

Opinnäytetyö (AMK)

Insinööri (AMK)

Konetekniikka

2023

Jussi Peltonen

Käyttäjävaatimukset ja GMP- riskiarvio luokiteltujen tilojen kvalifioinnin perustana



Opinnäytetyö (AMK) | Tiivistelmä

Turun ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK), Konetekniikka

2023 | 41 sivua

Jussi Peltonen

Käyttjävaatimukset ja GMP-riskiarvio luokiteltujen tilojen kvalifioinnin perustana

Tämä opinnäytetyö on tehty Bayer Oy:n validointiosastolle. Opinnäytetyössä esitetään kahden virallisen dokumentin päivitys lääkeyhtiössä. Opinnäytetyön tarkoituksena on esittää käyttjävaatimusten ja GMP-riskiarvion tarkoitus sekä perusteet niiden sisällölle.

Opinnäytetyössä käsitellään Bayer Oy:n käyttjävaatimuksia sen puhdastiloille ja luokitelluille alueille, käyttjävaatimuksista muodostettavaa GMP-riskiarviota, puhdastilojen viranomaisvaatimuksia ja puhdastilojen kvalifioinnin vaiheita.

Käyttjävaatimuksia ja GMP-riskiarviota käytetään pääsääntöisesti Bayer Oy:n olemassa olevien luokiteltujen tilojen ja puhdastilojen muutostöiden kvalifointiin. Käyttjävaatimuksilla ja GMP-riskiarviolla luodaan pohja luokiteltujen tilojen ja puhdastilojen tarvittaville kvalifointitoimenpiteille. Käyttjävaatimukset ja GMP-riskiarvio päivitettiin, jotta voitiin vastata muuttuneisiin viranomaisvaatimuksiin ja ohjeistuksiin.

Opinnäytetyössä onnistuttiin päivittämään käyttjävaatimukset ja GMP-riskiarvio vastaamaan ajantasaisia vaatimuksia.

Asiasanat:

GMP, Kvalifointi, Validointi, Puhdastila

Bachelor's Thesis | Abstract

Turku University of Applied Sciences

Mechanical Engineering

2023 | 41

Jussi Peltonen

User requirements specification and GMP risk assessment for qualifying classified areas

The topic of the thesis was to describe the updating of two official documents in a pharmaceutical company. The purpose of the thesis was to present the purpose and basics of user requirements specification and GMP risk assessment. This thesis was commissioned by Bayer Oy validation department.

This thesis describes user requirements for classified areas and cleanrooms in Bayer Oy, risk assessment that is based on user requirement specification, authority requirements for clean rooms and qualification phases for clean rooms.

User requirements specification and GMP risk assessment are mainly used for qualification of changes made to the classified areas and cleanrooms. Qualification phases are based on these two documents. User requirements specification and GMP risk assessment were updated so that Bayer Oy can correspond to the changed authority requirements and instructions.

As a result, updated user requirements specification and GMP risk assessment were done successfully in this thesis.

Keywords:

GMP, Qualification, Validation, Clean room

Sisältö

Käytetyt lyhenteet tai sanasto	6
1 Johdanto	8
2 Validointi lääketeollisuudessa	9
2.1 Käyttjävaatimukset	10
2.2 GMP-riskiarvio	12
3 Puhdastila	16
3.1 Puhdastilan määritelmä	16
3.2 Puhdastilojen luokittelu	17
3.3 EU GMP:n vaatimukset puhdastilaluokittain	19
3.3.1 Tilarakenteet, materiaalit ja kiinteä kalustus	20
3.3.2 Sulut ja ovilogiikka	21
3.3.3 Ilmanvaihto	23
4 Puhdastilan kvalifointi	26
4.1 Suunnittelutarkastus (DQ, Design Qualification)	26
4.2 Asennuskvalifointi (IQ, Installation Qualification)	27
4.3 Toimintakvalifointi (OQ, Operational Qualification)	28
4.4 Suorituskyvyn kvalifointi (PQ, Performance Qualification)	29
4.5 Toiminnalliset testit	30
4.5.1 Paine-erot	30
4.5.2 Suodattimien testaus	30
4.5.3 Ilmavirtaukset	30
4.5.4 Ilmavirtauksen nopeus	31
4.5.5 Ilmanvaihtokerroin	31
4.5.6 Hiukkasmittaukset	31
4.5.7 Mikrobiologiset mittaukset	33
4.5.8 Clean-up Period	33
4.5.9 Palautumistesti	33
4.5.10 Lämpötila ja suhteellinen kosteus	34

5 Tulokset ja päivitykset	35
5.1 Käyttjävaatimusten ja GMP-riskiarvion päivitystarve	35
5.1.1 Käyttjävaatimukset	35
5.1.2 GMP-riskiarvio	35
5.2 Työn kuvaus	36
5.3 Uudet ja päivitetyt käyttjävaatimuskohdat	37
6 Yhteenveto ja pohdinta	39
Lähteet	40

Taulukot

Taulukko 1. Prosessin käyttjävaatimukset vs. Yleiset käyttjävaatimukset (Bayer Oy 2023a, 20).	11
Taulukko 2. Vikatapahtumien vakavuuden luokittelu (severity, S) (Bayer Oy 2023b, 4).	13
Taulukko 3. Vikatapahtumien todennäköisyyksien luokittelu (probability, P) (Bayer Oy 2023b, 4).	13
Taulukko 4. Vikatapahtumien havaittavuuden luokittelu (detectability, D) (Bayer Oy 2023b, 4).	14
Taulukko 5. FMEA-riskiarvio taulukko (Bayer Oy 2023b, 4).	15
Taulukko 6. Puhtausluokkien yhteneväisyydet SFS-EN ISO 14644-1 vs. EU GMP Annex 1 (Bayer Oy 2023c, 25).	18
Taulukko 7. Mikrobiologisen kasvuston enimmäismäärät puhdistilaluokittain (EU GMP Annex 1 2022, 13).	18
Taulukko 8. Hiukkasmittausten näytemäärät puhdistilaluokittain (Bayer Oy 2023e, 12).	32

Käytetyt lyhenteet tai sanasto

CCS	Contamination Control Strategy Kontaminaation kontrollointistrategia
CFU	Colony Forming Unit Mikrobiologisia pesäkemääriä kuvaava yksikkö
DQ	Design Qualification Suunnittelun tarkastus
FDA	U.S. Food and Drug Administration Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto
FMEA	Failure Modes and Effects Analysis Vika- ja vaikutusanalyysi
GEP	Good Engineering Practice Hyvät insinöörikäytännöt
GMP	Good Manufacturing Practice Hyvät tuotantotavat
GUR	General User Requirements Yleiset käyttäjävaatimukset
HEPA	High Efficiency Particulate Air filter Korkean erotusasteen hiukkasilmansuodatin
HSE	Health, Safety, Environment Terveys, turvallisuus, ympäristö
IQ	Installation Qualification Asennuskvalifiointi
MAL	Material Airlock Materiaalisulku

OPV	On-going Process Verification Prosessin jatkuva seuranta
OQ	Operational Qualification Toimintakvalifointi
PAL	Personal Airlock Henkilösulku
PPQ	Process Performance Qualification Prosessin suorituskyvyn kvalifointi
PUR	Process User Requirements Prosessin käyttäjävaatimukset
PQ	Performance Qualification Suorituskyvyn kvalifointi
RABS	Restricted Access Barrier Systems Suljettu järjestelmä
RPN	Risk Prioritization Number Riskin priorisointinumero
ULPA	Ultra-low particulate air Erittäin alhainen hiukkasilma (suodatin)
URS	User Requirements Specification Käyttäjävaatimukset
WHO	World Health Organization Maailman terveysjärjestö
Komissiointi	Käyttöönotto vaihe, jossa varmistetaan järjestelmän oikeanlainen asennus ja toiminta.

1 Johdanto

Tämä opinnäytetyö on tehty Bayer Oy:n validointiosastolle. Opinnäytetyössä esitetään kahden virallisen dokumentin päivitys lääkeyhtiössä. Opinnäytetyön tarkoituksena on esittää käyttäjävaatimusten ja GMP-riskiarvion tarkoitus sekä perusteet niiden sisällölle.

Opinnäytetyössä käsitellään Bayer Oy:n käyttäjävaatimuksia sen puhdastiloille ja luokitelluille alueille, käyttäjävaatimuksista muodostettavaa GMP-riskiarviota, puhdastilojen viranomaisvaatimuksia ja puhdastilojen kvalifioinnin vaiheita.

Käyttäjävaatimuksia ja GMP-riskiarviota käytetään pääsääntöisesti Bayer Oy:n olemassa olevien luokiteltujen tilojen ja puhdastilojen muutostöiden kvalifointiin. Käyttäjävaatimuksilla ja GMP-riskiarviolla luodaan pohja luokiteltujen tilojen ja puhdastilojen tarvittaville kvalifointitoimenpiteille. Kyseisten dokumenttien olemassa olo nopeuttaa ja yhtenäistää Bayer Oy:n osastojen muutostöiden kvalifointia ja siten edistää tilojen käyttöönottoa muutostöiden jälkeen. Käyttäjävaatimukset ja GMP-riskiarvio päivitettiin, jotta voitiin vastata muuttuneisiin viranomaisvaatimuksiin ja ohjeistuksiin.

Opinnäytetyö vaati perehtymistä ajantasaisiin viranomaisvaatimuksiin ja Bayer Oy:n sisäisiin ohjeisiin. Opinnäytetyö antaa laajan kuvauksen puhdastilan vaatimuksista, kvalifioinnin vaiheista ja toiminnallisuuden testaamisesta.

2 Validointi lääketeollisuudessa

Validoinnin tarkoituksena on dokumentoidusti vahvistaa prosessin toimivuus ja sille määritetyt ominaisuudet. Lisäksi sen tarkoituksena on toimia osana laadunhallintajärjestelmää. Lääkevalmistajan on määriteltävä prosessikohtaisesti validoinnin ja kvalifioinnin osa-alueet, jotka osoittavat prosessin kriittisten ominaisuuksien toiminnan toteutuneeksi. Validoinnilla pyritään takaamaan potilasturvallisuutta lääkealalla. Hyvät tuotantotavat, (Good Manufacturing Practice, GMP) liite 15 (Annex 15), ohjaavat validoinnin toimintaa.

Validointia suoritetaan koko prosessin elinkaaren ajan: Käyttöönnotossa, muutoksissa ja käytöstäpoistossa. Lisäksi kriittisiä järjestelmiä seurataan määräaikaistarkastuksilla. Validoinnin aikana testataan ja dokumentoidaan kyseessä olevan prosessin tarvittavat ominaisuudet ottaen huomioon sen käyttötarkoituksen ja monimutkaisuuden. Kaikki validointitoimenpiteet perustuvat ajantasaiseen riskiarvioon ja sen päivittämisen tarve täytyy arvioida esimerkiksi muutosten yhteydessä. (EU GMP Annex 15 2015, 2; WHO Annex 2. 2011, 91–92; Bayer Oy 2022a, 4.)

Prosessivalidointi jaetaan kolmeen vaiheeseen. Ensimmäiseen vaiheeseen sisältyy prosessin suunnittelu ja kehitys, joissa on tarkoitus suunnitella sekä vakaa että laadukas prosessi. Prosessi voi tässä tapauksessa tarkoittaa tuotetta, järjestelmää tai valmistusmenetelmää. Toinen prosessivalidoinnin vaihe voidaan jakaa kahteen osa-alueeseen. Sen ensimmäisessä osassa suoritetaan teknisen järjestelmän kvalifointi. Teknisiä järjestelmiä ovat esimerkiksi tilat, laitteet ja hyödykkeet. Toisessa osassa suoritetaan prosessin suorituskyvyn kvalifointi (Process Performance Qualification, PPQ). Ennen PPQ-vaiheen aloittamista täytyy tarvittavien teknisten järjestelmien, tietojärjestelmien ja analyysimenetelmien olla kvalifioitussa tilassa. Prosessin suorituskyvyn kvalifioinnissa mitataan järjestelmien ja menetelmien toimivuutta prosessin ollessa normaalissa toiminnassa. Kolmannessa vaiheessa on prosessin jatkuva verifointi (On-going Process Verification, OPV), jolla

ylläpidetään validointistatusta koko järjestelmän elinkaaren ajan. Siihen sisältyy trendiseuranta, vuosiarviot, poikkeamaraporttien arviointi ja muutoshallinnan alaiset toimet. Lisäksi validointistatusta ylläpidetään uudelleenvalidoinnilla tai määräaikaistarkastuksella. Uudelleenvalidoinnilla voidaan myös palauttaa validoitavan kohteen validointistatus. (Bayer Oy 2022a, 6-7.)

2.1 Käyttäjävaatimukset

Käyttäjävaatimuksilla tarkoitetaan spesifikaatiota teknisen järjestelmän halutuista ominaisuuksista päämääränä osoittaa kyseinen kohde soveltuvaksi suunniteltuun käyttötarkoitukseensa. Käyttäjävaatimukset ovat käyttäjäorganisaation, esimerkiksi tuotanto-osaston, luoma dokumentti, jolla määritetään halutut ominaisuudet järjestelmälle. Käyttäjävaatimuksilla luodaan pohja teknisen järjestelmän kvalifioinnin suorittamiselle. Käyttäjävaatimuksia luodessa täytyy aina arvioida kyseisen vaatimuskohdan testattavuus, jonka tärkeys korostuu kvalifioinnin edetessä. Käyttäjävaatimuksia luodessa onkin tärkeää muotoilla vaatimus mahdollisimman selkeästi ja yksiselitteisesti.

Käyttäjävaatimukset ovat pohja kvalifioinnille, GMP-riskiarviolle ja kyseessä olevan teknisen järjestelmän suunnittelulle, ja ne kiinnittyvät kvalifioitavan kohteen koko elinkaareen. Käyttäjävaatimukset luodaan uuden järjestelmän hankintavaiheessa määrittelemään järjestelmän toimittajalle vaatimukset, joiden tulee toteutua kyseisessä järjestelmässä. (EU GMP Annex 15 2015, 4; Bayer Oy 2023a, 19–22.)

Käyttäjävaatimukset voidaan erotella prosessin käyttäjävaatimukseen ja yleisiin käyttäjävaatimukseen. Pääsääntöisesti prosessin käyttäjävaatimukset ovat kvalifioinnin alaisia sekä GMP-kriittisiä. Yleiset käyttäjävaatimukset sisältävät tuotannon kannattavuuteen, turvallisuuteen sekä toimittajan ja asiakkaan väliseen sopimukseen liittyviä vaatimuksia. Lisäksi ne sisältävät ei-GMP-kriittisiä järjestelmävaatimuksia, jotka eivät ole pääsääntöisesti kvalifioinnin alaisina. Jokainen käyttäjävaatimuskohta määritellään omaan luokitukseensa kriittisyyteensä mukaan. Luokituksessa käytettäviä määreitä ovat GMP (Good

Manufacturing Practice), GEP (Good Engineering Practice), HSE (Health, Safety, Environment), Desired item tai For information only. (Bayer Oy 2023a, 19–22.)

Taulukko 1. Prosessin käyttäjävaatimukset vs. Yleiset käyttäjävaatimukset (Bayer Oy 2023a, 20).

Prosessin käyttäjävaatimukset (GMP-kriittiset)	Yleiset käyttäjävaatimukset (ei-GMP-kriittiset)
Kriittiset prosessiparametrit, joita järjestelmän on noudatettava.	Tuotannolliset vaatimukset, esimerkiksi läpimenoaika.
Tuotteen kriittiset laatuattribuutit tai -parametrit, jotka järjestelmän täytyy saavuttaa ja ylläpitää.	Käyttäjäturvallisuutta koskevat vaatimukset.
Prosessiin ja tuotteeseen liittyvät viranomaisvaatimukset, jotka voivat käsittää esimerkiksi tuotteen rekisteröinnin ja myyntiluvan.	Ympäristön turvallisuuteen liittyvät vaatimukset, esimerkiksi energiatehokkuus.
Standardeista, käsikirjoista ja ohjeistuksista johdetut vaatimukset.	Käyttäjän kokemukset tietystä merkistä tai mallista. Voidaan suosia tietyn merkkisiä järjestelmiä niiden käyttäjäkokemusten ja varaosien saatavuuden perusteella.

Käyttäjävaatimusten toteutuminen osoitetaan testaamalla. Käyttäjävaatimuksia voidaan muuttaa hankintavaiheen aikana, jos sille nähdään tarvetta. Niiden muuttamisella voi olla vaikutusta siitä muodostettavaan GMP-riskiarvioon ja sitä kautta kvalifioinnin testauskohtiin ja -menetelmiin. Kriittiset järjestelmäominaisuudet voivat päivittyä hankintaprosessin edetessä, mutta prosessin käyttäjävaatimukset muuttuvat ainoastaan, jos projektin kohde muuttuu. Toimittajan kanssa kommunikoidaan kvalifioinnin vaiheista, ennen

jäljitettävyyssmatriisin muodostamista. Käyttäjävaatimuksien toteutumista seurataan GMP-riskiarvion jäljitettävyyssmatriisissa. (Bayer Oy 2023a, 19–22.)

2.2 GMP-riskiarvio

GMP-riskiarviolla tarkoitetaan dokumenttia, jossa arvioidaan kvalifioitavan kohteen ei-toivottuja virhetilanteita ja määritellään mitigointitoimenpiteet tunnistetuille riskeille. Riskien mitigoinnilla tarkoitetaan toimenpiteitä riskien pienentämiseksi tai poistamiseksi. GMP-riskiarviota käytetään uusien järjestelmien hankintaprosessissa sekä olemassa olevien järjestelmien muutostöissä. GMP-riskiarviolla pyritään tunnistamaan järjestelmäominaisuuksia, joiden toiminnalla on vaikutusta prosessiin, dokumentaation, tuotteen laatuun tai muihin kriittisiin laatuparametreihin. Tällä tavalla vältetään järjestelmästä johtuvien virhetilanteiden negatiiviset seuraukset ja varmistetaan potilasturvallisuutta.

GMP-riskiarvio laaditaan käyttäjävaatimusten pohjalta ottaen huomioon jokainen GMP-kriittinen käyttäjävaatimuskohta. GMP-riskiarviolla luodaan pohja kvalifioitavan kohteen vaadittavien ominaisuuksien testikohdille. GMP-riskiarviossa ohjataan, missä kvalifiointivaiheessa kyseinen ominaisuus testataan ja mitä testaukseen pitää sisältyä. GMP-riskiarvion laadinnassa on mukana useita asiantuntijoita, jotta pystytään luomaan mahdollisimman tarkat ja yksiselitteiset riskiarviot testattaville ominaisuuksille. (Bayer Oy 2023a, 24–26.)

Riskien arvioinnissa käytetään FMEA-taulukkoa (Failure modes and effects analysis, FMEA). Teknisten järjestelmien GMP-riskiarviossa riskikohdat pisteytetään 1–3 pisteen välillä. Riskiarviotaulukossa käydään läpi mahdollisen virhetilanteen vaikutuksen vakavuus (severity), todennäköisyys (probability) ja havaittavuus (detectability). (Bayer Oy 2023b, 4.) Taulukoissa 2–4 käydään tarkemmin läpi FMEA-taulukon riskinarviointikaavan pisteytykset ja niiden merkitykset.

Taulukko 2. Vikatapahtumien vakavuuden luokittelu (severity, S) (Bayer Oy 2023b, 4).

Pistemäärä	Luokittelu	Luokitteluun perustuva kuvaus
1	Pieni	Vaikutus tuotteen laatuun olematon tai pieni. Ei vaikutusta laatuparametreihin. Vaikutusalueeseen ei liity valituksia. Tuote täyttää silti spesifikaatiot.
2	Kohtalainen	Vaikutus tuotteen laatuparametreihin. Ei vaikuta kriittisiin laatuparametreihin. Aiheuttaa uudelleen prosessoinnin tarpeen.
3	Suuri	Vaikutus kriittisiin laatuparametreihin tai tärkeään ominaisuuteen. Mahdollinen vaikutus potilasturvallisuuteen. Tuotantoa ei voi jatkaa ennen kuin vikatapahtuma on selvitetty.

Taulukko 3. Vikatapahtumien todennäköisyyksien luokittelu (probability, P) (Bayer Oy 2023b, 4).

Pistemäärä	Luokittelu	Luokitteluun perustuva kuvaus
1	Epätodennäköinen	Harvoin tapahtuva tai ei ole tapahtunut ennen. Vikatapahtumien taajuus promillien luokkaa.
2	Todennäköinen	Voi tapahtua toisinaan. Vikatapahtumien taajuus prosenttien luokkaa.
3	Suuri todennäköisyys	Tapahtuu toistuvasti tai tapahtuman todennäköisyydestä ei ole varmuutta. Vikatapahtumien taajuus on yli viisi prosenttia.

Taulukko 4. Vikatapahtumien havaittavuuden luokittelu (detectability, D) (Bayer Oy 2023b, 4).

Pistemäärä	Luokittelu	Luokitteluun perustuva kuvaus
1	Pieni	Havaitaan erittäin todennäköisesti. Vikatapahtuma on helposti huomattavissa ilman viivettä tai siihen liittyy säännöllinen prosessikontrolli.
2	Kohtalainen	Havaittavuus on kohtalaista. Vikatapahtuma on havaittavissa jatkotyövaiheessa, mutta voi päästä työvaiheesta seuraavaan. Vikaan liittyy säännöllinen prosessikontrolli.
3	Suuri	Havaittavuus on erittäin epävarmaa tai sitä on mahdotonta huomata. Vikatapahtumaan ei liity säännöllisiä tarkastustoimenpiteitä tai vikaa ei huomata niistä huolimatta.

Kriittiset järjestelmäominaisuudet tunnistamalla vähennetään tai poistetaan riskejä. Tarvittaessa riskit mitigoidaan kohdentamalla kvalifiointitestaus kriittisiin järjestelmäominaisuuksiin. Riskin mitigointi voi olla myös organisatorinen toimenpide. Organisatorinen toimenpide tarkoittaa muun muassa ohjeistusta, jonka mukaan toimimalla poistetaan riski tai sen negatiiviset vaikutukset.

Taulukko 5. FMEA-riskiarvio taulukko (Bayer Oy 2023b, 4).

$P \cdot D \backslash S$	1 ($S^2 = 1$)	2 ($S^2 = 4$)	3 ($S^2 = 9$)
3 · 3	Hyväksyttävä (9)	Ei hyväksyttävä (36)	Ei hyväksyttävä (81)
3 · 2 = 2 · 3	Hyväksyttävä (6)	Ei hyväksyttävä (24)	Ei hyväksyttävä (54)
2 · 2	Hyväksyttävä (4)	Ei hyväksyttävä (16)	Ei hyväksyttävä (36)
3 · 1 = 1 · 3	Hyväksyttävä (3)	Ei hyväksyttävä (12)	Ei hyväksyttävä (27)
2 · 1 = 1 · 2	Hyväksyttävä (2)	Hyväksyttävä (8)	Ei hyväksyttävä (18)
1 · 1	Hyväksyttävä (1)	Hyväksyttävä (4)	Hyväksyttävä (9)

Bayer Oy:n käyttämässä riskiarviomatriisissa lasketaan riskit kaavalla $RPN = s^2 \cdot P \cdot D$. Tällä kaavalla korostetaan riskin vakavuutta. Kriittisten järjestelmäominaisuuksien tunnistamisen ja arvioinnin jälkeen määritellään mitigointitoimenpiteet. Tämän jälkeen lasketaan jäännösriski. Sen ollessa hyväksyttävä, eli RPN tulokseksi saadaan ≤ 9 , voidaan edetä järjestelmän kvalifointitoimenpiteissä.

3 Puhdastila

Tietyillä teollisuuden aloilla voidaan hyödyntää puhdastiloja tuotannon laadun varmistamiseksi. Puhdastiloissa suoritetaan valvontaa hiukkaskontaminaatiolle. Hiukkaskontaminaation valvonnalla tarkoitetaan tilan hiukkasmäärien säännöllistä seurantaä määritetyillä testimenetelmillä. Ilman hiukkaskontaminaatiota voidaan vähentää ilmanvaihdolla, rakennesuunnittelulla ja henkilöiden suojaamisella. Tuotteita ja prosesseja suojellaan hiukkaskontaminaatiolta teollisuuden aloilla, kuten avaruusteknologia, mikroelektroniikka, lääketeollisuus, lääkinnälliset laitteet, terveydenhuolto ja elintarvikkeet. Puhdastilojen luokittelun määrittely perustuu tilojen hiukkaspitoisuuden enimmäismäärään. (SFS-EN ISO 14644-1 2015, 5–7.)

3.1 Puhdastilan määritelmä

Puhdastilassa valvotaan hiukkaskontaminaatiota ilmasta ja tarvittaessa pinnoilta. Lisäksi puhdastilassa voidaan valvoa mikrobiologista kasvua sekä ilmasta että pinnoilta. Suunnittelu ja rakentaminen on toteutettu siten, että hiukkasten pääsy tilaan on mahdollisimman tehokkaasti estetty. Hiukkasten kerääntymistä ja säilymistä tilassa valvotaan vallitsevan puhdastilaluokan mukaan. Tilojen puhdistettavuus on varmistettava. Puhdistus on suoritettava säännöllisesti, dokumentoidusti ja ohjeiden mukaisesti. Puhdastiloissa voidaan myös valvoa tarvittaessa lämpötilaa, kosteutta, painetta, tärinää ja sähköstaattisuutta. (SFS-EN ISO 14644-1 2015, 5–7.)

Puhdastiloille on määritetty kolme olotilaa:

- Rakennusvalmis (as built), jossa puhdastila on valmis ja hyödykkeet on kytketty. Ilmanvaihto on toiminnassa, mutta tila on tyhjä.
- Lepotila (at rest), jossa puhdastila on valmis ja tilassa on kaikki prosessiin tarvittavat laitteet ja kalusteet asennettuna, mutta tilassa ei ole henkilöstöä.

- Toiminnassa (in operation), jossa puhdastila toimii määritetyllä tavalla. Laitteet ovat toiminnassa, ja määritetty henkilöstömäärä on tilassa.

(SFS-EN ISO 14644-1 2015, 9).

EU GMP Annex 1 vaatii määrittämään maksimihenkilömäärän tilassa toiminnan aikana ja suorittamaan vaadittavat testit niiden mukaan.

Puhdastiloille on määritetty myös maakohtaisia viranomaisvaatimuksia. Maakohtaisia viranomaisvaatimuksia tulee noudattaa, jos valmistaa tuotteita puhdastiloissa kyseiseen maahan. Esimerkiksi Kiinalla ja Meksikolla on maakohtaisia viranomaisvaatimuksia liittyen puhdastilatekniikkaan.

3.2 Puhdastilojen luokittelu

Standardi SFS-EN ISO 14644 määrittelee teollisuudelle puhdastilat luokkiin 1–9 sekä määrittää rajat kuudelle eri hiukkaskoolle, kun EU GMP Annex 1 määrittää lääketeollisuudelle puhtausluokat A–D ja rajat kahdelle eri hiukkaskoolle.

Taulukko 6 osoittaa EU GMP:n ja Standardin SFS-EN ISO 14644 puhdastilaluokkien vastaavuudet toisiinsa. Tiettyjen puhdastilaluokkien hiukkasrajat on käyttäjän itse määritettävä esimerkiksi määräaikaisten hiukkasmittausten trendidatasta. Näitä puhdastilaluokkia ovat SFS-EN ISO 14644 määrittämät luokat 4,8 ja 5 sekä EU GMP:n määrittämä puhdastilaluokka D.

Taulukko 6. Puhtausluokkien yhteneväisyydet SFS-EN ISO 14644-1 vs. EU GMP Annex 1 (Bayer Oy 2023c, 25).

Maksimipartikkelit kuutiometriä kohden määritetyissä partikkeliko'issa

luokka	EU GMP Annex 1				luokka	SFS-EN ISO 14644-1	
	at rest		in operation			0,5 µm	5 µm
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm			
A		29		29	4,8	-	20
	3520		3520		5	3520	-
B	3520	29			5	3520	29
			352000	2900	7	352000	2930
C	352000	2900			7	352000	2930
			3520000	29000	8	3520000	29300
D	3520000	29000			8	3520000	29300

EU GMP Annex 1 määrittää myös mikrobiologiselle kontaminaatiolle rajat puhdistilaluokille A–D. Mikrobiologisilla määrityksillä valvotaan mikrobiologista kasvua puhdistilassa. Mikrobiologista kasvua pyritään minimoimaan esimerkiksi tehokkaalla siivouksella, sumutusdesinfioinnilla ja pintojen desinfioinnilla.

Taulukko 7. Mikrobiologisen kasvuston enimmäismäärät puhdistilaluokittain (EU GMP Annex 1 2022, 13).

Luokka	Ilmanäyte <i>CFU / m³</i>	Näytemaljat (halkaisija 90 mm) <i>CFU/4 h</i>	Kontaktinäyte (halkaisija 55 mm) <i>CFU/näyte</i>
A	Ei kasvua		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Pesäkkeiden määrä ilmoitetaan mikrobiologisella termillä CFU (Colony Forming Unit), joka tarkoittaa yhtä havaittavaa pesäkettä. Pesäke on peräisin yhdestä tai useammasta mikro-organismista. Pesäkkeitä muodostavat nestemäiset näytteet ilmaistaan yksikössä CFU/ml . Pesäkkeitä muodostavat ilmanäytteet ilmaistaan yksikössä CFU / m^3 . Passiiviset ilma- ja kontaktinäytteet ilmaistaan CFU per kiinteä alusta, kuten laskeuma- tai kosketuslevy.

3.3 EU GMP:n vaatimukset puhdastilaluokittain

Lääkevalmisteiden tai lääkinnällisten laitteiden valmistus vaatii usein puhdastilan potilasturvallisuuden varmistamiseksi. Vaadittavan puhdastilan luokitukseen vaikuttavat esimerkiksi valmistettavan tuotteen vaikuttava aine ja sen ominaisuudet, avoimen tuotteen prosessivaiheet, tuotteen käyttökohde, steriiliys ja yleiset määräykset. Puhdastilalla lääketeollisuudessa minimoidaan kontaminaatoriski tuotteeseen ja sen vaikuttavaan aineeseen. EU GMP:n määrittelee puhdastilaluokat A–D ja niiden käyttötarkoitukset.

D-puhdastilaluokassa on määritellyt rajat mikrobiologiselle kontaminaatiolle ja hiukkaspitoisuudelle. Hiukkaspitoisuuden rajat on määritetty at rest -tilassa, mutta ohjeistuksessa ei ole määritetty rajoja $\geq 0,5 \mu m$ ja $\geq 5 \mu m$ hiukkasten in operation -rajoille. Hiukkasrajat määritellään riskiarvion perusteella ja määräaikaisten mittausten trendidatasta. Kyseinen puhdastilaluokka sopii tuotteiden valmistukseen, joihin ei kohdistu suoranaista riskiä. (Bayer Oy 2023c, 10–11.)

C-puhdastilaluokassa on määritellyt rajat mikrobiologiselle kontaminaatiolle ja hiukkaspitoisuudelle. Hiukkaspitoisuuden rajat on määritetty at rest- ja in operation -tiloissa. Kyseinen puhdastilaluokka sopii tuotteiden valmistukseen, jotka vaativat tuotantoympäristöltä alhaista kontaminaatiotasoa. (Bayer Oy 2023c, 10–11.)

B-puhdastilaluokassa on määritellyt rajat mikrobiologiselle kontaminaatiolle ja hiukkaspitoisuudelle. Hiukkaspitoisuuden rajat on määritetty at rest- ja in operation -tiloissa poislukien $\geq 5 \mu\text{m}$ hiukkasten at rest -raja, jota ei ole määritetty. Hiukkasrajat määritellään riskiarvion perusteella ja määräaikaisten mittausten trendidatasta. Kyseinen puhdastilaluokka sopii tuotteiden valmistukseen, jotka vaativat aseptisen tuotantoprosessin. B-luokka toimii tässä tapauksessa A-luokan taustatilana, joka mahdollistaa työntekijän suoran osallistumisen tuotantoprosessiin. Tässä tapauksessa ei käytetä isolaattoria. (Bayer Oy 2023c, 10–11.)

A-puhdastilaluokassa on määritellyt rajat mikrobiologiselle kontaminaatiolle ja hiukkaspitoisuudelle. Mikrobiologisissa testeissä ei saa olla havaittavissa yhtään mikrobiologista kasvustoa. Hiukkaspitoisuuden rajat on määritetty at rest- ja in operation -tiloissa $\geq 0,5 \mu\text{m}$ hiukkaskoolle, mutta $\geq 5 \mu\text{m}$ hiukkaskoon raja-arvot perustuvat riskiarvioon ja määräaikaisten hiukkasmittausten trendidataan. A-luokan alueet ovat harvemmin erillisiä tiloja, vaan miehittämättömiä vyöhykkeitä, joilla on yhdensuuntainen/laminaarinen ilmavirtaus suojanaan. A-luokka sopii tuotteiden valmistukseen, jotka vaativat aseptisen valmistusprosessin. RABS-teknologiaa ja isolaattoreita vaaditaan käytettäväksi A-luokan puhdastilana. RABS-teknologia ja isolaattori ovat suljettuja järjestelmiä, jotka suojelevat prosessia sen ympärillä olevilta alueilta. Niitä voidaan myös käyttää henkilöiden suojelemiseksi esimerkiksi prosessin haitallisilta aineilta. Jos prosessi vaatii A-luokan tilan ilman RABS-teknologiaa tai isolaattoria, on se perusteltava. (Bayer Oy 2023c, 10–11.)

3.3.1 Tilarakenteet, materiaalit ja kiinteä kalustus

Puhdastilojen rakenteille ja materiaaleille on useita vaatimuksia puhdastilaluokkien mukaan. Tilarakenteilla ja materiaaleilla varmistetaan puhdastilan vastaavuutta viranomaismääräyksiin. Niillä varmistetaan myös puhdastilan toimivuutta ja prosessiturvallisuutta.

Materiaalien valinta täytyy tehdä suunnitelmallisesti ja dokumentoidusti ottaen huomioon niiden soveltuvuuden kyseiseen käyttötarkoitukseen ja puhdistilaluokitukseen. Materiaalien valinnassa täytyy ottaa huomioon pinnankarheus, korroosionkestävyys, puhdistettavuus sekä reagointi muiden aineiden kanssa, esimerkiksi käytössä oleviin pesu- ja desinfektioaineisiin. Tarkoituksena on pyrkiä välttämään materiaaleja, jotka ovat sähköstaattisia ja helposti pölyä kerääviä ja jotka edistävät mikrobiologista kasvua niiden pinnalla. (Bayer Oy 2023d, 5–6.)

Puhdistilarakenteiden suunnittelussa ja rakentamisessa täytyy minimoida turhat kulmat ja nurkat, jotka keräävät herkästi pölyä ja ovat vaikeasti puhdistettavia. Tällaisia rakenteita ovat esimerkiksi erilaiset pilarit ja syvennykset. Kiinteässä kalustuksessa on huomioitava puhdistettavuus ja vältettävä asentamasta puhdistilaan ylimääräisiä avohyllyjä, kaappeja, laitteita ja listoja. Kiinteä kalustus ei ainoastaan kerää hiukkasia ja partikkeleita, vaan kiinteä kalustus voi lisäksi häiritä puhdistilan ilmavirtausta, jolloin ilmanvaihto ei toimi suunnitellulla tavalla. (Bayer Oy 2023d, 4.) Perusajatuksena puhdistilassa voidaankin pitää sitä, että puhdistilassa on vain tuotantoprosessille tarvittava määrä laitteita, esimerkiksi tuotantolaite, prosessikontrollilaitteet ja dokumentointivälineet.

3.3.2 Sulut ja ovilogiikka

Sulku on umpinainen tila kahden tai useamman alueen välissä. Sulun tarkoituksena on luoda fyysinen erottelu kahden yleensä eri puhtausluokkaa olevan alueen välille minimoiden mikrobiologista ja hiukkaskontaminaatiota näiden tilojen välillä. Kontaminaatiota vähennetään oikeanlaisella ja -suuntaisella ilmavirralla korkeammasta puhtausluokasta matalampaan puhtausluokkaan käyttäen soveltuvia ilmanvaihtokertoimia, paine-eroja ja ovilogiikkaa. (Bayer Oy 2019, 3.)

Suluilla ja ovilogiikalla varmistetaan puhdistilan eheys henkilöiden ja materiaalien siirtyessä puhdistilan ja ympäröivän tilan välillä. Henkilö- ja

materiaalivirtojen suunnittelulla on merkittävä osa puhdastilaosaston toimivuuden varmistamisessa. Henkilö- ja materiaalivirrat täytyy erotella aikataulullisesti tai fyysisesti, jotta henkilöt ja materiaalit eivät ole samaan aikaan sulkutilassa. Ratkaisuna tähän ovat erilliset sulkutilat henkilöille ja materiaaleille tai ohjeistus, jolla varmistetaan henkilöiden ja materiaalien eriaikainen siirtyminen. Sulkutiloissa täytyy olla tehokas ilmanvaihto, jolla pyritään varmistamaan niiden puhtausluokitus. Sulun viimeinen osa täytyy olla at rest -tilassa samaa puhtausluokitusta hiukkasmittauksissa kuin tila in operation -tilassa, johon henkilö- tai materiaalisulku johtaa. (Bayer Oy 2023d, 5–6; EU GMP Annex 1 2022, 7.)

Erilaisia sulkutiloja:

- Kaskadisulkuja (cascade airlock) sovelletaan yleensä puhdastiloihin johtavissa sulkutiloissa. Kaskadisululla tarkoitetaan sulkutilaa, jossa ilmanpaine kasvaa korkeampaan puhtausluokkaan mentäessä. Tällä tavoin varmistetaan, ettei alemman puhtausluokan ilma pääse kulkeutumaan ylempään puhtausluokkaan.
- Allasulkuja (sink airlock) voidaan käyttää tilanteissa, jossa halutaan erotella samaa puhtausluokkaa olevat tilat. Allasulut ovat alipaineisia niitä ympäröiviin tiloihin nähden.
- Kuplasulkuja (bubble airlock) käytetään, jos halutaan suojella viereisiä tiloja, esimerkiksi pölyttäviltä tai kontaminaatiota levittäviltä työvaiheilta. Kuplasulut ovat ylipaineisia niitä ympäröiviin tiloihin nähden.

(Bayer Oy 2022b, 5.)

Henkilösululla (Personal Air Lock, PAL) minimoidaan hiukkasten ja mikrobien kulkeutuminen ihmisten mukana puhdastilaan. Ihminen on pahin kontaminaation lähde puhdastilassa. Henkilösulku täytyy suunnitella kyseiseen käyttötarkoitukseensa sopivaksi, jossa mahdollistetaan käsienpesu ja desinfiointi, vaatetuksen vaihto sekä selkeä kulku viereiseen tilaan. Käsienpesun on tapahduttava sulun ensimmäisessä osassa ja viimeistään ensimmäisen osan toisella vyöhykkeellä. Henkilösulku täytyy mitoittaa sen läpi

kulkevien henkilöiden ja kokonaishenkilömäärän mukaan. (Bayer Oy 2023d, 8–10.)

Materiaalien ja laitteiden siirto puhdastilaan tai -vyöhykkeelle on yksi pahimmista kontaminaation lähteistä. Puhdastilaan tuotavat materiaalit siirretään materiaalisulun (Material Air Lock, MAL) läpi. Materiaalien, jotka menevät materiaalisulun läpi, on oltava hyväksytyjä kyseiseen puhdastilaluokkaan. Materiaalisulun suunnittelussa on otettava huomioon siirrettävien materiaalin enimmäismäärä sekä tilaa niiden puhdistus- ja desinfiointitarpeisiin. Materiaalisulkuja ei saa käyttää varastona, eikä väliaikaisena säilytyspaikkana. Materiaalivirrat puhdastilaan ja puhdastilasta on suunniteltava siten, että niiden kohtaaminen on mahdollisuuksien mukaan estetty. Puhtausluokkiin A ja B siirrettävät materiaalit on steriloitava siirron aikana, esimerkiksi autoklaavissa. Jos tämä ei ole mahdollista, täytyy materiaalit siirtää kaksivyöhykkeisen materiaalisulun läpi ja desinfioida validoidun käytännön mukaan. (Bayer Oy 2023d, 6–8.)

3.3.3 Ilmanvaihto

Puhdastilan ilmanvaihdolla varmistetaan tilojen paine-erot, oikeanlainen ilmavirtaus, puhtaan ilman tuottaminen ja olosuhteiden säätäminen. Ilmanvaihdolla on suuri merkitys puhdastilaluokituksen ylläpidossa, ja sen toiminnan valvonta onkin tärkeä osa puhdastilan eheyden varmistamista.

Ilmavirtauksen tyyppi täytyy valita puhdastilaluokituksen ja siellä tehtävien valmisteiden mukaan. A-luokan puhdastilassa ilmavirtauksen täytyy olla laminaarinen, mutta muissa puhdastilaluokissa ilmavirtaus voi olla ei-yhdensuuntainen, yhdensuuntainen tai näiden kahden ilmavirtaustyyppin yhdistelmä. A-luokassa ilmanvirtauksen nopeus on oltava 0,36–0,54 m/s, ellei CCS:ssä (Contamination Control Strategy) ole todettu toisin. Laminaarinen ilmavirtaus kulkee suoraa, esteetöntä reittiä ja se suunnitellaan tarpeen mukaan vertikaaliseksi tai horisontaaliseksi. Laminaarista ja yhdensuuntaista ilmavirtausta käytetään myös vaarallisten ja haitallisten aineiden käsittelyssä.

Ei-yhdensuuntaista ilmavirtausta käytettäessä on varmistuttava ilman vaihtuvuudesta puhdastilan jokaisessa osassa. (Bayer Oy 2023d, 13,17; EU GMP Annex 1 2022, 8,13.)

Tuloilma virtaa puhdastiloihin niille määriteltyjen suodattimien läpi varmistaen ilman puhtauden puhdastilassa. Asennetuille HEPA-suodattimille (High Efficiency Particulate Air filter) ja ULPA-suodattimille (Ultra-low particulate air) on suoritettava DIN ISO 14644 mukainen vuototesti puhdastilaluokasta riippumatta. Puhdastilan ilmaa kierrätetään, mutta se on määritettävä puhdastilaluokan mukaan. Ilmanvaihtokertoimella tarkoitetaan arvoa, joka kertoo, kuinka monta kertaa ilma vaihtuu tilassa tunnin aikana.

Ilmanvaihtokertoimella varmistetaan riittävä ilmanvaihto puhdastilassa ja minimoidaan hiukkasten leviäminen ilmateitse. (Bayer Oy 2023d, 13–14; EU GMP Annex 1 2022, 8.)

Paine-eroilla varmistetaan oikeansuuntainen ilmavirtaus esimerkiksi korkeammasta puhdastilaluokasta viereiseen matalampaan puhdastilaluokkaan. Puhdastilaluokkien välisten paine-eron ohjearvoksi on annettu 10 Pa, jonka on toteuduttava jatkuvasti viereisten tilojen välillä poislukien oven tai ovien ollessa auki. Paine-eroja täytyy monitoroida jatkuvasti A- ja B-luokassa ja muuten riskiarvioperusteisesti. Paine-eroilla täytyy olla visuaalinen hälytys tai äänihälytys kriittisissä paikoissa sekä ohjeistus paine-erohälytyksen jatkotoimenpiteistä. Määritetyillä hälytys- ja toimenpiderajoilla valvotaan paine-erojen toteutumista viereisten tilojen välillä sekä reagoidaan poikkeamatilanteisiin. (Bayer Oy 2023d, 14–15; EU GMP Annex 1 2022, 8.)

Lämpötilan ja suhteellisen kosteuden monitorointi täytyy arvioida tilan kriittisyyden sekä käyttötarkoituksen perusteella. Jatkuvatoimista olosuhteiden monitorointia voidaan toteuttaa esimerkiksi prosessin laadun varmistamiseksi. Kriittisille olosuhteille täytyy olla määritettynä hälytys- ja toimenpiderajat. Hälytysrajat on asetettu asianmukaisilla viiveillä ilmastoinnin virhetilanteiden varoitusjärjestelmään, jolla pystytään reagoimaan olosuhteiden muutoksiin oikea-aikaisesti. Puhdastilan lämpötila ja suhteellinen kosteus eivät saa

vaikuttaa tuotteen laatuun, eivätkä ne saa olla epäinhimillisen matalia tai korkeita puhdastilassa työskenteleville henkilöille. (Bayer Oy 2023d, 16–17.)

4 Puhdastilan kvalifointi

Puhdastila on tekninen järjestelmä, joka luokitellaan kriittiseksi järjestelmäksi, ja se täytyy kvalifioida ennen käyttöönottoa. Puhdastilan kvalifioinnilla varmistetaan sen toiminnallisuus suunniteltuun tilaluokkaan ja käyttötarkoitukseen.

4.1 Suunnittelutarkastus (DQ, Design Qualification)

Suunnittelutarkastuksessa vahvistetaan GMP-kriittisten vaatimusten toteutuminen jo teknisen järjestelmän suunnitteluvaiheessa. Lisäksi tarkastetaan, että kriittiseksi luokitellut teknisen järjestelmän ominaisuudet ovat tarkastettavissa ja testattavissa seuraavissa kvalifioinnin vaiheissa. Tässä vaiheessa myös todetaan teknisen järjestelmän soveltuvuus suunniteltuun käyttötarkoitukseensa. Suunnittelutarkastuksen aikana viimeistään päivitetään lopullinen versio GMP-riskiarviosta, jossa käydään läpi kaikki kriittiset järjestelmäominaisuudet liittyen rakenteelliseen ja toiminnalliseen suunnitteluun. GMP-riskiarvion päivittämisellä pyritään tunnistamaan potilasturvallisuuteen vaikuttavat ominaisuudet. (Bayer Oy 2023a, 31–32.)

Puhdastilan suunnittelutarkastuksessa käydään läpi (riippuen projektin laajuudesta):

- Standardien, GMP- sekä muiden määräysten ja säädösten noudattaminen
- Dokumentaation taso
- Suunniteltu pohjapiirustus
- Materiaalien ja puhdastilarakenteiden soveltuvuus
- Kontaminaatoriskien minimointi
 - Ilmavirtausten suunnat
 - Paine-erot viereisten tilojen ja puhdastilaluokkien välillä
 - Henkilö- ja materiaalivirrat
 - Puhdistus- ja hygieniamenetelmät

- Olosuhteita monitoroivien antureiden mittatarkkuus, säädettävyyys ja kalibroituavuus
- Henkilöiden koulutustarpeen arviointi

(Bayer Oy 2023a, 31–32.)

4.2 Asennuskvalifointi (IQ, Installation Qualification)

Asennuskvalifointi suoritetaan tekniselle järjestelmälle sen asennuksen aikana ja/tai jälkeen. Asennuskvalifioinnissa todennetaan teknisen järjestelmän oikeanlainen asennus sen ohjausjärjestelmä mukaan lukien. Lisäksi asennuskvalifioinnissa vahvistetaan, että asennus vastaa hyväksytyä suunnittelukokonaisuutta. Asennuskvalifioinnissa tarkastetaan määritellyt GMP-kriittiset vaatimukset tekniselle järjestelmälle. (Bayer Oy 2023a, 34.)

Puhdastilan asennuskvalifointi sisältää:

- Yleinen tarkastus, että puhdastila on rakennettu tai asennettu oikein ja vastaa hyväksytyä suunnitelmaa sekä vaatimuksia
- Dokumentaation tarkastus
 - Piirustukset, sertifikaatit, käyttö- ja huolto-ohjeet, instrumenttista
- Puhdastilan komponenttien ja laitteiden identifioinnin tarkastus:
 - Olosuhteita monitoroivat anturit
 - HEPA- tai ULPA-suodattimet
- Asennusvaatimusten tarkastus
- Hyödykkeiden tarkastus:
 - Asennus
 - Venttiilit
 - Instrumentit
- Mittalaitteiden ja niiden kalibrointien tarkastus
- Alkupuhdistuksen tarkastus

(Bayer Oy 2023a, 34; Bayer Oy 2023e, 7.)

4.3 Toimintakvalifiointi (OQ, Operational Qualification)

Toimintakvalifioinnissa vahvistetaan, että asennettu tai muutoksen alainen tekninen järjestelmä toimii suunnitellulla tavalla. Toimintakvalifioinnissa järjestelmää testataan koko toiminta-alueellaan ja prosessin vaatimalla alueella. Toimintakvalifioinnin aikana todetaan järjestelmän täyttävän kriittiset sille asetetut järjestelmäominaisuudet, joilla on vaikutusta esimerkiksi valmistettavan tuotteen laatuun. (Bayer Oy 2023a, 31–32.)

Toimintakvalifioinnin aloittamisen ehtona on siihen vaikuttavien asennuskvalifiointitestien hyväksyminen. Asennuskvalifiointitestit voidaankin jakaa niiden vaikutusten perusteella kriittisiksi ja ei-kriittisiksi toimintakvalifioinnin kannalta. Asennuskvalifioinnit voidaan jakaa eri testipöytäkirjoihin tämän jaottelun perusteella. Toimintakvalifiointi voidaan aloittaa siihen liittyvien asennuskvalifiointitestien hyväksymisen jälkeen. Esimerkiksi kriittisten mittalaitteiden kalibrointitoimenpiteet ovat toimintakvalifiointiin vaikuttavia asennuskvalifiointitestejä. (Bayer Oy 2023a, 31–32.)

Puhdastilan toimintakvalifiointi sisältää:

- Tilojen käyttö-, huolto- ja siivousohjeiden tarkastus
- Siivouksen tarkastus
- Hälytysten testaus
 - Olosuhteiden valvontajärjestelmä
- Toiminta-alueen ja rajojen testaus
- Toiminnalliset testit
 - Paine-erojen todentaminen
 - HEPA- ja ULPA-suodattimien vuototestit
 - Ilmanvirtauksien suuntien testaaminen
 - Pakollinen A- ja B-luokassa, C- ja D-luokassa riskiarvioperusteisesti
 - Ilmanvirtauksen nopeuden mittaaminen
 - Pakollinen A-luokassa

- B-, C- ja D-luokassa riskiarvio perusteisesti
- Ilmanvaihtokertoimen mittaaminen
 - Poislukien A-luokka, jossa ilmavirtauksen nopeus määrittää ilmanvaihtokertoimen
- Hiukkasmittaus testien suorittaminen tilojen ollessa at rest -olotilassa
- Mikrobiologiset mittaukset tilojen ollessa at rest -olotilassa
- Palautumisaikamittaukset
 - Suoritetaan ainoastaan B-luokan tiloille
- Tilan lämpötilan ja suhteellisen kosteuden monitorointi
 - Suoritetaan tarvittaessa puhdastilaluokasta riippumatta, jos tilan olosuhteet voivat vaikuttaa tuotteen laatuparametreihin
(Bayer Oy 2023a, 36; Bayer Oy 2023e, 8–9.)

4.4 Suorituskyvyn kvalifointi (PQ, Performance Qualification)

Suorituskyvyn kvalifioinnilla vahvistetaan teknisen järjestelmän toiminta sen ollessa yhdistettynä kaikkiin prosessiin kuuluviin laitteisiin ja järjestelmän ollessa normaalissa toiminnassa. Tällä tavalla todetaan järjestelmään tehokas ja toistettava toiminta. Testeissä käytetään oikeaa tuotetta tai vastaavaa tulkkia. (Bayer Oy 2023a, 36.)

Puhdastilan suorituskyvyn kvalifioinnissa testataan puhdastilaa normaalissa toiminnassa. Laitteet ovat toiminnassa ja määritellyt henkilömäärät tilassa. In operation -hiukkasmittaukset ja mikrobiologisista mittauksista aktiivinen ilmanäyte on otettava määritettyjen maksimihenkilömäärien ollessa tilassa.

Puhdastilan suorituskyvyn kvalifointi sisältää:

- Toiminnalliset testit
 - Paine-erojen todentaminen
 - Hiukkasmittaukset testien suorittaminen tilojen ollessa in operation -olotilassa
 - Mikrobiologiset mittaukset tilojen ollessa in operation -olotilassa

- Clean up period -testin suorittaminen
- Tilan lämpötilan ja suhteellisen kosteuden monitorointi
 - Suoritetaan tarvittaessa puhdastilaluokasta riippumatta, jos tilan olosuhteet voivat vaikuttaa tuotteen laatuparametreihin (Bayer Oy 2023e, 8–9.)

4.5 Toiminnalliset testit

4.5.1 Paine-erot

Paine-erot mitataan OQ- ja PQ-vaiheissa. Testeillä varmistetaan paine-erot tilojen välillä ja esimerkiksi sulkutilojen toiminta. Paine-eroja voidaan todentaa esimerkiksi käyttämällä painemittareita (manometrejä). (Bayer Oy 2023e, 10.)

4.5.2 Suodattimien testaus

HEPA- tai ULPA-suodattimien vuototestit suoritetaan IQ- ja OQ-vaiheissa. Asennettaessa HEPA- tai ULPA-suodattimia tarkastetaan niiden eheys ja sertifikaattien vastaavuus. OQ-vaiheessa suoritetaan suodattimille vuototestaus SFS EN ISO 14644-3 mukaisesti, ja Yhdysvaltojen markkinoille myyntiin meneville tuotteille suoritetaan vuototestaus FDA:n ”Guidance for Industry on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing” mukaan. Vuototestaus suoritetaan standardien määrittelemää testiaerosolia ja valonsirottelu -menetelmää käyttävää partikkelilaskuria käyttäen. Vuototestien tulokset arvioidaan standardien mukaan. (Bayer Oy 2023e, 10.)

4.5.3 Ilmavirtaukset

Ilmavirtausten suunnat testataan OQ-vaiheessa. Testaus suoritetaan keinotekoisesti tuotettua savua käyttäen. Testaus on pakollinen suorittaa puhdastilaluokissa A ja B. A-luokassa todetaan ilmavirtauksen testauksella laminaarisen ilmavirtauksen toimivuus koko tilassa. Testauksessa todetaan,

että tilassa olevat laitteet, materiaalit ja tarvittavat henkilöt eivät häiritse laminaarisen ilmavirtauksen kulkua. Alempien puhdastilaluokkien laminaarialueille voidaan suorittaa kyseinen testi tarvittaessa. B-luokassa varmistetaan ilman vaihtuvuus tilan jokaisessa osassa riippumatta ilmanvirtauksen tyypistä. Alemmille puhdastilaluokille testaus voidaan suorittaa, jos se nähdään tarpeelliseksi. Tällainen tilanne voi esimerkiksi olla avonainen prosessilinjan läpivienti. (Bayer Oy 2023e, 10–11.)

4.5.4 Ilmavirtauksen nopeus

Yhdensuuntaisen ilmavirtauksen nopeuden mittaaminen suoritetaan OQ-vaiheessa. Ilmavirtauksen nopeuden mittaaminen on pakollinen A-luokassa ja muissa puhdastilaluokissa riskiarvioperusteisesti. Ohjearvo ilmavirtauksen nopeudelle A-luokassa on 0,36–0,54 m/s. Ilmavirtauksen nopeus mitataan 15–30 cm alapuolelta viimeisestä tuloilman suodattimesta. Kaavalla $N = \sqrt{(10 \cdot A)}$ pystytään laskemaan tarvittavien mittauspisteiden määrä tilassa. Kaavassa N = mittauspisteiden määrä ja A = puhdastilan pinta-ala neliömetreinä. Tilan ilmavirtaus täytyy mitata vähintään neljästä mittauspisteestä sisältäen vähintään yhden mittauspisteen suodatinta kohden. (Bayer Oy 2023e, 11.)

4.5.5 Ilmanvaihtokerroin

Ilmanvaihtokertoimen laskeminen suoritetaan OQ-vaiheen aikana laskemalla tuotetun ilman tilavuus aikaa kohden jaettuna puhdastilan tilavuudella. Ilmanvaihtokerrointa sovelletaan puhdastilaluokissa B, C ja D. A-luokassa ilmanvaihtokerroin määrittyy ilmanvirtausnopeuden perusteella. (Bayer Oy 2023e, 11.)

4.5.6 Hiukkasmittaukset

Hiukkasmittaukset suoritetaan OQ- ja PQ-vaiheessa eli suoritetaan at rest- ja in operation -mittaukset. Hiukkasmittaukset suoritetaan kvalifioidulla ja

kalibroidulla optisella hiukkaslaskurilla. Hiukkaslaskurin mittauspäähän asennettavan letkun pituus saa olla enintään metrin mittainen, jotta se ei vääristä mittaustuloksia. (Bayer Oy 2023e, 12.) Letkua voidaan käyttää tiloissa, joissa on vaikeaa päästä lähelle määritettyä mittauspistettä, esimerkiksi puhdastilaluokiteltu laminaarikaappi.

Taulukko 8. Hiukkasmittausten näytemäärät puhdastilaluokittain (Bayer Oy 2023e, 12).

Puhdastilaluokka	Näytemäärä
A	1000 l
B	28,3 l
C	28,3 l
D	28,3 l

Näytemäärät otetaan määritetyissä näytepisteissä. Näytepisteet tilassa N_L ovat riippuvaisia tilan pinta-alasta. Tila jaetaan samankokoisiin alueisiin, ja niistä valitaan parhaiten huoneen toimintaa edustavat pisteet tuoteriskiperusteisesti. Esimerkiksi läheltä kulkureittejä tai työpistettä. (Bayer Oy 2023e, 12.)

At rest -mittaukset suoritetaan OQ-vaiheen aikana vähintään yhtenä päivänä. In operation -mittaukset suoritetaan PQ-vaiheen aikana vähintään kolmen eri päivän aikana. Ennen mittauksia määritellään tarvittava määrä mittauksia eri näytepisteissä.

Mittaukset ovat hyväksyttävissä rajoissa, jos ne pysyvät taulukossa 6 asetetuissa partikkelien maksimimäärissä tilaluokkaa kohden. PQ-vaiheen mittauksien aikana tilassa täytyy olla sisällä sille määritetty maksimihenkilömäärä todentamaan tilan toimivuutta worst case -tilanteessa.

4.5.7 Mikrobiologiset mittaukset

Mikrobiologiset mittaukset kuuluvat OQ- ja PQ-vaiheiden testisuorituksiin.

Aktiivisten ilmanäytepisteiden määrä lasketaan kaavalla $N = \sqrt{A}$, jossa N = näytepisteiden määrä ja A = tilan pinta-ala. Näytepisteiden valintaan vaikuttavat tuoteriskialueet, työpisteiden sijainnit sekä henkilö- ja materiaalivirrat.

Mikrobiologisiin mittauksiin sisältyvät aktiiviset ilmanäytteet, passiiviset ilmanäytteet ja pintanäytteet. (Bayer Oy 2023e, 13.)

Samoin kuin hiukkasten in operation -mittauksien aikana myös mikrobiologisten mittauksien aktiivisen ilmanäytteen aikana tilassa täytyy olla sisällä sille määritetty maksimihenkilömäärä todentamassa tilan toimivuutta worst case -tilanteessa.

4.5.8 Clean-up Period

Clean-up Period eli palautumisaikamittaus suoritetaan tilalle PQ-vaiheessa todistaen ilmanvaihdon toimivuutta. Palautumisaikamittauksessa testataan tilan hiukkaspitoisuuden palautumista in operation -tilasta at rest -tilaan.

Testi suoritetaan ensin simuloimalla työntekoa, jonka jälkeen poistutaan tilasta ja annetaan tilan palautua at rest -hiukkasrajojen alapuolelle. Ohjearvo palautumisajalle on 15–20 minuuttia (Bayer Oy 2023e, 14). Hiukkaslaskuri mittaa hiukkaspitoisuutta testin ajan.

4.5.9 Palautumistesti

Palautumistesti on ainoastaan B-puhdastilaluokalle suoritettava OQ-vaiheen testi. Palautumistestissä tilan hiukkaspitoisuutta nostetaan keinotekoisesti 1000-kertaiseksi sen hetkiseen tilanteeseen nähden. Tämän jälkeen partikkelilaskuri alkaa mittaamaan enimmillään minuutin pituisilla mittauksilla ja mahdollisimman lyhyillä viiveillä mittauksien välillä. Tällä välin on odotettu tilan palautumista alle

1:100 keinotekoisesti kohotetusta partikkelimäärästä. (SFS EN ISO 14644-3 2015, 27.)

Mittaustuloksia verrataan tilan kokoon, käyttötarkoitukseen ja ilmanvaihtokertoimeen. Testin tuloksilla saadaan tietoa ilmanvaihdon toimivuudesta, kun partikkelimäärä on hetkellisesti kohonnut.

4.5.10 Lämpötila ja suhteellinen kosteus

Lämpötilaa ja suhteellista kosteutta mitataan OQ- ja PQ-vaiheissa. Lämpötilan ja suhteellisen kosteuden mittaaminen vaaditaan, jos tuotteet, raaka-aineet tai prosessi sitä vaativat. Olosuhteille pitää olla asetettuina hälytys- ja toimenpiderajat. (Bayer Oy 2023e, 14.)

Kyseisten olosuhteiden mittaamisen on tapahduttava kalibroiduilla mittalaitteilla, jotka voivat vahvistaa ilmanvaihdon oikeanlaisen toiminnan. Olosuhteita mitataan testien aikana useammasta mittauspisteestä tilan käyttötarkoituksen ja kriittisyyden mukaan. (Bayer Oy 2023e, 14.)

5 Tulokset ja päivitykset

5.1 Taustaa käyttäjävaatimusten ja GMP-riskiarvion päivitystarpeelle

Bayer Oy:n viimeisimmät luokiteltujen tilojen käyttäjävaatimukset on hyväksytty vuonna 2016. Pelkästään aikaväli aiheutti päivitystarpeita kyseiseen dokumenttiin, mutta EU GMP Annex 1 uuden version myötä koettiin dokumentin päivitystarve akuutiksi. EU GMP Annex 1 uusin versio tuli voimaan 22.8.2022. Käyttäjävaatimusten päivityksellä on tärkeä osa Bayer Oy:n puhdastilojen ja luokiteltujen tilojen muutos- ja uudelleenrakennustöissä. Ajantasaisilla käyttäjävaatimuksilla mahdollistetaan tilojen lopputuloksen vastaavan viimeisimpiä vaatimuksia ja ohjeistuksia.

5.1.1 Käyttäjävaatimukset

Vanhat käyttäjävaatimukset sisältävät vaatimuksia puhdastilaluokille A–D ja Bayer Oy:n luokitelluille tiloille E, F1 ja F2/G. Luokiteltua tilaa G ei ole enää Bayer Oy:ssä, vaan kaikki entiset G-luokan alueet ovat nykyään F2-luokiteltuja. Käyttäjävaatimukset sisältävät vaatimuksia tilarakenteille, sulkutiloille, ovilogiikalle ja kiinteistöautomaatiolle. Käyttäjävaatimuskohtia oli yhteensä 66, joista 61 oli luokiteltu prosessin käyttäjävaatimuksiksi (Process User Requirement, PUR) ja viisi yleisiksi käyttäjävaatimuksiksi (General User Requirement, GUR).

5.1.2 GMP-riskiarvio

Tilojen GMP-riskiarvio oli luotu vuonna 2016 käyttäjävaatimusten pohjalta. GMP-riskiarvio oli luotu silloiselle riskiarviotemplaatille. GMP-riskiarviossa ei ollut riskinpriorisointinumeroita laskettuina. GMP-riskiarviossa oli ainoastaan riskit, syyt, seuraukset ja riskien mitigointitoimenpiteet listattuina. Oltiin myös havainnoitu, että riskiarviota on helpompi käyttää erilaisissa kvalifointitoimenpiteissä, kun käyttäjävaatimuskohdat on arvioitu yksi

kerrallaan, eikä yhdistetty useita käyttäjävaatimuskohtia yhdeksi arvioitavaksi riskiksi.

5.2 Työn kuvaus

Työ aloitettiin tarkastelemalla vuonna 2016 hyväksytyjä käyttäjävaatimuksia. Käyttäjävaatimukset käytiin läpi kohta kerrallaan tarkastaen niiden vastaavuus voimassa oleviin ohjeisiin ja vaatimuksiin. Suurin osa vaatimuksista oli edelleen paikkaansapitäviä ja vastasivat nykytilaa. Silti vaatimuksia oli hyvä tarkastella uudestaan niiden selkeyden ja yksiselitteisyyden vuoksi. Päivitetystä käyttäjävaatimusdokumentista jätettiin pois kappale ”Kiinteistöautomaatio”, koska kyseiselle järjestelmälle luotiin omat käyttäjävaatimuksensa Bayer Oy:n erään projektin toimesta. Näin ollen päivitettyt käyttäjävaatimukset keskittyivät tiloihin, rakenteisiin, sulkuihin, ovilogiikkaan, ilmanvaihtoon sekä yleisiin esimerkiksi turvallisuuteen liittyviin vaatimuksiin.

Uudet käyttäjävaatimukset päivitettiin Bayer Oy:n käyttäjävaatimustemplaatile, joka on Bayer Oy:n sisäisen ohjeen FI00539 liitteenä ja dokumentti vietiin sähköiseen dokumentaationhallintajärjestelmään. Kun dokumentti vietiin sähköiseen muotoon, se mahdollistaa dokumentin vaivattoman päivityksen tulevaisuudessa. Käyttäjävaatimusdokumenttia olisi tavoite päivittää esimerkiksi kerran vuodessa tarpeen mukaan.

Käyttäjävaatimusten päivitykseen käytettiin asiantuntijaryhmää, jonka avulla saatiin tarvittavaa tietoa vaatimuksista ja mahdollisista teknisistä ratkaisuista.

Asiantuntijat olivat Bayer Oy:n neljältä eri osastolta:

- Infrastructure & Utilities (Tilarakenteet ja hyödykkeet)
- Manufacturing Systems Technology (Kiinteistöautomaatio ja olosuhdevalvonta)
- Quality Assurance (Laadunvarmistus)
- Validation (Validointi)

Päivitettyihin käyttäjävaatimuksiin muodostui yhteensä 77 kriittistä järjestelmävaatimusta ja seitsemän yleistä käyttäjävaatimusta. Kriittiset järjestelmävaatimukset luokiteltiin niiden GMP-kriittisyyden perusteella GMP- tai GEP-luokituksen alaiseksi. GMP-kriittiset käyttäjävaatimukset ovat kvalifioinnin alaisia vaatimuksia, kun GEP-kriittiset käyttäjävaatimukset ovat komissioinnin alaisia vaatimuksia. Suurin osa kriittisistä järjestelmävaatimuksista ovat GMP-luokiteltuja. Päivitettyjen käyttäjävaatimusten tavoitteena oli lisäksi tehdä selvä jako komissioinnin ja kvalifioinnin alaisista vaatimuksista.

GMP-riskiarvion päivittäminen alkoi käyttäjävaatimusten hyväksymisen jälkeen. GMP-riskiarvio päivitettiin Bayer Oy:n uudelle GMP-riskiarvio templaatile, jossa Word-asiakirjapohjaan täytetään GMP-riskiarviota koskevien järjestelmien tiedot. Itse riskiarvio tehtiin Excel-taulukkoon, jossa listattiin riskit, syyt, seuraukset, riskien mitigointitoimenpiteet ja missä kvalifioinnin vaiheessa kriittiset järjestelmäominaisuudet testataan. Lisäksi riskeille laskettiin riskin priorisointiluku (RPN) ennen ja jälkeen mitigointitoimenpiteiden. GMP-riskiarviotaulukkoa käytetään myös jäljitettävyydsmatriisina kvalifiointitöissä, mutta suoranaisesti sitä ei ole tarvetta käyttää yleisessä, montaa osastoa koskevassa GMP-riskiarviossa. Tilojen GMP-riskiarvio toimii mallina muutoskvalifiointien työkohtaisille GMP-riskiarvioille.

5.3 Uudet ja päivitettyt käyttäjävaatimuskohdat

Uusien vaatimusten liittäminen käyttäjävaatimuksiin oli työn päätavoitteena. Uusia vaatimuksia tuli ohjeistuksista ja viranomaisvaatimuksista, esimerkiksi EU GMP Annex 1:stä. Myös Bayer Oy:n sisäisten ohjeiden päivitykset johtivat uusiin vaatimuskohtiin ja olemassa olevien vaatimuskohtien uudelleen tarkasteluun.

Useampaa vaatimuskohtaa täytyi tarkastella uudestaan ottaen huomioon EU GMP Annex 1 vaatimus maksimihenkilömäärien määrittelystä puhdistilaluokissa A–D. Tämä piti huomioida hiukkasmittauksia, mikrobiologisia määrittelyksiä ja osaston dokumentaatiota koskevissa vaatimuksissa.

Henkilö- ja materiaalisulkuja koskevia vaatimuksia tarkennettiin. Tarkennuksia tuli eri puhtausluokkaa olevien sulun vyöhykkeiden erotteluun selvästi esimerkiksi rajaviivalla tai ylimenopenkillä. Lisäksi henkilösuluissa sijaitsevien lavuaarien sijainti määriteltiin käyttäjävaatimuksiin. Malliesimerkit sulkutilojen pohjapiirustuksista lisättiin selkeyttämään edellämainittuja vaatimuskohtia.

Maakohtaisten viranomaisvaatimusten vaikutuksia selkeytettiin niitä koskevien ohjeiden pohjalta. Maakohtaisia vaatimuksia täytyy noudattaa, jos tiloissa valmistetaan tuotteita kyseiseen maahan. Meksikon maakohtaiset vaatimukset vaikuttivat hiukkasmittauksiin Bayer Oy:n luokitellulla alueella E, ja ilmanvaihtokertoimeen luokitelluilla alueilla E ja F1. Kiinan maakohtaiset vaatimukset vaikuttivat paine-eroihin puhdastilaluokassa D ja luokitellulla alueella E. Lisäksi Kiinan vaatimukset vaikuttivat clean up period -mittauksiin luokitellulla alueella E.

5.4 Päivitetty GMP-riskiarvio

Päivitetyllä GMP-riskiarviolla saavutettiin vaatimusten kriittisyyden parempi erottelu, kun riskit arvioitiin numeraalisti. Lisäksi riskikohtia ei yhdistetty, joten jokainen kriittinen järjestelmäominaisuus arvioitiin itsenäisenä toimintona. Riskien kriittiset järjestelmäominaisuudet ja jäännösriskien mitigointitoimenpiteet ovat nyt selkeämmin listattuina. GMP-riskiarvion avulla pystytään suorittamaan luokiteltuihin tiloihin kohdistuvat kvalifiointityöt tarkemmin, tehokkaammin ja vaatimusten mukaisesti.

Käyttäjävaatimukset ja siihen perustuva GMP-riskiarvio onnistuttiin päivittämään, jotta ne vastaavat tämän hetkisiä vaatimuksia ja ohjeistuksia.

6 Yhteenveto ja pohdinta

Opinnäytetyön tavoitteena oli päivittää Bayer Oy:n luokitelluille tiloille käyttäjävaatimukset ja GMP-riskiarvio. Dokumenttien päivityksen tavoitteena oli vastata päivitettyihin viranomaisvaatimuksiin ja ohjeistuksiin. Dokumentit myös päivitettiin uusiin templaattipohjiin sähköiseen dokumentaationhallintajärjestelmään, jotta niiden päivittäminen ja saatavuus helpottui.

Opinnäytetyössä käsiteltiin puhdastilan vaatimuksia ja siihen liittyvää kvalifointiprosessia. Puhdastilan vaatimuksia avattiin tarkemmin sen tärkeimmiltä osa-alueilta ja käytiin läpi puhdastilan toiminnallisia testejä. Lisäksi tarkasteltiin käyttäjävaatimusten ja GMP-riskiarvion merkityksiä kvalifointiprosessille.

Käyttäjävaatimusten lukumäärä kasvoi, vaikka päivitetystä käyttäjävaatimuksista poistettiin kiinteistöautomaatiota käsittelevä kappale. Tämä johtui uusista vaatimuskohdista sekä olemassa olevien vaatimuskohtien uudelleen tarkastelusta. Monia olemassa olevia vaatimuskohtia selkeytettiin jakamalla ne kahdeksi eri vaatimukseksi.

Jatkossa Bayer Oy:ssä tehtävissä tilakvalifioinneissa, joihin ei liity erillistä investointiprojektia, käytetään hyödyksi nyt päivitettyjä käyttäjävaatimuksia ja GMP-riskiarviota. Opinnäytetyön tavoitteen voidaan katsoa täytyneeksi.

Lähteet

Sisäiset lähteet

Bayer Oy. 2019. Globaali standardi GS HC 133

Bayer Oy. 2022a. Sisäinen toimintaohje FI00373 v.10.0

Bayer Oy. 2022b. Globaali toimintaohje SOP 268 v.8.0

Bayer Oy. 2023a. Sisäinen toimintaohje FI00539 v.12.0

Bayer Oy. 2023b. Templaatti FI06438L1 v.1.0

Bayer Oy. 2023c. Sisäinen toimintaohje FI00538 v.21.0

Bayer Oy. 2023d. Sisäinen toimintaohje FI00637 v.9.0

Bayer Oy. 2023e. Globaali toimintaohje SOP 1447 v.2.0

Ulkoiset lähteet

European Commission, 2022, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Saatavilla:

https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf

European Commission Directorate-General for Health and Food Safety, 2015, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation. Saatavilla: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2015-10_annex15_0.pdf

SFS-EN ISO 14644-1:2015, Puhdastilat ja puhtaat alueet. Osa 1:
Hiukkaspitoisuuden perusteella tehtävä puhtausluokitus.

SFS-EN ISO 14644-1:2015, Puhdastilat ja puhtaat alueet. Osa 3:
Testimenetelmät

World Health Organization Technical Report Series 986, 2014, Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles
Saatavilla: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-andstandards/trs986annex2.pdf?sfvrsn=320c9e62_1&download=true