikana, jolloin tabletit eivät edes päädy asiakkaalle asti.

GMP -sääöksissä on myös lääkkeiden valmistukseen käytettävien laitteiden huoltoon ja puhdistukseen liittyviä määräyksiä. Niiden mukaan laitteet täytyy puhdistaa, huoltaa ja desinfioida tarkoituksenmukaisin väliajoin. Näillä toimilla pyritään estämään kontaminaatioita ja toimintahäiriöitä, jotka voisivat muuttaa tuotteen turvallisuutta, yhdenmukaisuutta, lujuutta, laatua tai puhtautta niin, että tuotteelle asetetut vaatimukset eivät enää täytyisi. Säädösten mukaan lääkevalmistukseen käytettävien työvälineiden, koneiden ja tilojen puhdistamisesta ja huollosta pitää laatia kirjalliset toimintaohjeet.

5.4 Tuotannossa käytettävien järjestelmien kvalifointi

Höyryn, veden, paineilman, kaasujen ja muiden vastaavien tuotantolaitteissa tai tuotannossa hyväksi käytettävät järjestelmät tulee myös kvalifioida. Lisäksi käytössä olevat erilaiset tietokonejärjestelmät tulee myös kvalifioida. Näitä voivat olla esimerkiksi kunnossapito- tai toiminnanohjausjärjestelmät. Näiden kaikkien järjestelmien kvalifointiin sovelletaan samoja käytäntöjä ja vaatimuksia, kuin tuotantolaitteisiin. Uusien laitteiden hankinnassa ja kvalifioinnissa tulee huomioida jo käytössä olevien tuotannossa käytettävien järjestelmien ominaisuudet, sekä uusien laitteiden yhteensopivuus niiden kanssa. Näitä vaatimuksia voivat olla esimerkiksi paineilmajärjestelmässä teho tai ilmanpaineen sisältämä partikkelimäärä.

6 KVALIFIOINNIN ORGANISOINTI JA SUUNNITTELU

Kaikki kvalifiointitoimenpiteet tulee suunnitella ja niissä tulee huomioida tilojen, laitteiden, välineiden, prosessien ja tuotteiden elinkaari. Kvalifiointiprosessiin tulee ottaa osaa ainoastaan pätevä henkilö, joka tuntee ja osaa seurata hyväksytyä toimintamallia. Kvalifioinnin suunnittelijan on tärkeää tuntea koneiden toiminta, erityisen tärkeää tämä on IQ ja OQ kvalifiointivaiheissa. PQ kvalifiointivaiheen suunnittelijaksi soveltuu hyvin insinööriin lisäksi esimerkiksi tuotekehitysfarmaseutti. Tuotekehittäjä on kehittänyt validoitavan prosessin laitteelle ja nämä kaksi vaihetta voidaan yhdistää toteutettavaksi samalla kertaa. Kvalifiointiohjeesta tulee laatia selkeä ja se tulee dokumentoida Validation Master Planiin (VMP) tai vastaavaan dokumenttiin.

VMP -dokumentin tai vastaavan ohjeen tulee sisältää seuraavat asiat:

- Kvalifioinnin toimintamalli
- Organisaatorakenne, sisältäen roolit ja vastuut eri kvalifiointivaiheissa
- Lista tiloista, laitteista ja välineistä, sekä niiden kvalifiointistatus
- Muutosten ja poikkeamien hallinta
- Kvalifioinnin ohjeistus ja hyväksymiskriteerit
- Dokumenttien vertailukohde
- Kvalifiointi strategia, sisältäen uudelleen kvalifiointia varten olevan toimintamallin

Kvalifioinnin ja validoinnin voi sisällyttää samaan dokumenttiin, tai niille voi luoda omat toimintaohjeet. Molemmille erikseen luotavien ohjeiden etuna on esimerkiksi suurempi joustavuus ja ohjeiden tarkkuus, koska siinä on keskitytty tarkemmin juuri kyseiseen aiheeseen. Validoinnissa on kyse tuotteista, kvalifioinnissa laitteista ja tiloista, eivätkä ne ole tästä syystä täysin toisiinsa verrannollisia. Toiminnasta ohjeistava EudraLex Volume 4, Annex 15: Qualification and Validation direktiivi käsittelee molempia yhdessä ja niitä koskevat samat vaatimukset.

7 KVALIFIOINTIVAIHEET

Ennen laitteiden kvalifioinnin suorittamista täytyy tarkastaa yrityksen kvalifiointiohjeen vastaavuus viimeisimpään voimassaolevaan Eudralex versioon. Tämä ohje laaditaan EudraLex Volume 4, Annex 15: Qualification and Validation direktiivin pohjalta. Varsinainen laitteiden kvalifiointi suoritetaan tämän ohjeen mukaisesti. Direktiivin uusin versio tuo muutoksina edellisiin versioihin, esimerkiksi uuden kvalifiointivaiheen joka on URS. Muita muutoksia ovat esimerkiksi DQ:n merkityksen ja sisällön muuttaminen.

Laitteissa tai tiloissa tapahtuva muutostyö voi myöhemmin kuitenkin aiheuttaa muutoksia jo luotuun dokumenttiin, jolloin se täytyy päivittää vastaamaan uusia muutoksia. Joissain tapauksissa osia vanhasta dokumentaatiosta voidaan kuitenkin säilyttää. Tämä on mahdollista esimerkiksi silloin, kun kaksi aikaisemmin erillistä ja toisistaan riippumattomasti toiminutta

tuotantolaitetta yhdistetään toimimaan yhdessä, tai jos jo olemassa olevaan laitteeseen tai laitekokonaisuuteen lisätään jokin uusi laite.

7.1 User Requirements Specification (URS)

Kvalifioinnin ensimmäinen vaihe on URS, eli käyttäjävaatimukset, jolla tässä yhteydessä tarkoitetaan yrityksen, eikä yksittäisen henkilön tai työntekijän käyttäjävaatimuksia. URS:n tarkennuksissa määritellään tuotantotilojen, välineiden, koneiden, laitteiden ja järjestelmien toiminnalliset tarkennukset. Laadun kannalta oleelliset elementit tulee arvioida ja GMP -riskit tulee saattaa hyväksyttävälle tasolle. Tämä voidaan toteuttaa esimerkiksi

- Oikealla laitteen kriittisten osien materiaalien valinnalla (esim. tarkoitukseen sopiva metallilaatu)
- Tuotantolaitteelta vaadittujen laatuvaatimusten saavuttamisella (esim. tarkkuus, laatu, nopeus)
- Vaaditussa käyttöympäristössä toimimisella (esim. lämpötila, kosteus, räjähdysriskit)
- Laitteessa tulee olla jokin tietty haluttu toiminto (esim. ajastin, nopeuden säätö, parametrien säätömahdollisuus)
- Laite ei itse vaikuta käyttöympäristöön jollain tavalla (esim. laitteen käyttö ei nosta huoneen lämpötilaa)
- Laite on tietyn kokoinen (esim. laite mahtuu sille suunniteltuun tilaan, sen kunnossapito ja käyttö on helppo suorittaa)

URS:n tulee toimia vertailukohtana koko kvalifioinnin elinkaaren ajan. Tämä tarkoittaa sitä, että ratkaisujen käytännön toteutumista verrataan niille URS -vaiheessa esitettyihin vaatimuksiin.

Laitteen ominaisuuksia voidaan muuttaa vastaamaan URS -vaiheessa esitettyjä vaatimuksia, jos muutostyöt ovat mahdollisia tehdä ja laite ei muilta osin ole epäsopiva käyttötarkoitukseen. Esimerkiksi jos laitteen jokin osa tai toiminto joudutaan asentamaan räjähdysriskään tilaan. Kyseinen laite toimisi normaalisti sähköllä, joka ei sovellu käytettäväksi räjähdysriskässä tilassa. Jos räjähdysriskän tilan sisäpuolella olevat toiminnot tai osat muutetaan toimimaan paineilmalla ja laite soveltuu muulta osin käyttötarkoitukseen, on laite mahdollista kvalifioida kyseiseen käyttötarkoitukseen.

7.2 Design Qualification (DQ)

Kvalifioinnin toinen vaihe on DQ, eli suunnittelukvalifiointi. Siinä tuotantotilojen, välineiden, laitteiden, koneiden ja järjestelmien suunnittelun toimiminen GMP:n vaatimusten mukaan osoitetaan ja dokumentoidaan. URS:n vaatimusten toteutuminen tulee todentaa suunnittelukvalifioinnin aikana. Tämä voidaan toteuttaa esimerkiksi käymällä jokainen URS -vaiheessa mainittu vaatimus lävitse, sekä tarpeen mukaan perustella tai osoittaa niiden toiminta halutulla tavalla.

DQ -vaiheessa voidaan verrata eri laitetoimittajien laitteita URS -vaatimuksiin ja lopuksi käyttötarkoitukseen kelpaavia laitteita toisiinsa, jonka jälkeen valitaan sopivin vaihtoehto. Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että DQ-suunnitelma voidaan tehdä useammalle laitteella ja varsinainen DQ -kvalifiointi tämän lisäksi sille laitteelle joka lääketehaan toimesta päätetään hankkia.

Eräs tärkeimmistä asioista johon tulee kiinnittää DQ -vaiheessa huomiota, on laitteen käyttötarkoitukseen soveltuva valmistusmateriaali. Erityisen tärkeää tämä on osissa jotka ovat kosketuksissa käsiteltävän tuotteen kanssa. Joissain tapauksissa myös laitteen runkomateriaalit voivat olla tärkeitä huomioida, esimerkiksi silloin jos laite asennetaan liuososastolle. Liuososastolla käsitellään nesteitä ja silloin siellä käytettävien laitteiden sähkö tulee olla soveltuvalta tavalla suojattuja, sekä laitteiden materiaalit sellaisia, että ne eivät esimerkiksi ruostu, tai että ne kestävät syövyttäviä aineita. Laitteen osat tai käsiteltävät tuotteet eivät saa reagoida toisiinsa ja siten aiheuttaa häiriöitä tai poikkeamia, jotka voivat vaarantaa tai häiritä tuotteiden laatua. Laitteiden materiaaleihin kiinnitetään huomiota ja ne pääte-tään DQ -kvalifiointivaiheessa, mutta tämän lisäksi niihin kiinnitetään uudelleen huomiota IQ -kvalifiointivaiheessa, jossa todennetaan materiaalien täyttävän niille asetetut vaatimukset.

DQ -vaiheessa voidaan joutua kiinnittämään huomiota myös joihinkin työturvallisuuteen vaikuttaviin asioihin. Tämänkaltaisiin tilanteisiin voidaan törmätä esimerkiksi silloin, jos laite tai laitteen jokin osa joudutaan sijoittamaan korkealle, jolloin putoamisvaarasta tulee mahdollinen uhkatekijä. Tämänkaltaisia ongelmia voidaan joutua ratkomaan, jolloin tuotantolaitteen kvalifiointiin voidaan lisätä myös työympäristöön liittyviä asioita. Esimerkiksi DQ -kvalifioinnissa voidaan ottaa huomioon kaiteita, sellaista materiaalia rappusille tai tasanteille joka estää liukastumista, portteja, kiskoja tai nostureita siirtelyä varten jne.

DQ-vaiheessa verrataan eri laitteita toisiinsa, joista valitaan parhaiten soveltuva hankittavaksi. Eräs valintakriteeri on laitteen soveltuvuus käytettäväksi yhdessä muiden tuotantolaitoksen laitteiden kanssa. Laitteilla voi olla vaatimuksena paineilmaliihtä, jossa laitteesta riippuen voidaan joutua kiinnittämään huomiota paineilman tehokkuuteen ja siihen, että riittäväkö käytössä oleva paineilmaa tuottava laite tuottamaan tarpeeksi baareja laitteelle. Tämä ei aina kuitenkaan riitä, koska muita vaatimuksia saattavat olla esimerkiksi paineilman laatu, jonka laitteen asettama vaatimus saattaa olla esimerkiksi ISO-8573-1, tai ilmanpaineen sisältämä partikkelimäärä, joka ilmoitetaan yleensä mikrometrien μm tarkkuudella. Joillain laitteilla saattaa myös olla osia tai toimintoja, jotka tulee olla suojattuja auringonvalolta. Näiden laitteiden kohdalla tulee ottaa huomioon sijoituspaikka ja sen mukanaan tuomat mahdolliset ongelmat tai muutostyöt.

7.3 Factory Acceptance Testing (FAT) / Site Acceptance Testing (SAT)

Kvalifioinnin kolmas vaihe on FAT ja SAT. Näistä ensin suoritetaan FAT, eli laitteen soveltuvuuden testaus sille käyttäjälle kuka sitä on hankkimassa, sekä siihen käyttötarkoitukseen minne se ollaan hankkimassa. Laitteen

soveltuvuutta voidaan testata ostajan tuotteilla tai prosesseilla laitevalmistajan tehtaalla. Tässä yhteydessä kokeillaan myös laitteen muita käyttäjän kannalta oleellisia vaatimuksia, kuten esimerkiksi nopeutta tai tarkkuutta ja sitä, miten laite tai tuote reagoi niihin tai niiden muutoksiin.

Tämän jälkeen laite toimitetaan ostajalle, ja se asennetaan paikoilleen. SAT on laitteen testaus asennuksen jälkeen. Tässä todennetaan, että kaikki on asennettu asianmukaisesti ja että laite toimii halutulla tavalla.

Jos laitteistot sisältävät uudenlaista tai monimutkaista teknologiaa, tulisi niiden soveltuvuus arvioida jos mahdollista tavarantoimittajan laatua painottaen. Tähän vaikuttavat tekijät voidaan arvioida tapauskohtaisesti. Arvioitavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi nopeus, tarkkuus, laatu, huollettavuus ja käytettävyys. Asennusta painottaen, laitteistojen tulisi mukautua URS:n tai toiminnallisten tarkennusten vaatimuksiin laitetoimittajan tehtaalla. Tämä tarkoittaa sitä, että laite olisi tarpeen ja mahdollisuuksien mukaan muunneltavissa ostajan tarpeita vastaavaksi. Joissain tapauksissa FAT -tuloksia voidaan käyttää muiden vaiheiden yhteydessä, jolloin samoja testauksia ei tarvitse tehdä uudestaan. Tämä on mahdollista esimerkiksi IQ:n tai OQ:n yhteydessä. Tällöin on kuitenkin osoitettava, että laitteen toiminnallisuus ei ole muuttunut kuljetuksen tai asennuksen aikana. FAT -vaiheessa saadut tulokset voivat tarpeen mukaan täydentää SAT -prosessia tuotantopaikalla.

FAT ja SAT voidaan erottaa myös omiksi kvalifiointivaiheikseen, mutta niitä käsitellään tässä yhteydessä samassa. Syy tähän on se, että tätä kolmatta (FAT/SAT) kvalifiointivaihetta ei tarvitse tehdä, jos jo käytössä olevan laitteen kvalifiointia muutetaan tai sitä päivitetään, tai jos laite ostetaan käytettynä. Nämä ovat siis ainoat kvalifiointivaiheet, joita ei tarvitse aina tehdä. Lisäksi ne liittyvät niin kiinteästi toisiinsa, että niiden käsittely yhdessä on perusteltua. Molempiin kvalifiointivaiheisiin liittyy oleellisesti laitevalmistaja, eikä yksittäisen laitteen kohdalla ole tapana suorittaa näistä vain toista kvalifiointivaihetta, vaan molemmat.

7.4 Installation Qualification (IQ)

Kvalifioinnin neljäs vaihe on IQ, eli asennuskvalifiointi. IQ tulee suorittaa tuotantotiloille, välineille, laitteille, koneille ja järjestelmille. Se voi tarpeen mukaan sisältää esimerkiksi vahvistukset oikeasta komponenttien asennuksesta, instrumentoinnista, osista ja niiden asennuksesta, putki- tai sähköasennuksista, rakennus- tai konepiirustusten noudattamisesta. Asennuskvalifiointiin kuuluu myös laitetoimittajalta saatavat käyttö-, huolto- ja asennusohjeiden hankkiminen. Lisäksi tähän kvalifiointiin voidaan lisätä välineiden tai laitteiden kalibrointi, sekä valmistusmateriaalien vahvistus ja tarkastus.

Sähköjä tarkastettaessa tulee huomioida kaikki komponentit, oikeanlaiset jännitteet, sekä kytkentöjen sijainti. Tämä tarkoittaa niin oikeaa johdinkokoa, oikeita sulakkeita, maadoitusta, sähköllä toimivien toimintojen testausta, sähkökaapin tai ohjauspaneelin oikeaa sijaintia esimerkiksi räjähdyssvaarallisten tilojen yhteydessä.

Paineilmalla toimivat kytkennät tulee tarkastaa oikeanlaisiksi, samoin eri toimintojen yksilöllinen työskentelypaine jos laitteen osat sellaisia tarvitsevat.

Osaluettelo tulee tarkastaa ja todentaa oikeaksi. Tässä tulee kuitenkin ottaa huomioon, että osa laitteen osista ei ole tarkoitettu irroitettavaksi esimerkiksi puhdistuksen yhteydessä. Koska IQ -vaiheessa tuotantolaite on jo koottuna, tulee alkuperäinen osaluettelo tarkastaa jo kokoamisen yhteydessä. IQ -vaiheessa tarkastetaan aktiivikäytössä olevat osat, joka tarkoittaa esimerkiksi pesun tai puhdistuksen yhteydessä laitteesta irroitettavia osia.

Kvalifioitavasta laitteesta tai laitekokonaisuudesta riippuen siinä voi olla ominaisuuksia tai toimintoja jotka ohjaavat toisiaan ja myös näiden oikeanlainen toiminta tulee testata. Esimerkiksi tabletointikoneen tulee sammua jos sen hylkäysportti ei toimi joko ollenkaan tai jos se toimii huonosti. Moderneissa laitteissa on nykyään usein myös tunnistus toimintoja, joiden avulla havaitaan toimiiko se tavallisuudesta poikkeavalla tavalla. Tämä voidaan toteuttaa hylkäysportilla esimerkiksi muuttuneena virrankulutuksena. Jos portti on asennettu väärin ja se esimerkiksi ottaa liikkueensa kiinni johonkin toiseen osaan, eikä pääse liikkumaan kunnolla, ohjauslogiikka voi havaita poikkeaman ja sammuttaa koneen sen takia. Portin ollessa epäkunnossa tai huonosti kytkettynä kaikki tabletit saattaisivat mennä hyväksytyihin, vaikka joukossa saattaa olla hylättäviä tabletteja, joissa esimerkiksi paino tai lujuus ei ole halutuissa arvoissa. Toinen esimerkki voi olla pussituslinja, jossa on monta laitetta peräkkäin samassa kokonaisuudessa. Tuolloin kotelointikoneessa oleva vika sammuttaa myös annosteluyksikön, jotta pakkaukseen ei tule enempää pusseja ja kenties ruuhkautta ja aiheuta lisää ongelmia. Tämänkaltaisia asioita voidaan testata myös suoraan sähkökaapin kautta. Jos yksittäiset toiminnot tai koneet eivät kommunikoi keskenään halutulla tavalla, tulee laitteen sammua. Tämä voidaan joissain tapauksissa testata kytkemällä jokin kone tai toiminto pois päältä ja katsoa toimiiko suojausmekanismi. Tämänkaltaista testausta voidaan tehdä myös jo SAT -kvalifiointivaiheessa.

7.5 Operational Qualification (OQ)

Kvalifioinnin viides vaihe on OQ, eli toiminnan testaus kvalifiointi. Normaalisti OQ suoritetaan IQ:n jälkeen loogisessa järjestyksessä, mutta laitteen monimutkaisuudesta riippuen nämä on mahdollista yhdistää yhdeksi kokonaisuudeksi (IOQ). OQ voi tarpeen mukaan sisältää testauksen, jolla prosessin, laitteen tai ohjelman toiminta kokeillaan jokaisen toiminnon osalta, jotta se toimii kuten tarkoitettu. Testeissä myös varmistetaan toimintojen ylä- ja alarajat, ja/tai toiminta ääriarajoilla. Tämä voi tarkoittaa laitteen tyypistä riippuen esimerkiksi sen toimintaa pienimmällä ja suurimmalla nopeudella, täyttöasteella tai lämpötilalla. OQ:n loppuunsaattaminen mahdollistaa laitteen peruskäytön, puhdistusprosessien suorittamisen, operaattorien koulutuksen ja ennaltaehkäisevän kunnossapidon suorittamisen.

Laitteen tai laitekokonaisuuden kalibrointi on mahdollista suorittaa myös tässä kvalifiointivaiheessa, jossa se on mielestäni myös luonnollisinta tehdä. Tämä johtuu siitä, että tässä kvalifiointivaiheessa testataan laitteen kaikki toiminnot ja jos niissä havaitaan eroa haluttuun, tulee ne kalibroida toimintakuntoon. Esimerkiksi jos laitteessa käytetään lämpöön perustuvaa ohjausta, tulee lämpötila mitata tarkoitukseen soveltuvilla välineillä, jotta laite käyttää sitä prosessiohjaukseen oikein, sekä tarpeen mukaan kalibroida toiminto jos tulokset eivät täytä niille asetettuja vaatimuksia. Lämpötila voi esimerkiksi ohjata koneen käynnistymistä, jolloin tulee myös niiden lämpötilarajojen toiminta osoittaa oikeaksi. Esimerkiksi laite käynnistyy lämpötilan ollessa alle säädetyn alarajan ja sammuu jos lämpötila saavuttaa tai ylittää säädetyn ylärajan. Tai laite voi olla sellainen, että prosessin lämpötilan halutaan olevan aina sama tai muuttuvan prosessin etenemisen mukaan. Kaikki tämänkaltaiset toiminnot tai muutokset prosessissa tulee osoittaa oikeaksi. Eli lämpötilaa voidaan joutua tarkkailemaan ja todentamaan toimivaksi useassa eri prosessin vaiheessa, jos laitteen toiminta sitä vaatii.

OQ -vaiheessa ei riitä että tutkitaan tapahtuuko jokin toiminto, silloin kun sen kuuluisi tapahtua. Huomiota täytyy kiinnittää myös siihen miten jokin toiminto tapahtuu. Esimerkiksi kvalifioitava laite voi olla sekoitin, jossa on pyörivä lapa joka suorittaa säiliössä tuotteen sekoituksen. Lavan pyörimissuunta voi olla sen suunnittelun ja toiminnan kannalta erittäin oleellinen asia ja siksi myös tämänkaltaisiin asioihin tulee kiinnittää kvalifioinnissa huomiota. Jos lapa on asennettu väärin päin tai moottorin pyörimissuunta on väärä, ei sekoitusprosessi välttämättä toimi niin kuin oli tarkoitettu, eikä kvalifiointia voida tältä osalta hyväksyä. Halutulla toiminnolla, valmiustilalla, laitteen käynnistyksellä tai sammuttamisella voi olla myös jokin merkkivalo, jännitevalo, äänimerkki tai muu vastaava merkitsevä toiminto, jonka myös tulee toimia halutulla tavalla.

Työturvallisuus on nykyään eräs tärkeimmistä asioista työpaikoilla ja niihin kiinnitetään entistä enemmän huomiota. Myös tästä johtuen laitteissa on nykyään entistä enemmän turvallisuutta parantavia toimintoja. Turvakytkimet ja muut turvalaitteet tarkastetaan OQ -vaiheessa. Tämä voi tarkoittaa esimerkiksi hätä-seis painikkeita, luukkujen tai ovien turvakytkimiä, erilaisia viivemekanismeja joissa estetään vielä käynnissä tai pyörimässä olevan laitteen aukaisu, tai mahdollistetaan laitteen käynnistyminen ainoastaan silloin kun turvalaitteet antavat siihen luvan.

Laitteelle tulee olla ennakkohuoltosuunnitelma laadittuna, sekä laitteen käyttäjille tulee olla pidetty perehdyttämiskoulutus, jotta voidaan siirtyä seuraavaan kvalifiointivaiheeseen. Lisäksi laitteelle tulee olla myös puhdistusohje ja käyttöohje laadittuna.

7.6 Performance Qualification (PQ)

Kvalifioinnin kuudes ja viimeinen vaihe on PQ, eli suorituskyvyn testaus kvalifiointi. Normaalisti PQ suoritetaan sen jälkeen, kun IQ ja OQ on tehty. Joissain tapauksissa se on kuitenkin mahdollista yhdistää OQ:n tai prosessivalidoinnin kanssa. PQ voi tarpeen mukaan sisältää testit, joissa on

käytetty tuotantomateriaaleja, tarkoitukseen kelvollista korvaavaa tuotetta tai vastaavaa samanlaista valmistetta, joka normaalissa että äärimmäisissä käyttörajoissa käyttäytyy samalla tavalla. PQ:n prosessikontrollien (esim. paino, määrä tai lujuus) tulee olla tasaisia. Testit tulee tehdä suunnitelluissa prosessirajoissa, ellei dokumenteista käy ilmi, että niiden toimintaratjat ovat muuttuvia.

PQ tulisi suorittaa sellaisilla tuotteilla, jotka poikkeavat mahdollisimman paljon toisistaan. Lisäksi PQ kvalifiointivaiheessa tulee pyrkiä toimintojen ääri rajojen käyttöön. Tämä voi tarkoittaa esimerkiksi eri laitteen täyttöasetusta, nopeutta, lämpötilaa, sekä prosessissa käytettäviä ohjauksia tai toimintoja. Tämä auttaa todentamaan, että laite toimii mahdollisimman erilaisilla toimintatavoilla halutulla tavalla.

7.7 Uudelleen kvalifiointi

Tuotantolaitteet tulee arvioida määräajoin, jotta varmistetaan niiden toiminta asetetuissa rajoissa. Kun uudelleen kvalifiointi on tarpeellista tehdä ja se suoritetaan sille asetetun ajan kuluessa, tulee kyseinen ajanjakso ja siihen vaikuttavat kriteerit perustella. Uudelleen kvalifiointiin vaikuttavia kriteereitä voivat olla esimerkiksi tietyn ajan kulumisen edellisen kvalifioinnin suorittamisesta, laitteen tai laitekokonaisuuden muuttuminen jollain tavalla, kvalifiointilainsäädännön muuttuminen tai yrityksen omat kvalifiointiohjeet.

7.8 Kvalifioinnin tekemättä jättäminen

Joissain tapauksissa on perusteltua olla kvalifioimatta laitteen joitain toimintoja. Uudella laitteella tätä ei käytännössä koskaan tehdä, koska laitteilla on takuut, jolloin rikki näiset tai huonosti toimivat asiat korjataan. Lisäksi asiakkaat luonnollisesti haluavat uusien laitteidensa toimivan täydellisesti. Lisäksi jos laitteelle ostovaiheessa saadaan tai ostetaan laitetoimittajan kvalifiointiohjeet, kuuluu niihin laitteen kaikkien mahdollisten toimintojen testaus. Kvalifiointi voidaan jättää tekemättä käytännössä ainoastaan silloin, jos kyseistä toimintoa tai ominaisuutta ei tarvita. Esimerkiksi sekoittimessa prosessiohjaus voi perustua massan sekoitusaikaan, lämpötilaan tai tuotteen sitkoon. Yrityksen kaikki sekoitusohjeet voivat perustua aikaan, jolloin muita käytettävissä olevia ominaisuuksia ei tarvita. Tuollaisissa tapauksissa voidaan lämpötilaan tai sitkoon perustuvat prosessiohjaukset jättää kvalifioimatta. Kvalifiointipöytäkirjoissa ilmoitetaan mitkä ominaisuudet ja toiminnot on kvalifioitu ja silloin ainoastaan niitä voidaan käyttää lääkkeiden valmistuksessa. Pöytäkirjoihin on tapana myös merkitä jos jokin toiminto tai ominaisuus ei ole kvalifioitu ja selvitys miksi niin ei ole tehty. Myöhemmin on mahdollista ottaa käyttöön myös sellaisia ominaisuuksia mitä ei ole alkuperäisessä kvalifiointiprosessissa kvalifioitu, mutta luonnollisesti ne täytyy kuitenkin kvalifioida ennen käyttöönottoa.

7.9 Kvalifioinnin hyväksymiskriteerit, sekä suoritus ja raportointivastuut

Kvalifioinnille tulee laatia aikataulu eri työvaiheille, sekä tarpeen mukaan ne tulee myös perustella. Eri kvalifiointivaiheita suorittavat henkilöt voivat vaihdella yrityksen omien käytäntöjen, lainsäädännön tai pätevyysien perusteella. Kvalifiointisuunnitelmien ja ohjeiden laatija voi olla eri henkilö, kuin itse kvalifiointivaiheen suorittaja.

Eri kvalifiointivaiheita voivat tilanteen ja yrityksen omien käytäntöjen mukaan tehdä eri asemassa olevat henkilöt. Tähän vaikuttavia seikkoja voivat olla esimerkiksi henkilön koulutus tai pätevyys, sekä kvalifioitava laite. Koska kvalifiointi tulee suorittaa jokaiselle tuotantolaitteelle, on osa niistä hyvinkin yksinkertaisia, jolloin jonkin tietyn kvalifiointivaiheen voi suorittaa myös yrityksen jokin toinen työntekijä kuin kvalifioinnin laatija. Laajemmissa ja monimutkaisimmissa kokonaisuuksissa tulee kvalifioinnin suorittajan tai siinä avustavan henkilön olla kyseiseen toimeen pätevä myös virallisten vaatimusten suhteen, kuten esimerkiksi sähkötyöhön vaadittavien lupien osalta. Esimerkki yksinkertaisesta laitteesta voi olla esimerkiksi nesteen säilytyskontti, jossa on katolla luukku nesteen lisäämistä varten, sekä pohjalla hana tai luukku nesteen ulos valuttamista varten. Tämänkaltaisen yksinkertaisen laitteen OQ -kvalifioinnin suorittamiseen ei vaadita erityisen korkeaa pätevyyttä. Kvalifioinnin suunnittelija laatii testausohjeen, jonka mukaan testauksen voi suorittaa myös jokin toinen henkilö, kuten kyseisessä esimerkissä OQ -vaiheen voisi suorittaa esimerkiksi tuotannon työntekijä joka on perehdytetty kvalifiointiprosessiin. Esimerkki monimutkaisesta laitteesta jonka kvalifioijan tulee olla siihen soveltuva henkilö, voi olla esimerkiksi pakkauslinja, jossa lasketaan ja pakataan tabletit purkkiin, purkkeihin asetetaan etiketit, purkit korkitetaan, purkit pakataan koteloihin sekä niihin lisätään liitteet, sekä lopuksi kotelot pakataan tukkupakkauksiin. Tämän laitteen IQ -kvalifioinnin voi suorittaa esimerkiksi laitevalmistajan tai tehtaan oma kunnossapidon edustaja, jolla on sähkötyöhön soveltuva pätevyys. Taulukoissa 2. ja 3. on esitelty esimerkki organisaatiorakenteesta ja kvalifioinnin hyväksymiskriteereistä ja vastuista.

Taulukko 2. Esimerkki kvalifointisuunnitelmien hyväksymiskriteereistä ja vastuista

URS:n hyväksymiskriteerit	DQ:n hyväksymiskriteerit	FAT / SAT hyväksymiskriteerit	Kvalifioinnin hyväksymiskriteerit
URS-vaatimukset määriteltä	DQ tehty ja tulokset täyttävät vaatimukset	FAT/SAT-testit toteutettu ja tulokset täyttävät vaatimukset	URS ja DQ suunnitelmat tehty, sekä FAT/SAT-testit toteutettu ja täyttävät vaatimukset
DQ voidaan aloittaa kun URS-vaatimukset on määriteltä, sekä tarkastettu ja hyväksytty tuotantopäällikön tai hänen vastuuttamansa henkilön toimesta	FAT/SAT voidaan aloittaa kun DQ on tehty, sekä tarkastettu ja hyväksytty tuotantopäällikön tai hänen vastuuttamansa henkilön toimesta	IQ voidaan aloittaa kun FAT/SAT tulokset ovat tarkastettu sekä hyväksytty tuotantopäällikön tai hänen vastuuttamansa henkilön toimesta	Vastuunalainen johtaja hyväksyy kvalifointi-raportin
Vastuunalainen johtaja hyväksyy raportin URS:n osalta	Vastuunalainen johtaja hyväksyy raportin DQ:n osalta	Vastuunalainen johtaja hyväksyy raportin FAT/SAT osalta	

Taulukko 3. Esimerkki kvalifointitestausten hyväksymiskriteereistä ja vastuista

IQ:n hyväksymiskriteerit	OQ:n hyväksymiskriteerit	PQ:n hyväksymiskriteerit	Kvalifioinnin hyväksymiskriteerit
IQ-testit toteutettu ja tulokset täyttävät vaatimukset	OQ-testit toteutettu ja tulokset täyttävät vaatimukset	PQ-testit toteutettu ja tulokset täyttävät vaatimukset	IQ-, OQ- ja PQ-testit toteutettu ja täyttävät vaatimukset
OQ voidaan aloittaa kun IQ:n tulokset ovat tarkastettu sekä hyväksytty tuotantopäällikön tai hänen vastuuttamansa henkilön toimesta	PQ voidaan aloittaa kun OQ:n tulokset ovat tarkastettu sekä hyväksytty tuotantopäällikön tai hänen vastuuttamansa henkilön toimesta	Laite voidaan vapauttaa tuotantokäyttöön kun PQ:n tulokset ovat tarkastettu sekä hyväksytty tuotantopäällikön tai hänen vastuuttamansa henkilön toimesta	Vastuunalainen johtaja hyväksyy kvalifointi-raportin
Vastuunalainen johtaja hyväksyy raportin IQ:n osalta	Vastuunalainen johtaja hyväksyy raportin OQ:n osalta	Vastuunalainen johtaja hyväksyy raportin PQ:n osalta	

Kvalifioinnissa löytyy usein myös poikkeamia ja näihin poikkeamiin tulee reagoida niiden vaatimalla tavalla. Toimintahäiriöt ja virheet tulee korjata, jotta kvalifointi voidaan hyväksyä kyseisen laitteen osalta. On myös poikkeamia jotka eivät vaadi toimenpiteitä, mutta niistä pitää silti joka kerta kirjoittaa selvitys jos sellainen havaitaan. Esimerkki poikkeamasta josta pitää kirjoittaa selvitys sitä käsittelevään kvalifointivaiheeseen, mutta joka ei vaadi toimenpiteitä voi olla esimerkiksi havaittu poikkeama lait-

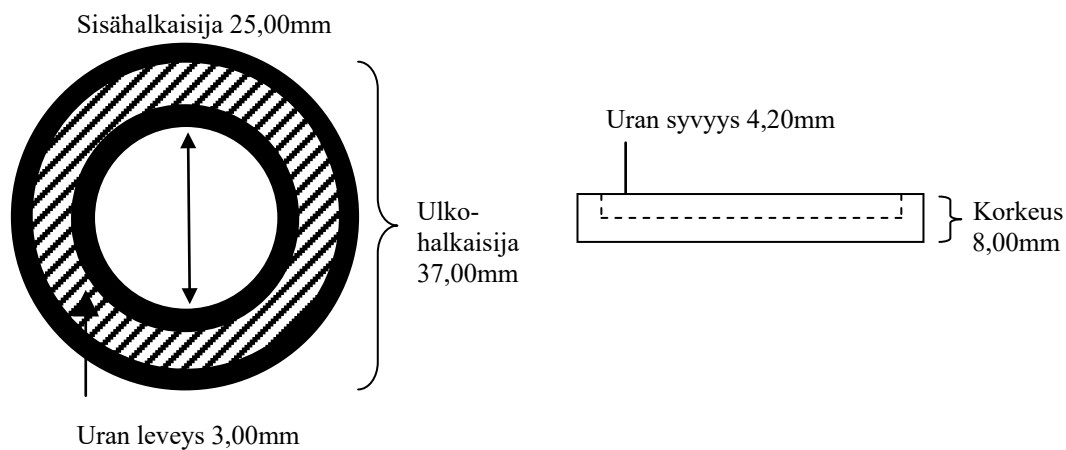
teen paineilmaohjauksessa. Laitteen käyttöohjeet voivat ohjeistaa asettamaan tähän esimerkiksi 5,0 bar, mutta käytännön testauksissa havaitaan, että laite toimii testatuilla prosesseilla kyseisessä käyttöympäristössä paremmin jos paine onkin 4,0 bar.

8 RISKIENHALLINTA

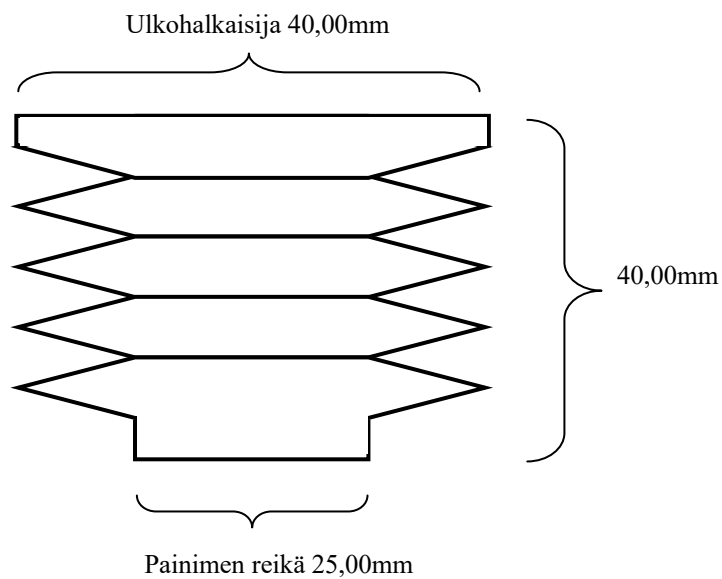
Lääketehtaan riskienhallinta käsittää sekä tuotekohtaiset riskit, että yleiset ei yksittäisestä tuotteesta johtuvat riskit. Riskienhallinta käsittää kaikkia tuotteen elinkaaren vaiheet raaka-aineista, valmistuksen ja pakkauksen kautta valmiiden tuotteiden varastointiin. Riskejä voivat aiheuttaa myös laitteet, laitteiden tietyt toiminnot tai osat. Näitä kaikkia riskejä tulee käsitellä yksilöllisesti. Raaka-aineesta johtuvaa riskiä voidaan vähentää esimerkiksi käsittelemällä jokaista eri tuotetta omassa erillisessä huoneessaan. Laitteista johtuvia tai laitteisiin kohdistuvia riskejä tulee arvioida erityisesti kvalifointiprosessissa. Nämä riskit ovat usein yksilöllisiä ja niille on tästä syystä hankalaa luoda yleispätevää toimintamallia. Yleisiä riskejä voivat olla esimerkiksi kosteus, lämpötila tai auringon valo.

Kvalifioinneissa kohdataan erilaisia ongelmia tai riskejä, jotka voivat kohdistua henkilöstöön, laitteisiin tai tuotteisiin. Näihin tulee suhtautua niiden vaatimalla tavalla ja riskit tulee poistaa.

Joskus tämä ei kuitenkaan ole täysin mahdollista, vaan joudutaan saattamaan riskit hyväksyttävälle tasolle, koska niiden täydellinen poistaminen ei ole mahdollista. Tämänkaltaiseen tilanteeseen voidaan joutua esimerkiksi tabletointikoneen kanssa. Tabletointikoneen toimintaperiaatteesta johtuen yläpainimien voiteluaine valuu painimen vartta pitkin alaspäin. Painimen päässä on suojakumi eli stefa, joka kerää vartta pitkin valuvan ylimääräisen öljyn. Jos öljyä valuu liikaa, voi se pahimmassa tapauksessa joutua alapuolella tuotteeseen. Jos taas öljyä on liian vähän, kone vaurioituu. Siksi koneiden öljynsyöttö tulee säätää tarkasti oikeaksi. Koska on kuitenkin olemassa teoreettinen mahdollisuus, että öljyä jostain syystä, esimerkiksi laitteen toimintahäiriön tai asennusvirheen takia pääsee valumaan liikaa, tulee tätä riskiä sekä sen aiheuttamia vahinkoja pyrkiä pienentämään mahdollisimman paljon. Tämä voidaan toteuttaa esimerkiksi parantamalla akselitiivisteiden, eli stefojen laatua tai muuttamalla niiden mallia. Nimitys stefa tulee Ruotsalaisesta valmistajasta ja sen patentista, joka toi tuotemerkin markkinoille. Patentti on nykyisin jo umpeutunut ja valmistajia on useita, samoin kuin tiiviste mallejakin. Tavanomainen akselitiiviste on pyöreä, noin 0,8 cm korkea ja 3,7 cm leveä. Tavanomainen akselitiiviste on esitetty kuvassa 1. Muuttamalla akselitiivisteen mallia kokoon painuvaksi, saadaan sen keräämä öljymäärä moninkertaistettua. Yläpainimen noustessa ylös akselitiiviste painuu kasaan, jolloin sen suurempi koko ei haittaa käynnissä olevaa prosessia. Kokoon painuva akselitiiviste on esitetty kuvassa 2.



Kuva 1. Kuvassa perinteinen akselitiiviste. Vasen kuva on tiiviste ylhäältäpäin kuvattuna, oikealla sama tiiviste sivultapäin kuvattuna. Painin kulkee tiivisteeseen sisähalkaisijan lävitse. Painimen vartta pitkin valuva öljy kerääntyy akselitiivisteessä olevaan uraan.



Kuva 2. Kuvassa kokoon painuva akselitiiviste sivultapäin kuvattuna. Painimen vartta pitkin valuva öljy kerääntyy koko akselitiivisteeseen sisään nostaen sen öljyn varastointi kapasiteettiä moninkertaisesti tavalliseen tiivisteeseen..

Toinen voiteluaineesta johtuvaa riskiä pienentävä asia on muuttaa voiteluaineen tyyppiä fossiilisesta öljystä elintarvikelaatuiseksi, jos tämä vain on laitteen kannalta mahdollista. Tämä öljy ei ole ihmiselle niin vaarallista joutuessaan elimistöön, kuin tavallinen fossiilinen voiteluaine.

Laittevalmistajat ovat myös reagoineet tähän voiteluaineen aiheuttamaan ongelmaan ja kehittäneet siihen erilaisia ratkaisuja. Yksi uusimmista riskiä vähentävistä ratkaisuista on öljyn keräykseen suunniteltu järjestelmä, joka kerää imuperiaatteella yläpuolen painimista, eli ylästansseista ylimääräisen öljyn. Tämä öljy menee suodattimen lävitse, joka kerää siihen tarttuneet epäpuhtaudet ja öljy menee takaisin koneen kiertoon. Kontaminaatio-riskin lisäksi tämä pienentää myös koneen öljynkulutusta. Tämänkaltaisten ratkaisujen haasteina ovat suodattimen laatu ja miten usein se tulee vaihtaa, jotta voiteluaine pysyy puhtaana. Lisäksi myös hinta asettaa omat vaatimuksensa, kuten myös se, että milloin tämänkaltaisen järjestelmän asennus on järkevää tai edes laitteen toiminnan kannalta mahdollista. Usein vanhojen laitteiden osalta muutostyöt ovat liian kalliita tai suuritöisiä, erityisesti jos sen suhteuttaa laitteen sen hetkiseen arvoon tai jäljellä olevaan käyttöikänsä. Tästä johtuen usein ainoastaan uutena hankittavissa koneissa käytetään tämänkaltaisia ratkaisuja.

9 DOKUMENTOINTI

EudraLex Volume 4, Annex 15: Qualification and Validation direktiivissä ohjeistetaan kvalifioinnin dokumentoinnista. Kvalifioinnin dokumentointi tulee säilyttää yhdessä ja niiden tulee olla loogisessa suoritus järjestyksessä. Kaikki dokumentit tulee olla tekijöidensä, hyväksyjänsä ja tarkastajien allekirjoittamia. Eri kvalifiointivaiheiden tai osien tekijöiden suoritukset tulee merkitä selkeästi. Jos kvalifioinnissa käytetään kolmatta osapuolta, tulee heidän suorittamat kvalifiointipalvelut hyväksyä soveltuvan henkilön toimesta tuotantolaitoksen sisällä, ennen kuin niitä voidaan käyttää. Kaikki oleelliset muutokset kvalifioinnin aikana jotka vaikuttavat hyväksymiskriteereihin, tulee dokumentoida ja osoittaa tieteellisesti oikeiksi. Näitä voivat olla esimerkiksi toiminnalliset parametrit. Kaikki tulokset, jotka eivät täytä niille asetettuja vaatimuksia, tulee tallentaa poikkeamina ja täydellisesti tutkia paikallisen toimintamallin mukaisesti. Kaikki kvalifioinnin seuraukset tulee dokumentoida ja niiden vaikutukset selvittää raportissa. Kvalifioinnin tuloksia ja johtopäätöksiä tulee verrata hyväksymiskriteereihin. Kaikki oleelliset muutokset hyväksymiskriteereistä tulee tieteellisesti todentaa ja lopuksi tehdä kvalifioinnin johtopäätökset. Seuraavaan kvalifiointivaiheeseen siirtymisen mahdollistaa valtuutetun henkilön kvalifiointiosan hyväksyminen tai erillisen raportin hyväksyminen. Seuraavaan kvalifiointivaiheeseen voidaan siirtyä, kun tietyt hyväksymiskriteerit ovat täyttyneet, tai jos ei ole kirjattu oleellisia muutoksia kvalifioinnissa esitettyihin vaatimuksiin, joka estää seuraavan vaiheen aloittamisen.

9.1 Kvalifiointisuunnitelmat ja raportit

Kvalifiointisuunnitelmaa laadittaessa on syytä huomioida laitteen asettamat vaatimukset. Koska kvalifioitava laite voi vaihdella todella suuresti, jolloin se voi olla hyvin yksinkertainen tai erittäin monimutkainen, tulee kvalifiointi suunnitella tämän mukaan. Yksinkertaisella laitteella siitä kannattaa tehdä yksinkertainen. Tämän voi toteuttaa esimerkiksi ranskalaisin viivoin, jossa eri vaiheesta riippuen asetetaan laitteelta vaadittavat ominaisuudet, sekä todetaan asetettujen vaatimusten täyttyminen myöhemmissä vaiheissa. Monimutkaiset laitteet tai laitekokonaisuudet vaativat tapauskohtaisen ratkaisun. Jos kyseessä on esimerkiksi monimutkainen pakkauslinja, voi pelkkä laitevalmistajan toimittama IQ-kvalifiointivaihe olla pituudeltaan monta sataa sivua. Tämä johtuu siitä, että jokainen anturi, toiminto (leikkuri, kuumennin, kuljetin, ajastin, mittari, laskuri jne.), kytkin, sähkötyöt, mahdolliset putkityöt tai ilmastointi jne. tulee todentaa tarkastetuksi ja toimivaksi. Tästä johtuen suuressa laitekokonaisuudessa tarkastettavia kohteita voi olla todella paljon.

Kvalifiointisuunnitelma voi sisältää esimerkiksi seuraavia osioita:

- Kansilehti, jossa kerrotaan mistä kvalifioinnista on kysymys
- Allekirjoitukset, johon kirjataan tekijän, tarkastajan ja hyväksyjän allekirjoitukset ja päivämäärät
- Sisällysluettelo ja johdanto
- Kvalifioinnin tavoite
- Kvalifioinnin sisältö
- Kvalifioinnin hyväksymiskriteerit
- Kvalifioinnin aikataulu ja vastuut
- Liitteet, esim. testauspöytäkirjat tai lomakkeet

Kvalifiointiraportti voi sisältää esimerkiksi seuraavia osioita:

- Osakvalifiointien tulokset
- Tulosten tarkastelu
- Poikkeamat kvalifiointisuunnitelmasta ja niiden perustelut
- Muutostarpeet ja korjaavat toimenpiteet
- Kvalifioinnin johtopäätökset
- Allekirjoitukset, johon kirjataan tekijän, tarkastajan ja hyväksyjän allekirjoitukset ja päivämäärät

9.2 Dokumentit

Uuden suuntauksen mukaan pyritään siirtymään paperittomiin toimistoihin, tai jos tämä ei ole mahdollista niin toimistoista pyritään tekemään mahdollisimman vähän paperia sisältäviä. Lääketeollisuudessa kuitenkin Fimean vaatimuksesta tulee käyttää myös paperilla olevia dokumentteja. Kvalifiointisuunnitelmia ja raportteja ei siksi voi tehdä pelkästään sähköisessä muodossa. Tämä sama toimintamalli pätee myös muuhunkin lääketieteellisuuden toimintaan, esimerkiksi eräpöytäkirjoihin.

10 YHTEENVETO

Opinnäytetyön tarkoituksena oli perehtyä kvalifiointeja ohjeistavaan normistoon, laatuohjeistoihin sekä yrityksen toimintaohjeistoihin. Normiston vaatimuksia sovellettiin käytäntöön suorittamalla useiden tuotantolaitteiden kvalifiointeja. Tämän lisäksi työssä päivitettiin yrityksen kvalifiointiohjeita vastaamaan uusinta lainsäädäntöä. Kvalifioitavat tuotantolaitteet pyrittiin valitsemaan siten, että ne eroaisivat toisistaan mahdollisimman paljon, jotta saisin luotua mahdollisimman monta erilaista lähestymistapaa tai näkökulmaa kvalifiointiprosessiin.

Kvalifioinneissa noudatettiin lainsäädännön ja yrityksen omien toimintatapojen pohjalta luomaani kvalifiointiohjetta, lomakepohjia, sekä kvalifiointiohjeessa määriteltyjä toimintatapoja. Opinnäytetyön aikana tehdyistä kvalifioinneista neljä laadittiin ja suoritettiin täysin itsenäisesti, yhdessä käytettiin hyväksi laitevalmistajilta saatuja kvalifiointiohjeita IQ - ja OQ - kvalifiointivaiheissa. Sähköön sekä kunnossapitoon liittyvissä asioissa yrityksen kunnossapidon henkilöstö suoritti tai auttoi suorittamaan osan kvalifiointivaiheisiin liittyvistä toimenpiteistä, esimerkiksi laitteiden asennuksista tai korjauksista, sekä sähköjen mittauksista tai niiden uudelleenkytkennöistä. Ennen kvalifiointien laatimista perehdyttiin erityyppisten jo kvalifioitujen laitteiden kvalifiointeihin, sekä laitevalmistajilta hankittuihin kvalifiointidokumentteihin. Näiden laitevalmistajilta saatujen dokumenttien perusteella suunniteltiin ja laadittiin omat laitteiden kvalifiointidokumentit, jos laitevalmistajalta niitä ei kvalifioitavalle laitteelle hankittu. Näiden kvalifiointidokumenttien perusteella kvalifioinnit myöhemmin suoritettiin.

LÄHTEET

Lähteet kirjoitetaan käyttäen tyyliä Perusteksti. Rivinväli on 1.

Lähteiden väliin jätetään yksi tyhjä rivinväli.

Lähteet-sivulla numerointi jatkuu varsinaisesta tekstistä.

Direktiivi 2001/83/EC Artikla 49

Direktiivi 2002/46/EY

EN ISO 13485

EN ISO 14971

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines

EudraLex Volume 4, Annex 15: Qualification and Validation

Evira – Elintarvikkeet – Valmistus ja myynti – Elintarvikeryhmät - Ravintolisät. Viitattu 4.8.2016.

<https://www.evira.fi/elintarvikkeet/valmistus-ja-myynti/elintarvikeryhmat/ravintolisat>

Fimea – Valvonta. Viitattu 1.8.2016.

www.fimea.fi/valvonta

Fimea – Valvonta – Lääketehtaat, lääkevälittäjät ja lääketukkukaupat. Viitattu 2.8.2016.

http://www.fimea.fi/valvonta/laaketehtaat_ja_tukkukaupat

ICH - Membership. Viitattu 1.10.2016.

<http://www.ich.org/home.html>

Lääkeasetus 693/1987§3

Lääketeollisuus – Lääkkeet – Lääkkeet ja myyntilupa. Viitattu 6.10.2016.

<http://www.laaketeollisuus.fi/laakkeet/laakkeet-ja-myyntilupa>

MDD 93/42 EEC

NF S 90-351

SFS-EN ISO-14644

