

samk



Satakunnan ammattikorkeakoulu  
Satakunta University of Applied Sciences

JONI SUOJANEN

# Sähkö- ja automaatiotöiden muutokset GMP-ympäristössä

SÄHKÖ- JA AUTOMAATIOTEKNIikka

2025

## TIIVISTELMÄ

Suojanen, Joni: Sähkö- ja automaatiotöiden muutokset GMP-ympäristössä  
Opinnäytetyö, AMK  
Sähkö- ja automaatiotekniikka  
Toukokuu 2025  
Sivumäärä: 32

Opinnäytetyössä tutkittiin sähkö- ja automaatiojärjestelmien muutostöiden vaatimuksia ja toteutusta lääketeollisuudessa, GMP-ympäristössä. Työn tavoitteena oli selvittää sähkö- ja automaatiojärjestelmien muutostöiden kvalifiointiprosessin vaiheet ja luoda käytännöllinen näkökulma GMP-vaatimusten täyttämiseen.

Teoriaosassa käsiteltiin GMP:n säädöksiä, validointia, kvalifiointitoimenpiteitä ja riskienhallintaa lääketeollisuudessa. Puhdastiloja koskevat vaatimukset niin luokitusten kuin teknisten järjestelmienkin osalta käytiin läpi EU:n GMP-direktiivien mukaisesti.

Työn käytännön osuudessa toteutettiin mikrobiologisen laboratorion ovilogiikkajärjestelmän muutostyö, jossa vanha Omron C200H -logiikka korvattiin uudella Omron NX102 -mallilla. Muutostyössä päivitettiin tulo- ja lähtöyksiköt, jännitteensyöttökortti ja virtalähde sekä poistettiin käytöstä vanha kosketusnäyttö. Järjestelmän toiminnallisuus säilytettiin ennallaan, mutta tietoturva ja huollettavuus paranivat muutostyön myötä.

Muutostyössä sovellettiin GMP-vaatimusten mukaista dokumentointia. Käyttäjävaatimukset määrittivät järjestelmälle asetetut kriteerit, ja GMP-riskiarviointi toteutettiin FMEA-menetelmällä. Arvioinnissa tunnistettiin kolme keskeistä riskiä: sulun ovien virheellinen toiminta, kriittisten komponenttien riittämätön identifiointi ja asennusdokumentaation puutteet. Jokaiselle riskille määritettiin ehkäisevät toimenpiteet.

Avainsanat: lääketeollisuus, GMP, automaatiojärjestelmät, kvalifiointi, puhdastila, validointi

## ABSTRACT

Suojanen, Joni: Modifications to electrical and automation work in GMP environment

Bachelor's thesis

Electrical and Automation Engineering

May 2025

Number of pages: 32

This thesis examined the requirements and implementation of electrical and automation system modifications in GMP environment within the pharmaceutical industry. The aim was to clarify the qualification process stages for electrical and automation system modifications and to create a practical perspective on meeting GMP requirements.

The theoretical section covered GMP regulations, validation, qualification procedures, and risk management in the pharmaceutical industry. Requirements for cleanrooms regarding both classifications and technical systems were reviewed according to EU GMP directives.

In the practical part of the thesis, a modification of a microbiological laboratory door interlock system was implemented, replacing the old Omron C200H logic controller with a new Omron NX102 model. The modification included updating input and output units, voltage supply card, and power supply, as well as removing the old touch screen from use. The system functionality was maintained, while security and maintainability were improved.

The modification applied GMP compliant documentation. User requirements defined the criteria set for the system, and GMP risk assessment was carried out using the FMEA method. Three key risks were identified: incorrect operation of airlock doors, insufficient identification of critical components, and deficiencies in installation documentation. Preventive measures were defined for each risk.

Keywords: pharmaceutical industry, GMP, automation systems, qualification, cleanroom, validation

# SISÄLLYS

1 JOHDANTO .....	6
2 GMP:N SÄÄDÖKSET .....	7
3 VALIDOINTI.....	9
3.1 Käyttäjävaatimukset .....	10
3.2 GMP-riskiarvio .....	10
4 PUHDASTILAN MÄÄRITELMÄ.....	13
4.1 Puhtausluokkien määrittely.....	14
4.2 Puhdastilan tekniset vaatimukset .....	15
4.2.1 Ilmanvaihto .....	15
4.2.2 Lämpötila ja kosteus .....	16
4.2.3 Sulut .....	16
5 KVALIFIOINTITOIMENPITEET.....	17
5.1 Suunnittelutarkastus .....	17
5.2 Asennuskvalifointi.....	17
5.3 Toimintakvalifointi .....	18
5.4 Suorituskyvyn kvalifointi.....	18
6 OPINNÄYTETYÖN KÄYTÄNNÖN OSUUS: OVILOGIIKAN MUUTOSTYÖN TOTEUTUS .....	19
6.1 Käyttäjävaatimukset .....	20
6.2 GMP-riskiarvio .....	21
6.2.1 Riski 1: Sulun ovien toiminta.....	21
6.2.2 Riski 2: Järjestelmän kriittisten komponenttien ja toimilaitteiden riittämätön identifointi .....	22
6.2.3 Riski 3: Asennusdokumentaation sisältö .....	23
6.3 Asennuskvalifioinnin testaus .....	24
6.4 Toimintakvalifioinnin testaus.....	27
6.5 Kvalifointiraportti .....	29
7 YHTEENVETO.....	30
LÄHTEET.....	31

## LYHENNELUETTELO

CPU	Central Processing Unit Keskusyksikkö
DQ	Design Qualification Suunnittelun tarkastus
FMEA	Failure Modes and Effects Analysis Vika- ja vaikutusanalyysi
GDP	Good Distribution Practice Hyvät jakelutavat
GMP	Good Manufacturing Practice Hyvät tuotantotavat
GxP	Good x Practice Kaikki hyvät tuotannolliset tavat, kuten GMP ja GDP
IQ	Installation Qualification Asennuskvalifointi
OQ	Operational Qualification Toimintakvalifointi
PQ	Performance Qualification Suorituskyvyn kvalifointi
RPN	Risk Prioritization Number Riskin priorisointinumero
URS	User Requirements Specification Käyttjävaatimukset

## 1 JOHDANTO

Tämä opinnäytetyö käsittelee sähkö- ja automaatiotöiden muutoksia GMP-ympäristössä, keskittyen mikrobiologisen laboratorion ovilogiikan muutostyön toteuttamiseen lääketeollisuudessa.

Työssä esitellään ensin GMP-säädösten keskeinen sisältö, validoinnin ja kvalifoinnin merkitys sekä puhdastilojen tekniset vaatimukset. Tämän teoreettisen perustan pohjalta kuvataan käytännön esimerkkinä mikrobiologisen laboratorion ovilogiikan uusimisprosessi, joka sisältää käyttäjävaatimusten määrittelyn, riskiarvioinnin sekä kvalifoinnin eri vaiheet. Opinnäytetyön tavoitteena on tarjota selkeä kuvaus ja käytännöllinen näkökulma GMP-vaatimukset täyttävän muutostyön toteuttamisesta, jotta opinnäytetyötä voidaan hyödyntää vastaavissa automaatiojärjestelmien päivityksissä.

## 2 GMP:N SÄÄDÖKSET

Laatujärjestelmän oleellisena osana toimivat hyvät tuotantotavat eli GMP (Good Manufacturing Practice). Tämä järjestelmä asettaa vaatimukset tuotannon laadulle ja valvonnalle varmistaen, että valmistusprosessit tuottavat tuotteita, jotka vastaavat niille asetettuja standardeja. Tuotteiden laadunmukaisuus perustuu myyntilupaan, klinisiin kokeisiin ja tuotekohtaisiin spesifikaatioihin. GMP-ohjeistus ei rajoitu pelkästään tuotantoprosesseihin, vaan se muodostaa yhdessä laatuikäytäntöjen kanssa kokonaisvaltaisen laadunhallintajärjestelmän. Tämä järjestelmällinen lähestymistapa varmistaa tuotteiden tasalaatuisuuden ja turvallisuuden koko valmistusketjun ajan. (EU GMP Chapter 1, 2013, s. 4-5)

Lääkinnällisten tuotteiden valmistuksen laadunvarmistus perustuu kattavaan ja systemaattiseen prosessinhallintaan. Tuotantoprosessit tulee määrittellä tarkasti ja niiden toimivuus varmistaa säännöllisillä katselmoinneilla. Erityisen tärkeää on validoida kaikki tuotannon kriittiset vaiheet sekä merkittävät muutokset prosesseissa. (EU GMP Chapter 1, 2013, s. 4-5)

Laadukas tuotanto edellyttää pätevää ja koulutettua henkilöstöä, tarkoituksenmukaisia tiloja ja laitteistoja sekä asianmukaisia materiaaleja ja pakkausmerkintöjä. Toimintaa ohjaavat selkeät, laatujärjestelmän mukaiset menettelyohjeet. Myös varastointi- ja kuljetusratkaisujen tulee tukea tuotteiden laadun säilymistä. Työohjeet laaditaan yksiselitteisiksi ja helppotajuisiksi, jotta ne palvelevat käyttötarkoitustaan. Henkilöstö koulutetaan noudattamaan ohjeistusta oikein. Tuotannon aikana tehdään järjestelmällistä dokumentointia sekä manuaalisesti että sähköisesti. Näin varmistetaan, että kaikki vaaditut vaiheet on toteutettu ohjeiden mukaisesti ja lopputulos vastaa laatuvaatimuksia niin määrällisesti kuin laadullisestikin. (EU GMP Chapter 1, 2013, s. 5)

Poikkeamien käsittely on olennainen osa laadunhallintaa. Merkittävät poikkeamat dokumentoidaan ja analysoidaan perusteellisesti juurisyiden

selvittämiseksi. Tämän pohjalta määritetään korjaavat ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet. (EU GMP Chapter 1, 2013, s. 3-4)

Tuotantoprosessin dokumentaation tulee mahdollistaa erien täydellinen jäljitettävyys. Toimitusketjussa noudatetaan hyviä jakelutapoja (GDP, Good Distribution Practice) laadun varmistamiseksi. Lisäksi käytössä on oltava toimiva järjestelmä tuote-erien takaisin vetoa varten. (EU GMP Chapter 1, 2013, s. 5)

Laadunvarmistukseen kuuluu myös tehokas reklamaatioiden käsittely. Tuotevalitukset tutkitaan huolellisesti, selvitetään laatuongelmien syyt ja toteutetaan tarvittavat toimenpiteet sekä viallisten tuotteiden käsittelemiseksi että vastaavien ongelmien ehkäisemiseksi jatkossa. (EU GMP Chapter 1, 2013, s. 5)

### 3 VALIDOINTI

Validointi osoittaa, että määritettyjen parametrien sisällä operoitu prosessi, menetelmä tai järjestelmä toimii tehokkaasti ja toistettavasti, ja että tuloksena on ennalta määritettyjen spesifikaatioiden ja kriittisten laatuattribuuttien mukainen tuote tai tulos. (Toimintaohje.FI00373, 2022, s. 4) Validointi muodostaa merkittävän osan lääkealan laadunhallinnasta ja on keskeisessä roolissa potilasturvallisuuden varmistamisessa. Jokaisen lääkevalmistajan vastuulla on määrittellä tarkat validointi- ja kvalifiointikriteerit prosessikohtaisesti. Näiden kriteerien avulla voidaan todentaa, että prosessin kriittiset ominaisuudet toimivat suunnitellulla tavalla. (EU GMP Annex 15, 2015, s. 2, 6)

Prosessin validointi alkaa käyttöönotosta ja jatkuu läpi sen elinkaaren, aina käytöstä poistoon asti. (EU GMP Annex 15, 2015, s. 2, 9) Validoinnissa keskeistä on testata ja dokumentoida prosessin, menetelmän tai järjestelmän olennaiset ominaisuudet sen käyttötarkoituksen mukaisesti. Validointitoimenpiteet määräytyvät ajantasaisen riskiarvion perusteella, jota päivitetään tarpeen mukaan erityisesti muutosten yhteydessä. (EU GMP Annex 15, 2015, s. 2-3)

Prosessivalidointi jakautuu kolmeen vaiheeseen. Ensimmäisessä vaiheessa keskitytään suunnitteluun ja kehitykseen, jossa tavoitteena on luoda sellainen tuote, valmistusprosessi, menetelmä tai järjestelmä, joka tuottaa halutunlaisia tuloksia ja täyttää sille asetetut vaatimukset. Toisessa vaiheessa siirrytään prosessin kvalifointiin. Kvalifointi on dokumentoitu osoitus siitä, että tekninen järjestelmä on asennettu asianmukaisesti, toimii oikein ja soveltuu aiottuun käyttötarkoitukseensa. Prosessin kvalifointi koostuu kahdesta osasta: 1) teknisen järjestelmän kvalifointi (tilat, laitteet ja hyödykkeet) ja 2) prosessin suorituskyvyn kvalifointi. Tähän vaiheeseen voidaan edetä vasta, kun kaikki tarvittavat tekniset järjestelmät, tietojärjestelmät ja analyysimenetelmät ovat kvalifioituja. Kolmannessa vaiheessa on jatkuva verifointi, jolla osoitetaan, että

valmistusprosessi pysyy validissa tilassa koko elinkaarensa ajan. (Food and Drug Administration, 2011, s. 8-14; Toimintaohje.FI00373, 2022, s. 6-7)

### 3.1 Käyttjävaatimukset

Järjestelmäsuunnittelun, riskiarvioinnin ja kvalifioinnin perustana toimivat käyttjävaatimukset (URS, User Requirements Specification). Käyttjävaatimusten keskeinen tehtävä on määrittellä teknisen järjestelmän käyttötarkoitus ja siihen kohdistuvat odotukset. Käyttjävaatimusten sisältö ja laajuus määräytyvät järjestelmän monimutkaisuuden mukaan. Keskeisimmät vaatimukset liittyvät järjestelmän toiminnallisuuteen ja suorituskykyyn sekä prosessin hallintaan. Tämän lisäksi määritellään tuotteisiin ja materiaaleihin kohdistuvat vaatimukset. Lääketeollisuudessa erityistä huomiota kiinnitetään laatuäkökohtiin, kuten GMP-säännösten ja viranomaisvaatimusten noudattamiseen. Mittalaitteiden osalta määritellään tarkkuusvaatimukset sekä kalibrointi- ja säätökäytännöt. Teknisen järjestelmän materiaalien, komponenttien ja ohjelmistojen vaatimukset dokumentoidaan yksityiskohtaisesti. (Toimintaohje.FI00539, 2024 s. 20-21) Kattava dokumentaatio onkin olennainen osa käyttjävaatimusten hallintaa, sillä se mahdollistaa vaatimusten toteutumisen seurannan ja todentamisen koko järjestelmän elinkaaren ajan. (EU GMP Annex 11, 2011, s. 3)

### 3.2 GMP-riskiarvio

Riskiarvioinnilla arvioidaan mitä riskejä on sille, että käyttjävaatimukset eivät täyty ja mitä keinoja on kehitetty riskin kontrolloimiseksi. Tunnistettujen riskien, kriittisten järjestelmäominaisuuksien ja riskiä vähentävien ratkaisujen pohjalta suunnitellaan ja toteutetaan kvalifiointitestit. (Toimintaohje.FI00539, 2024 s. 24-25)

Riskiarvioinnissa täytyy tarkastella useita tekijöitä. Ensiarvoisen tärkeää on tunnistaa mahdolliset kontaminaatoriskit ja arvioida ristikontaminaation mahdollisuudet tuotantoprosessissa. Prosessin toimivuuden kannalta on

välttämätöntä määritellä kriittiset parametrit, hälytysrajat ja prosessikontrollit. Kriittisten mittalaitteiden toiminta ja kalibrointi varmistetaan säännöllisesti. Tietojärjestelmien osalta on kiinnitettävä huomiota prosessidatan asianmukaiseen käsittelyyn ja sen eheyden varmistamiseen. Järjestelmän käyttöoikeuksien hallinta ja eri käyttäjäroolien määrittely ovat osa riskienhallintaa. Nämä toimenpiteet yhdessä varmistavat potilasturvallisuuden ja GMP-vaatimusten toteutumisen. (Toimintaohje.FI00539, 2024 s. 24-25)

Teknisten järjestelmien GMP-riskiarvioinnissa hyödynnetään FMEA-menetelmää eli vika- ja vaikutusanalyysia. Tässä systemaattisessa lähestymistavassa mahdolliset riskit arvioidaan kolmen keskeisen tekijän kautta: virheen vakavuus (severity), sen toteutumisen todennäköisyys (probability) sekä havaittavuus (detectability). (Mollah ym., 2013, s. 25) Tässä opinnäytetyössä kukin riskitekijä pisteytetään asteikolla yhdestä kolmeen. Muuttujien pisteytysperusteet on esitetty yksityiskohtaisesti taulukoissa 1-3.

*Taulukko 1. Vikatapahtumien vakavuuden (S) luokittelu (Templaatti.FI06438L1)*

Pistemäärä	Kuvaus (vakavuus)
1	Pieni <ul style="list-style-type: none"> <li>Vaikutus tuotteen laatuun on pieni, tai ei vaikuta tuotteen ominaisuuksiin eikä kriittisiin laatuattribuuteihin.</li> </ul>
2	Kohtalainen <ul style="list-style-type: none"> <li>Vaikutus ominaisuuksiin tai laatuparametreihin, mutta ei kriittisiin parametreihin.</li> </ul>
3	Suuri <ul style="list-style-type: none"> <li>Vaikutus yhteen tai useampaan kriittiseen laatuattributtiin, mahdollinen vaikutus potilasturvallisuuteen.</li> </ul>

*Taulukko 2. Vikatapahtumien todennäköisyys (P) luokittelu (Templaatti.FI06438L1)*

Pistemäärä	Kuvaus (todennäköisyys)
1	Epätodennäköinen <ul style="list-style-type: none"> <li>Tapahtuu harvoin tai ei tiedetä tapahtuneen. (Suuruusluokka promilleja.)</li> </ul>
2	Kohtalainen <ul style="list-style-type: none"> <li>Tapahtuu toisinaan. (Suuruusluokka prosentteja.)</li> </ul>

3	Todennäköisyys suuri <ul style="list-style-type: none"> <li>Tapahtuu toistuvasti tai todennäköisyyttä ei tiedetä. (Suuruusluokka yli viisi prosenttia.)</li> </ul>
---	--

*Taulukko 3. Vikatapahtumien havaittavuus (D) luokittelu (Templaatti.FI06438L1)*

Pistemäärä	Kuvaus (havaittavuus)
1	Pieni <ul style="list-style-type: none"> <li>Vika on niin helposti havaittava, että se huomataan todennäköisesti heti.</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kohtalainen Vika on havaittavissa jatkotyövaiheissa.</li> </ul>
3	Suuri <ul style="list-style-type: none"> <li>Vikaa ei tarkastustoimenpiteistä huolimatta huomata. Vika on sellainen, että on sitä hyvin vaikea havaita jatkotyövaiheissa.</li> </ul>

Jokaiselle tunnistetulle vikaantumismahdollisuudelle määritetään riskin priorisointinumero kaavalla  $RPN = S^2 \cdot P \cdot D$ . RPN-arvon ollessa  $\leq 9$ , riski on hyväksyttävällä tasolla. Taulukossa 4 on esitetty FMEA-riskiarvion matriisi. Jos RPN-arvo on suurempi kuin yhdeksän, määritellään tarvittavat korjaavat ja ehkäisevät toimenpiteet riskin pienentämiseksi. Kvalifointiprosessissa voidaan edetä vasta, kun toimenpiteiden jälkeinen jäännösriski saavuttaa hyväksyttävän tason ( $RPN \leq 9$ ). (GSOP 1684, 2023 s.10)

*Taulukko 4. FMEA-Riskiarvio matriisi (Templaatti.FI06438L1)*

P · D	S		
	1 (S <sup>2</sup> = 1)	2 (S <sup>2</sup> = 4)	3 (S <sup>2</sup> = 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)

#### 4 PUHDASTILAN MÄÄRITELMÄ

Puhdastila on erityisesti suunniteltu huone, jossa ilman hiukkaspitoisuutta valvotaan ja hallitaan tarkasti. Tilan suunnittelussa, rakentamisessa ja käytössä keskitytään siihen, että hiukkasten pääsy, kerääntyminen ja säilyminen huoneessa on kontrolloitua. Ilman hiukkaspitoisuuden lisäksi voidaan tarkkailla useita muitakin tekijöitä, kuten tilan lämpötilaa, kosteutta, painetta, tärinää sekä sähköstaattisuutta. Puhtauden arvioinnissa huomioidaan niin kemialliset pitoisuudet, elävät organismit kuin nanohiukkasetkin. Myös pintojen puhtautta valvotaan säännöllisesti. Puhdastilat jaotellaan eri luokkiin niiden ilman hiukkaspitoisuuden perusteella. Tilan puhtausluokka määräytyy sen käyttötarkoituksen mukaan, ja olosuhteita seurataan jatkuvasti asetettujen vaatimusten täyttymisen varmistamiseksi. (SFS-EN ISO 14644-1:2015, 2015, s. 5-7)

Puhdastiloja hyödynnetään useilla eri teollisuudenaloilla. Niitä tarvitaan esimerkiksi avaruusteknologian kehityksessä, mikroelektroniikan valmistuksessa ja lääketeollisuudessa. Myös lääkinnällisten laitteiden tuotanto, ja elintarviketeollisuus hyödyntävät puhdastiloja toiminnassaan. (SFS-EN ISO 14644-1:2015, 2015, s. 5-7)

Puhdastiloilla on kolme eri olotilaa:

- Rakennusvalmis (as built) tila, jolloin kaikki tekninen infrastruktuuri on valmiina, ilmanvaihto toimii ja hyödykkeet kytkettyinä, mutta tila on vielä tyhjiään.

- Lepotila (at rest), jossa puhdastila on valmis. Tilaan on sijoitettu kaikki prosessin vaatimat laitteet ja kalusteet, mutta henkilökuntaa ei vielä ole paikalla.
- Toiminnassa (in operation), jossa puhdastila on täydessä käytössä: laitteet ovat käynnissä ja määritelty henkilöstömäärä työskentelee tilassa. (SFS-EN ISO 14644-1:2015, 2015, s. 9)

#### 4.1 Puhtausluokkien määrittely

Lääketeollisuuden puhdastilat luokitellaan EU GMP Annex 1:n mukaisesti neljään eri puhtausluokkaan (A-D). Jokainen luokka on suunniteltu palvelemaan tiettyjä valmistusprosessin vaiheita ja asettaa tarkat vaatimukset tilojen puhtaudelle sekä toiminnalle.

A-luokka edustaa korkeinta puhtaustasoa ja sitä käytetään kaikkein kriittisimmissä työvaiheissa tai tuotteilla, jotka vaativat korkeinta suojaustasoa mikrobiologiselta ja hiukkaskontaminaatiolta. A-luokan tilaa käytetään esimerkiksi aseptisessä valmistuksessa. Nämä toiminnot suoritetaan tyypillisesti laminaarivirtauskaapissa, jossa ilmavirran tulee olla yhdensuuntainen. (EU GMP Annex 1, 2022, s. 6-7)

B-luokan tilat toimivat A-luokan taustatilana aseptisessä valmistuksessa. Näiden tilojen puhtautta valvotaan tarkasti, ja ne muodostavat suojavyöhykkeen kriittisimmille työvaiheille. (EU GMP Annex 1, 2022, s. 6-7)

C- ja D-luokan tilat on tarkoitettu vähemmän kriittisiin valmistusvaiheisiin. D-luokka määrittelee perusvaatimustason steriilituotteiden valmistuksessa, kun taas C-luokka on soveltuva tuotteiden valmistukseen, jotka vaativat alhaisen kontaminaatiotason ympäristöä. (EU GMP Annex 1, 2022, s. 6-7)

Puhtausluokkien ylläpito edellyttää jatkuvaa valvontaa. A-luokassa hiukkaspitoisuuksia seurataan jatkuvasti kriittisten työvaiheiden aikana. B-luokassa suositellaan vastaavaa järjestelmää, mutta näytteenottoitiheyttä

voidaan vähentää. C- ja D-luokkien hiukkaspitoisuuksien seuranta tulee perustua kvalifioinnin aikana ja rutiiniseurannassa kerättyyn dataan. (EU GMP Annex 1, 2022, s. 43-44)

#### 4.2 Puhdastilan tekniset vaatimukset

Puhdastilan rakenteissa ja materiaaleissa korostuu puhdistettavuus ja kestävyys. Pintojen tulee olla sileitä ja helposti puhdistettavia, eikä tiloissa saa olla vaikeasti puhdistettavia koloja tai syvennyksiä. Tämä koskee myös kalusteita ja laitteita, joiden määrä pyritään pitämään minimissään. Katoissa tulee olla tiivis rakenne, joka estää mahdollisen yläpuolisista tiloista tulevan kontaminaation. (EU GMP Annex 1, 2022, s. 7)

##### 4.2.1 Ilmanvaihto

Ilmanvaihtojärjestelmän suunnittelussa keskeistä on hallittu ilman virtaus tilojen välillä. Järjestelmä ylläpitää korkeamman puhtausluokan tiloissa ylipainetta suhteessa ympäröiviin tiloihin. Vierekkäisten puhtausluokkien välinen paine-ero tulee olla vähintään 10 Pascalia, mikä estää kontaminaatioiden kulkeutumisen alemman puhtausluokan tiloista. (EU GMP Annex 1, 2022, s. 8)

Viereisten tilojen paine-erot eivät saa mennä päällekkäin. Viereisinä tiloina pidetään huoneita, joilla on yhteinen seinä ja joiden välillä on kulkuyhteys joko suoraan tai sulun taikka puhtaan käytävän kautta. Nämä tilat voivat kuulua samaan tai eri puhtausluokkaan. Viereisten tilojen välisen seinän tulee olla mahdollisimman tiivis. Paine-eroja seurataan ja dokumentoidaan jatkuvasti tai puhtausluokan edellyttämällä tarkoituksenmukaisella tavalla. Paine-eroille määritetään hälytys- ja toimenpiderajat, joiden ylittyessä reagoidaan välittömästi. Kriittisissä kohteissa voidaan käyttää visuaalisia tai ääni-indikaattoreita paine-erojen seuraamiseksi. (Toimintaohje.FI00538, 2023, s. 13)

#### 4.2.2 Lämpötila ja kosteus

Tilojen lämpötilaa ja kosteutta seurataan ja kontrolloidaan jatkuvasti, mikäli ne vaikuttavat prosessin, tuotteen tai materiaalin laatuun, tehokkuuteen tai stabiilisuuteen. Lämpötilalle ja kosteudelle määritetään hälytys- ja toimenpiderajat.

Puhdastilavaatetuksen luonteen vuoksi lämpötilan ja kosteuden tulee olla sellaisella tasolla, että minimoidaan hikoilun ja ihmisestä irtoavan kontaminaation riski. (Toimintaohje.FI00538, 2023, s. 14)

#### 4.2.3 Sulut

Sulku on suljettu tila, joka sijaitsee kahden tai useamman tilan välissä. Tyypillisesti sulkua käytetään eri puhtausluokkien välillä tai eriytettyjen toimintojen erottelussa saman puhtausluokan sisällä. Esimerkkinä voidaan mainita ylipaineinen puhdaskäytävä, joka erottaa tuotantotilat toisistaan. (Toimintaohje.FI00538, 2023, s. 7)

Sulun tarkoituksena on toimia tilaan siirtymisen eri vaiheiden fysikaalisena erotuksena, jolla minimoidaan mikrobiologista kontaminaatiota ja hiukkaskontaminaatiota tilojen välistä ilmavirtausta kontrolloimalla. Henkilöstölle ja materiaaleille tulee olla erilliset sulut. Mikäli tämä ei ole mahdollista, niin ilmavirtaukset tulee erottaa ajallisesti toisistaan. Sulkutilat ja niiden ilmanvaihtokertoimet, suodattimet ja paine-erot tulee toteuttaa niin, että vältetään puhtaampien tilojen kontaminoituminen ja täytetään puhtausluokille asetetut vaatimukset myös sulkutiloissa. (EU GMP Annex 1, 2022, s. 8; Toimintaohje.FI00538, 2023, s. 16)

Sulkujen sisään- ja ulosmeno-ovia ei saa avata samanaikaisesti. A- ja B-luokan puhdastiloissa tulee olla ovilogiikka ja C- ja D-luokan tiloissa vähintään visuaalinen ja/tai audiaalinen varoitusjärjestelmä, jolla estetään useamman kuin yhden oven samanaikainen avaaminen (EU GMP Annex 1, 2022, s. 8; Toimintaohje.FI00538, 2023, s. 16)

## 5 KVALIFIOINTITOIMENPITEET

### 5.1 Suunnittelutarkastus

Suunnittelutarkastus (DQ, Design Qualification) on dokumentoitu katselmus, jolla vahvistetaan yksityiskohtaisen suunnitteludokumentaation perusteella teknisen järjestelmän soveltuvuus aiottuun käyttötarkoitukseensa. DQ:ssa arvioidaan käyttäjävaatimusten toteutumista järjestelmän suunnittelun yksityiskohdissa. Tarkastuksen suoritus perustuu sekä käyttäjävaatimukseen että riskiarviointiin, jossa on kuvattu käyttäjävaatimuksista johdetut kriittiset järjestelmäominaisuudet ja muut riskienhallintatoimenpiteet. Suunnittelutarkastuksella varmistetaan, että kriittiset järjestelmäominaisuudet on huomioitu ja sisällytetty hyväksyttävään suunnittelukuvaukseen, ja että suunnittelu kokonaisuudessaan vastaa käyttötarkoitusta. (Bennett & Cole, 2003, s. 53; Toimintaohje.FI00539, 2024 s. 31)

### 5.2 Asennuskvalifointi

Asennuskvalifioinnilla (IQ, Installation Qualification) varmistetaan, että tekninen järjestelmä ohjausjärjestelmineen on asennettu asianmukaisesti ja suunnitelmien mukaisesti. Tarkastuksissa vertaillaan toteutunutta asennusta hyväksytyihin suunnitelmiin ja arvioidaan, täytyvätkö toimittajan määrittelemät asennusvaatimukset. (Bennett & Cole, 2003, s. 53)

Eryistä huomiota kiinnitetään kriittisiin järjestelmäominaisuuksiin ja GMP-näkökohtiin. IQ-suunnitelman laatimiseen tarvitaan teknisen järjestelmän kokoonpanosta ja GMP-riskiarviossa määritetystä laajuudesta riippuen tapauskohtaisesti seuraavaa dokumentaatiota: käyttäjävaatimukset, kvalifointisuunnitelma, järjestelmän luokittelu, GMP-riskiarvio sekä toimittajan dokumentaatio. Toimittajan dokumentaatioon sisältyvät järjestelmän toimintakuvaus, asennusvaatimukset, tekniset dokumentit kuten layout-, rakenne- ja sähkökuvat sekä laite- ja varaosaluettelot. (Toimintaohje.FI00539, 2024 s. 35)

### 5.3 Toimintakvalifiointi

Toiminnallisessa kvalifioinnissa (OQ, Operational Qualification) dokumentoidaan järjestelmän toimivuus kaikissa suunnitelluissa käyttöolosuhteissa. Testauksen tavoitteena on osoittaa, että laitteisto toimii suunnitellulla tavalla ja täyttää sille asetetut vaatimukset koko toiminta-alueellaan. OQ-vaiheessa suoritetaan tyypillisesti erilaisia toiminnallisuustestejä, joilla varmistetaan järjestelmän oikea toiminta esimerkiksi raja-arvoilla ja normaaliolosuhteissa. Testeillä tutkitaan, vastaako järjestelmän suorituskyky toiminnallisia spesifikaatioita ja käyttäjävaatimuksia. (Bennett & Cole, 2003, s. 56-57)

Toimintakvalifiointiin kuuluvat tyypillisesti seuraavat testaukset: teknisen järjestelmän käynnistyksen, pysäytyksen ja toimintasekvenssien testaus, käyttöliittymän testaus, Input/Output -testaus, hälytysten testaus, hyödykekatkotestit ja mahdollisesti muiden normaalista poikkeavien tapahtumien testaus, suorituskyvyn testaus, toiminta-alueen ja rajojen testaus, tiedon eheyden, keräämisen ja tallennuksen testaus sekä elektronisten allekirjoitusten toimivuuden testaus. Lisäksi toimintakvalifiointiin sisältyy käyttö-, puhdistus- ja huolto-ohjeiden, ennakkohuolto-ohjelmien sekä koulutuksen tarkastus. (Toimintaohje.FI00539, 2024 s. 37)

### 5.4 Suorituskyvyn kvalifiointi

Suorituskyvyn kvalifioinnilla (PQ, Performance Qualification) tarkoitetaan teknisen järjestelmän suorituskykyyn liittyviä toiminnallisia testejä. Suorituskyvyn kvalifioinnilla osoitetaan, että järjestelmä kytkettynä muihin mahdollisiin ympäröiviin järjestelmiin, toimii tehokkaasti ja toistettavasti. Suorituskyvyn kvalifiointi perustuu hyväksytyyn prosessiin, erädokumentaatioon ja tuotespesifikaatioon. Luotettavien tulosten saamiseksi testeissä käytetään joko varsinaista tuotetta tai ominaisuuksiltaan vastaavaa plaseboa. (Toimintaohje.FI00539, 2024 s. 37)

## 6 OPINNÄYTETYÖN KÄYTÄNNÖN OSUUS: OVILOGIIKAN MUUTOSTYÖN TOTEUTUS

Muutoskvalifointi koskee mikrobiologisen laboratorion ovilogiikkaa. Muutoksessa vanha ovilogiikka Omron C200H vaihdetaan uuteen malliin, Omron NX102. Uusia ovia ei lisätä eikä viiveaikoihin tai ristilukituksiin tehdä muutoksia. Vanha logiikkaohjelma käännetään uuteen ohjelmointiympäristöön, mutta siihen ei tule uusia toiminnallisuuksia. Tiloihin tai niiden olosuhteisiin ei tule muutoksia.

Ovilogiikkakeskus uusitaan, koska nykyisen ovilogiikan komponentteja ei enää valmisteta ja tästä johtuen varaosien saaminen on vaikeutunut. Uusi logiikka kytketään GxP-verkkoon, joka mahdollistaa etäyhteyden järjestelmään. Vanha logiikkaohjelma käännetään uuteen ohjelmointiympäristöön Omronin CX-Programmerista Sysmac Studioon.

Muutoksen yhteydessä poistetaan käytöstä sähkökeskuksen ovesa oleva kosketusnäyttö, josta on voitu säätää ovien avautumisviiveitä. Viiveitä voidaan jatkossa säätää etäyhteydellä suoraan logiikkaohjelmasta. Tällä muutoksella parannetaan muun muassa järjestelmän tietoturvaa. Ovilogiikan uusiminen parantaa toimintavarmuutta ja helpottaa mahdollisten varaosien hankintaa. Tilat, joita ovilogiikka hallinnoi, säilyttävät puhdastilastatuksensa muutoksen aikana, joten kvalifioinnin at rest mikrobiologisia- tai hiukkasmittauksia ei tarvitse suorittaa. Puhdastilojen ovet teipataan muutoksen ajaksi kiinni, etteivät ne pääse aukeamaan logiikkakeskuksen vaihdon yhteydessä. Tilojen ilmanvaihto toimii normaalisti muutoksen ajan.

Ennen kvalifiointityön aloittamista tulee käyttäjävaatimusten, riskiarvioinnin sekä IQ ja OQ-suunnitelman olla hyväksytyjä.

## 6.1 Käyttjävaatimukset

Ovilogiikalle suoritetaan käyttjävaatimuksien mukainen kvalifointi. Tällä varmennetaan järjestelmän toimintavarmuus. Käyttjävaatimukset ovilogiikalle ovat listattuna alla.

- Ovien aukeamissuunta on korkeampaan paineeseen päin. Ei koske hätäpoistumisteitä.
- Henkilösulut ja materiaalisulut ovat erillään. Jos tämä ei ole mahdollista, pitää henkilöiden ja materiaalien yhtäaikainen siirtyminen estää ohjeistuksella.
- Moniosaisten sulkutilojen puhtausluokka nousee asteittain, yksi luokka kerrallaan, alkaen D-luokasta.
- Moniosaisissa suluissa viimeinen sulun osa on samaa puhtausluokkaa, johon sulku johtaa, ja ensimmäinen sulun osa on samaa puhtausluokkaa, kuin tila, josta sulkuun tullaan.
- Henkilösulun sisällä on selkeästi erotettu eri puhtausluokkaa olevat osat.
- Sulun ovissa täytyy olla ovilogiikka (ääni ja/tai liikennevalot) estämässä ovien avaamista samanaikaisesti.
- Sulun ovissa täytyy olla ovilogiikka ja ristiinlukitus estämässä ovien avaamista samanaikaisesti.
- Sulun ilmanvaihtokertoimen avulla tulee varmistaa, että sulun puhtausluokkaa vastaavat olosuhteet saavutetaan.
- Jännitekatkon yhteydessä sulkujen ovilogiikan toiminnallisuuden tulee säilyä vähintään 20 minuutin ajan.
- Henkilösuluissa tulee olla suunniteltu tila puhdistilavaatteille, varusteille sekä tarvikkeille.
- Osastolle johtavissa sulkujen ovissa tulee olla kulunvalvontajärjestelmä.

(Doc.FID00692, 2023, s. 18-20)

## 6.2 GMP-riskiarvio

Riskiarviossa on huomioitu vain ne URS-vaatimukset joihin muutokset kohdistuvat. Jokaisesta riskistä on laskettu riskiluku RPN, jonka jälkeen riskiä pienentävät toimenpiteet on kirjattu. Tämän opinnäytetyön ovilogiikan muutostyössä kaikki riskit ovat hyväksyttävällä tasolla (RPN-luku on  $\leq 9$ ) ja erillistä jäännösriskin arvioita ei tarvita. Opinnäytetyön riskiarvio on kuvattu kappaleissa 5.2.1–5.2.3.

### 6.2.1 Riski 1: Sulun ovien toiminta

Ensimmäinen tunnistettu riski on sulun ovien toiminta. Sulun ovet eivät saa avautua tai niitä ei saa avata samanaikaisesti.

Mahdollinen vikatapahtuma:

- Sulkujen ovet avautuvat samanaikaisesti.

Mahdollinen syy:

- Ovien väliset lukitukset ja viiveet ovat asetettu virheellisesti ja/tai ne eivät toimi. Ovien aukioloa ei ole indikoitu valoilla ja/tai hälytyksillä.

Mahdolliset vikatapahtuman vaikutukset:

- Tilat saattavat kontaminoitua ja tilaluokkien väliset olosuhteet eivät säily oikeanlaisina.

*Taulukko 5. Lähtötilanteen riskiluku,  $RPN = S^2 \cdot P \cdot D$  (Templaatti.FI06438L1)*

<b>P · D</b>	<b>S</b>
	3 ( $S^2 = 9$ )
1 · 2	Ei hyväksyttävä (18)

Ehkäisevät toimenpiteet:

- Teknisen dokumentaation tarkastaminen
- Logiikkakeskuksen asennuksen tarkastaminen
- Ohjelmaversioiden varmistaminen
- Varmuuskopioiden ottaminen ja tarkastaminen
- Sulkuaikojen ja viiveiden asettaminen

- Ovien välisten ristiinlukitusten tarkastaminen ja testaaminen
- Ääni- ja/tai valohälytysten toiminnan varmistaminen
- Liikennevalojen toiminnan varmistaminen
- Ovien toiminnan testaaminen

*Taulukko 6. Toimenpiteiden jälkeinen riskiluku,  $RPN = S^2 \cdot P \cdot D$   
(Templaatti.FI06438L1)*

<b>P · D</b>	<b>S</b>
	3 ( $S^2 = 9$ )
1 · 1	Hyväksyttävä (9)

#### 6.2.2 Riski 2: Järjestelmän kriittisten komponenttien ja toimilaitteiden riittämätön identifiointi

Toinen tunnistettu riski on järjestelmän kriittisten komponenttien ja toimilaitteiden riittämätön identifiointi.

Mahdollinen vikatapahtuma:

- Asennettu järjestelmä ei vastaa dokumentaatiota.

Mahdollinen syy:

- Järjestelmän kriittisiä komponentteja ei ole identifioitu.

Mahdolliset vikatapahtuman vaikutukset:

- Vaikeus havaita vioittuneita komponentteja, huoltojen viivästyminen tai väärin komponenttien/toimilaitteiden asentaminen.

*Taulukko 7. Lähtötilanteen riskiluku,  $RPN = S^2 \cdot P \cdot D$  (Templaatti.FI06438L1)*

<b>P · D</b>	<b>S</b>
	3 ( $S^2 = 9$ )
2 · 1	Ei hyväksyttävä (18)

Ehkäisevä toimenpide:

- Komponenttien ja asennuksen tarkastus

Taulukko 8. Toimenpiteiden jälkeinen riskiluku  $RPN = S^2 \cdot P \cdot D$   
(Templaatti.FI06438L1)

P · D	S
	3 ( $S^2 = 9$ )
1 · 1	Hyväksyttävä (9)

### 6.2.3 Riski 3: Asennusdokumentaation sisältö

Kolmas tunnistettu riski on asennusdokumentaation sisältö. Tarvittava asennusdokumentaatio tulee olla saatavilla ja sen on vastattava asennettua järjestelmää.

Mahdollinen vikatapahtuma:

- Asennettu järjestelmä ei vastaa dokumentaatiota.

Mahdollinen syy:

- Järjestelmän kriittisiä komponentteja ei ole identifioitu.

Mahdolliset vikatapahtuman vaikutukset:

- Vaikeus havaita vioittuneita komponentteja, huoltojen viivästyminen tai väärin komponenttien/toimilaitteiden asentaminen.

Taulukko 9. Lähtötilanteen riskiluku,  $RPN = S^2 \cdot P \cdot D$  (Templaatti.FI06438L1)

P · D	S
	2 ( $S^2 = 4$ )
2 · 2	Ei hyväksyttävä (16)

Ehkäisevä toimenpide:

- Dokumentaation tarkastus

Taulukko 10. Toimenpiteiden jälkeinen riskiluku  $RPN = S^2 \cdot P \cdot D$   
(Templaatti.FI06438L1)

P · D	S
	2 ( $S^2 = 4$ )
1 · 1	Hyväksyttävä (4)

### 6.3 Asennuskvalifioinnin testaus

Alla olevissa taulukoissa 11–13 on kuvattuna järjestelmän asennuksen tarkastus.

*Taulukko 11. Testitapaus 1: Teknisen dokumentaation tarkastus.*

Testin kuvaus	Hyväksymiskriteerit	Testitulokset
Teknisen dokumentaation tarkastus.	Sisältötarkastettujen dokumenttien tarkastusversiot on liitetty testiin, ja alkuperäisen dokumentaation sijoituspaikka on kirjattu. Kokonaisuudessaan tarkastetut dokumentit on merkitty ”as built” -leimalla.	Muutoksessa päivittyneet dokumentit on tarkastettu ja ”as built” leimattu. Alkuperäisen dokumentaation sijoituspaikka on kirjattu.

Taulukko 12. Testitapaus 2: Asennuksen tarkastus.

Testin kuvaus	Hyväksymiskriteerit	Testitulokset
Asennuksen tarkastus.	<p>Ovilogiikkakeskuksen LK-5 pääkomponentit on merkitty yksilöllisesti ja ne vastaavat järjestelmätoimittajan dokumentaatiota (valmistaja, malli ja pääkomponentit).</p> <p>Tarkastetut pääkomponentit on kirjattu testiin.</p> <p>Logiikkakeskuksen kosketusnäyttö on poistettu käytöstä.</p>	<p>Ovilogiikkakeskuksen LK-5 pääkomponentit on tarkastettu ja asennus vastaa päivitettyä dokumentaatiota.</p> <p>Pääkomponentit on merkitty yksilöllisesti.</p> <p>Päivittyneet dokumentit on tarkastettu kokonaisuudessaan asennusta vasten ja merkitty "as built" -leimalla.</p> <p>Logiikkakeskuksen pääkomponenttien muutokset ovat:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) CPU vaihdettiin uuteen malliin, Omron NX102.</li> <li>2) Asennettiin uudet tulo- ja lähtöyksiköt sekä jännitteen syöttökortti.</li> <li>3) Asennettiin uusi virtalähde.</li> <li>4) Keskuksessa oleva kosketusnäyttö poistettiin käytöstä.</li> </ol>

Taulukko 13. Testitapaus 3: Ohjelmien versiot ja varmuuskopiot

Testin kuvaus	Hyväksymiskriteerit	Testitulokset
Ohjelmien versiot ja varmuuskopiot.	Ovilogiikan LK-5 ohjelmien nimet ja versionumerot on tarkastettu. Kaikista ohjelmista on olemassa varmuuskopiot. Varmuuskopiot on tunnistettavissa laite- ja ohjelmakohtaisesti. Varmuuskopioiden sijoituspaikka on tiedossa.	LK-5 ohjelmaversio ja varmuuskopiointi on tarkastettu.

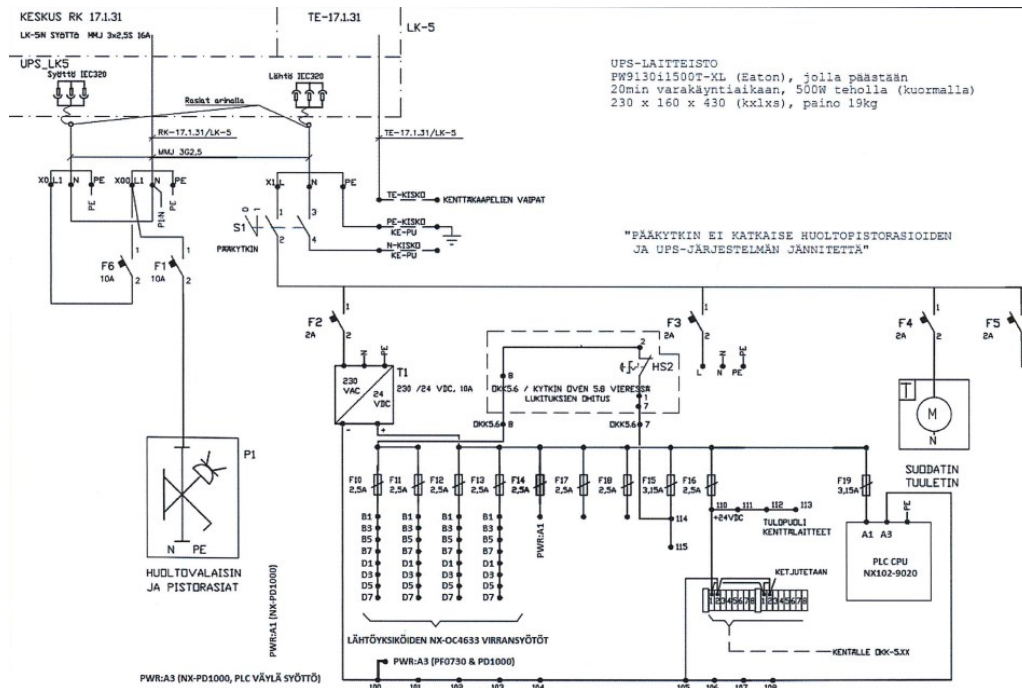
#### 6.4 Toimintakvalifioinnin testaus

Alla olevassa taulukossa 14 on kuvattu ovien toiminnan, liikennevalojen, ristilukituksen sekä viiveaikojen tarkastus.

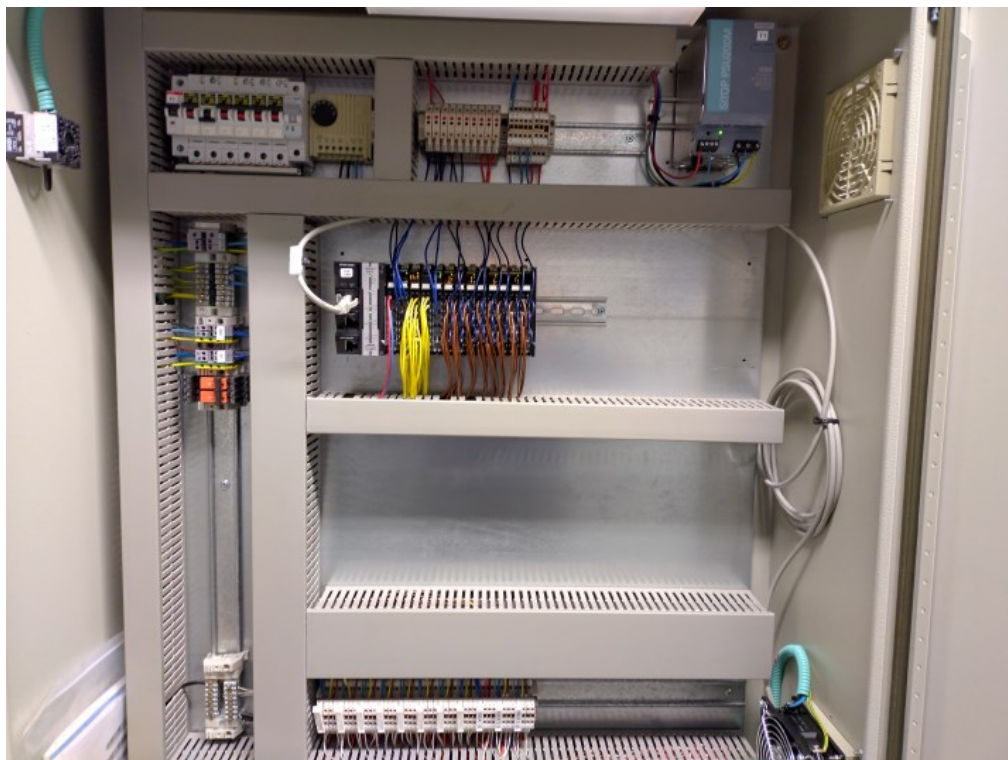
*Taulukko 14. Testitapaus 1: Ovien toiminnan ja viiveaikojen tarkastus.*

Testin kuvaus	Hyväksymiskriteerit	Testitulokset
Ovien toiminnan ja viiveaikojen tarkastus.	Ovilogiikan viiveaikojen toiminta on tarkastettu ja se vastaa annettuja vaatimuksia.	Ovien toiminta on testattu.
Ovien toiminnan, liikennevalojen ja ristilukitusten tarkastus.	Ovilogiikan liikennevalojen ja ristilukitusten toiminta on tarkastettu ja ne vastaavat toimintaselostusta.	Ovien toiminta testattu. Liikennevalot ja ristilukitukset vastaavat toimintaselostusta ja annettuja vaatimuksia.

Kuvissa 1 ja 2 on esitelty logiikkakeskuksen jännitteenjako, sekä logiikkakeskuksen layout.



Kuva 1. Sulkutilaliikenteen ohjauksjärjestelmän jännitteenjako.



Kuva 2. LK-5 layout

## 6.5 Kvalifiointiraportti

Kvalifioinnin tavoitteena oli osoittaa, että mikrobiologisen laboratorion ovilogiikka LK-5 toimii asetettujen käyttäjävaatimusten mukaisesti. Kvalifiointiraportissa todetaan, että kaikki kvalifiointiin liittyvät tehtävät on suoritettu loppuun asti. Kvalifiointiraportin hyväksyntä on edellytyksenä mikrobiologisen laboratorion ovilogiikan ja puhdastilojen käyttöönotolle.

Muutoksessa mikrobiologisen laboratorion ovilogiikka LK-5 vaihdettiin uuteen mallisarjaan, asennettiin uudet tulo- ja lähtöyksiköt sekä jännitteen syöttökortti. Lisäksi muutoksessa asennettiin uusi virtalähde ja poistettiin HMI-paneeli käytöstä. Muutoksella ei ollut vaikutusta tiloihin tai ovilogiikan toimintaan (viiveajat, ristilukitukset ja liikennevalot säilyivät ennallaan). LK-5 hallinnoimat huoneet säilyttivät puhdastilastatuksensa koko muutostyön ajan. Ilmanvaihto toimi normaalisti, ja puhdastilojen ovet olivat teipattuina kiinni ovilogiikan vaihdon ajan. Kvalifiointi kattoi mikrobiologisen laboratorion ovilogiikan LK-5 ja kaikki sen hallinnoimat puhdastilat.

## 7 YHTEENVETO

Tässä opinnäytetyössä toteutettiin ja dokumentoitiin ovilogiikan muutostyö GMP-ympäristössä. Työn tavoitteena oli parantaa järjestelmän tietoturvaa ja huollettavuutta sekä esitellä GMP-vaatimusten mukaiset toimintatavat muutostyön toteuttamisessa. Muutostyön kvalifointisuunnitelmassa määritellyt toimenpiteet ja niiden dokumentointi suoritettiin onnistuneesti loppuun, ja työhön liittyvät dokumentit hyväksyttiin. Muutoksen toteutuksessa ei havaittu poikkeamia, ja ovilogiikan tekninen järjestelmä kvalifioitiin ja vapautettiin tuotantokäyttöön.

## LÄHTEET

### Yrityksen sisäiset lähteet

Globaali toimintaohje SOP 1684 v.4.0

Sisäinen toimintaohje FI00373, 2022, v.11.0

Sisäinen toimintaohje FI00538, 2023, v.21.0

Sisäinen toimintaohje FI00539, 2024, v.13.0

Tilojen käyttäjävaatimukset FID000692, 2023, v.3.0

### Muut lähteet

Bennett, B & Cole G. (2003). Pharmaceutical Production: An Engineering Guide. IChemE

European Commission, 2011, 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 11: Computerised Systems. Saatavilla:

[https://health.ec.europa.eu/document/download/8d305550-dd22-4dad-8463-2ddb4a1345f1\\_en?filename=annex11\\_01-2011\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/8d305550-dd22-4dad-8463-2ddb4a1345f1_en?filename=annex11_01-2011_en.pdf)

European Commission, 2013, 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, Chapter 1 Pharmaceutical Quality System. Saatavilla:

[https://health.ec.europa.eu/document/download/e458c423-f564-4171-b344-030a461c567f\\_en?filename=vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/e458c423-f564-4171-b344-030a461c567f_en?filename=vol4-chap1_2013-01_en.pdf)

European Commission, 2015, 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 15: Qualification and Validation. Saatavilla:

[https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d\\_en?filename=2015-10\\_annex15.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf)

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/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262\\_en?filename=20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf)

Mollah, A.H., Long, M. & Basman, H.S. (2013). Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing. John Wiley & Sons Inc. <https://ebookcentral.proquest.com/>

SFS-EN ISO 14644-1:2015. (2015). Puhdastilat ja puhtaat alueet. Suomen Standardisoimisliitto. <https://online.sfs.fi>

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2011, Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. Saatavilla:

<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>