

Varapesupaikan konseptisuunnittelu lääketuotannossa käytettäville konteille

Konetekniikan tutkinto-ohjelma (DI)/Kone- ja materiaalitekniikan laitos
Diplomityö

Laatija:
Luukas Niittyaro

23.5.2026
Turku

Diplomityö

Koulutusohjelma, oppiaine: Konetekniikan tutkinto-ohjelma (DI), Digitaalinen valmistus

Tekijä(t): Luukas Niittyaro

Otsikko: Varapesupaikan konseptisuunnittelu lääketuotannossa käytettäville konteille

Ohjaaja(t): Jussi Kantola, PhD (IE), DSc, Turun yliopisto ja Ville Mäkelä, MSc, Orion Pharma

Sivumäärä: 97 sivua

Päivämäärä: 23.5.2026

Lääketeollisuudessa jokainen lääkeaineiden kanssa suorassa tuotekontaktissa oleva tuotantolaite tai tuotannon komponentti on puhdistettava tuotteen vaihtuessa toiseen. Tarve puhdistukselle johtuu tarpeesta estää lääkeaineiden sekoittumisen muiden lääkeaineiden tai epäpuhtauksien kanssa, jota kutsutaan ristikontaminaatioksi. Ristikontaminaation seurauksena lääkkeen vaikutukset muuttuvat, joka voi johtaa laatuvirheisiin ja potilasturvallisuuden vaarantamiseen. Ristikontaminaation estämiseksi lääketeollisuudessa toimivan yrityksen on laadittava ja validoitava puhdistusprosessi, joka tuottaa toistuvasti puhtaan lopputuleman.

Diplomityön aiheena on suunnitella konsepti varapesupaikalle, jossa pestään lääketuotannossa käytettyjä 400-, 800- ja 1500-litran ruostumattomia teräskonteja. Konttien lisäksi varapesupaikassa tulee olla optio pestä 50- ja 200-litran ruostumattomia terästynnyreitä. Varapesupaikan tarpeelle on usea syy, kuten nykyisen varapesupaikan toiminnan rajoitteet sekä konttien pesulaitteen luotettavuus ja kasvava käyttöaste. Diplomityön tarkoituksena on suunnitella lääketuotantoon soveltuva varapesupaikka, joka on toimintavalmiudessa, kun konttipesukone joutuu pitkäkestoiseen vikatilaan. Käytön ulkopuolella varapesupaikassa tulisi suorittaa muiden tuotannon komponenttien pesemistä. Varapesupaikan tulisi myös hyödyntää pesuprosessissa mahdollisimman paljon veden leikkausvoimaa pesuaineen korkean kulutuksen sijaan.

Diplomityössä käytetään sekamenetelmätutkimusta, jossa hyödynnetään kvantitatiivisia ja kvalitatiivisia tutkimusmenetelmiä. Tutkimusaineisto saadaan kvantitatiivisena datana pesutestien avulla, joiden pohjalta voidaan määrittää hypoteettiset käyttöparametrit varapesupaikalle. Tulosten avulla on mahdollista oikeuttaa myös konseptin eri komponenttien valitsemista. Kvalitatiivisessa tutkimusvaiheessa määritetään aksiomaattisen suunnittelutaulukon avulla varapesupaikan toiminnalliset vaatimukset sekä laaditaan fyysiset tai loogiset suunnitteluparametrit, jotka toteuttavat jokaisen toiminnallisen vaatimuksen. Pesutestien ja suunnittelutaulukon pohjalta on mahdollista työpajojen, kokouksien ja ammattilaisten kanssa suoritettujen auditointien kautta määrittää varapesupaikan pumpun, putkiston, ilmanvaihtojärjestelmän, pesutilan ja automaation vaatimukset. Näiden pohjalta voidaan luoda konsepti pesulaitteelle.

Diplomityön tutkimustulosten avulla on mahdollista määrittää konsepti toimivalle varapesupaikalle. Varapesupaikasta luodaan PI-kaavio pesutestien ja ammattilaisten kanssa suoritettujen auditointien pohjalta. Täten pesuprosessin toteuttavien komponenttien (pesupallo ja pesusuuttimet) määrä ja tyyppi ovat mahdollista määrittää. Lisäksi määritetään pesutilan rakenteelliset vaatimukset sekä pesuprosessin lämpöhäviöt. Automaatiovaatimukset määritetään jäsentämällä automaatiototeutus URS-vaatimukseksi, joka määrittää varapesupaikan toiminnan, systeemiarkkitehtuurin ja tiedonsiirron. Edeltävien tulosten pohjalta luodaan työpajojen ja ulkoisten toimijoiden kautta varapesupaikalle toimiva konsepti. Konsepti koostuu liikutettavista pesuseinistä, joissa ulkoiseen pesuun tarkoitetut pesusuuttimet ovat kiinni. Tämän lisäksi sisäisen pesu toteutetaan paineilmakäyttöisellä lineaarinosimella, jonka päässä on pesupallo. Pesupallo on täten mahdollista laskea kontin

koon mukaan halutulle korkeudelle pesuprosessin suorittamiseksi. Tutkimuksen tulosten pohjalta voidaan todeta, että varapesupaikka täyttää aksiomaattisen suunnittelutaulukon ja pesutestien pohjalta määritetyt vaatimukset ja muodostaa kokonaisuuden, joka täyttää tutkimuskysymyksessä esitetyt toiminnallisuuden, laadun ja turvallisuuden vaatimukset.

In the pharmaceutical industry every machine or component in direct contact with medicaments needs to be cleaned after every production batch. Need for cleaning stems from the need to prevent medicaments from mixing with other medicaments or impurities, which is called cross-contamination. Due to cross-contamination, the effects of medicaments change which can lead to quality defects and endangerment of patients' safety. To prevent cross-contamination, a corporation specializing in the pharmaceutical industry needs to compose and validate a cleaning process that delivers a clean and reproducible result.

The subject of this master's thesis is to design a concept for a reserve washing place, which cleans 400-, 800- and 1500-litre stainless steel containers used in pharmaceutical manufacturing. In addition to containers, the reserve washing place should have the option to clean 50- and 200-litre stainless steel barrels. There are several needs for a reserve washing place, such as the limitations of an existing reserve washing place and reliability issues in addition to increasing activity rate of an existing container washing machine. The purpose of the master's thesis is to design a reserve washing place for pharmaceutical production that's on standby in case of container washing machine's prolonged breakdown. When not in use, the reserve washing place should be able to support the cleaning process of other components used in production. The reserve washing place should utilize the shear force applied by the water instead of relying on high amounts of detergent.

In this master's thesis a mixed methods research method is used, which utilizes quantitative and qualitative research methods. Research material is obtained via quantitative data through washing tests from which hypothetical parameters can be determined. Additionally, based on these results, the decision to choose different components is justified. In the qualitative research phase, an axiomatic design table is determined which defines the functional requirements of the reserve washing place and the physical or logical design parameters that fulfill the functional requirements. From the basis of the cleaning tests and axiomatic design table, it's possible through workshops, meetings and audits carried out with experts to determine the requirements for pump, piping, air conditioning system, washing room and automation. From this basis, a concept for the washing device is created.

From the research results of this master's thesis, it's possible to determine a concept for a functional reserve washing place. A PI-diagram of the reserve washing place is created based on washing tests and audits conducted with experts. From these results, the number and type of components that carry out the cleaning process (spray ball and spray nozzles) can be determined. Additionally, the structural requirements and heat losses from the washing process are determined. The automation requirements are deduced by compiling the automation requirements into URS which determines the reserve washing place's function, system architecture and data transfer. The previous results serve as a basis in creating a functional concept for the reserve washing place by utilizing workshops and outside experts. The concept consists of portable washing walls, where washing nozzles for outside washing are attached. Additionally, the inner washing is executed with a pressurized air operated linear lifter, which has a spray ball attached to its end part. The spray ball is therefore possible to be lowered to different heights based on the cleaned container's height to complete the washing process. It can be determined from the results of this research that the reserve washing place follows the requirements set by the axiomatic design table and washing tests and forms a design that fulfills the functionality, quality and safety requirements presented in the research question.

Avainsanat: Lääketeollisuus, peseminen, ristikontaminaatio, GMP, EHS, CIP, validointi, varapesupaikka, aksiomaattinen suunnittelu.

Sisällysluettelo

1	Johdanto	12
1.1	Tutkimuksen tausta ja ongelmien tunnistaminen	12
1.2	Tavoite ja tutkimuskysymykset	13
1.3	Tutkimusote	13
1.4	Rakenne	15
1.5	Toimeksiantaja	16
2	Teoria	17
2.1	Laitteiden ja komponenttien peseminen lääketeollisuudessa	17
2.1.1	Peseminen syyt, vaatimukset ja menetelmät	17
2.1.2	GMP-vaatimukset	21
2.1.3	Puhtausvirheiden tunnistaminen, hallinta ja puhdistaminen	24
2.1.4	'Dirty hold time' vaikutukset siivottavuuteen	28
2.2	CIP-peseminen	28
2.2.1	CIP-menetelmän toimintaperiaate ja optimointi	28
2.2.2	CIP-laitteisto	32
2.2.3	Puhdistusaineiden jälleenkäytön vaikutukset ja jäteveden hallinta	35
2.2.4	CIP-tapaustutkimus	37
2.2.5	Ympäristöystävälliset pesuaineet	42
2.3	Ruostumattomat teräskomponentit lääketeollisuudessa	43
2.4	Puhdistusvalidointi lääketeollisuudessa	45
3	Menetelmät	51
4	Varapesupaikan vaatimusten kartoittaminen	53
4.1	Ongelmien kartoittaminen ja asiakasvaatimukset	53
4.2	Aksiomaattinen suunnittelutaulukko	54
4.3	Pesutestit	67
4.3.1	Lähtökohdat	67
4.3.2	Tulokset	69
5	Varapesupaikan konseptin luonti	73
5.1	Pesulan tila (DP3, DP5, DP6)	73
5.1.1	Ovien ratkaisut	73
5.1.2	Tilan pintojen ja viemäröinnin ratkaisu	76

5.1.3	Ilmanvaihtojärjestelmä	77
5.2	Yhdistäminen CIP-järjestelmään (DP2, DP4, DP7, DP8)	78
5.2.1	CIP-järjestelmän komponenttien valitseminen	78
5.2.2	Putkiston ja pumpun mitoitus	81
5.2.3	Automaatiovaatimukset ja kustannusarvio	84
5.2.4	URS	86
5.3	Ulkoisen ja sisäisen pesun toteuttaminen (DP1, DP5)	87
5.3.1	Projektiryhmän konseptisuunnitelma	87
5.3.2	Laitetoimittajan konseptisuunnitelma	93
5.3.3	Suunnittelun kustannukset	95
6	Tulokset	96
6.1	Lopullinen konsepti	96
6.2	Kokonaiskustannukset	99
6.3	Systemiarkkitehtuuri	100
7	Johtopäätökset	102
7.1	Tutkimuksen yhteenveto	102
7.2	Tutkimuskysymyksiin vastaaminen	103
7.3	Reflektointi ja jatkotutkimus	105
7.3.1	Tutkimusmenetelmien tehokkuuden arviointi	105
7.3.2	Tulosten arviointi ja tulevaisuuden mahdollisuudet	106
7.3.3	Jatkotutkimus ja tulosten merkittävyys	107
	Lähteet	109

Kuvaluettelo.

KUVA 1. PAT-LAITTEISTO SIIVOUSTESTISSÄ. [16]	19
KUVA 2. FTIR-MENETELMÄN TOIMINTAPERIAATE. [17]	20
KUVA 3. NIR-KAMERA LABORATORIO-OLOSUHTEISSA. [22]	21
KUVA 4. RISTIKONTAMINAATIO LEVIÄMINEN JOHTUEN PUHDISTETUN LAITTEEN PINNAN JÄÄMÄSTÄ. [4]	24
KUVA 5. ROISKEITA RUOSTUMATTOMALLA TERÄSPINNALLA.	25
KUVA 6. PESUAINELAJÄÄMIÄ RUOSTUMATTOMALLA TERÄSPINNALLA.	25
KUVA 7. OHLSSON (2012) ARTIKKELISTA MUKAUTETTU KUVA LAITTEEN SUUNNITTELUSTA JOHTUVISTA PUHTAUSVIRHEISTÄ.	26
KUVA 8. ESIMERKKI CIP-JÄRJESTELMÄN POHJAPIIRUSTUKSESTA. [44]	33
KUVA 9. SEIBERLING (2007) KIRJASTA MUKAUTETTU KUVA CIP-JÄRJESTELMÄN SIIRTOPANEELISTA.	34
KUVA 10. KIERTOPEKESKUS. [44]	35
KUVA 11. KUVITUS PESUTESTEISSÄ KÄYTETTYÄ CIP-JÄRJESTELMÄSTÄ. [54]	38
KUVA 12. CIP-TAPAUSTUTKIMUKSEN TULOKSET VIRTAAUSNOPEUDEN JA LÄMPÖTILAN MUUTOSTEN JÄLKEEN. [54]	40
KUVA 13. PESUAIKNEEN NATRIUMHYDROKSIDIPITOISUUDEN, VEDEN LÄMPÖTILAN SEKÄ VEDEN TURBULENTTISUUDEN VAIKUTUS SIIVOUSAIKAAN. MUSTA: 30°C, HARMAA: 50°C, AVOIN: 70°C. [55]	41
KUVA 14. "ROUGING"-ILMIÖ RUOSTUMATTOMAN TERÄSKOMPONENTIN PINNALLA. [63]	45
KUVA 15. MUKAUTETTU KUVA KOHLI ET AL (2015) KIRJASTA:” DEVELOPMENTS IN SURFACE CONTAMINATION AND CLEANING, VOLUME 7 - CLEANLINESS VALIDATION AND VERIFICATION”. PUHTAUSVALIDOINNIN VAIHEET.	47
KUVA 16. NÄYTTIESTYSMENETELMÄN VALITSEMINEN. [4]	48
KUVA 17. VANUPUIKKONÄYTTIESTYKSEN VAIHEET. [4]	49
KUVA 18. TUOTTEESEEN KOHDISTUVIEN PESUTESTIEN ERI VAIHEET. [56]	50
KUVA 19. TUTKIMUKSEN VAIHEET.	52
KUVA 20. VARAPESUPAIKAN SUUNNITTELUPARAMETRIEN PROSESSIKAAVIO.	67
KUVA 21. PESUTESTIEN TULOKSET JA PESUTESTIEN MUUTTUVAT PARAMETRIT. NUMEROT SARAKKEIDEN SISÄLLÄ VIITTAAVAT TESTIN NUMEROON, KUTEN NE OVAT TAULUKOSSA 3 MERKATTU.	70
KUVA 22. LÄÄKEMASSAJÄÄMIÄ VESIPESUTESTEISTÄ. OIKEASSA KUVASSA PISTEET KUVAN ALAOSASSA OVAT VESIPISAROITA.	71
KUVA 23. MUKAUTETTU LOGIIKKAPIIRI LÄPIANTAVIEN OVIEN OLEMASSA OLEVASTA LOGIIKASTA.	74
KUVA 24. TOTUUSTAULUKON POHJALTA MUODOSTETTU LOGIIKKAPIIRI.	76
KUVA 25. VARAPESUPAIKAN PI-KAAVIO.	81
KUVA 26. PESUPALLO (VAS.) JA PESUSUUTIN (OIK.).	83
KUVA 27. KONSEPTIPIIRROKSET. A) TOLPPANOSTIN B) HYDRAULISYLINTERI JA LAUTANEN C) TAITTUVAT PESUVARRET D) RUUVINOSTIN ULLAKOLLA E) VINSSINOSTIN ULLAKOLLA.	88
KUVA 28. ESIMERKKIPIIRROKSET, JOIDEN POHJALTA ALUSTAVA LAITEKONSEPTI KEHITETÄÄN.	89

KUVA 29. A) PESULAITTEEN KONSEPTI AVATTUNA PESUTILASSA. B) PESULAITE KASATTUNA HUONEEN PERÄLLE PESUN ULKOPUOLELLA.	92
KUVA 30. A) NOSTIN, JONKA PÄÄSSÄ PESUPALLO JA PESULAUTANEN KONTIN YLÄPUOLELLA. B) PESUPALLO LASKETTUNA KONTIN SISÄLLE. C) PESUSEINÄN KUVAUS SIVULTA. D) PESUSEINÄ KUVATTUNA EDESTÄ.	93
KUVA 31. NOSTIN JA PESUPALLO.	96
KUVA 32. PESUSEINÄ.	97
KUVA 33. A) VARAPESUPAIKAN TILA B) 1500-LITRAN KONTTI.	98
KUVA 34. VARAPESUPAIKAN KONSEPTIPIIRROS.	99
KUVA 35. TIEDONSIIRTO JA SYSTEEMIARKKITEHTUURI.	101

Taulukkoluetelo.

TAULUKKO 1. AKSIOMAATTINEN SUUNNITTELUTAULUKKO.	55
TAULUKKO 2. SUUNNITTELUMATRIISI.	63
TAULUKKO 3. DSM-TAULUKKO.	66
TAULUKKO 4. PESUTESTIEN TULOKSET.	69
TAULUKKO 5. VARAPESUPAIKAN OVIEEN LOGIIKAN TOTUUSTAULUKKO.	75
TAULUKKO 6. VARAPESUPAIKAN KOKONAISKUSTANNUKSET.	100

Lyhenteet ja sanasto.

API	Active Pharmaceutical Ingredient
AWFI	Ambient Water for Injection
CAD	Computer-aided Design
CFR	Code of Federal Regulations
CHT	Clean Hold-Time
cGMP	Current Good Manufacturing Practices
CIP	Clean-in-place
COP	Clean-out-of-place
CPU	Central Processing Unit
CVP	Cleaning Validation Protocol
DHT	Dirty Hold Time
DOE	Design of Experiments
DS	Baypure DS 100 tai Polyaspartic Acid
EHS	Environment, Health and Safety
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
GMP	Good Manufacturing Practices
HPLC	High-performance Liquid Chromatography
HVAC	Heating, Ventilation and Air Conditioning
IDS	Iminodisuccinic Acid
LCMS	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry

NIR	Near-Infrared
PAT	Process Analytical Technology
PDA	Parental Drug Association
PDE	Permitted Daily Exposure
PI	Piping and Instrumentation
PW	Purified Water
SCAMPER	Substitute, Combine, Adapt, Modify, Put to other use, Eliminate and Reverse/Rearrange
SCL	Standard Cleaning Limit
SIP	Steam-in-place tai Sterilization-in-place
SOP	Standard Operating Procedure
URS	User Requirement Specifications
UV	Ultraviolet
VMP	Validation Master Plan
WHO	World Health Organization

Tekoälyn käyttö diplomityössä.

Diplomityössä on käytetty generatiivista tekoälyohjelmaa Microsoft 365 Copilotia. Tekoälyohjelmaa käytettiin tekstin kielen ja lauseiden parantamiseen sekä kieliopin tarkastuksessa. Tekoälyä ei ole käytetty johtopäätösten tekemiseen tai tulosten analysointiin. Diplomityön tekijänä olen itse vastuussa tekoälyn tuottamasta sisällöstä ja kannan vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden laiminlyönnistä.

1 Johdanto

1.1 Tutkimuksen tausta ja ongelmien tunnistaminen

Lääketeollisuudessa tuotantolaitteiden ja komponenttien, kuten konttien, tynnyrien, kansien ja tiivisteiden pesemisellä on valtava rooli tuotteen laadun ja turvallisuuden varmistamiseksi. Puhdistamisen epäonnistuminen johtaa lääketuotteiden kulkeutumiseen tuote-erästä toiseen, joka aiheuttaa riskejä lääketuotteiden loppukäyttäjälle, sillä muutokset lääkkeen vaikutuksissa ja pitoisuudessa aiheuttavat odottamattomia vaikutuksia, jotka ovat pahimmassa tapauksessa hengenvaarallisia. Täten komponenttien peseminen lääketeollisuudessa on suoritettava kansainvälisten organisaatioiden asettamia ohjeistuksia noudattaen sekä luomalla pesumenetelmän, joka tuottaa toistettavasti puhtaan lopputuloksen.

Lääketeollisuudessa hyödynnetään pesemisessä usein CIP-menetelmää (Clean-in-place). CIP-menetelmän periaatteena on pestä erilaiset komponentit ilman, että komponentteja tarvitsee purkaa osiin. CIP-menetelmä vaatii toimiakseen monimutkaisen laitteiston, joka koostuu erilaisista säiliöistä, pumpuista, venttiileistä, putkistosta sekä automaatiokomponenteista. CIP-laitteiston vaatimuksena on, että laitteisto sekoittaa pesunesteeseen pyydetyn määrän pesuainetta sekä toimittaa pesunesteen halutun lämpöisenä ja vaaditussa määrässä pesupaikalle. CIP-menetelmän hyötyjä ovat usein nopea pesuaika sekä vähäinen vaatimus operaattorin osallistumiselle, mutta CIP-menetelmä kuluttaa usein paljon resursseja, kuten pesuaineita, energiaa ja vettä sekä laitteiston hankintakustannukset ovat korkeat. CIP-pesemisen toteuttavat laitteet koostuvat, pestävän komponentin mukaan, muun muassa pesupallosta sekä erilaisista pesusuuttimista.

Uuden varapesupaikan tarpeen taustana on ongelma, joka polveutuu nykyisen varapesupaikan rajoitteista, kuten konttien ulkopuolen pesemisen, reseptien tallentamisen ja muokkaamisen (reseptiikka) sekä pesunesteen lämpötilan säädön puutteista. Tämän lisäksi nykyisen varapesupaikan toimintaperiaate vaatii korkean tuotantotyöntekijän osallistumisasteen, sillä pesulaite on asennettava käsin sekä pesuaine on sekoitettava tuotantotyöntekijän toimesta erilliseen säiliöön. Muut ongelmat ovat kasvava pesukapasiteetti nykyiselle pääkäytössä olevalle konttipesukoneelle sekä kyseisen konttipesukoneen luotettavuuden vaihtelut.

1.2 Tavoite ja tutkimuskysymykset

Diplomityön tavoitteena on suunnitella varapesupaikka eri kokoisille ruostumattomasta teräksestä valmistetuille konteille, joita käytetään lääketuotannossa. Konttien tilavuudet vaihtelevat ja ne ovat 400, 800 tai 1500 litraa tilavuudeltaan. Varapesupaikan vaatimuksina ovat paikata nykyisen varapesupaikan puutteet, kuten yksinkertaisempi käyttöperiaate (helppokäyttöisyys ja turvallisuus), laitteen yhdistäminen CIP-järjestelmään, konttien peseminen ulko- ja sisäpuolelta sekä reseptiikan säilyttäminen. Tämän lisäksi varapesupaikassa on tarkasteltava optiota pestä tuotannossa käytettyjä 50- ja 200-litran tynnyreitä, mutta tämän vaatimuksen toteuttaminen ei ole pakollista. Varapesupaikan suunnittelussa on huomioitava myös tilan asettamat rajoitukset, kuten tarve suorittaa muiden tuotannon komponenttien pesemistä varapesupaikan tiloissa, kun varapesupaikka ei ole käytössä.

Tutkimuskysymyksen voi muotoilla olevan: ”Miten lääketeollisuuteen tarkoitettu konttien (ja tynnyrien) varapesupaikka täyttää sille määritetyt toiminnallisuuteen, laatuun ja turvallisuuteen liittyvät vaatimukset.” Toiminnallisuusvaatimukset sisältävät varapesupaikan toiminnot, jotka mahdollistavat pesuprosessin suorittamisen automaattisesti varapesupaikan toimesta. Tähän sisältyy pesun toteuttavien komponenttien valitseminen sekä automaatiototeutuksen suunnittelu. Laadulliset vaatimukset rajaavat lopullista konseptia olemaan linjassa erilaisten kansainvälisten lääketeollisuuden organisaatioiden asettamien vaatimusten kanssa. Tämä vaikuttaa muun muassa lopullisen konseptin materiaalivalintoihin sekä määrittää eri komponenttien standardivaatimukset. Laadulliset vaatimukset kattavat myös lääkkeen loppukäyttäjän turvallisuuden takaamisen estämällä ristikontaminaation mahdollisuudet. Turvallisuusvaatimukset sisältävät kaikki suunnittelun seikat, jotka vaikuttavat työn ergonomisuuteen tai työntekijän suojelemiseen varapesupaikan luomilta lieveilmiöiltä, kuten kuumilta höyryiltä.

1.3 Tutkimusote

Diplomityö toteutetaan monivaiheisena sekamenetelmätutkimuksena (mixed methods research), jossa yhdistetään kvalitatiivisen ja kvantitatiivisen tutkimuksen hyödyt. Tutkimuksen ensimmäinen vaihe on samanaikainen (convergent), jolloin

kvalitatiivista ja kvantitatiivista dataa kerätään ja analysoidaan rinnakkain. Tämän jälkeen tutkimus etenee sekventiaalisesti (sequential) toiseen vaiheeseen, jossa kerättyä dataa hyödynnetään kvalitatiivisessa tutkimuksessa. [1]

Kvalitatiivinen tutkimus tuottaa yksityiskohtaisia näkökulmia tarkasteltavaan aiheeseen usealta osallistujalta, mikä tuo esille osallistujien asiantuntijuuden ja eriävät näkemykset. Kvantitatiivisessa tutkimuksessa on mahdollista tuottaa laajasta näytteestä mitattavia tuloksia, mikä helpottaa tuotetun datan analysointia [2]. Sekamenetelmätutkimuksen käyttö edesauttaa tutkimuksen laajuutta ja monipuolisuutta, joka parantaa tutkimuksen tulosten oikeellisuutta, kompensoi yksittäisten tutkimusmenetelmien heikkouksia ja antaa tutkijalle laajemman ymmärryksen tutkittavasta aiheesta [3]. Sekamenetelmätutkimusta pidetään soveltuvana lähestymistapana diplomityössä johtuen tarpeesta luoda numeerista dataa sekä hyödyntää erilaisia tuotesuunnittelun työkaluja ja asiantuntija-arvioita konseptisuunnittelussa.

Diplomityössä määritetään aluksi kvantitatiivisen ja kvalitatiivisen tutkimuksen menetelmien avulla alustavat fyysiset-, loogiset- ja parametrivaatimukset, jotka luovat pohjan konseptisuunnitelmalle. Tämän vaiheen kvalitatiivinen data luodaan aksiomaattisen suunnittelutaulukon avulla, joka määritetään työpajoissa projektiryhmän kanssa. Työpajoissa määritetään fyysiset ja loogiset vaatimukset varapesupaikalle, jotka toteuttavat tutkimuskysymyksen esittämät toiminnallisuuteen, laatuun ja turvallisuuteen liittyvät vaatimukset. Projektiryhmä sisältää tuotannon ja tekniikan toiminnan kanssa läheisesti toimivia henkilöitä, kuten insinöörejä, teknikkoja, tuotantopäälliköitä sekä suunnittelijoita, mikä mahdollistaa monipuolisen asiantuntijuuden hyödyntämisen.

Tämän lisäksi numeerinen data luodaan pesutestien pohjalta, jonka avulla erilaiset pesuprosessin parametrit voidaan määrittää ja täten perustella erilaisia varapesupaikan komponenttivalintoja. Vaatimusten kartoittamisen jälkeen suunnitteluprosessi siirtyy konseptisuunnitteluvaiheeseen. Konseptisuunnittelussa määritetään kvalitatiivisilla menetelmillä, kuten kokouksilla, työpajoilla ja auditoinneilla asiantuntijoiden sekä muiden sidosryhmien kanssa varapesupaikan vaatimusten toteuttavia ratkaisuja. Lisäksi projektiryhmän suorittamien työpajojen pohjalta määritetään laitteen lopullinen konsepti.

1.4 Rakenne

Diplomityön rakenne koostuu yleisesti 7 eri vaiheesta: johdannosta, teoriaosuudesta, menetelmistä, varapesupaikan vaatimusten määrittelystä, konseptin luomisesta, tulosten analysoinnista ja lopullisen konseptin luomisesta sekä tutkimuksen johtopäätöksistä. Johdannossa selitetään lääketeollisuuden pesemistoiminnan taustasyt sekä määritetään tutkimusongelma, tavoite, tutkimuskysymykset, tutkimusote sekä toimeksiantaja, joiden pohjalta määritetään tarve tutkimuksen suorittamiselle.

Teoriaosuudessa esitetään taustatietoa, jossa määritetään, miksi lääketeollisuuden peseminen suoritetaan sekä mitkä vaatimukset ja säädökset ohjaavat pesuprosessin toteutusta. Näiden lisäksi esitetään yleiset menetelmät pesutoiminnalle lääketeollisuudessa, pesulaitteiden materiaalivaatimukset sekä erillisenä diplomityön teemana nostetaan esille keinoja parantaa pesuprosessin ympäristöystävällisyyttä.

Teoriaosuuden jälkeen määritetään tutkimuksessa käytetyt menetelmät sekä tutkimuksen vaiheet. Osiossa esitetään, mitä tutkimusmenetelmiä hyödynnetään tutkimuksen eri vaiheissa sekä missä järjestyksessä tutkimusvaiheet suoritetaan.

Varapesupaikan vaatimusten määrittelyssä luodaan aksiomaattisen suunnittelutaulukon avulla varapesupaikan fyysiset ja loogiset vaatimukset. Tämän lisäksi suoritetaan pesutestejä, joiden pohjalta selvitetään varapesupaikan parametrejä, jotka ovat tärkeitä tutkimuksen myöhemmissä vaiheissa, jotta varapesupaikan eri komponenttivalintoja voidaan oikeuttaa. Vaatimusten määrittelyssä esitetään myös varapesupaikan budjettirajoitteet.

Konseptin luomisessa määritetään varapesupaikan toteuttavia osa-alueita kvalitatiivisten tutkimusmenetelmien avulla. Määritettävät osa-alueet ovat tilavaatimukset, joka sisältää tilan rakennevaatimukset, ovien läpientavuuden toteuttavan logiikan sekä ilmanvaihtojärjestelmän vaatimukset. Toinen osa-alue on varapesupaikan yhdistäminen CIP-järjestelmään, jossa määritetään varapesupaikan pesulaitteiden ja automaatiototeutuksen vaatimukset. Kolmas osa-alue on pesuratkaisun suunnitleminen varapesupaikan tilaan eli millainen pesuprosessin suorittava laitekokonaisuus tulee olemaan. Samalla esitetään laitteen

suunnitteluprosessin jokainen vaihe, erilaisia vaihtoehtoisia konsepteja sekä miten pesulaitteen konsepti luodaan.

Tulosten analysoinnissa tuodaan yhteen konseptin luomisessa määritetyt eri osa-alueiden ratkaisut yhteen sekä luodaan 3D-suunnittelutyökalulla konseptikuva, mistä näkee oikeissa mitoissa varapesupaikan laite sille määritetyssä tilassa. Samalla tarkastellaan mahdollista optiota liittämään eri kokoisten tynnyreiden pesumahdollisuutta varapesupaikalle, kootaan yhteen varapesupaikan kokonaiskustannukset sekä määritetään varapesupaikan systeemiarkkitehtuuri eli miten systeemi käsittelee dataa ja mahdollistaa varapesupaikan eri toiminnot.

Johtopäätöksissä esitetään tutkimuksessa suoritettuja menetelmiä, arvioidaan käytettyjen menetelmien tehokkuutta sekä määritetään, miten konsepti vastaa sille määritettyihin tutkimuskysymyksiin. Lopuksi reflektoidaan työn suorittamisen onnistumista, varapesupaikan soveltuvuutta todellisuudessa, mitkä tekijät vaikuttivat työn etenemiseen ja tuloksiin, pohditaan tulevaisuuden mahdollisuuksia muokata laitetta sisältämään teknologioita, jotka parantaisivat laitteen toimintavarmuutta sekä esitetään jatkotutkimuksen mahdollisuudet.

1.5 Toimeksiantaja

Diplomityö on tehty yhteistyössä Orion Pharman kanssa. Orion Pharma on suomalainen, vuonna 1917 perustettu, kansainvälisillä markkinoilla toimiva lääketieteellisuuden yritys. Orion Pharma kehittää, valmistaa ja markkinoi ihmis- ja eläinlääkkeitä sekä lääkkeiden vaikuttavia aineita. Lääkkeet ja lääkeaineet kehitetään tiiviissä yhteistyössä terveydenhuollon ammattilaisten sekä maailman johtavien tutkimuslaitosten ja muiden lääketuotannon yritysten kanssa. Terapia-alueet, joilla Orion Pharma valmistaa lääkkeitä ovat muun muassa erilaiset syöpäsairaudet, hengityselinsairaudet ja kipu. Orion Pharmalla on oma myyntiyksikkö yhteensä 33 Euroopan ja Aasia-Tyynenmeren maassa sekä Orion Pharman tuotteita myydään yli 100 eri maassa.

2 Teoria

2.1 Laitteiden ja komponenttien peseminen lääketeollisuudessa

2.1.1 Peseminen syyt, vaatimukset ja menetelmät

Tarkasti määritetyllä pesuprosessilla on tärkeä rooli lääketeollisuudessa. Pesemisen avulla varmistetaan, että tuotantolaitteet ja komponentit ovat ilman fyysisiä ja kemiallisia epäpuhtauksia ennen niiden siirtymistä takaisin tuotantoon.

Puhdistamisen voi määritellä viimeisestä tuotantoerästä jääneiden lääkejäämien, puhdistusaineiden ja muiden jäämien pesemisenä [4]. Pesemisen sekä erilaisten laadullisten toimien, kuten tuotantotyöntekijöiden koulutuksen, tuotteiden näytteistämisen ja lopputuotteen testauksien avulla on mahdollista varmistaa laadukas ja turvallinen tuote loppukäyttäjälle [5]. Täten peseminen toimii lääketeollisuudessa riskejä vähentävänä toimintana [6].

Pesemisen voi jakaa viiteen eri toimintaan: mekaaniseen toimintaan, liukenemiseen, saippuoimiseen, puhdistuskykyyn ja kemialliseen reaktioon. Mekaaninen toiminta viittaa puhdistamisen fyysiseen toimintaan, kuten harjaamiseen. Liukeneminen tarkoittaa, kun kiinteä tai nestemäinen aine muuttuu seokseksi liuottimen avulla. Saippuoiminen tarkoittaa reaktiota, jossa hydroksidi rikkoo rasvahappojen ja glyserolin sidokset sekä kemiallinen reaktio viittaa hapettumis- ja hydrolyysireaktioihin, jotka hajottavat jäämien ja epäpuhtauksien joukot. [4]

Puhdistusaineen ja -prosessin puhdistuskyvyn voi jakaa kostutukseen ja emulgointiin. Kostutuksessa puhdistusaineen pintajännitystä vähennetään, jotta puhdistusaine pystyy paremmin tunkeutumaan jäämiin. Emulgointi tarkoittaa epäpuhtauksien yhdistämisen estämistä "hydrofobisten joukkojen" avulla, jotta epäpuhtauksista ei synny suurempia, kiinteitä kokonaisuuksia. [4]

Ensisijainen syy pestä tuotantolaitteita ja -komponentteja on ristikontaminaation estäminen. Ristikontaminaatiolla tarkoitetaan lääketuotannossa (lääke)tuotteen saastuttamista yhdellä tai useammalla muulla lääkeaineella [7]. Ristikontaminaation estäminen vaikuttaa suorasti tuotteen laatuun ja turvallisuuteen. Esimerkiksi, jos API (Active Pharmaceutical Ingredient) pääsee kontaktiin toisen lääkeaineen kanssa, niin tämä muuttaa lääkkeen potenttisuutta sekä vaikutuksia, ja voi täten johtaa

vaaratilanteeseen lääkkeen käyttäjän kannalta. Tämän seurauksena lääketeollisuus priorisoi ja yrittää jatkuvasti parantaa pesemiseen liittyvää ohjeistusta ja menetelmiä ristikontaminaation estämiseksi. [8] [5]

Ristikontaminaation syntymisen tavat ovat syytä ymmärtää ennen kuin ristikontaminaation estämistä suunnitellaan. Ristikontaminaatiota voi syntyä 4 eri menetelmällä: sekaantumisella, retentiolla (jämänä), mekaanisella kulkeutumisella ja ilmaitse kulkeutumisella. Sekaantuminen viittaa muun muassa, jos laitteen toimintaa seuraavia ajopäiväkirjoja on tulostettu useampia ja niitä on vuorotellen täytetty satunnaisesti. Muita esimerkkejä ovat, jos tuotannossa käytetään väärää API:ta, tuotantolaitetta tai etikettiä lääkeaineelle. Retentio tarkoittaa pesun tai tuotannon jälkeistä lääkke-, pesuaine- tai muuta jäämää tuotantolaitteen pinnalla. Mekaaninen kulkeutuminen on epäpuhtauden kulkeutumista ihmisen mukana tilasta, laitteesta tai tuotteesta toiseen. Ilmateitse kulkeutuminen tarkoittaa epäpuhtauden jakautumista ympäristöön ilmaitse [9] [10]. EMA (European Medicines Agency) on määrittänyt EudraLex-säädöksissä suuntaa antavat tekniset menetelmät ristikontaminaation estämiseksi. Nämä säädökset liittyvät tuotantotilan, tuotannon layoutin, siivous- ja huoltomenetelmien sekä säädöksiä suunnitteluun lääkevalmistajan toimesta, jotta ristikontaminaatio voidaan estää [11].

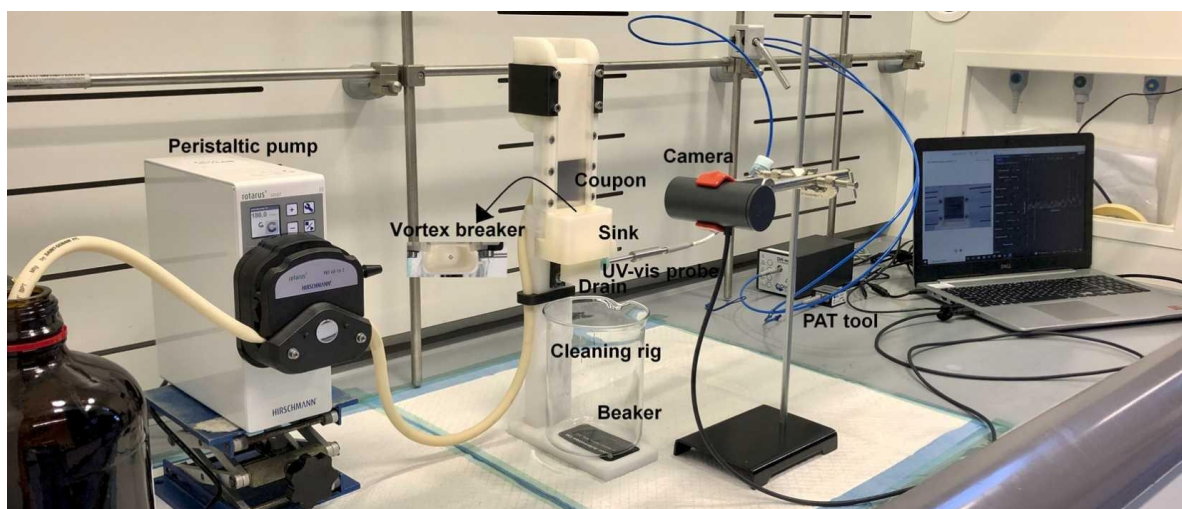
Puhdistukseen vaikuttaa täten erilaiset lääketieteellisten organisaatioiden asettamat säännökset. Säännösten ylläpitoa ja toteutumista valvotaan kyseisten organisaatioiden toimesta. Suomen lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea valvoo, että turvallinen lääkkeiden tuottaminen toteutuu [12]. EMA ja Yhdysvaltojen FDA (Food and Drug Administration) asettavat yleisiä säädöksiä lääkkeiden tuotantoon, joita on seurattava, jotta yritys pystyy valmistamaan, jakamaan ja myymään lääkkeitä ja lääketuotteita virastojen alaisena olevilla hallinnollisilla alueilla [13]. FDA on säätänyt seuraavat 3 kohtaa ohjaamaan lääkelaitteiden siivoamista ja huoltoa.

1. ”Välineet ja laitteet puhdistetaan ja huolletaan lääkkeen luonteen mukaan säännöllisin väliajoin vikojen ja kontaminaation estämiseksi, jotka saattaisivat vaikuttaa tuotteen turvallisuuteen, tunnistettavuuteen, voimakkuuteen, laatuun tai puhtauteen yli virallisten tai muiden säädettyjen vaatimusten.” [14]

2. Laitteiden ja välineiden puhdistuksella on määritettävä kirjalliset keinot, jotka sisältävät muun muassa, aikataulun, vastuuhenkilön, siivousvälineiden kuvauksen, vanhan tuote-erän tunnistuksen poiston, puhtaiden välineiden suojauksen epäpuhtauksilta ennen käyttöä ja välineiden puhtaustarkastuksen ennen käyttöä. [14]
3. Huollot, siivoukset ja tarkastukset ovat dokumentoitava. [14]

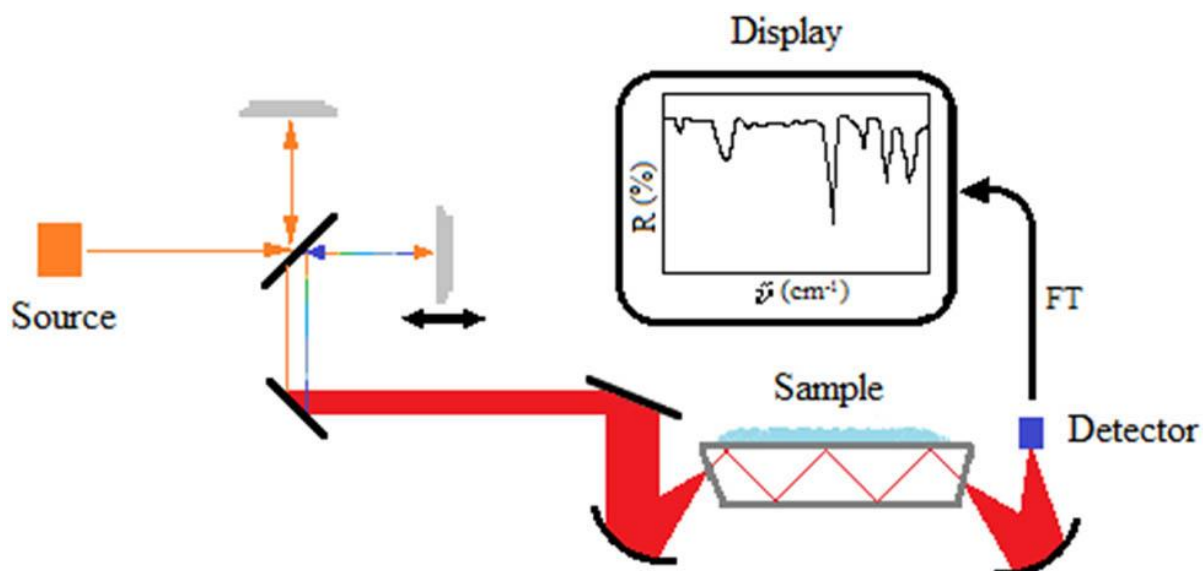
EMA:n ja FDA:n lisäksi on myös organisaatioita, jotka tekevät täydentäviä, ei-sitovia säädöksiä, jotka antavat konkreettisempia tapoja EMA:n tai FDA:n vaatimusten noudattamiseen. Lisäsäädösten luoja on muun muassa PDA (Parenteral Drug Association), joka tekee täydentäviä säädöksiä monitaustaisten tutkimusryhmien avulla, joka sisältää lääketuottajia, akatemikkoja ja laitetoimittajia. [15]

Lääketeollisuudessa pyritään jatkuvalla valvonnalla sekä erilaisten tarkastusten avulla hallitsemaan ristikontaminaatiota. Hallinnan menetelmiä ovat prosessin hallinta, johon sisältyy prosessin tasaisen toistuvuuden varmistaminen, näytteistäminen ja prosessin siivousprosessien tehokkuuden valvonta [5]. Siivousprosessin ja tuotannon aikana on mahdollista hyödyntää monenlaisia eri PAT-laitteita (Process Analytical Technology) reaaliaikaisessa valvonnassa. PAT-laitteet mittaavat erilaisia prosessiin liittyviä parametrejä ja täten valvovat tuotteen laatua [16]. Kuvassa 1 on esimerkki siivoustestin asetelmasta, jossa mitataan PAT-laitteiston avulla prosessin erilaisia parametrejä.

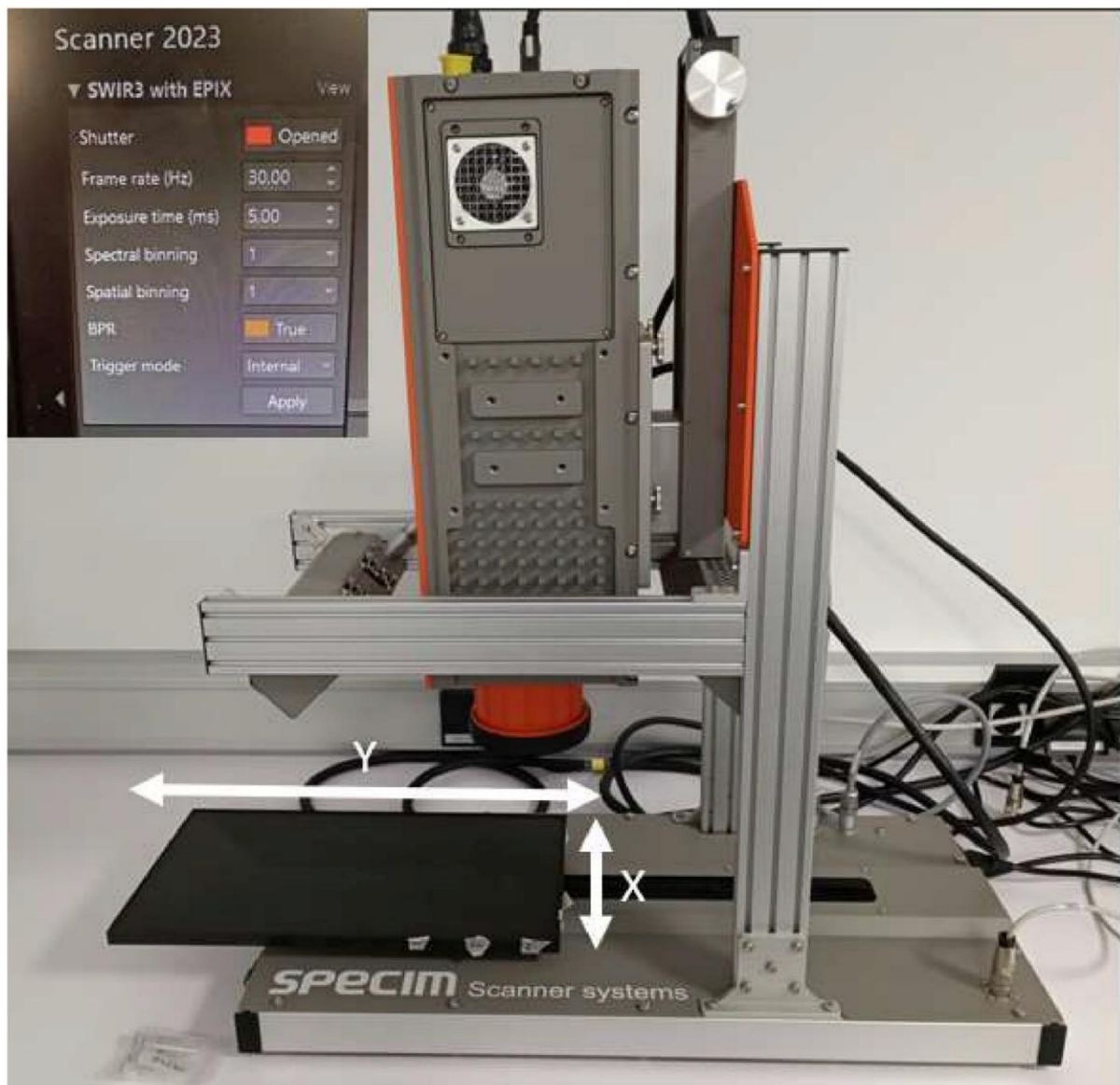


Kuva 1. PAT-laitteisto siivoustestissä. [16]

Erilaisia PAT-teknologioita ovat muun muassa FTIR-spektroskopianalyysi (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), jossa elektromagneettinen säteily absorboituu molekyyliin infrapunasäteen aallonpituudella, joka aiheuttaa molekyylien liikkeen. Tämä liike havaitaan spektrillä kuvan 2 mukaisesti [17]. FTIR-menetelmää voi käyttää mittaamaan ristikontaminaation määrää laitteen tai komponentin pinnalla [18]. NIR-laitteet (Near-Infrared) ovat toiminnaltaan samanlaisia kuin FTIR-laitteet, mutta NIR-laitteiden toiminta-alue on aallonpituuksilla 800-2500 nm [19] ja FTIR-laitteet toimivat alueella $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ [17]. NIR-menetelmää voi käyttää laadullisessa analyysissä, kuten näytteiden tunnistamisessa, näytteiden määrällisessä analyysissä tai tuotantoprosessin aikana eri parametrien, kuten kosteuden valvonnassa [20] [21]. Kuvassa 3 esitetään NIR-kamera laboratorio-olosuhteissa. Muita PAT-teknologioita ovat erilaiset sensorit, jotka hyödyntävät optisia- tai ultraäänimenetelmiä [16].



Kuva 2. FTIR-menetelmän toimintaperiaate. [17]



Kuva 3. NIR-kamera laboratorio-olosuhteissa. [22]

2.1.2 GMP-vaatimukset

GMP (Good Manufacturing Practices) tarkoittaa minimivaatimuksia, joita lääkevalmistajan on noudatettava tuotantoprosesseissa. EMA on määrittänyt kolme vaatimusta, joita lääkkeen on noudatettava, jotta se täyttää seuraavat GMP-standardit: [23]

1. "Lääkkeiden laatu on jatkuvasti korkea." [23]
2. "Lääkkeet ovat sopivia niiden tarkoitettuun käyttöön." [23]
3. "Lääkkeet täyttävät markkina-alueen vaatimukset tai läpäisevät kliinisen tutkimuksen." [23]

Tarkkaan määritetyllä ja valvotulla puhdistamisella on tärkeä rooli jokaisen edellä mainitun vaatimuksen täyttämiseksi. EMA:n rooli GMP-tasolla on hallita GMP-vaatimusten muutosta, varmistaa GMP-vaatimusten yleisen tulkitsemisen, kehittää GMP-tarkastuksia ja edesauttaa jäsenmaiden suorittamia tarkastuksia kolmannen osapuolen maihin. [23]

Lisäksi EMA on määrittänyt yhdeksän eri ohjesääntöä Eudralexin osassa 4, jotka toimivat suuntaa antavina määräyksinä lääketuotteiden tuotannon, tilojen ja toimintatapojen järjestelyihin, jotta toiminta täyttää GMP-vaatimukset. Nämä yhdeksän ohjesääntöä kattavat farmaseuttiset laatu järjestelmät, henkilöstön, tilat ja laitteiston, dokumentoinnin, tuotannon, laadunhallinnan, ulkoistetut toiminnot, valitukset ja tuotteiden takaisinkutsun sekä itse tehdyt tarkastukset. GMP-vaatimukseen on lisätty myös erilaisia dokumentteja ja liitteitä, jotka täydentävät ohjesääntöjä spesifeillä tuotannon ja lääkkeiden käsittelyn alueilla. Nämä lisäohjeistukset liittyvät muun muassa laaturiskien hallintaan ja tuotteiden kuljetukseen. [24]

3. luku eli tilat ja laitteisto on määrittänyt yleisesti, miten laitteiden peseminen järjestetään sekä yleiset vaatimukset pesemisen suorittaville laitteille. Luvun mukaan tuotantolaitteiden pitää olla helposti pestävissä sekä pesemistä varten pitää olla ohjeistus. Tämän lisäksi tuotantolaitteissa ja pesulaitteissa ei saa olla tuotteeseen kohdistuvaa kontaminaatiovaaraa, joka tulee estää huolellisilla ja dokumentoiduilla pesuprosesseilla. Näiden lisäksi pesulaitteiden on täytettävä pesulaitteisiin asetetut vaatimukset, kuten laitteeseen johtavien putkistojen merkkäminen putkissa kulkevan sisällön, kuten veden, pesunesteen tai ilman perusteella. [25]

Tilojen GMP-vaatimukseen sisältyy myös syventäviä ohjeistuksia, joissa tilojen rakenteet, laitteisto, henkilöstö sekä ilmanvaihto ovat otettava huomioon. Tietyt materiaalit, kuten puu tilojen rakennuksessa ei ole sallittua sekä laitteistossa ei saa olla hankalasti puhdistettavia kohtia, jotta epäpuhtauksien kerääntymiseltä voi välttyä. Henkilöstöllä on oltava tilamäärityksiin sopivat suoja-rukkimet ja hengityssuojaimet sekä tilojen ilmanvaihdon on luotava, riippuen käyttötarkoituksesta, huoneeseen ylipaine tai alipaine. Tämän avulla varmistetaan, että tilan ulkopuolelta ei pääse tilan sisäpuolelle epäpuhtauksia tai tilan epäpuhtaudet eivät pääse pois tilasta. Pesutiloissa on huomioitava tilan läpimäntävyys, joka on

kytköksissä tilan likaisen ja puhtaan laitteiston materiaalivirtoihin. Ristikontaminaation estämiseksi, puhtaan ja likaisen laitteiston kulkureitit eivät saa kohdata. Toisin sanoen likaiseen tilaan tuotu komponentti, joka viedään pestäväksi, ei saa pesun jälkeen olla kontaktissa likaiseen tilaan tai likaisen materiaalin käyttämään kulkureittiin, vaan komponentti on siirrettävä puhtaaseen tilaan, kunnes komponentti otetaan takaisin tuotannon käyttöön. [26]

5. luku eli tuotanto sisältää konttien puhdistuksen vaatimukset, tekniset menetelmät siivouksen suorittamiselle sekä keinot ristikontaminaation estämiselle. Luvun mukaan kontteja pitää puhdistaa tarpeen mukaan sekä konteissa pitää olla etiketti, joka määrittää kontin siisteyden tilan eli onko kontti likainen vai puhdas. Tekniset menetelmät sisältävät muun muassa ohjeistukset ristikontaminaation välttämiseksi sekä puhdistuksen preferenssit, kuten automaation tason sekä helppojen siivoustapojen suosimisen. [11]

EMA:n lisäksi muut organisaatiot ovat määrittäneet GMP-vaatimuksia sekä yleisiä ohjeita vaatimusten noudattamiseen. FDA on luonut CFR (Code of Federal Regulations) osan 211, joka määrittää cGMP:n (current Good Manufacturing Practices). CFR 211 määrittää Eudralex 4:n tavoin puhtausvaatimukset tuotantolaitteille, tuotannossa käytettäville konteille, dokumentoinnille ja laadunhallinnalle [27]. Myös muut organisaatiot, kuten PDA ja WHO (World Health Organization) ovat määrittäneet omat GMP-vaatimuksensa. WHO:n tekemät GMP-vaatimukset sisältävät EMA:n ja FDA:n aihepiireistä syventävää tietoa liittyen esimerkiksi konttien pesemiseen, hallintaan ja merkintään [28].

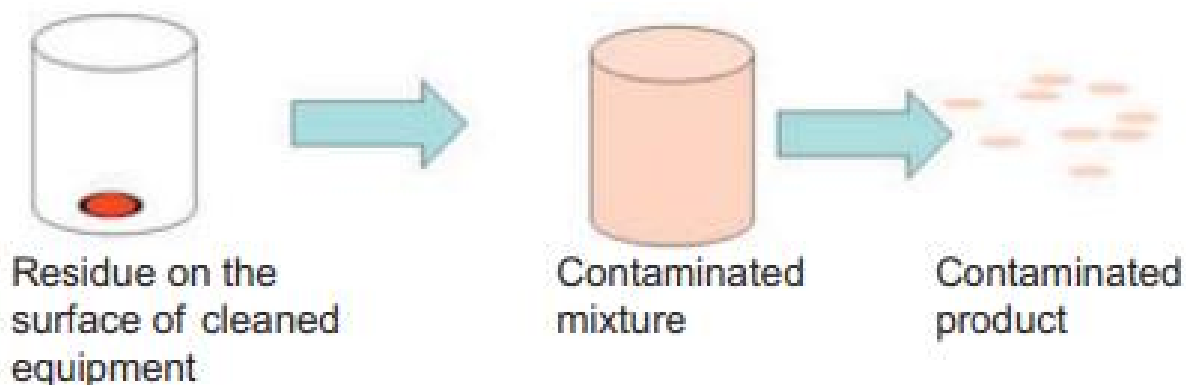
GMP-säädöksissä on määritelty tarkemmin siivouslaitteistolle omat suositukset ja vaatimukset. Kirjassa "Developments in Surface Contamination and Cleaning, Volume 7 – Cleanliness Validation and Verification" Kohli et al (2015) kertovat pesulaitteen materiaalivaatimuksista: "Idealisesti, laitteiston pitäisi olla valmistettu ei-reaktiivisista, lisääaineettomista, absorboimattomista ja tiiviistä materiaaleista. Laitteen pintojen on oltava sileitä, haponkestäviä, itsestään tyhjentyviä, siinä pitäisi olla rajattu määrä yksityiskohtaisia tai monimutkaisia osia ja laitteen pitää olla additiivinen ja absorboiva." Näiden lisäksi on myös varmistettava tuotantoalueen puhtaus, toimintaan sopiva HVAC-järjestelmä (Heating, Ventilation and Air

Conditioning) sekä työntekijöille sopiva vaatetus, jotta ulkoisten epäpuhtauksien laajeneminen voidaan välttää. [4]

2.1.3 Puhtausvirheiden tunnistaminen, hallinta ja puhdistaminen

Ristikontaminaatiolla on huomattava vaikutus tuotteen laatuun ja potilasturvallisuuteen. Tämä johtuu siitä, että vieras aine voi muuttaa lääkkeen koostumusta ja tämän seurauksena lääkkeellä voi olla odottamattomia ja mahdollisesti hengenvaarallisia vaikutuksia potilaan hyvinvoinnille.

Lääketeollisuudessa määritetään 3 eri ristikontaminaation (retention) tyyppiä: ristikontaminaatio aktiivisten aineiden kanssa, joka johtuu aikaisemman erän (lääke)aineen jäämän sekoittumisesta uuden erän (lääke)aineen kanssa. Tätä kontaminaation tyyppiä kuvataan kuvassa 4. Toinen tyyppi on ristikontaminaatio tahattomasti muiden aineiden tai yhdistelmien kanssa, joka voi johtua huollossa käytetyistä voiteluaineista tai pesussa käytetyistä pesuaineista, jotka kulkeutuvat laitteen pinnalle. Näitä ristikontaminaation tyyppiä ovat muun muassa kuvissa 5 ja 6 olevat vedestä, pesuaineesta tai haposta tulleet jäämät. Kolmas on mikrobiologinen kontaminaatio, joka johtuu esimerkiksi bakteerien leviämisestä laitteen pinnalle. [4]



Kuva 4. Ristikontaminaatio leviäminen johtuen puhdistetun laitteen pinnan jäämästä. [4]



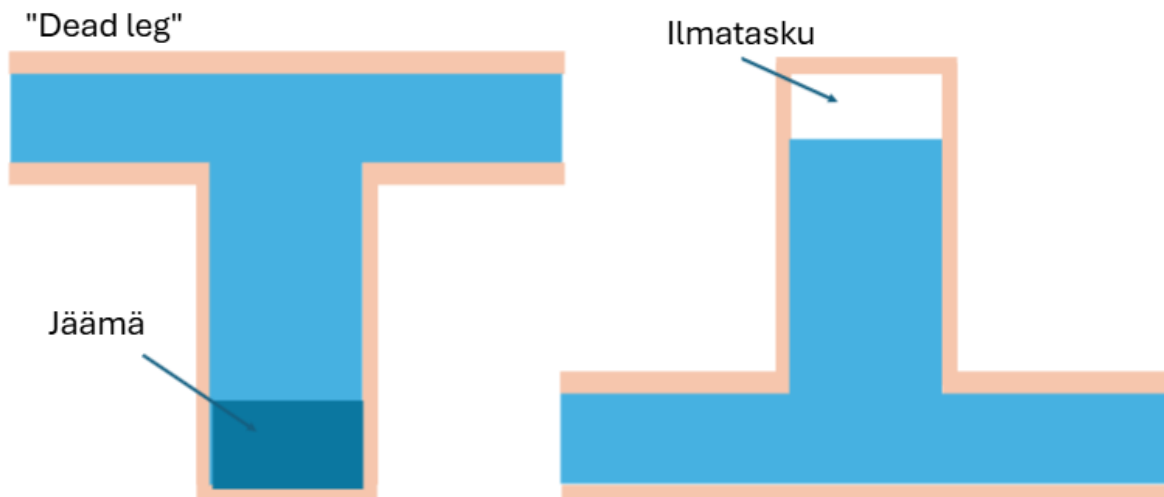
Kuva 5. Roiskeita ruostumattomalla teräspinnalla.



Kuva 6. Pesuainejäämiä ruostumattomalla teräspinnalla.

Puhtausvirheet voivat johtua eri syistä. Erilaiset epäpuhtaudet tuotantoprosesseista, kuten öljyt tai voiteluaineet sekä laitteen pinnan vahingoittumisesta seurannut ruostuminen aiheuttavat puhtausvirheitä ja kontaminaatoriskejä [4]. Tämän seurauksena pesuprosessin on oltava validoitu ja toistettavissa, jotta erilaiset

puhtausvirheet voidaan estää [29]. Myös laitteen suunnitteluvirheet johtavat puhtausvirheiden syntymiseen. Laitteiden suunnitteluvirheitä ovat pesun aikana syntyvät kohdat, joissa ei ole huomattavaa virtausta, kohdat, joihin muodostuu ilmataskuja sekä laitteen korkea pinnankarheus. Huomattavan virtauksen puuttuminen sekä korkea putken pituus-halkaisijasuhde aiheuttavat ns. "dead leg"-kohtia, joita kuvastaa jäämän kerääntyminen putken pohjalle. Kyseisiä kohtia on mahdollista estää lisäämällä nesteen virtausta putkistossa. Ilmataskuissa pesuneste ei ulotu laitteen osaan, jonka seurauksena ilmataskun pinnoille jää jäämiä. Kuvassa 7 esitetään esimerkit "dead leg"-kohdista ja ilmataskuista. Näiden lisäksi puhdistettavan laitteen pinnankarheudella on vaikutus puhtauteen. Mitä pienempi pinnankarheus, sitä helpompi laitteen pinta on puhdistaa, sillä esimerkiksi biologiset kalvot kiinnittyvät vaikeammin pintaan, missä on pienempi pinnankarheus [30].



Kuva 7. Ohlsson (2012) artikkelista mukautettu kuva laitteen suunnittelusta johtuvista puhtausvirheistä.

Puhtausvirheiden määrälle on asetettava rajat, jotta valmistaja ymmärtää tarvittavan puhtauden määrän. Määrittämiseen ei kuitenkaan ole virallista dokumentaatiota, sillä EMA ja FDA eivät ole määrittäneet erilaisia puhtauden rajoja [31] [32]. Molemmat järjestöt ovat kuitenkin määrittäneet keinoja, miten sallitut puhtauden rajat ovat mahdollista määrittää. EMA on määrittänyt, minkä tekijöiden avulla voidaan määrittää sallittu päivittäinen altistumismäärä eli PDE (Permitted Daily Exposure). Lisäksi sekä FDA että EMA ovat määrittäneet tapoja, miten lähestyä puhtausrajoja, kuten käyttämällä aineoimittajien määrittelemiä rajoja [33]. Ylijäämärajojen mittaamista ja määrittämistä varten on luotu erilaisia menetelmiä, jotka ovat annos- ja 10 ppm-kriteerit sekä visuaalisen tarkistuksen kriteeri. Annoskriteeri määrittää, että yli 0,1 %

edellistä tuotetta ei saa näkyä seuraavassa tuotteessa. 10 ppm-kriteeri määrittää, että yli 10 ppm toista tuotetta ei saa olla toisessa tuotteessa. Visuaalisen tarkistuksen mukaan visuaalisia jäämiä ei saa näkyä laitteessa puhdistusprosessin jälkeen [4].

PDA on määrittänyt kuusi kohtaa, joiden avulla visuaalisen puhtauden voi määrittää. Aluksi on määriteltävä, mitkä ovat visuaalisen puhtauden kriteerit, kuten jäämien sekä pinnan epätäydellisyyksien erot. Tämän lisäksi on määriteltävä, mitkä pinnat tarkastetaan, ympäröivät tekijät, kuten etäisyys, valon määrä ja tarkastuskulma sekä visuaalisen tarkastuksen ajoitus CHT (Clean Hold-Time) eli kauan puhdistettu laite on ollut puhtaana. On myös määritettävä toistettava tarkastusmenetelmä, kuten listan pohjalta tehtävät tarkastukset sekä varmistaa, että puhtaudentarkastaja tuntee mahdolliset jäämät ja muut epätäydellisyydet, joita puhtaudentarkastuksessa voi tulla vastaan [34]. Näiden lisäksi rajoja voi asettaa muiden tekijöiden perusteella, kuten tuotteen farmakologisen potenssin perusteella, jonka voi määrittää murto-osana normaalista päivittäisestä annoksesta tai jäännöksen toksisuuden perusteella. [4]

Pesuprosessissa on tärkeä pystyä hallitsemaan tarkasti jäämien ja muiden epäpuhtauksien lisäksi myös pesusta jääneitä pesuainejäämiä, jotka voivat aiheuttaa huomattavia ristikontaminaatio- ja terveyshaittoja. Täten on tärkeää määrittää pesuaineille PDE:t ja strategia, miten PDE:t määritetään. Tehokas tapa määrittää PDE:n määrä on muun muassa tehdä huonoin tapauspesu (worst-case scenario), jonka avulla määritetään myös pesuaineen tavallinen siivousraja eli SCL (Standard Cleaning Limit). Tämän lisäksi pesuaineella on toksikologinen arvio, joka määrittää pesuaineen terveysuhan, miten pesuaineelle voi altistua sekä kriittiset vaikutukset, jossa jaetaan pesuaineet kuuteen eri luokkaan niiden vaarallisuuden perusteella. [33] [35]

Menetelmät, joiden avulla laitteen puhtaus sekä erilaiset rajat, kuten PDE ja SCL voidaan määrittää, on tärkeä ymmärtää. Tätä varten on kerättävä numeerista dataa, jotta pesussa ja tuotannossa käytettyjen aineiden määrät laitteiden pinnalla voidaan määrittää. Näitä numeerisen datan keräämismenetelmiä kutsutaan analyttisiksi menetelmiksi. Yksinkertaisena menetelmänä voidaan pitää näytteistäminen vanupuikon avulla, jossa vanupuikko upotetaan liuottimeen, pyyhkäistään laitteen pintaa ja analysoidaan tulosta. Pesuaineiden ja API:n määrän lisäksi, tämä menetelmä antaa myös tietoa laitteen pinnan mikrobiologisesta koostumuksesta.

Vanupuikkonäytteistyksessä on hyvä ottaa huomioon useampi näytteen luotettavuuteen vaikuttava tekijä. Nämä ovat muun muassa kauan laite on odottanut tuotannon ja pesun jälkeen, aika jonka vanupuikko on odottanut ennen analysointia, onko laitteen pinta pesty ja ehtinyt kuivua sekä näytteiden määrä. Nämä tekijät ovat määriteltävä ennen näytteistuksen aloittamista, jotta saavutetaan tasainen ja toistettava lopputulos. Näytteistämisen voi tehdä myös huuhtomismenetelmällä, jossa liuottimen avulla huuhdotaan laitteen pinta, jonka jälkeen huuhtomiseen käytetyn liuottimen koostumusta tutkitaan. Näytteistämisessä on myös mahdollista käyttää plasebo-lääkettä, joka on koostumukseltaan samanlainen kuin tuotannossa käytettävä API. Plasebon avulla voi määrittää kuinka paljon API:ta siirtyy pesun jälkeen erästä toiseen. [4] [5] [33]

2.1.4 'Dirty hold time' vaikutukset siivottavuuteen

DHT (Dirty Hold Time) tarkoittaa aikaa, jonka likainen laite joutuu odottamaan tuotannon jälkeen ennen kuin se siirtyy pestäväksi [36]. Laitteen pesutestien aikana on määritettävä huonoin mahdollinen tilanne, joka tarkoittaa tapausta, jolloin laitteen siivoaminen on hypoteettisesti hankalinta. Tässä tilanteessa DHT on usein ollut pitkä, jonka seurauksena lika on kuivunut laitteen pinnalle ja sen siivoaminen vaikeutuu huomattavasti. Tämä johtuu muun muassa veden haihtumisesta jäämistä tai jos jäämä kuivuu absorboi lisää vettä, muuttuu tahmeaksi ja kuivuu uudestaan. Tämän lisäksi ristikontaminaation riski kasvaa, kun likaisena seisovalla laitteella on enemmän aikaa joutua kontaktiin puhtaiden laitteiden kanssa. Täten on vahvasti suositeltavaa, että likaisten ja puhtaiden laitteiden reitit eivät kohtaa tuotantoalueella ja materiaalivirrat tuotantoalueella ovat likaisesta alueesta pesun kautta puhtaaseen alueeseen. [37] [38]

2.2 CIP-peseminen

2.2.1 CIP-menetelmän toimintaperiaate ja optimointi

CIP on laitteiden ja komponenttien pesemiseen tarkoitettu menetelmä, joka on yleisesti käytössä lääke- ja elintarviketeollisuudessa. CIP-pesumenetelmässä komponentti pestään kokonaisena eli menetelmä ei vaadi komponentin tai sen osien purkamista. Tämä vähentää puhdistamisprosessiin vaadittua aikaa sekä työntekijöiden suorittamaa manuaalista työtä. CIP kuitenkin vaatii laajat investoinnit veteen,

energiaan, pesuaineisiin, happoihin, laitteistoihin sekä jäteveden hallintaan [39]. CIP-järjestelmät ovat myös usein täysin automatisoituja [40].

Muita menetelmiä, joilla puhdistamisen voi suorittaa ovat COP (Clean-out-of-place), joka on CIP-menetelmän vastakohta eli laitteen tai komponentin osat puretaan ja yksittäiset osat siivotaan [41]. Tämän lisäksi on myös SIP-menetelmä (Steam-in-place tai Sterilization-in-place), joka eroaa CIP-menetelmästä siten, että SIP-menetelmä hävittää kaikki elävät mikro-organismit, kun taas CIP-menetelmässä kaikkien mikro-organismien hävittämistä ei välttämättä tapahdu [36]. SIP-menetelmä käyttää mikro-organismien hävittämiseen usein korkeaa lämpötilaa, jota pidetään yllä yleensä vähintään puoli tuntia [42]. CIP-puhdistamista kuvaa nopea, toistettava ja tasainen puhdistaminen, joka tuottaa laadukkaan lopputuleman [43].

CIP-laitteiston suunnittelulle ja toiminnalle on asetettu vaatimuksia, jotta se voi tuottaa tasaisen ja toistettavan lopputuleman. CIP-laitteistoa voidaan pitää monimutkaisena kokonaisuutena, joka sisältää: [44]

1. Laitteiston, joka pystyy suorittamaan laitteiden ja komponenttien pesemisen ilman tarvetta purkaa niitä osiin. [44]
2. Vakituiseksi asennetut suihkutuslaitteet, kuten pesupallot, jotka pystyvät saavuttamaan laitteen vaikeasti puhdistettavat kohdat [44]. Pesupallot voivat olla staattisia eli pesupallot eivät liiku keskiakselinsa ympäri tai dynaamisia, jossa pesupallo liikkuu keskiakselinsa ympäri pesuprosessin aikana [45].
3. Lähde- sekä paluulinja CIP-laitteiston vaatimille hyödykkeille (hanavesi, PW (Purified Water), emäksinen pesuaine sekä happo) sekä ilmalle. [44]
4. Kiertopesukeskus "CIP skid", jossa pesuneste valmistetaan. [44]
5. Automatisoitu hallintajärjestelmä, joka ajaa pesulavaa sekä syöttää pesulavalle pesuaineet oikeassa järjestyksessä, koostumuksessa, lämpötilassa, oikealla paineella ja virtausnopeudella. Tämän lisäksi hallintajärjestelmä käyttää erilaisia pumppuja ja muita laitteita, jotta jokaisen edellä mainitun kohdan vaatimukset täyttyvät. [44]

CIP-laitteiston toimivuus varmistaa hyvän puhdistettavuuden, mutta tämän lisäksi CIP-laitteiston ja -järjestelmän on noudatettava sille asetettuja GMP-vaatimuksia,

jotka koskevat laitteen toimintaa, automaatiota, dokumentointia, henkilöstöä sekä ristikontaminaation estoa [46]. Toisin sanoen jokainen seikka, joka voi vaikuttaa valmistettavan tuotteen turvallisuuteen, laatuun, eheyteen tai tunnistettavuuteen ovat otettava huomioon [47].

CIP-järjestelmällä on vaatimukset elinkaareen, tuotteeseen, prosessiin, laatuun, prosessin parametreihin, laitteiston asennukseen ja toiminnallisuuteen liittyen. Elinkaarivaatimukset liittyvät laitteiston suunnitteleamiseen, kirjalliseen dokumentointiin ja kommunikointiin. Tuote- ja prosessivaatimukset vaikuttavat pesussa käytettyjen aineiden pitoisuuteen ja pH-tasoon. Laadulliset vaatimukset ohjeistavat kemikaalien sekä jäämien siirtymisestä ja poistamisesta. Parametrivaatimukset esittävät vaaditut arvot pesuprosessissa muuttuville parametreille, kuten lämpötilalle, veden määrälle ja pesuaineiden konsentraatiolle pesunesteessä. [47]

CIP-järjestelmän asennusvaatimukset ovat suuri kokonaisuus, jotka ovat luotu pitkälti GMP-vaatimusten pohjalta. Asennusvaatimukset sisältävät vaatimukset rakennusmateriaalille, kuten materiaalin koostumukselle sekä kemiallisille ominaisuuksille, vaatimukset rakentamiselle, kuten putkiston ja pesulavan spesifikaatiot, voitelulle, pneumatiikalle ja sähköpiirille. Prosessin toiminnallisissa vaatimuksissa on pystyttävä määrittelemään prosessin rajoitteet, toiminnot, hallintajärjestelmä, hälytykset ja varoitukset, datan kerääminen, puhtauden vaatimukset, jätteiden hallinta sekä huollon, koulutuksen ja dokumentaation vaatimukset. [47]

Tavoitteet CIP-järjestelmän suunnittelussa ovat turvallisen, tehokkaan ja toistettavan pesuprosessin toteuttaminen, mutta nämä vaatimukset voidaan vielä tarkentaa, jotta konkreettisemmat vaatimukset ovat mahdollista määrittää. Tehokkuuden ja toistettavuuden mahdollistamiseksi, CIP-järjestelmän tavoitteena on vähentää tuotannosta syntyviä tappioita sekä vähentää tuotannon seisonta-aikoja, koska CIP-puhdistetut laitteet tarvitsevat usein vähemmän huoltoa. Turvallisuutta tarkastellaan asiakkaan ja tuotantotyöntekijän näkökulmasta. CIP-järjestelmän avulla inhimillisten virheiden todennäköisyys laskee, koska tuotantotyöntekijä on vähemmän tekemisissä laitteen kanssa. Tämän seurauksena myös ristikontaminaation riski laskee, jonka seurauksena tuottavuus ja potilasturvallisuus paranevat. Työntekijän

turvallisuus paranee myös, koska tuotantotyöntekijä ei joudu manuaalisesti sekoittamaan pesun vaatimia puhdistusaineita tai käyttämään itse pesulaitteita. [44]

CIP-puhdistamisen prosessin voi jakaa pääsääntöisesti neljään eri päävaiheeseen: huuhtelu, peseminen, desinfiointi ja kuivaaminen. Huuhtelu irrottaa suuremmat ja irtonaiset epäpuhtaudet laitteen pinnalta, pesuvaihe poistaa hankalasti kiinni olevia epäpuhtauksia, desinfiointi hävittää mahdollisia mikro-organismeja laitteen pinnalta ja kuivaaminen poistaa veden laitteen pinnalta, joka estää mikro-organismien kasvun. [42] [47]

Yksittäinen pesuohjelma voidaan tarkemmin jakaa kuuteen eri vaiheeseen: pesua edeltävä huuhtelu, jossa huuhdellaan suuremmat epäpuhtaudet laitteen pinnalta, emäksisellä liuoksella peseminen, emäspesun jälkeinen huuhtelu, jonka avulla huuhdotaan laitteen pinnalle jääneet epäpuhtaudet ja pesuainejäämät, happohuuhtelu, jonka avulla poistetaan epäorgaaniset aineet ja neutralisoidaan laitteen pinta emäksisen pesun jälkeen, happohuuhtelun jälkeinen huuhtelu, joka poistaa mahdolliset happojäämät laitteen pinnalta sekä viimeinen huuhtelu tai puhdasvesihuuhtelu, joka poistaa loput mahdolliset epäpuhtaudet ja jäämät laitteen pinnalta [44]. Pesuvaiheiden parametrejä, kuten veden lämpötilaa, pesuaineen konsentraatiota, huuhtelun kestoa tai yksittäisen askeleen kestoa voi vaihtaa pesuprosessien välillä. Tämä prosessi voi toistua useamman kerran pesun aikana riippuen pestävän komponentin koosta, muotojen monimutkaisuudesta tai pestävän aineen luonteesta. Onnistuneen CIP-pesun saavuttamiseksi on huomioitava pesuaineiden emäksisyys, kemikaalien puhtaus, visuaalinen puhtaus sekä tarvittaessa erisuuruiset veden lämpötilat ja määrät. [42] [45] [47]

CIP-laitteiston optimointi on tärkeä askel pesuprosessin tehokkuuden kannalta. Prosessin on oltava tarpeeksi tehokas, jotta epäpuhtaudet ovat mahdollista irrottaa sekä laitteen pinnalta että toisistaan. Pesuprosessi ei saa kuluttaa liikaa resursseja, sillä liiallinen veden ja energian käyttö aiheuttaa lisäkustannuksia, laitteiden osien kulumista sekä ympäristön kuormittumista. Tämän takia pesuprosessin ymmärtäminen sekä parametrien optimointi on tärkeää prosessin tehokkuuden kannalta [48].

CIP-prosessin tehokkuutta on mahdollista optimoida vaikuttamalla prosessin hydrodynaamisiin vaikutuksiin. Veden lämpötilan nostamisella ei ole huomattavaa

hyötyä tietyn pisteen jälkeen ja vaikka veden määrän lisääminen parantaisi siivousprosessia, niin tämä taas kuluttaa enemmän energiaa. Hydrodynaamisten vaikutusten parantamiseksi siivousprosessi on suunniteltava niin, että pesuprosessissa luodaan vahvoja tai sykkiviä pyörteitä, jotka rikkovat tehokkaammin jäämien välisiä sidoksia. [49]

2.2.2 CIP-laitteisto

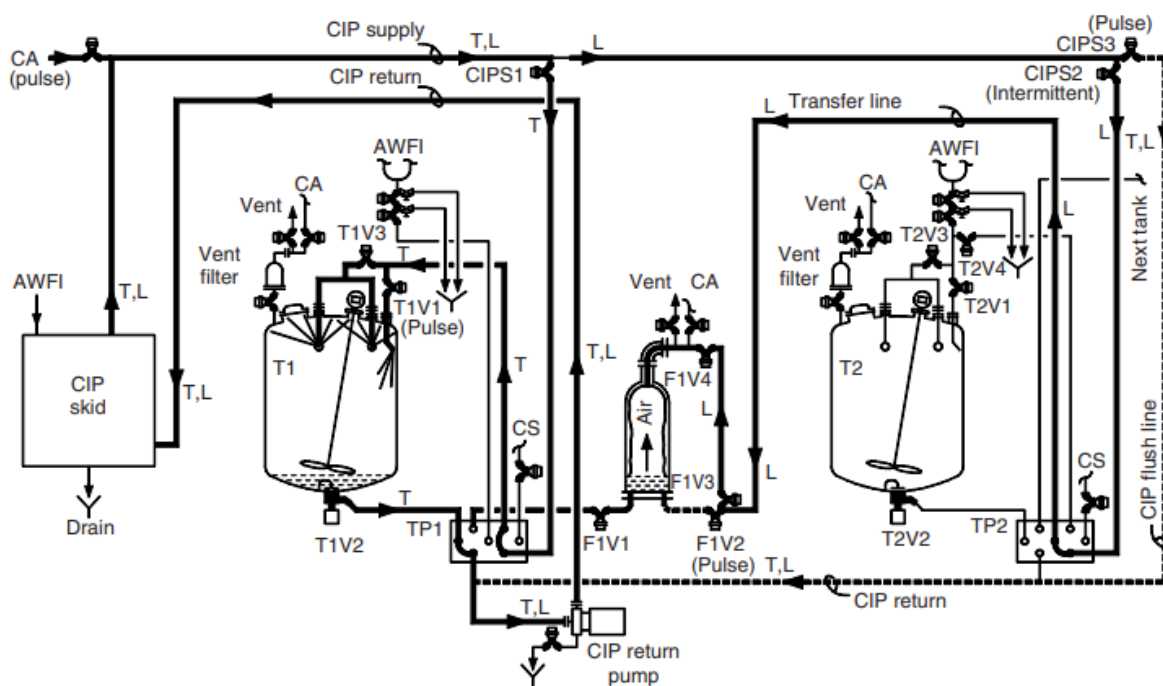
CIP-laitteisto vaatii kattavan yhdistelmän säiliöitä, putkilinjastoja, pumppuja, suodattimia ja venttiileitä, jotta se pystyy toteuttamaan asetetut vaatimukset. Kuvassa 8 näkyy esimerkki yksinkertaistetusta CIP-järjestelmästä ja sen komponenteista. Kuvassa 8 näkyvät säiliöt T1 ja T2, jotka sisältävät myös suodattimen, suihkutusalaitteen, sekoittimen, huoltoluukun sekä räjähdyslevyn, joka suojaa laitetta ylipaineen purkautuessa. Näiden lisäksi laitteessa on automatisoidut venttiilit, joita käytetään pesuaineiden täyttöön, tyhjentämiseen sekä nesteen syöttämiseen kiertooppiiriin. Säiliöiden välillä kulkee siirtolinja, jonka tehtävänä on pesuprosessin jälkeen huuhdella säiliöt ja putkistot. Kuvan 8 keskellä oleva säiliö kuvastaa suodatinta, pumppua tai lämmönvaihdinta. [44]

Kuvassa 8 näkyvät myös siirtopaneelit TP1 ja TP2. Siirtopaneelien tehtävänä on tukea säiliöissä tehtävää pesuaineiden sekoitusta sekä jakaa valmis pesuaine CIP-toimituslinjaan (CIPS) ja CIP-palautuslinjaan (CIPR). CIPR-palautuslinjassa voi olla yhdistettynä myös palautuspumppu, joka auttaa varsinkin, jos palaava virtaus täytyy saada kulkemaan ylöspäin. Kuvassa 9 esitetään mahdolliset siirtopaneelin jaot eri CIP-linjan osiin. Kuvassa näkyy myös, että siirtopaneelit ovat yhdistettyinä höyrylinjaan (CS), mutta höyrylinjaa käytetään vain SIP-pesussa. [44]

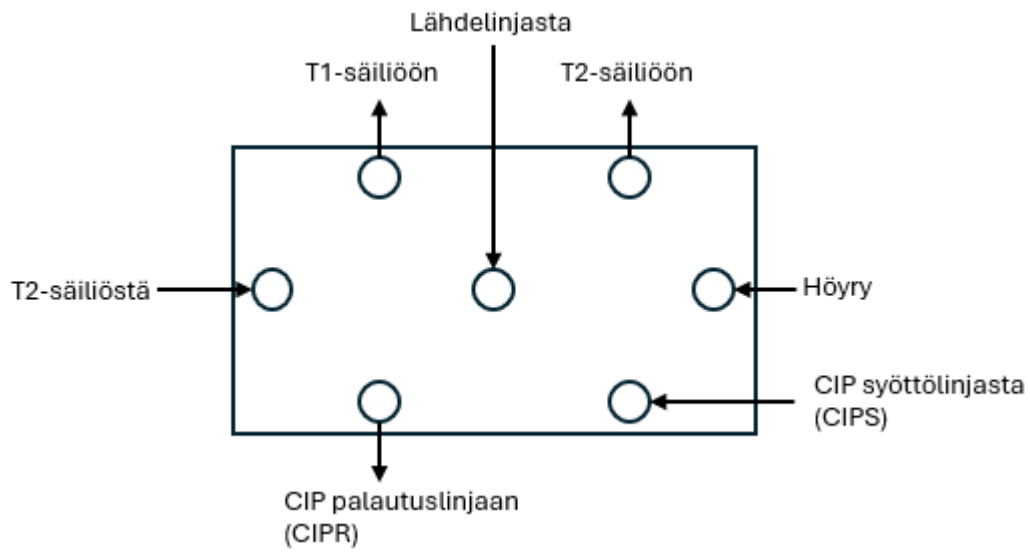
Kiertopesukeskus "CIP skid" on kuvassa 8 yksinkertaistettu neliöksi, koska se on todellisuudessa monimutkainen kokonaisuus pumppuja, säiliöitä, venttiilejä ja näitä yhdistäviä putkistoja, jonka tehtävänä on toimittaa pesunesteseokset siivousprosessin eri vaiheille. Kiertopesukeskus mahdollistaa täten järjestelmän toiminnan sekä pesuvaiheiden automatisoinnin. Tämän lisäksi kiertopesukeskus voi sisältää lämmönvaihtimen, jonka avulla prosessin veden lämpötilaa voi säätää riippuen pesuvaiheen määrittämästä lämpötilasta. Kiertopesukeskuksen asennuksesta ja toiminnallisuudesta pesuprosessin yhteydessä on otettava huomioon tarvittava veden määrä, virtaus, pesuvaiheet ja vaiheiden lukumäärä,

lämpötila, paine, vesitankkien määrä ja tila, johon kiertopesukeskus asennetaan. Kiertopesukeskus näkyy kuvassa 10. [44]

Kiertopesukeskukseen ja siitä pois kulkevat CIPS- ja CIPR-putket, koska kiertopesukeskus vastaanottaa ja laittaa kiertoon näistä linjoista tulevia pesunesteitä. Pesuohjelman päätyttyä on mahdollisuus, että CIPS/CIPR-putkistoon jää nestejämiä ("Dead legs"), joka voi aiheuttaa ristikontaminaatiovaaran. Jotta nesteen jääminen CIPS- ja CIPR-putkistoon voidaan estää, niin putkistossa on oltava huuhtelulinja "CIP flush line", johon syötetään pesunestettä, joka huuhtoo CIPS/CIPR-linjan. Kiertopesukeskukseen ja säiliöihin voi liittää AWF-linjan (Ambient Water For Injection), joka on erittäin puhdasta vettä, jota käytetään huuhteluun, kun pesuneste on poistunut säiliöistä tai kiertopesukeskuksesta. EMA on määrittänyt AWF-linjan tuottamiselle suuntaa antavat käyttöohjeet, jotka sisältävät AWF-linjan tuottamisen vaatimukset sekä laadulliset vaatimukset, kuten AWF-linjan testaamisen [50]. [44]



Kuva 8. Esimerkki CIP-järjestelmän pohjapiirustuksesta. [44]



Kuva 9. Seiberling (2007) kirjasta mukautettu kuva CIP-järjestelmän siirtopaneelista.



Kuva 10. Kiertopesukeskus. [44]

2.2.3 Puhdistusaineiden jälleenkäytön vaikutukset ja jäteveden hallinta

Puhdistusaineiden sekä veden jälleenkäyttö sisältää sekä hyötyjä että haittoja pesemisprosessin kannalta. Jälleenkäyttö voi säästää aikaa ja resursseja, koska puhdistusainetta ei tarvitse sekoittaa uudelleen, veden lämpötilaa ei tarvitse lisätä, jos vesi on jo aikaisemmalla syklillä lämmitetty haluttuun lämpötilaan sekä jälleenkäyttö vähentää jäteveden määrää. Toisaalta uudelleenkäytöstä voi seurata pesutehokkuuden vähenemistä sekä ristikontaminaation riski kasvaa. Pesuprosessi on suuri menoerä lääketuotannossa, joten pesuaineiden ja veden uudelleenkäytön

optimointi on oleellinen seikka kustannusten sekä ympäristöystävällisyyden kannalta. [51] [52]

Artikkelissa "Influence of cleaning agent reuse on cleaning effectiveness", Fan et al (2022) tutkivat, miten puhdistusaineiden jälleenkäyttö vaikuttaa pesutehokkuuteen. Tutkimuksessa tärkeänä parametrinä pidettiin natriumhydroksidin prosentuaalista määrää pesuaineessa, jonka määrällä on vaikutusta pesemisen tehokkuuteen. Muut muuttujat, joiden muutosta ja täten pesutehokkuutta tarkasteltiin, olivat johtavuus, pH-taso ja emäspitoisuus. Tutkimusta varten rakennettiin yksinkertainen CIP-järjestelmä. Tutkimuksen tuloksena oli, että pesuaine, jonka natriumhydroksidin määrä on alhainen, pesuteho laski huomattavasti neljännen uudelleenkäytön jälkeen. Tämä johtui tarkasteltujen parametrien määrien laskemisesta pesujen välillä, joka vaikuttaa negatiivisesti pesutehokkuuteen. Suuremman natriumhydroksidipitoisuuden omaavilla pesuaineilla nähtiin myös pesutehokkuuden laskua, mutta luonnollisesti tätä pesuainetta on mahdollista käyttää uudelleen useamman kerran ennen kuin pesutehokkuus on huomattavasti alhaisempi. Tutkimuksessa ilmeni, että pesun aiheuttamat kustannukset laskevat myös huomattavasti, kun pesuainetta ja vettä käytetään uudelleen. [51]

Veden käytössä on huomioitava muun muassa veden määrä (virtaus), lämpötila sekä aika. Artikkelissa "Minimising the environmental footprint of industrial-scaled cleaning processes by optimisation of a novel clean-in-place system protocol", Palabiyik et al (2015) tutkivat, miten pesuveden lämpötila vaikuttaa pesuprosessin kestoon sekä energian ja veden kulutukseen. Tutkimuksen tuloksena oli, että kylmän veden käyttö kulutti eniten aikaa ja vettä, mutta vähiten energiaa. Kuumalla vedellä tulokset olivat vastakkaiset. Testeissä tutkittiin myös, miten pesuprosessiin vaikuttaa kylmän ja lämpimän veden käyttö eri vaiheissa, kuten kylmän veden käyttö aluksi huuhtelussa ja lämpimän veden käyttö pesun päävaiheessa. Veden lämpötilan muuttaminen vaiheittain vähensi huomattavasti pesuaikaa ja jäteveden määrää verrattuna kylmään pesuun ja huomattavasti vähemmän energiaa verrattuna kuumaan pesuun. Tämä tutkimus osoitti, että voi olla hyödyllistä muuttaa veden lämpötila pesuprosessin eri vaiheissa, jotta pesuprosessin voisi optimoida energiankulutuksen kannalta. [48] [39]

Jäteveden hallinnassa ja hävityksessä on monia vaikeuksia, jotka ovat otettava huomioon. Pesussa käytettävä pesuneste sisältää pesun jälkeen erilaisia orgaanisia

ja epäorgaanisia yhdistelmiä, jotka ovat haitallisia ihmisen terveydelle ja ympäristölle. Tämän seurauksena jäteveettä ei voi laskea suoraan ympäristöön vaan jätevesi pitää käsitellä erilaisilla puhdistavilla menetelmillä. Tehokkuuden ja ympäristöystävällisyyden parantamiseksi on täten kannattavaa, että jäteveden voisi käyttää uudelleen tai jätevesi on hävitettävä niin, että se ei tule aiheuttamaan haittaa ihmisille tai ympäristölle. Tämän seurauksena jäteveden prosessoinnissa on käytettävä useampaa eri menetelmää, jotta jäteveden puhtaus varmistuu, sillä prosessi, joka toimii epäorgaanisten aineiden poistossa ei välttämättä toimi orgaanisten aineiden poistossa. Täten on tunnettava pestävän aineen koostumus ja sen pohjalta suunnitella jäteveden puhdistusprosessi. [53]

Jäteveden puhdistusprosessi koostuu yleensä kolmesta päävaiheesta: esikäsittely, biokemiallinen käsittely ja edistynyt käsittely. Esikäsittelyllä voi parantaa jäteveden laatua, kuten jäteveden biohajoavuutta tai vähentämällä suolaisuutta.

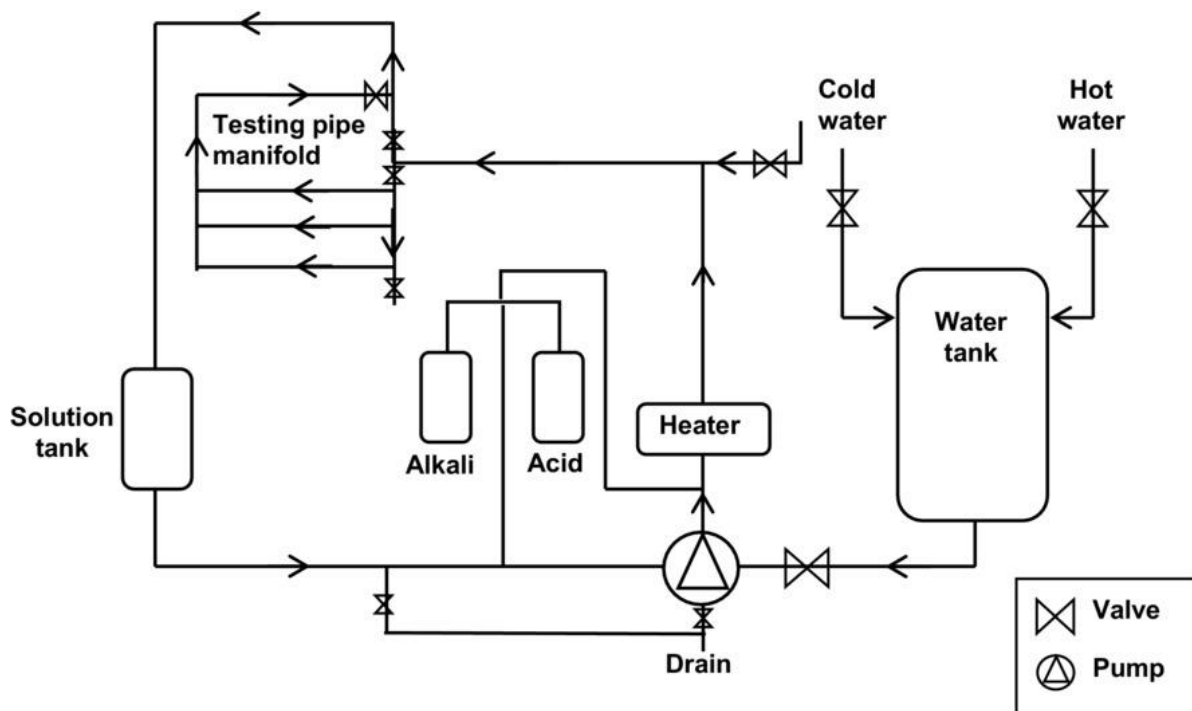
Biokemiallisessa käsittelyssä vedestä poistetaan pääosin orgaanisia ja epäorgaanisia aineita, kuten lääkettäjämiä tai orgaanisia liuottimia. Biokemiallisesta käsittelystä jää pieniä määriä orgaanisia, kuten typpipitoisia aineita, joiden poistamiseen käytetään edistyneitä käsittelymenetelmiä, kuten imeyttämistä tai erilaisia kemiallisia menetelmiä. [53]

2.2.4 CIP-tapaustutkimus

Artikkelissaan "Effectiveness of rinse water during in-place cleaning of stainless steel pipelines", Fan et al (2015) tutkivat, miten CIP-prosessin parametrit, kuten virtauksen tyyppi (laminaarinen tai turbulenttinen), veden lämpötila ja kontaktiaika vaikuttavat veden tehokkuuteen poistaessa maitopohjaista jäämäainetta. Teräsputket ovat ruostumatonta terästä (304) ja niillä on erisuuruiset halkaisijat. Veden nopeus oli väliltä 0.72–2.26 m/s, lämpötilat olivat 22, 45 ja 67 celsiusastetta sekä kontaktiaika veden ja jäämän välillä olivat 20 ja 60 sekuntia. Tulokset ilmaistiin, paljon ruostumattomien teräsputkien pinnalta lähti jäämäainetta alkuperäisen jäämäaineen määrän suhteena. Tutkimus keskittyy CIP-pesun ensimmäiseen vaiheeseen eli huuhteluvaiheeseen. Tapaustutkimuksessa käytetyn CIP-laitteiston kuvitus näkyy kuvassa 11. [54]

Tutkimuksen syynä ovat nousevat kustannukset ja energiavaatimukset CIP-pesussa. Ei-optimoitu CIP-pesu kuluttaa valtavan määrän resursseja, kuten vettä, joka

aiheuttaa tarpeettomia kustannuksia sekä liiallinen kemikaalien käyttö kuormittaa ympäristöä ja vaikeuttaa jäteveden käsittelyä. Täten on oleellista tietää, mitkä muuttujat vaikuttavat puhdistuksen tehokkuuteen. Muuttujat, jotka vaikuttavat virtauksen luonteeseen tai jäämien hajottamiseen vaikuttavat suorasti puhdistuksen tehokkuuteen. Lämpötilan vaikutuksen on tutkittu olevan tehokas 50 celsiusasteeseen asti ja tämän pisteen jälkeen, lämpötilan kasvattamisen vaikutus pesutehokkuuteen alkaa vähitellen laskemaan. Virtausnopeus vaikuttaa suorasti, miten helposti laitteen pinnalla olevat jäämät irtoavat, sillä korkeampi virtausnopeus lisää pesunesteen aiheuttamaa leikkausrasitusta. Jäämän sekä veden ja pesuaineen välinen kontaktiaika vaikuttaa myös pesutehokkuuteen. Liiallinen kontaktiaika kuitenkin aiheuttaa lisäkustannuksia, sillä vettä ja pesuainetta on tällöin pumpattava pesuprosessissa jatkuvasti lisää. [54]



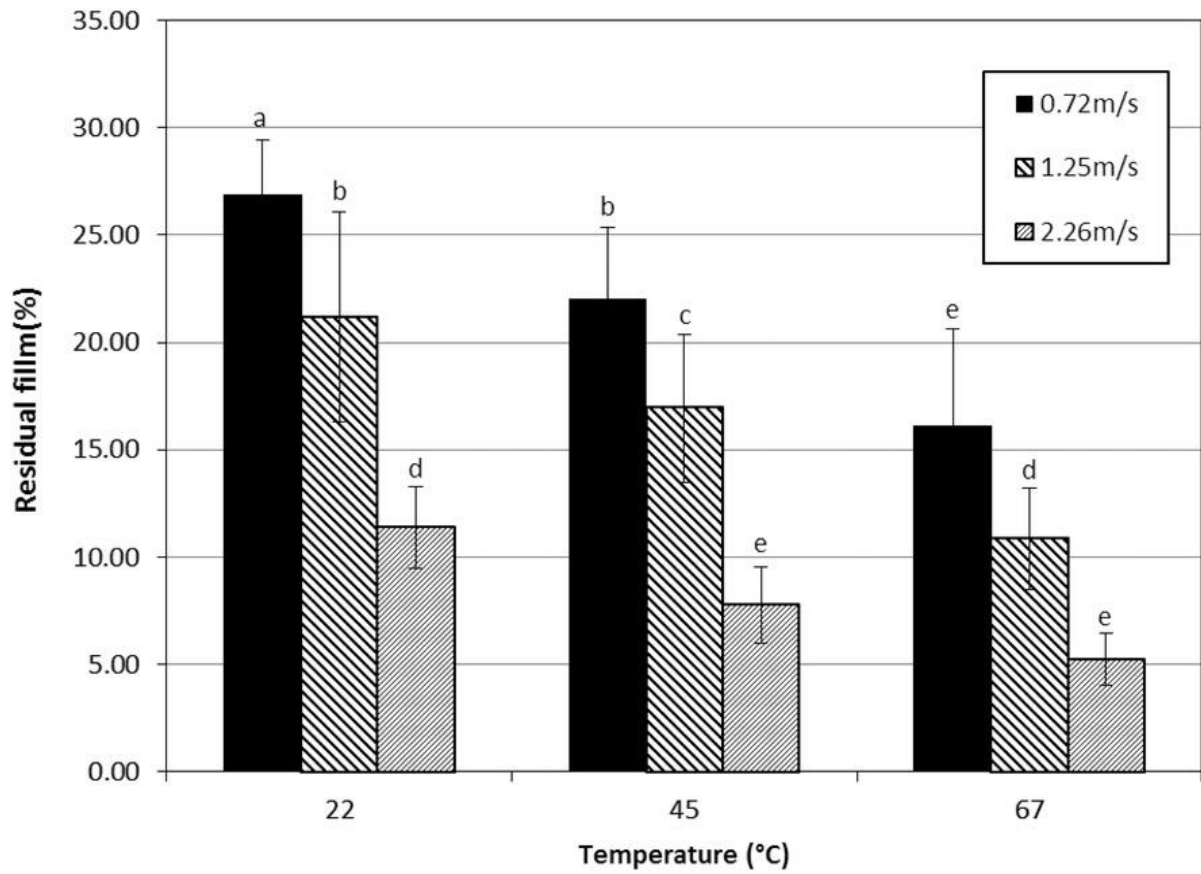
Kuva 11. Kuvitus pesutesteissä käytetystä CIP-järjestelmästä. [54]

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että veden virtausnopeuden lisääminen määrästä 0.72 m/s määrään 2.26 m/s, kun veden lämpötila oli vakio, vähensi jäämien määrää 17.6 prosenttiyksikköä (26.9 % → 15.6 %). Kun virtausnopeus oli vakio 0.72 m/s ja lämpötilat olivat 22, 45 ja 67 celsiusastetta, niin tämä vähensi jäämien määrää 11.3 prosenttiyksikköä (26.9 % → 15.6 %). Kuvassa 12 näkyy tutkimuksen tulokset, kun

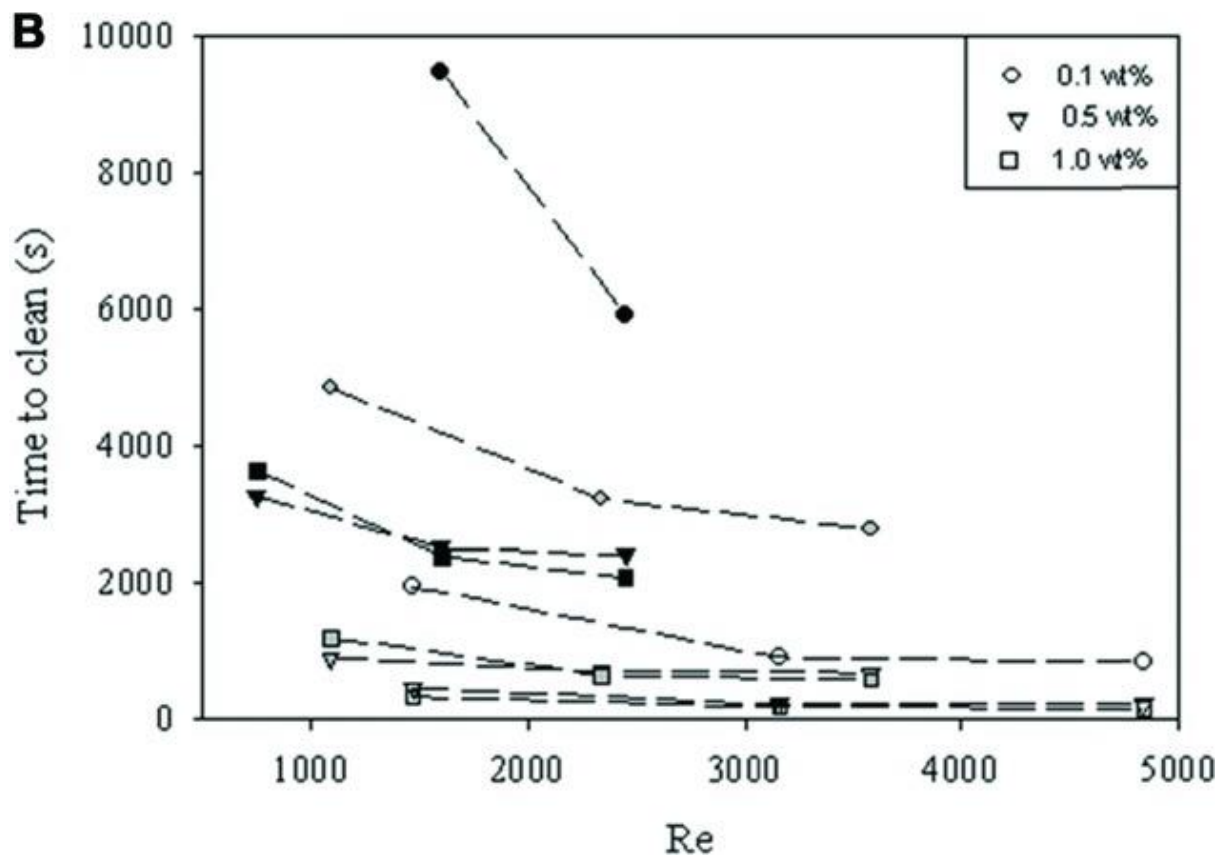
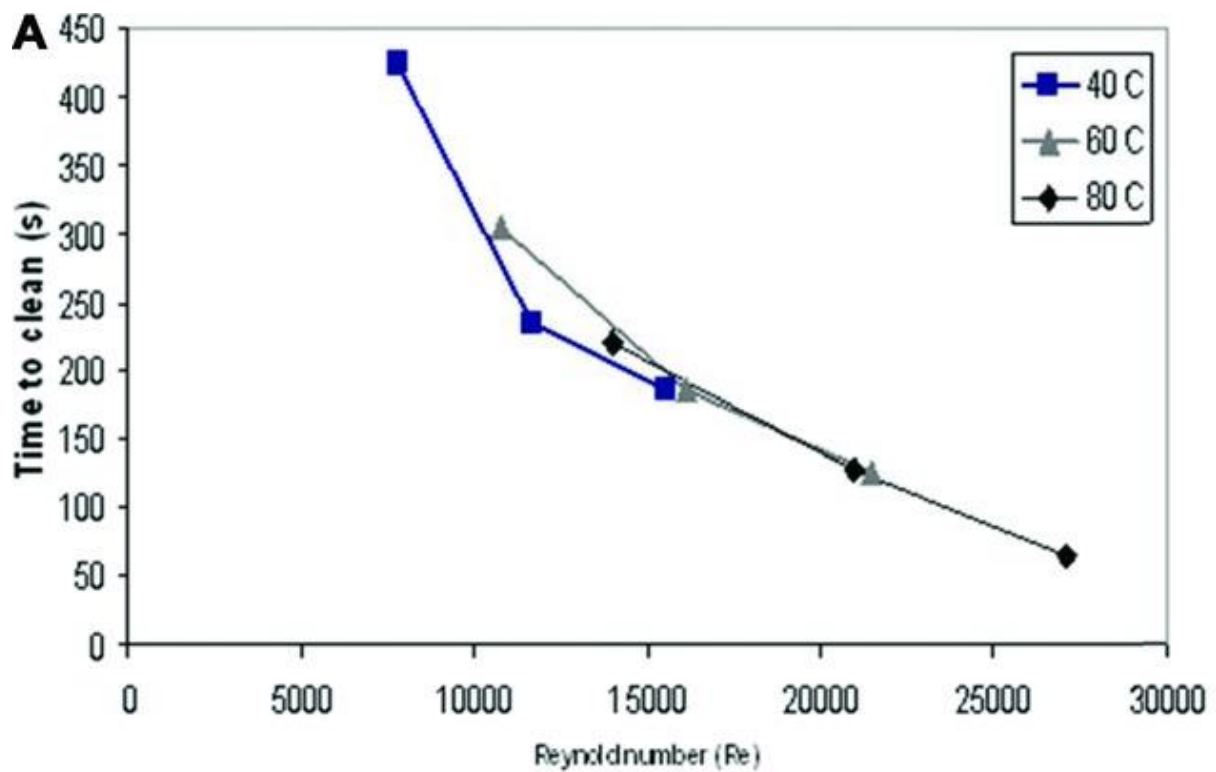
virtausnopeutta ja lämpötilaa muutettiin kolmen eri arvon välillä. Kuvasta 12 voi päätellä, että varsinkin suuremmilla virtausnopeuksilla jäämien poisto paranee huomattavasti, kun taas lämpötilan nostaminen parantaa pesutehokkuutta vähemmän virtausnopeuden kasvaessa. Tämä johtuu siitä, että mekaaniset voimat vaikuttavat enemmän pesutehokkuuteen vedellä huuhtelussa, kun taas lämpötilalla on enemmän vaikutusta, kun prosessiin tuodaan mukaan pesuaineet. [54]

Pesuaineen ja lämpötilan yhteisvaikutuksen yhteyttä tarkasteltiin artikkelissa "Fouling and cleaning studies in the food and beverage industry classified by cleaning type" (Goode et al, 2013), jossa muutettiin pesuaineen natriumhydroksidipitoisuutta, veden lämpötilaa sekä Reynoldsin numeroa eli veden virtauksen turbulentsuutta muutettiin vaikuttamalla veden virtausnopeuteen. Kuvassa 13 esitetään tutkimuksen tulokset ja kuvan 13 perusteella voi päätellä, että lämpötilalla on enemmän vaikutusta, kun pesuainetta on mukana prosessissa, sillä pesuaika laskee huomattavasti korkealla lämpötilalla ja pesuainemäärällä. Veden turbulentsisuuden kasvattamisella on myös alhaisempi vaikutus mitä suuremmat lämpötila ja pesuaineen määrä ovat. [55]

Fan et al (2015) tapaustutkimuksessa tutkittiin virtausnopeuden ja lämpötilan lisäksi kontaktiajan vaikutusta pesutehokkuuteen. Kontaktiajalla ei ollut huomattavaa vaikutusta pesutehokkuuteen ja muutokset jäämien määrässä johtuivat pitkälti, että pesuvesi poistaa aluksi suuremman osan jäämistä, koska suuremmat mekaaniset voimat vaikuttivat pesuprosessin alussa. Myös uudelleenkäytetyn veden ja käyttämättömän veden välillä ei ollut eroja, koska ilman pesuaineita, veden mekaanisilla ominaisuuksilla on suuri vaikutus pesutehokkuuteen. Tutkimuksessa havaittiin, että veden lämpötilaa ja virtausnopeutta laskiessa, pesun tehokkuus laski ja jäämään määrä kasvoi 21.8 prosenttiyksikköä (5.1 % → 26.9 %). Ylipäätään tutkimus todisti, että huuhtelun aikana suurin vaikutus pesutehokkuuteen, kun pesuaineita ei ole käytössä, ovat veden virtausnopeus sekä lämpötila. [54]



Kuva 12. CIP-tapaustutkimuksen tulokset virtausnopeuden ja lämpötilan muutosten jälkeen. [54]



Kuva 13. Pesuaineen natriumhydroksidipitoisuuden, veden lämpötilan sekä veden turbulentsisuuden vaikutus siivousaikaan. Musta: 30°C, Harmaa: 50°C, Avoin: 70°C. [55]

2.2.5 Ympäristöystävälliset pesuaineet

Pesuaineiden sekä muiden pesuveden kautta kulkeutuvien haitallisten aineiden vaikutukset ympäristöön voivat olla huomattavia. Pahimmassa tapauksessa haitallisten aineiden kulkeutuminen luontoon voi aiheuttaa myrkyllisten aineiden kerääntymistä kasveihin ja eläimiin sekä veden saastumista. Tämän seurauksen pesuaineiden ja muiden pesussa käytettävien aineiden vaikutukset ympäristöön ovat otettava huomioon ja tarkasteltava niiden ympäristöön vaikuttavia tekijöitä, kuten biohajoavuutta, pH-arvoa, fosfori- ja tensidipitoisuutta sekä liuotinpitoisuutta. Näiden lisäksi on oleellista tarkastella pesussa käytettävien aineiden vaikutusta ihmiseen, kuten karsinogeenisyyttä tai myrkyllisyyttä sekä fyysisiä vaaroja, kuten tuotteen reaktiivisuutta muiden tuotteiden kanssa. [56]

Pesuaineen ympäristöystävällisyyden määrittelemiseksi voi tehdä ”Green screen”-menetelmän mukaisen arvion. Aluksi määritellään tutkittava aine sekä tutkitaan ja kerätään dataa liittyen aineen myrkyllisyyteen ja muihin vaikutuksiin. Dataa on mahdollista kerätä muun muassa pesuaineiden käyttöturvallisuustiedotteista. Esimerkiksi Kiiltoclean oy:n Proset S26E-pesuaineen käyttöturvallisuustiedotteessa löytyy tietoa liittyen muun muassa pesuaineen vaarallisuuteen, koostumukseen, palovaaraan, toimenpiteisiin onnettomuuspäästöissä, varastointiin, vaadittuihin henkilösuojaimiin, fysikaalisiin ja kemiallisiin ominaisuuksiin, reaktiivisuuteen, myrkyllisyyteen, ympäristöhaittoihin sekä käsittelyyn [57].

Datan keräämisen jälkeen aineelle määritetään vaarallisuusaste asteikolla erittäin alhaisesta erittäin korkeaan sekä vaarallisuusasteen määrittelyn luotettavuus kuten datapisteet, joihin liittyen ei ole tarpeeksi tietoa, on myös määriteltävä kerätyn datan perusteella. Tämän jälkeen kerätty data on julkistettava ja tarvittavat tiedot ovat kirjattava. Lopuksi kemikaalille on annettava kiintopistearvio asteikolla 1–4, jossa 1 on kemikaali, joka on vaarallinen ja jonka kanssa kontaktia on vältettävä ja 4 on suositeltu kemikaali, jonka käyttöön ei sisälly huomattavia vaaroja. [56]

Lääketeollisuuden pesuohjelmissa käytetään orgaanisia liuotusaineita sekä pitkiä pesuohjelmia, jotka potenttisten lääkeaineiden lisäksi tekevät pesuprosessista ympäristöä kuormittavan. Kuitenkin pesuainetta valittaessa on otettava huomioon seikkoja, kuten pesuaineen liuotuskyky erilaisille API-tuotteille, mahdollisen pesuaineen ja API:n reaktion synnyttämät haitalliset aineet, käyttökyky

turbulenttisessa ympäristössä sekä pesuaineen siivottavuus laitteen pinnalta. Tämän takia on etsittävä pesuainevaihtoehtoja tai niihin lisättäviä liuottimia, jotka ovat sekä ympäristöystävällisiä että tehokkaita.

Ympäristöystävällisenä pesuaineen liuottimena voidaan pitää esimerkiksi selluloosapohjainen liuotin "Cyrene", mille on ominaista biohajoavuus, alhainen myrkyllisyysaste sekä veteen liukeneminen [58].

Emäksiset pesuaineet ovat mahdollista korvata luonnollisista aineista pohjautuvilla entsyymeillä, jotka hajottavat biopohjaisia jäämiä, tarjoavat pienemmän tarpeen pestävän komponentin huuhtelulle, alhaisemman pesulämpötilan, pienemmän tarpeen jäteveden käsittelylle sekä lyhyemmän pesuajan [59]. Pesuaineissa käytettävät tensidit, jotka muun muassa alentavat veden pintajännitystä, omaavat usein korkean myrkyllisyyden sekä alhaisen biohajoavuuden, mikä vaikeuttaa jäteveden käsittelyä. Tämän seurauksena biopohjaisia tensidejä, kuten käymisprosessista eristetyt erilaiset mikrobit toimivat biohajoavina vaihtoehtoina kemikaalipohjaisille tensideille. Biopohjaisilla tensideillä on myös alhainen myrkyllisyys ja ne kestävät erilaisia pesuparametrien, kuten lämpötilan, pH-tason ja veden kovuuden muutoksia, joka tekee biopohjaisista tensideistä sopivan vaihtoehdon [60].

Pesuaineissa olevat kelatointiaineet, joita käytetään erilaisten raskasmetallien poistossa ovat tärkeä osatekijä pesuprosessin ympäristöystävällisyydessä. Tehokkuuden ja ympäristöystävällisyyden kannalta on löydettävä kelatointiaineita, jotka tekevät metalli-ioneista epäaktiivisia, jotta ne hajoavat veteen eivätkä aiheuta terveyshaittoja, jäteveden saastumista tai jäteveden käsittelyn lisäkustannuksia. Vaihtoehtoiset kelatointiaineet, kuten IDS (Iminodisuccinic Acid) ja DS (Baypure DS 100 tai Polyaspartic Acid) osoittavat hyvää biohajoavuutta, alhaista myrkyllisyyttä sekä vakautta pesun aikana [61].

2.3 Ruostumattomat teräskomponentit lääketeollisuudessa

Lääketeollisuudessa käytettävälle materiaalille on asetettu vaatimukset, jotka ovat korroosionesto, siivottavuus, reagoimattomuus tuotanto- ja siivousprosessien aikana ja hajoamattomuus eli materiaali ei hilseile tai maadu. Ruostumaton teräs täyttää pitkälti nämä vaatimukset ja tästä syystä ruostumattomia teräskomponentteja

käytetään laajasti lääketeollisuudessa johtuen niiden kestävydestä, hyvästä siivottavuudesta sekä vastustuskyvystä erilaisia kemikaaleja kohtaan.

Ruostumattomia teräskomponentteja, joita yleisesti käytetään ovat muun muassa tuotantolaitteiden putkistot sekä tuotannossa käytetyt kontit ja tynnyrit [36] [44].

Ruostumatonta terästä valmistetaan lisäämällä teräkseen noin 12 % kromia sekä pieniä määriä nikkeliä ja molybdeeniä. Tämä luo teräksen pinnalle ohuen kromioksidikerroksen, joka estää teräksen hapettumisen ja ruostumisen [44].

Ruostumattoman teräksen kulumisen tai vahingoittuminen johtaa kromioksidikerroksen rikkoutumiseen ja kerroksen alla olevan teräksen ruostumiseen. Ruostumattoman teräskerroksen ruostuminen voi irrottaa ruostumattoman teräksen pinnalta palasia, jotka voivat aiheuttaa ristikontaminaatoriskin ja vaarantaa potilasturvallisuutta. Kromioksidikerroksen vahingoittumisesta johtunut ruostuminen voi aiheutua komponentin altistuessa korkealle lämpötiloille happamassa ympäristössä. Tämän lisäksi varsinkin lääketeollisuudessa yleinen ruostumisen tapa on "rouging". Rouging-ilmilölle on 3 mahdollista syytä: pesusysteemissä olevassa laitteessa, esimerkiksi hakkurissa on puhdistus- tai hitsausvirheitä, jotka vapauttavat raudan oksideja, karkeapintaisesta tai huonosti passivoidusta ruostumattomasta teräksestä, jonka kromipitoisuus on liuennut tai ilmiö johtuu korroosion syntymisestä. Rouging-ilmion voi nähdä kuvassa 14. [62] [63]

Ruostuminen voi johtua myös biofilmin jäämistä komponentin pinnalla puutteellisen siivousprosessin tuloksena. Ruostumisen estämiseksi on täten valittava käyttötarkoitukseen sopiva ruostumattoman teräksen tyyppi, sillä eri ruostumattomilla terästyypeillä voi olla erilaiset ominaisuudet ja reaktiot. Esimerkiksi 304-tyyppisellä ruostumattomalla teräksellä on parempi ruosteenestokyky kuin 444-tyyppinen ruostumattomalla teräksellä, koska 304-tyyppisessä ruostumattomassa teräksessä on suurempi typpi- ja nikkelpitoisuus [62]. Näiden asioiden huomioon ottaminen varmistaa pitkään kestävä, laadukkaan, turvallisen ja toistettavan toiminnan. [63]



Kuva 14. "Rouging"-ilmiö ruostumattoman teräskomponentin pinnalla. [63]

Ruosteen tai prosessien, kuten hitsauksen tai hiomisen jälkeen ruostumaton teräspinta saattaa vapauttaa epäpuhtauksia, jonka seurauksena tuotteen puhtaus, turvallisuus ja laatu vaarantuvat. Tämän seurauksena komponentille on suoritettava passivointi. Hout et al (2022) ovat määritelleet kirjassa "Sterile processing of pharmaceutical products – engineering practice, validation, and compliance in regulated environments" passivoinnin olevan: "Ulkoisen raudan tai rautayhdisteiden poisto ruostumattomalta teräspinnalta kemiallisella liuottamisella, usein happoliuoskäsittelyllä, joka poistaa pintasaasteet ja parantaa passiivikerroksen muodostumista." Toisin sanoen, kun ruostumattomalla teräspinnalla oleva kromioksidikerros hajoaa, niin passivoinnin avulla sen voi muodostaa uudelleen. Passivointia suorittaessa on otettava useampi tekijä huomioon, kuten dokumentointi, passivointiveden hävitys ja miten passivointi suoritetaan. Passivointi voidaan suorittaa käyttämällä muun muassa laimennettua sitruunahappoa. [47]

2.4 Puhdistusvalidointi lääketeollisuudessa

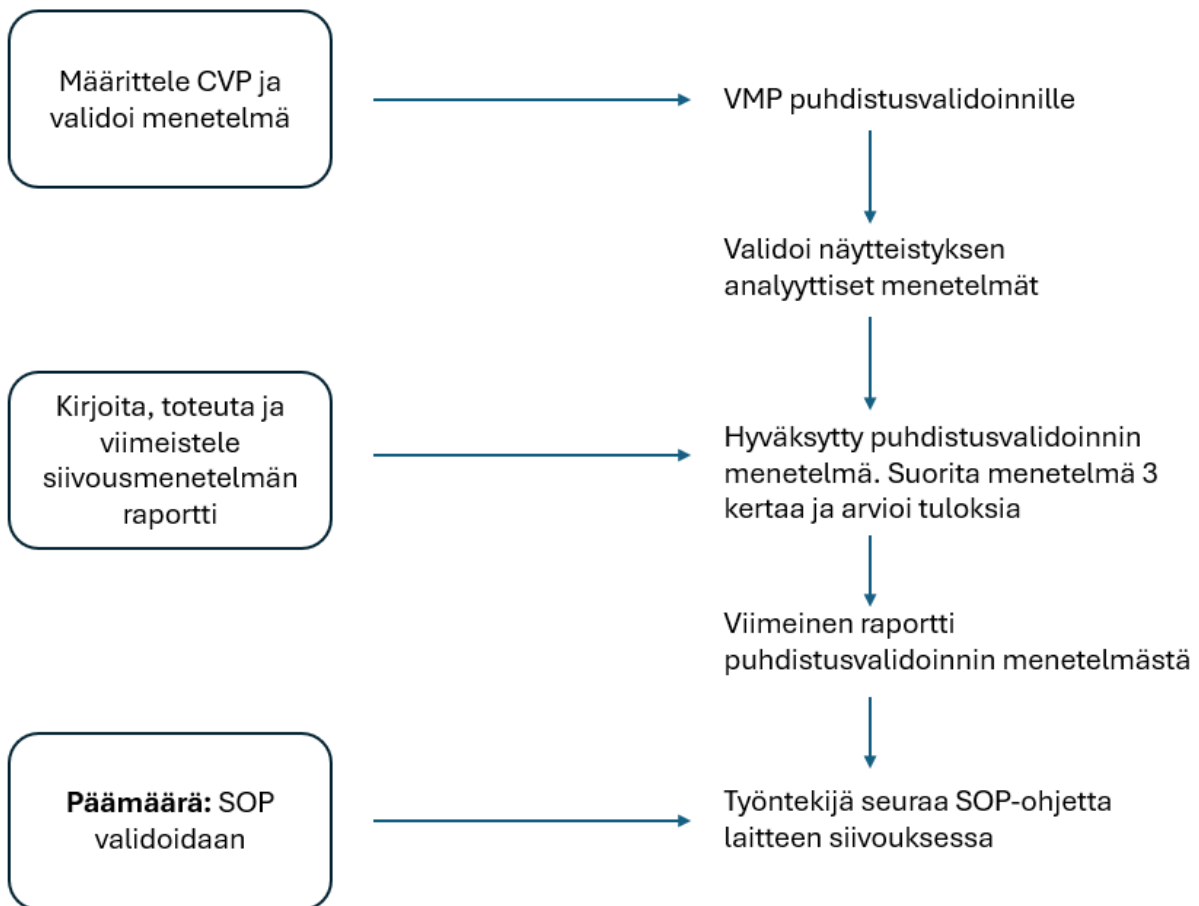
Lääketehtaassa, jossa valmistetaan erilaisia tuotteita, on suuri ristikontaminaation riski, kun tuotannossa käytettäviä laitteita ja komponentteja käytetään eri tuotteiden valmistuksessa. Tästä syystä laitteilla ja komponenteilla on oltava kirjallinen ja hyvin määritelty ohjeistus sen varmistamiseen, että komponentin siirtyessä tuotteelta toiselle, komponentin puhdistus on tarpeeksi perusteellinen, ettei se aiheuta ristikontaminaatiovaaraa. Tämän tehokkaan pesusuunnitelman toimeenpanoa ja sen noudattamista kutsutaan puhdistusvalidoinniksi. [5]

Puhdistusvalidoinnin pohjustetaan yrityksen validoinnin yleissuunnitelmassa VMP:ssä (Validation Master Plan). VMP määrittelee GMP-systeemin vaatimukset sekä miten validointia lähestytään. Tämän lisäksi VMP määrittelee, miten

muutoksenhallinta, koulutukset ja vastuut jaetaan validoinnissa. Yrityksen VMP pohjustetaan yleisesti eri organisaatioiden, kuten EMA:n, FDA:n tai muun organisaation vaatimusten pohjalta. Esimerkiksi EMA:n GMP-vaatimukset ovat kuvailleet puhdistusvalidointia, että jäämien, puhdistusaineiden ja muiden saasteiden rajat pitää olla saavutettavissa ja varmistettavissa, analyttiset menetelmät saasteiden havaitsemiseen ovat oltava käytössä, analyttisten menetelmien rajojen pitää olla herkkiä havaitsemaan jäämien ja saasteiden sallitut rajat sekä laitteiden kontaktissa olevat osat ja aikaväli käytön, puhdistuksen ja uudelleenkäytön välillä pitää olla validoitu. [5]

VMP:n pohjalta luodaan yrityksen puhdistusvalidoinnin toimintaohje CVP (Cleaning Validation Protocol). CVP kuvaa kaikki ne toiminnot, jotka johtavat puhdistusprosessin validointiin. CVP sisältää tiedot, kuten puhdistusvalidoinnin laajuuden ja lähestymistavan, validointiryhmän vastuut, käytössä oleva laitteistot ja prosessit, joita CVP koskee, DHT, puhdistusmenetelmät jokaiselle tuotteelle ja laitteelle, peräkkäisten puhdistussykliä määrä, valvontavaatimukset, näytteistys ja näytteistystuloksen oikeutus, näytteistetyt kohdat laitteessa tai komponentissa, näytteistystuloksen data, analyttiset menetelmät ja sallitut rajat. Tämän lisäksi suoritettuja puhdistuksia kirjaavan dokumentin pitää sisältää laite, siivouksen suorittanut henkilö, siivouksen sijainti, SOP (Standard Operating Procedure), joka määrittää siivousprosessin sekä tuote, jota puhdistettavalla laitteella käsiteltiin ennen puhdistuksen aloitusta. [4] [5]

SOP-ohjeet määritetään sen jälkeen, kun siivousprosessi on validoitu sekä SOP-ohjeen vaiheiden pitää olla yksityiskohtaisesti selitetty. SOP-ohjeen kuuluu sisältää laitteiston visuaalisen tarkastuksen menetelmät, kriittiset alueet, jotka ovat vaikea siivota, puhdistuslaitteiden vastuuhenkilöt, aikatauluk, tarkka kuvaus siivouksessa käytettävistä laitteista, menetelmistä ja materiaaleista, viimeiseen erään liittyvän tiedon poisto laitteesta, suojaaminen kontaminaatiolta sekä puhtaustarkastus ennen käyttöä. Kuvassa 15 kuvataan puhdistusvalidoinnin eri vaiheet. [4]

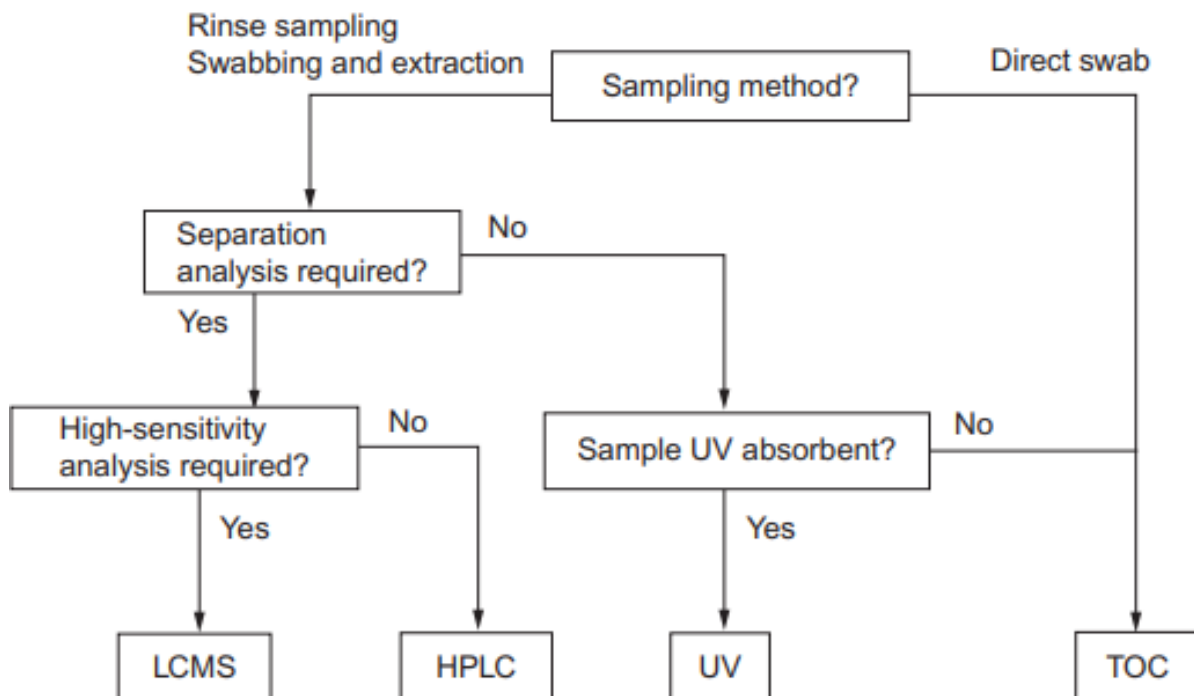


Kuva 15. Mukautettu kuva Kohli et al (2015) kirjasta: "Developments in Surface Contamination and Cleaning, Volume 7 - Cleanliness Validation and Verification". Puhtausvalidoinnin vaiheet.

Puhtausvalidointiprosessin voi jakaa yleisesti kuuteen eri vaiheeseen: suunnittelu, joka sisältää VMP-ohjeistuksen kehittämisen, analyttisten sekä CVP-menetelmien kehittämisen, näytteistämisen, testauksen ja raportoinnin sekä valvonnan ja huollon. Tämän lisäksi puhtausvalidointiprosessi voidaan jakaa 3 päävaiheeseen: suunnittelu-, toteutus- sekä analyttiseen testaus- ja raportointivaiheeseen. Suunnitteluvaiheessa on huomioitava laitteen ominaisuudet ja laitteen materiaali, käytettävät puhdistusmenetelmät sekä henkilöstön pätevyys. Tämän lisäksi on otettava huomioon "worst-case scenario"-tapaus, jossa määritellään vaikeasti pestävä aine, jonka pesun tulos alittaa pienellä marginaalilla sallitut rajat. [5]

Lääkeaineiden puhdistuksessa käytettävän pesuaineen validoinnissa on otettava huomioon pesuaineen eri parametrejä, kuten liukoisuus, pH-taso, johtavuus ja toksisuus. Pesuaineen vaikutusten huomioon ottaminen on hyvä tehdä jo prosessin suunnitteluvaiheessa. Pesuaineen validointi tehdään valitsemalla analyttinen menetelmä ja menetelmän valitsemisessa on otettava huomioon useampi tekijä. On määritettävä, miten hienovarainen menetelmä on halutulle kontaminaatorajalle sekä

menetelmän on oltava käytännöllinen, nopea ja se on tehtävä olemassa olevalla laitteistolla. Tämän lisäksi analyttisen menetelmän on oltava tasaisesti toimiva, pystyttävä erottamaan haluttu aine muiden aineiden seasta sekä tasaisuus näytteiden tuloksessa ajasta riippumatta. Analyttiset menetelmät voidaan jakaa spesifeihin ja ei-spesifeihin menetelmiin. Spesifeissä menetelmissä etsitään tiettyä ainetta muiden aineiden seasta, kun taas ei-spesifeissä menetelmissä yritetään havaita ainetta, joka antaa halutun reaktion. Näytteistystä varten on määritettävä sallitut rajat sekä muut arvot, kuten PDE ja näiden lisäksi rajojen on oltava käytännöllisiä, saavutettavia, todistettavia ja tieteellisesti olennaisia. Kuvassa 16 voi nähdä erilaisia menetelmiä, jotka valitaan eri kriteerien ja tarpeiden perusteella. [4] [5]



Kuva 16. Näytteistysmenetelmän valitseminen. [4]

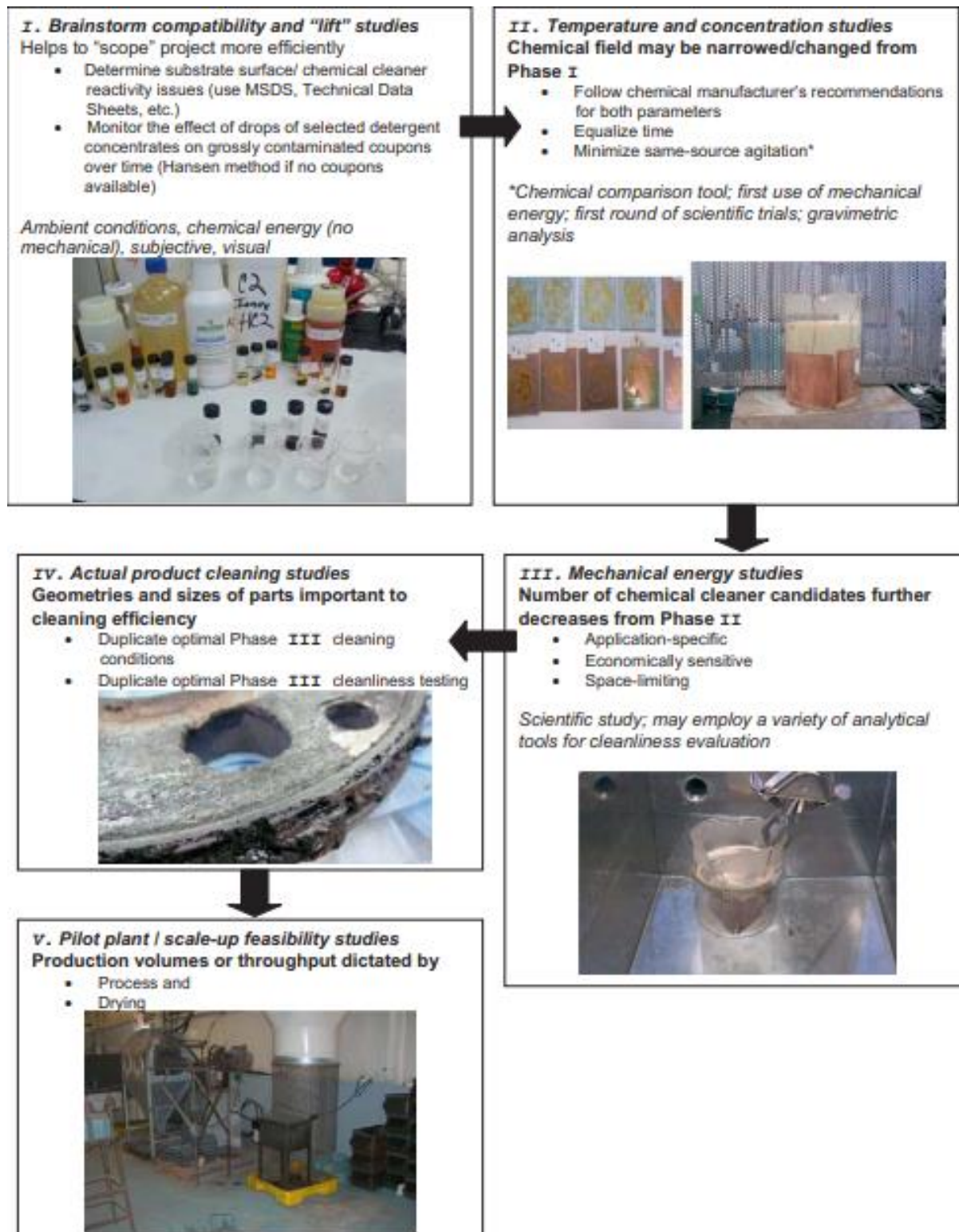
TOC-menetelmässä (Total Organic Carbon) orgaaninen yhdiste hapetetaan, jonka jälkeen yhdisteestä vapautunut hiilidioksidin määrä mitataan. TOC-menetelmä soveltuu monelle eri epäpuhtaudelle ja se on ei-spesifi menetelmä. TOC-menetelmän kulku on kuvattu kuvassa 17. Muita menetelmiä ovat UV (Ultraviolet) spektrofotometria, jossa mitataan elektromagneettista säteilyä, kun atomit tai ionit virittyvät energiatasolta toiselle [4]. LCMS- menetelmässä (Liquid Chromatography – Mass Spectrometry) näytteen aineet erotetaan, jonka jälkeen yksittäiset aineet määritetään niiden massa-virityksen avulla [64]. HPLC-menetelmä (High-

performance Liquid Chromatography) on samanlainen LCMS:n kanssa, mutta erottelua massa-virityssuhteen avulla ei tehdä, joten HPLC ei ole yhtä tarkka kuin LCMS [65]. Tämän lisäksi HPLC-metodit eivät ole yhtä suosittuja verrattuna TOC:hen tai LCMS:ään, koska sen suorittamiseen vaaditaan paljon liuotainaineita sekä prosessin kesto on korkea. Tämän lisäksi HPLC-menetelmässä näytettä joutuu valmistelemaan kauemmin ennen prosessin aloitusta ja täten näytteiden valmistelu tuottaa enemmän kustannuksia [66].



Kuva 17. Vanupuikkonäytteistyksen vaiheet. [4]

Pesutestit ja pesuaineen validointi ovat mahdollista suorittaa kuvan 18 osoittamien vaiheiden mukaisesti. Aluksi voidaan määrittellä pesuaineen aiheuttamat mahdolliset kemialliset vaikutukset pestävään tuotteeseen ja testata pesuaineen vaikutusta saastuneeseen tuotepintaan ajan yli. Seuraavassa vaiheessa käytetään siivousparametreinä koostumusta, lämpötilaa, aikaa ja agitointia eli varmistetaan, että sekoitetut aineet ovat jakautuneet tasaisesti. Kolmannessa vaiheessa prosessiin tuodaan mukaan mekaanista voimaa, joka voidaan suorittaa manuaalisena hankauksena tai suihkuttamalla. Tämän vaiheen avulla parametrit, kuten lämpötila ja koostumus ovat mahdollista optimoida. Neljännessä vaiheessa huomioidaan tarkemmin pestävän kappaleen muotoja, kuten aukkoja ja erilaisia vaikeasti pestäviä kohtia. Viidennessä ja viimeisessä vaiheessa, kun pesuprosessin käyttöä aletaan lisäämään, niin huomioidaan tarkemmin ympäristöön sekä turvallisuuteen vaikuttavia tekijöitä, kuten pesuaineiden vaikutusta terveyteen. [5] [56]



Kuva 18. Tuotteeseen kohdistuvien pesutestien eri vaiheet. [56]

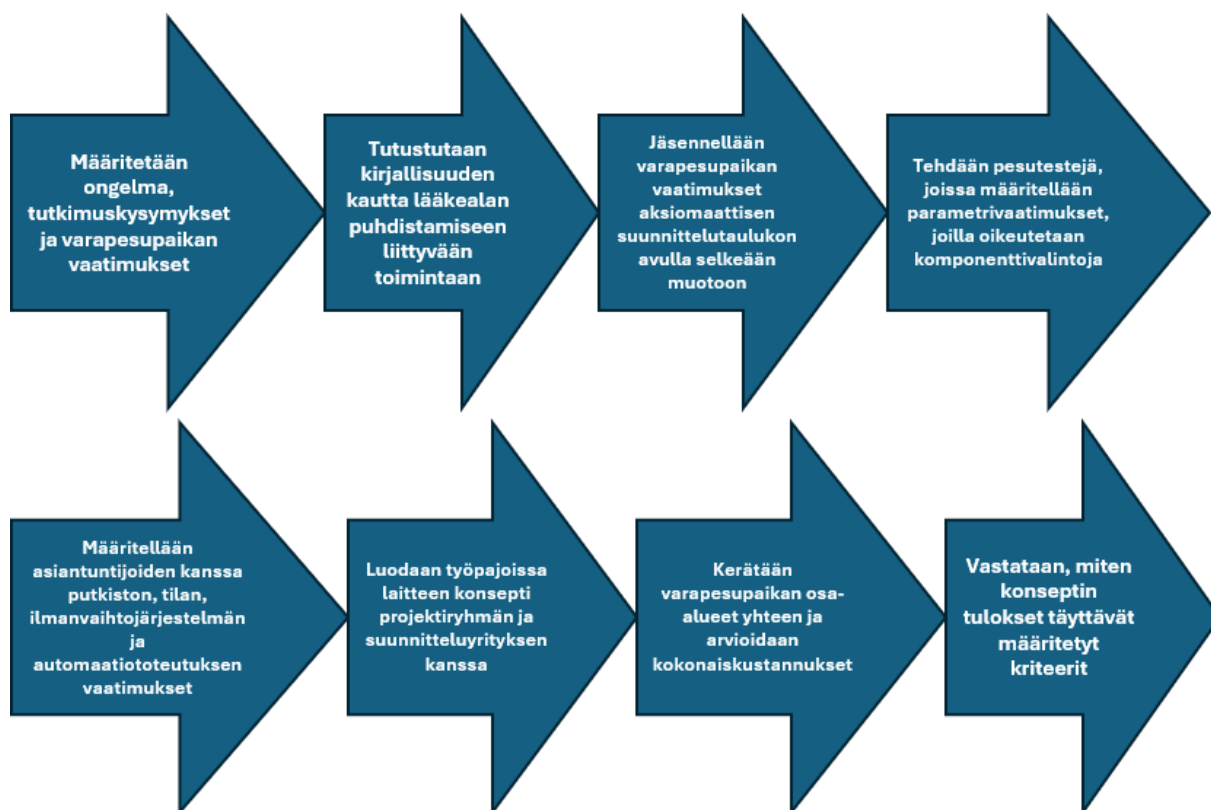
3 Menetelmät

Diplomityön tutkimusvaihe alkaa määrittämällä ongelmat, tutkimuskysymykset sekä kartoittamalla asiakasvaatimukset. Diplomityö tehdään samanaikaisesti projektityönä Orion Pharmalle, jota varten on määritetty oma projektiryhmä, joka sisältää useamman toimijan eri osastoilta ja hallinnosta, kuten insinöörejä, tekniikkoja ja suunnittelijoita. Diplomityön eri vaiheet toteutetaan projektiryhmän järjestämien työpajojen ja kokouksien pohjalta. Diplomityö suoritetaan sekamenetelmätutkimuksena, jossa hyödynnetään kvantitatiivisen ja kvalitatiivisen tutkimuksen menetelmiä.

Konseptisuunnitelman vaatimukset jäsenellään luomalla aksiomaattinen suunnitelmataulukko. Suunnitelmataulukon menetelmien perusteet saadaan Nam Pyo Suhn kirjasta: "Axiomatic design: Advances and applications" (2001), jossa luodaan asiakastarpeiden (CN) pohjalta jokaiselle asiakasvaatimukselle toiminnalliset vaatimukset (FR) sekä mitkä loogiset tai fyysiset suunnitteluparametrit (DP) toteuttavat kyseiset vaatimukset. Tämän lisäksi määritellään prosessimuuttujat (PV), jotka vaikuttavat suunnitteluparametrien toimintaan. Toiminnallisten vaatimusten ja suunnitteluparametrien yhteyksiä tarkastellaan ja luodaan matriisitaulukko, johon merkitään jokaisen toiminnallisen vaatimuksen ja suunnitteluparametrin välinen yhteys. Suunnittelutaulukon pohjalta voi päätellä, että mitkä toiminnalliset vaatimukset ja suunnitteluparametrit ovat yhteydessä toisiinsa ja miten kyseiset tekijät ovat mahdollista erottaa toisistaan, jotta konseptista tulisi yksinkertainen ja modulaarinen [67]. Aksiomaattinen suunnittelutaulukko luodaan työpajoissa projektiryhmän kanssa.

Konseptia luodessa on oleellista päätellä, mitkä pesuparametrit vaikuttavat pesuprosessiin sekä mitkä täyttävät määritetyt laitteiden puhtauteen liittyvät vaatimukset. Pesuparametrien päättelemiseksi on suoritettava pesutestejä, jotta olisi mahdollista tietää, mitkä pesuparametrit ovat riittäviä toistettavaan ja laadukkaaseen lopputulokseen. Lisäksi pesutestien tuloksien pohjalta voi oikeuttaa erilaisten komponenttien, kuten putkiston, pumpun ja pesukomponenttien valintapäätöksiä. Pesuparametrien maksimiarvot otetaan luomalla kiintopiste (benchmark) nykyisistä pesuprosesseista. Pesutestit suoritetaan olemassa olevilla laitteilla.

Projektiryhmän kanssa suoritettavat työpajat ovat kulmakivi tutkimuksen vaiheiden toteuttamisessa. Aksiomaattisen suunnittelutaulukon lisäksi työpajojen avulla päätetään varapesupaikan konsepti, määritetään asiantuntijoiden kanssa varapesupaikan eri osa-alueiden vaatimukset sekä luodaan lopullinen konsepti varapesupaikalle. Konseptin vaatimukset kootaan yhteen ja niiden toteutuksen täyttämistä vaatimuksista pyydetään budjettitarjousta. Työpajojen pohjalta paras konsepti tulee valituksi, määritetään kokonaiskustannukset ja luodaan pohja projektin seuraaville vaiheille toteuttaa fyysinen varapesupaikka. Lopuksi selitetään, miten konsepti vastaa tutkimuskysymyksiin sekä täyttää sille asetetut vaatimukset. Tarkempi tutkimussuunnitelma esitetään kuvassa 19, joka kuvaa tutkimuksen eri vaiheet.



Kuva 19. Tutkimuksen vaiheet.

4 Varapesupaikan vaatimusten kartoittaminen

4.1 Ongelmien kartoittaminen ja asiakasvaatimukset

Ennen mahdollisten varapesupaikkakonseptien kartoittamista on määriteltävä, miksi varapesupaikalle on todettu olevan tarve, mitkä ovat varapesupaikan fyysiset, loogiset ja toiminnalliset vaatimukset sekä mitkä ovat varapesupaikan pesuparametrivaatimukset. Vaatimukset saadaan määritettyä asiakastarpeiden pohjalta luodun aksiomaattisen suunnittelutaulukon sekä pesutestien pohjalta.

Varapesupaikan tarve on tullut esille pesulan toiminnan muutoksen ohella sekä nykyisen varapesupaikan puutteiden pohjalta. Pesulassa on useampi vanha pesukone, joita käytetään toteuttamaan erilaisten komponenttien pesutarpeita. Vanhat pesukoneet eivät ole enää kannattavia korjata, niitä poistetaan käytöstä sekä vanhojen pesukoneiden pesukapasiteettia jaetaan vähitellen pääpesukoneelle. Koska pesukapasiteetti jaetaan pääpesukoneelle, niin mahdolliset laiterikot aiheuttavat pesulan toiminnan ja mahdollisesti koko tuotannon toiminnan hidastumisen.

Näiden lisäksi olemassa olevan varapesupaikan toiminnassa on todettu puutteita. Varapesupaikka on toiminnaltaan operaattoripainotteinen, sillä sitä ei ole yhdistetty CIP-järjestelmään. Tämän seurauksena operaattori suorittaa pesun valmisteluun liittyvät toimet käsin ja tämä luo tarpeen pesunesteiden automaattiselle sekoittamiselle. Varapesupaikalla on myös todettu puutteita liittyen ulkoiseen pesemiseen ja komponenttien kuivuminen pesun jälkeen kuluttaa aikaa.

Edellä mainitut ongelmat ovat saatu jaettua kuuteen eri asiakasvaatimusteemaan: kustannusvaatimukseen, toiminnallisuuteen, turvallisuuteen, laatuun, laitteistovaatimukseen ja tilavaatimukseen. Toiminnallisuus- ja turvallisuusvaatimukset sisältävät olemassa olevan varapesupaikan puutteita korjaavat vaatimukset. Varapesupaikka on saatava yhdistettyä CIP-järjestelmään, reseptiikka on säilytettävä, varapesupaikassa on oltava ulkopuolinen pesu- ja kuivaustoiminto sekä varapesupaikan on sisällytettävä käyttäjänhallintaominaisuudet, kuten eri käyttäjätasot ja oikeudet ja pesun jälkeisen pesuraportin luomisen.

Turvallisuusvaatimukset ovat sidottuja toiminnallisuusvaatimuksiin, sillä ne sisältävät operaattorin vähäisen osallistumisen prosessiin, joka sisältää työergonomisen toiminnan toteutumisen sekä EHS-vaatimusten (Environment, Health and Safety) toteutumisen. Laadulliset vaatimukset liittyvät GMP-vaatimusten noudattamiseen. GMP-vaatimukseen sisältyy tilavaatimukset, sillä varapesupaikan on oltava tiivis, jotta pesusta syntyviä päästöjä ja höyryjä ei pääse leviämään pesulaan. Lisäksi varapesupaikan on oltava läpiantava, joka tarkoittaa, että likaisesta tilasta pesuun menevä kontti ei pesun jälkeen enää siirry likaiselle alueelle ennen tuotantoa vaan kontti on saatava siirrettyä suoraan puhtaaseen tilaan säilytykseen. Vaatimusten toteuttava varapesupaikan on täytettävä kustannusvaatimus, joka määritetty olevan 273 000 €. Laitteistovaatimusten ovat sopivan laitetoimittajan löytäminen, joka tarjoaa laitekomponentteja tai ratkaisuja, jotka täyttävät jokaisen edellä mainituista asiakasvaatimuksista.

4.2 Aksiomaattinen suunnittelutaulukko

Luodaan aksiomaattinen suunnittelutaulukko Suh (2001) kirjan "Axiomatic Design: Advances and Applications, Oxford University Press, 2001" pohjalta [67]. Aksiomaattinen suunnittelutaulukko näkyy taulukossa 1.

Taulukko 1. Aksiomaattinen suunnittelutaulukko.

Asiakastarpeet CN	Toiminnalliset vaatimukset FR	Toiminnallisten vaatimusten alakategoriat	Rajoitteet C	Suunnitteluparametrit DP	Prosessimuuttajat PV
CN1: Puhdas kontti	FR1: Käynnistä pesuohjelma.	<p>FR11: Ylläpidä oikea konsentraatio.</p> <p>FR12: Ylläpidä oikea pesuveden lämpötila.</p> <p>FR13: Ylläpidä oikea pesuveden virtausmäärä.</p> <p>FR14: Pese kontti ulkopuolelta.</p> <p>FR15: Pese kontin vaikeasti saavutettavat kohdat.</p> <p>FR16: Kuivaa kontti pesun jälkeen.</p> <p>FR17: Pese kontti sisäpuolelta.</p> <p>FR18: Huuhtelee kontti pesun jälkeen.</p>	<p>C11: Eri pesuparametrien on oltava ennalta määritettyjen toleranssien sisäpuolella.</p> <p>C12: Virtauksella pitää olla tarpeeksi suuri leikkausvoima jäämien puhdistamiseen.</p>	<p>DP1: Kontissa oleva viivakoodi luetaan, joka alustaa pesuohjelman aloituksen.</p> <p>DP11: Pesulaite lähettää pyynnön seostarpeista.</p> <p>DP12: Pesuneste käytetään välittömästi tai viemäroidään.</p> <p>DP13: Pumppu, jonka luoma paine-ero kasvattaa pesuveden tilavuusvirtauksen pesuohjelman pyytämään määrään.</p> <p>DP14: Ratkaisu, jonka reunoilla toimivat suuttimet pesevät kontin ulkopuolelta.</p> <p>DP15: Suuttimet kohdistetaan niin, ettei pesuprosessissa ole katvealueita.</p>	<p>PV11: Viivakoodilukijan etäisyys käyttöpaneelistä ja lukukulma.</p> <p>PV12: Kontin koko.</p> <p>PV13: Viivakoodin laatu/kuluvuus.</p> <p>PV14: Pesuaineiden määrä.</p> <p>PV15: Veden määrä ja virtausnopeus.</p> <p>PV16: Venttiilien asento.</p> <p>PV17: Pumpun käyntiaika.</p> <p>PV18: Säiliön koko.</p> <p>PV19: Syöttöveden lämpötila.</p>

Asiakastarpeet CN	Toiminnalliset vaatimukset FR	Toiminnallisten vaatimusten alakategoriat	Rajoitteet C	Suunnitteluparametrit DP	Prosessimuuttajat PV
		<p>FR19: Tarkasta pesuprosessin jälkeen kontin puhtaus.</p> <p>FR110: Lämmitä pesuvesi haluttuun lämpötilaan.</p> <p>FR111: Tunnista oikean kokoinen kontti.</p>		<p>DP16: Alue tehostetulla ilmanvaihdolla.</p> <p>DP17: Pesuvarsi, jonka päässä pesusuutin, joka suihkuttaa pesuvettä kontin sisäpinnan eri kohtiin.</p> <p>DP18: PW-huuhtelu pesuohjelman päätteeksi pesuainejäämien poistamiseksi.</p> <p>DP19: Operaattori tarkastaa kontin puhtauden ulkoisesti ja sisäisesti visuaalisesti.</p> <p>DP110: Vastus, joka lämmittää talousvesilinjan veden haluttuun lämpötilaan.</p> <p>DP111: Operaattori varmistaa, että pesulaitteeseen menevä kontti on oikean kokoinen.</p>	<p>PV110: Lämmönvaihtimen teho/kapasiteetti.</p> <p>PV111: Pumpun kapasiteetti.</p> <p>PV112: Putken halkaisija.</p> <p>PV113: Suuttimien lukumäärä.</p> <p>PV114: Suuttimien sijainti.</p> <p>PV115: Suuttimien mitoitus.</p> <p>PV116: Virtausmittarin skaala.</p> <p>PV117: Suuttimien tarkkuus.</p> <p>PV118: Suuttimien asento ja kulma.</p> <p>PV119: Ilmavirran määrä.</p>

Asiakastarpeet CN	Toiminnalliset vaatimukset FR	Toiminnallisten vaatimusten alakategoriat	Rajoitteet C	Suunnitteluparametrit DP	Prosessimuuttajat PV
					<p>PV120: Ilman lämpötila.</p> <p>PV121: Sulun tiiveys.</p> <p>PV122: Ilmapumpun teho.</p> <p>PV123: Pesupallon kulma.</p> <p>PV124: Pesuvarren liikerata.</p> <p>PV125: Pesupallon etäisyys kontin reunasta.</p> <p>PV126: Pesupallon tyyppi.</p> <p>PV127: PW:n määrä, lämpötila ja virtausnopeus.</p> <p>PV128: Operaattorin koulutus.</p>

Asiakastarpeet CN	Toiminnalliset vaatimukset FR	Toiminnallisten vaatimusten alakategoriat	Rajoitteet C	Suunnitteluparametrit DP	Prosessimuuttujat PV
					PV129: Vastuksen teho. PV130: Lämpötilamittarin skaala.
CN2: Kustannustehokkuus	FR2: Automatisoi pesuaskelten suorittaminen.	FR21: Vähennä pesuaineiden käyttöä.		DP2: Kone suorittaa automaattisesti pesuohjelman vaiheet ja askeleet. DP21: Muita pesuparametrejä muutetaan, jotta pesuaineiden tarve on alhaisempi.	PV21: Pesuaskelten määrä. PV22: Pesuaskelten kesto. PV23: Pesuaskelten järjestys. PV24: Pesuaskelten sisältö ja läpikäynti automaattisesti. PV25: Pumpun teho. PV26: Sähkövastuksen teho. PV27: Pesuaineen puhdistusteho. PV28: Vaikutusaika.

Asiakastarpeet CN	Toiminnalliset vaatimukset FR	Toiminnallisten vaatimusten alakategoriat	Rajoitteet C	Suunnitteluparametrit DP	Prosessimuuttujat PV
CN3: Tilarajoitukset	FR3: Pesulaan sijoitettujen pesulaitteiden on mahdollista pesulaan määritettyyn tilaan.	FR31: Teknisen laitteiston mahdollista teknilliseen tilaan.	<p>C31: Huomioi pesulan tilan rajoitteet ja huoneen työskentelyvaarat/turvallisuus.</p> <p>C32: Teknisessä tilassa olevat rajoitukset ovat huomioitava.</p> <p>C33: Varapesupaikan tilassa pesulassa oltava tilaa muulle pesutoiminnalle.</p> <p>C34: Pestävien konttien dimensiot ovat huomioitava.</p>	<p>DP3: Pesulan puolella sijaitsevan laitteen komponentit mahtuvat sille määritetylle alueelle eivätkä estä alueella suoritettavaa muuta pesutoimintaa.</p> <p>DP31: Teknisen tilan laitteiden kokonaisuus mahtuu sille määritettyyn tilaan.</p>	<p>PV31: Pesulan laitteiden koko.</p> <p>PV32: Pesulan laitteiden määrä.</p> <p>PV33: Pesulan koko.</p> <p>PV34: Teknisen tilan laitteiden koko.</p> <p>PV35: Teknisen tilan laitteiden määrä.</p> <p>PV:36: Teknisen tilan koko.</p>
CN4: Käyttäjänhallinta	FR4: Tue eri käyttäjätasojen eri määritetyille tehtäville.		C4: Käyttäjä ei voi olla yli määritetyn ajan kerralla kirjautuneena sisään.	DP4: Luodaan eri käyttäjätasojen työtöhtävän mukaan.	<p>PV41: Käyttäjätasojen määrä.</p> <p>PV42: Käyttäjien oikeuksien määrä.</p> <p>PV43: Käyttäjien oikeuksien sisältö.</p>
CN5: EHS-vaatimukset	FR5: Määritä menetelmät ohjeiden jakamiselle ja noudattamiselle.	FR51: Kontti on siirrettävä pesukoneeseen vähäisellä kuormituksella.		DP5: Laitteen käytölle ja ylläpidolle on oltava ohjeistus ja käyttäjille on oltava ohjeistuksen kattava koulutus.	<p>PV51: Koulutuksen kattavuus ja kesto.</p> <p>PV52: Ohjeistuksen kattavuus.</p>

Asiakastarpeet CN	Toiminnalliset vaatimukset FR	Toiminnallisten vaatimusten alakategoriat	Rajoitteet C	Suunnitteluparametrit DP	Prosessimuuttajat PV
		<p>FR52: Nostamista ja kurottamista on vältettävä.</p> <p>FR53: Polvistumista ja kyykkäämistä on vältettävä.</p> <p>FR54: Varmista toimiva ilmanvaihto.</p> <p>FR55: Pesupaikkaan ei pääse pesun ollessa käynnissä.</p> <p>FR56: Pesupaikka on tiivis pesun aikana.</p> <p>FR57: Kuumien pintojen pitää olla suojattuina.</p>		<p>DP51: Operaattori siirtää kontin varapesupaikkaan siirtolaitteella.</p> <p>DP52: Tikapuilta irrotetaan kontin kansi operaattorin toimesta.</p> <p>DP53: Kontin pesuun valmistelevat toiminnot suoritetaan niin ettei myöhemmässä työvaiheessa aiheudu turhaa polvistumista tai kyykkäämistä.</p> <p>DP54: Riittävän tehokas ilmanvaihtojärjestelmä, joka poistaa pesuhöyryt varapesupaikan tilasta.</p> <p>DP55: Ovet ovat lukittu pesuohjelman aikana.</p> <p>DP56: Pesupaikka on suljettu ja sen saumat ovat tiiviit.</p> <p>DP57: Kuumiin pintoihin asetetaan lämpöä eristävä kerros.</p>	<p>PV53: Koulutuksen dokumentointi.</p> <p>PV54: Operaattorin kokemus.</p> <p>PV55: Nostolaitteen nostovoima.</p> <p>PV56: Kontin paino.</p> <p>PV57: Etäisyys kontin ja pesupaikan välillä.</p> <p>PV58: Kontin korkeus ja leveys.</p> <p>PV59: Kannen halkaisija ja paino.</p> <p>PV510: Pohjaventtiilin sulkutangon jäykkyys.</p> <p>PV511: Pesuhöyryn määrä.</p> <p>PV512: Ilmanvaihtojärjestelmän tehokkuus.</p>

Asiakastarpeet CN	Toiminnalliset vaatimukset FR	Toiminnallisten vaatimusten alakategoriat	Rajoitteet C	Suunnitteluparametrit DP	Prosessimuuttujat PV
					PV513: Pesuohjelman kesto. PV514: Koneen osien tiiveys. PV515: Koneen oven tiiveys. PV516: Kuumien pintojen kattavuus. PV517: Kuumien pintojen saavutettavuus. PV518: Eristeen materiaali. PV519: Koneen ulko- ja sisäpinnan ruostumaton teräsmateriaali.
CN6: Läpiantava prosessi	FR6: Likainen ja puhdas tila ovat eroteltava.	FR61: Pesupaikassa ei ole materiaalivirtaa puhtaalta puolelta likaiselle puolelle		DP6: Pesupaikassa likainen ja puhdas tila erotetaan ovilla.	PV61: Paine-ero. PV62: Ovien sijainti.

Asiakastarpeet CN	Toiminnalliset vaatimukset FR	Toiminnallisten vaatimusten alakategoriat	Rajoitteet C	Suunnitteluparametrit DP	Prosessimuuttajat PV
				DP61: Vain yksi tilaan johtava ovi voi olla auki kerralla.	PV63: Ovien lukitusmenetelmä.
CN7: Reseptiikka	FR7: Koneen on pystyttävä tallentamaan ja näyttämään käytössä olevat reseptit.	FR71: Reseptiä on pystyttävä tarvittaessa muuttamaan. FR72: Reseptiaskelten määrän on oltava määritetty.		DP7: Sisällytä käyttöpaneeli, jonka avulla pesureseptin voi tarkastaa. DP71: Pesureseptejä ja pesuaskelia on mahdollista muokata. DP72: Jokaisessa reseptissä on pystyttävä valitsemaan tietty määrä reseptiaskelia.	PV71: Käyttöpaneelin malli. PV72: Reseptien määrä. PV73: Käyttöoikeuksien kattavuus.
CN8: Pesuraportti	FR8: Pesusta luodaan raportti pesun jälkeen	FR81: Tultava ilmi pesun suorittajat. FR82: Tultava ilmi, milloin pesu suoritettiin. FR83: Tultava ilmi mitä pestiin. FR84: Raportoitava pesun aikaiset häiriöt.		DP8: Pesuraportti luodaan automaattisesti pesun jälkeen ja pesuraportti arkistoidaan. DP81: Pesun suorittajien nimet raportissa. DP82: Pesun aloituksen päivämäärä, kellonaika ja kesto raportissa.	PV81: Pilvipalvelun tyyppi. PV82: Yhteys pilvipalveluun. PV83: Pesuraportin tallennus ja tarkastus. PV84: Tallennustilan määrä. PV85: Suorittajien määrä.

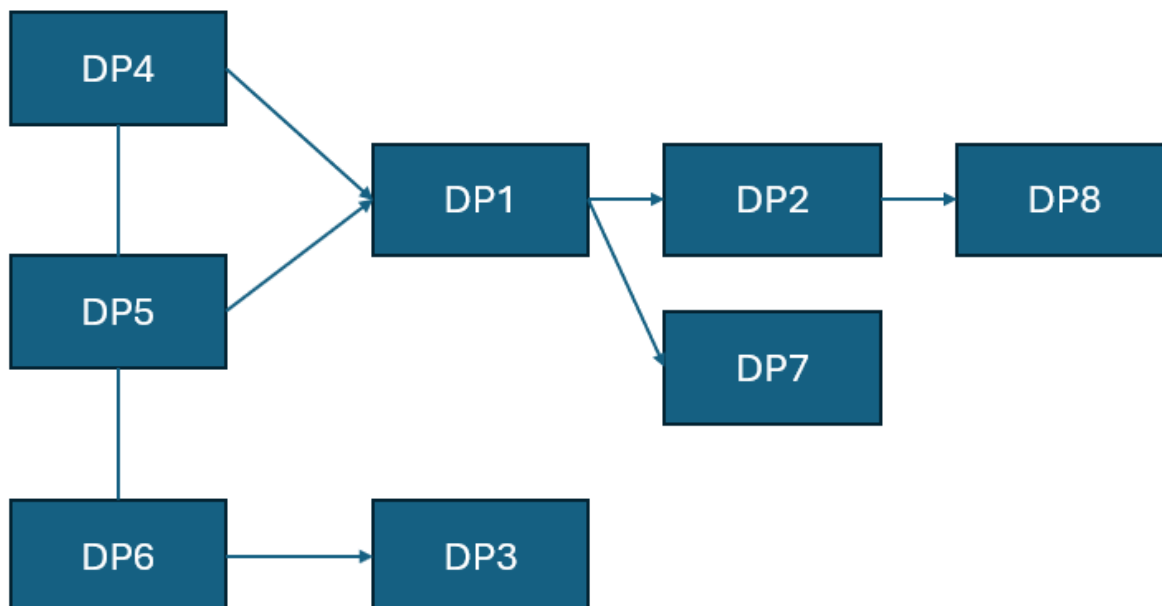
Toiminnallisten vaatimusten ja suunnitteluparametrien väliset yhteydet ovat saatu määriteltyä, joten huomataan, mitkä parametrit vaikuttavat toisiinsa ja mitkä parametrit ovat itsenäisiä. Mitä vähemmän X-merkintöjä, sitä modulaarisempi malli on, joka tarkoittaa, että mallin komponentit ovat itsenäisiä. Itsenäisyys tarkoittaa, että yksittäisiä komponentteja voi korvata vaikuttamatta muihin komponentteihin [67].

Prosessin kuvaamiseksi on hyödyllistä luoda DSM-taulukko, josta näkee, missä järjestyksessä kukin ylimmän tason DP tapahtuu prosessissa sekä määritellään niiden riippuvuudet toisiinsa. Toisin sanoen DSM-taulukko kuvaa systeemiä/projektia systeemitasolla [68]. Taulukossa 3 näkee eri päätason suunnitteluparametrit ja niiden yhteydet toisiinsa.

Taulukko 3. DSM-taulukko.

	DP1	DP2	DP3	DP4	DP5	DP6	DP7	DP8
DP1	X	o	o	x	x	o	o	o
DP2	x	X	o	o	o	o	o	o
DP3	o	o	X	o	o	x	o	o
DP4	o	o	o	X	o	o	o	o
DP5	o	o	o	o	X	o	o	o
DP6	o	o	o	o	o	X	o	o
DP7	x	o	o	o	o	o	X	o
DP8	x	x	o	x	o	o	o	X

Taulukon 3 pohjalta voidaan päätellä, että DP4, DP5 ja DP6 eivät ole riippuvaisia mistään muusta suunnitteluparametristä (tarkastellaan riippuvuuksia vaakarivillä), niin ne tapahtuvat prosessin alussa ja samanaikaisesti. DP1 seuraa suunnitteluparametrejä DP4 ja DP5 ja DP1:stä seuraa suunnitteluparametrit DP2 ja DP7. Suunnitteluparametriä DP2 seuraa suunnitteluparametri DP8 ja suunnitteluparametri DP3 seuraa DP6:tta. Näistä tehtävää prosessikaaviota on mahdollista yksinkertaistaa, sillä vaikka taulukosta 3 huomaa, että DP8 on riippuvainen DP2:n lisäksi DP1:stä ja DP4:stä, mutta koska DP2 ja DP1 ovat riippuvaisia aiemmista DP:tä, niin prosessikaaviossa DP8 seuraa DP2:ta. Prosessikaavio on kuvattu kuvassa 20.



Kuva 20. Varapesupaikan suunnitteluparametrien prosessikaavio.

4.3 Pesutestit

4.3.1 Lähtökohdat

Pesutestit suoritetaan 2 eri laitteella, joita kutsutaan Pesulaite 1 ja Pesulaite 2. Jako laitteiden välillä tehdään, koska toisen laitteen pesukapasiteetti on alhaisempi, jonka seurauksena sitä on mahdollista käyttää useammin. Tämän lisäksi tiettyjä pesuun liittyviä parametrejä ei ole mahdollista muuttaa toisella laitteella. Pesussa muutettavat parametrit ovat pesuaineen konsentraatio pesunesteessä, pesuaineen merkki, emäspesuvaiheen kesto, pesuveden lämpötila sekä paine, jota hallitaan pesukoneen pumpun käyntinopeuden muutoksella prosentuaalisesti. Nämä pesuparametrit ovat valittu, koska jokaisella kyseisellä pesuparametrilla on vaikutus pestävän kontin puhtauteen, kuten kuvista 12 ja 13 voi nähdä. Sen lisäksi, että pesuparametrejä hyödynnetään varapesupaikan konseptin komponenttien valinnassa, niin pesutestien tuloksia on mahdollista myös hyödyntää pesuohjelman kehityksessä.

Pesutestejä varten on luotava ”worst-case scenario”-pesu, jossa valitaan vaikeasti pestävät komponentit sekä vaikeasti pestävät tuotteet. Täten pesutesteissä pestään 1500-litran kontteja, sillä niiden peseminen on vaikeinta verrattuna 400- ja 800-litraisiin kontteihin. Vaikeasti puhdistuvaksi tuotteeksi on valittu Lääketuote 1 sisältävät tuotteet, sillä niiden liukoisuus vedessä on alhainen. Lääketuote 1 jaetaan

myös 3 eri ryhmään niiden koostumuksen ja sisällön mukaan ja pestäväksi tuoteryhmäksi on valittu Lääketuotteen 1:n ryhmät, jotka sisältävät aineita, jotka liukenevat huonosti veteen.

Tutkimusmenetelmänä käytetään DOE-menetelmää (Design of Experiments), jossa valitaan 2 parametriä, joiden arvoja muutetaan testien välillä. Molemmille parametreille annetaan arvo, joita muutetaan testien välillä yksi kerrallaan, jotta yksittäisen parametrin vaikutusta on mahdollista tarkastella. Tämä antaa hyvän kokonaiskuvan parametrien välisistä yhteyksistä sekä mahdollisuuden päätellä, miten tutkimuksien kanssa voi edetä [69]. Pesutesteissä tullaan pääsääntöisesti vaihtamaan yhteensä 4 parametriä, 2 parametriä Pesulaitteella 1 ja 2 parametriä Pesulaitteella 2. Pesulaitteiden 1 ja 2 välillä vaihtuu pesuaineen merkki, mutta jos oletetaan, että molemmat pesutestit ovat validoituja, niin pesuaineiden muutoksella ei ole merkitystä. Pesulaitteella 1 suoritetaan maksimissaan 8 pesutestiä, joissa muuttujina ovat pesuainekonsentraatio sekä emäspesuvaiheen kesto. Pesuainekonsentraatiot ovat 0 %, 1 %, 0.5 % ja 0.3 %. Tämän lisäksi pesuaika vaihtelee. Jokaisella pesuainekonsentraatiolla emäspesuvaihe kestää 3 minuuttia ja huuhteluvaiheen kesto on 11 minuuttia. Jos pesun tulos on puhdas, niin huuhteluvaiheen kesto lasketaan 3 minuutilla. Pesut aloitetaan kontrolliarvolla 0 %, jotta emäspesuaineen tarpeen pesuprosessissa voi oikeuttaa ja tämän jälkeen siirrytään 1 % konsentraatioon, josta edetään laskevasti muihin konsentraatioihin, jos molemmat tai toinen pesutulos tuottavat puhtaan tuloksen.

Pesulaitteella 2 tehdään maksimissaan 8 pesutestiä, joiden muuttujat ovat pesuveden lämpötila ja paine eli pesunesteen virtausnopeus, jota hallitaan pumpun käyntinopeuden muutoksella. Pesuveden lämpötilaa muutetaan kolmessa testipesussa ja painetta muutetaan kahden eri arvon välillä. Pesuveden lämpötilat ovat 40, 50 ja 60 celsiusastetta. Paineen arvo kolmessa ensimmäisessä pesutestissä on 40 bar, joka on mitattu, kun pumpun käyntinopeus prosentuaalisesti on 85 %. Pumpun käyntinopeutta nostetaan hallitusti viimeisessä kolmessa pesutestissä 90 % asti, jotta mahdolliset konerikot voidaan välttää. 90 % käyntinopeus vastaa laitteen pumppukäyrän mukaan noin 44 bar. Korkeamman käyttönopeuden seurauksena testeissä lasketaan pesuaineen konsentraatio 2 % → 1.8 %, jotta pesuaineen litramäärä pesutestien välillä voidaan pitää mahdollisimman samana. Pesulaitteella 2 testataan myös erikseen pelkän vesipesun vaikutusta, joka vastaa Pesulaitteella 1

tehtyjä testejä, joissa pesuaineen määrä on 0 %. Pesulaitteella 2 paine on 40 tai noin 44 bar ja pesuveden lämpötila on 60 astetta.

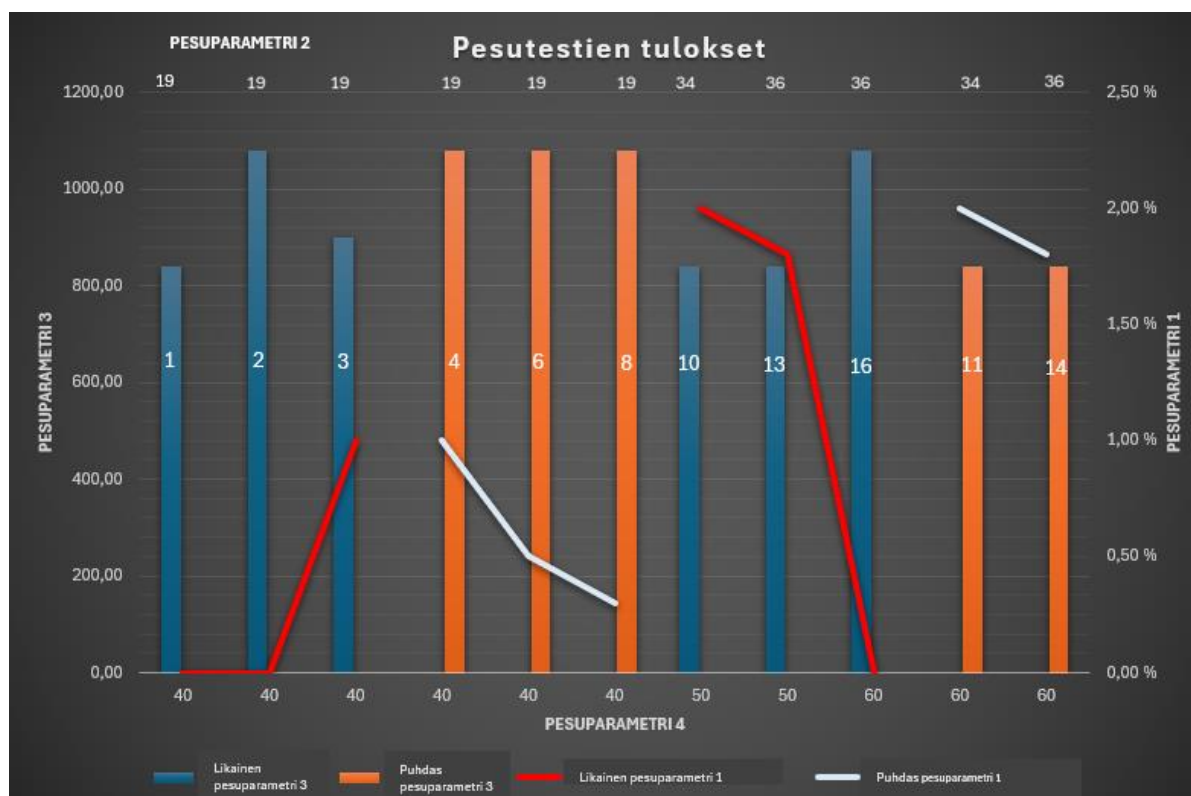
4.3.2 Tulokset

Testipesuja suoritettiin yhteensä 11 kappaletta, 6 kappaletta Pesulaitteella 1 ja 5 kappaletta Pesulaitteella 2 suunnitellun 16 pesutestin sijaan. Tämä johtuu siitä, että pesutestit korkeammilla arvoilla tuottivat likaisen tuloksen ja täten alhaisempien arvojen pesutestejä karsittiin pois. Pesulaitteella 1 suoritettu ensimmäinen testi tehtiin 840 sekunnin kokonaispesuajalla 900 sekunnin sijaan johtuen vääristä syöttöparametreistä, mutta johtuen samanlaisen 1080 sekunnin testin eli testin numero 2 likaisesta lopputulemasta, ensimmäisen testin tuloksilla ei ollut vaikutusta johtopäätöksiin. Testien numerot eivät mene tasaisesti johtuen välissä olevien testien peruutuksista. Nimetään pesussa käytettävät parametrit nimellä Pesuparametri 1–4. Pesutestien tulokset havainnollistetaan taulukossa 4.

Taulukko 4. Pesutestien tulokset.

Nro	Pesulaite	Pesuparametri 1	Pesuparametri 2	Pesuparametri 3	Pesuparametri 4	Puhdas?
1	Pesulaite 1	0	19 (155)	840	40	Ei
2	Pesulaite 1	0	19 (155)	1080	40	Ei
3	Pesulaite 1	1	19 (155)	900	40	Ei
4	Pesulaite 1	1	19 (155)	1080	40	Kyllä
6	Pesulaite 1	0.5	19 (155)	1080	40	Kyllä
8	Pesulaite 1	0.3	19 (155)	1080	40	Kyllä
10	Pesulaite 2	2	34 (40)	840	50	Ei
11	Pesulaite 2	2	34 (40)	840	60	Kyllä
13	Pesulaite 2	1.8	36 (44)	840	50	Ei
14	Pesulaite 2	1.8	36 (44)	840	60	Kyllä
16	Pesulaite 2	0	36 (44)	1080	60	Ei

Testien tulokset ovat listattu alla olevassa kuvassa 21. ”Likainen” viittaa kuvaajassa, että pesutulos oli visuaalisesti likainen ja ”puhdas” viittaa, että pesun tulos oli visuaalisesti puhdas.



Kuva 21. Pesutestien tulokset ja pesutestien muuttuvat parametrit. Numerot sarakkeiden sisällä viittaavat testin numeroon, kuten ne ovat taulukossa 3 merkattu.

Pesutestien tuloksista on mahdollista johtaa seuraavat johtopäätökset. Vesipesun suorittaminen ei ole kannattavaa, sillä alhaisemmilla lämpötiloilla, alhaisemmalla virtauksella sekä samanlaisella pesuajalla, mutta pienellä pesuainekonsentraatiolla on mahdollista saada puhdas lopputulema. Vaikka pesutulos parani huomattavasti, kun vesipesun parametrit, kuten lämpötila ja pesuaika kasvoivat, niin niistä ei seurannut puhdasta lopputulemaa. Kuitenkin kyseisiä parametrejä on kasvatettava tai investoitava pesupalloihin ja pesusuuttimiin, jotka hyödyntävät suurta leikkausvoimaa pesussa. Vesipesuissa suurin visuaalinen puhtausvirhe oli lääkemassajäämät, jotka esiintyivät valkoisina pisteinä. Kuvasta 22 voi nähdä kyseisiä puhtausvirheitä.



Kuva 22. Lääkemassajäämiä vesipesutesteistä. Oikeassa kuvassa pisteet kuvan alaosassa ovat vesipisaroita.

Toinen johtopäätös on alhaisempi tarve pesuaineille. Nykyisin käytetyt prosessit voivat viedä usean litran pesuainetta jokaista pesuohjelmaa kohden. Tämä aiheuttaa ylimääräisiä kustannuksia yksittäistä pesuprosessia kohden, vaikeuttaa jäteveden käsittelyä ja kasvattaa jäteveden käsittelyn kustannuksia. Tämän seurauksena on oleellista tarkastella yhdistelmiä, joissa kasvatetaan pesuohjelman kestoa, vähennetään pesuaineen määrää ja kasvatetaan veden virtausnopeutta. Täten on myös mahdollista ennakoida, millaisia pesuparametrejä varapesupaikan pesuprosessin askeleet sisältävät.

Viimeinen johtopäätös tukee varapesupaikan keskeisten pesuparametrien ja komponenttien valintaa. Varapesupaikan komponenttien kannalta tärkeä parametri eli virtauksen määrä on mahdollista päätellä, jota voidaan hyödyntää CIP-laitteiston komponenttien ja pesulaitteiden valinnassa. Lisäksi vesipesutestit tuottivat lupaavia tuloksia, vaikka lopputulokset eivät olleet riittäviä pesutestien asetelmassa. Täten on viisasta suosia pesulaitteiston komponentteja, jotka hyödyntävät veden kineettistä energiaa pesuprosessissa korkean pesuaineen kulutuksen sijaan. Suuremman leikkausvoiman muodostamisesta johtuva pesunesteen virtauksen kasvu on myös huomioitava etukäteen putkiston ja pumppujen mitoituksessa.

Aksiomaattisen suunnittelutaulukon ja pesutestien pohjalta voi täten siirtyä konseptisuunnitteluvaiheeseen, jossa päätellään, mitkä fyysiset ratkaisut toteuttavat aksiomaattisen suunnittelutaulukon ja pesutestien asettamat parametri- ja komponenttivaatimukset. Pesutestit toimivat myös harjoituksena ymmärtää syvällisemmin pesuprosessin toimintaa, eri parametrien vaikutuksia puhdistuvuuteen sekä ulkoiset tekijät, jotka vaikuttavat puhdistuvuuden vaikeutumiseen, kuten kauan likainen komponentti on odottanut pesuun siirtymistä.

5 Varapesupaikan konseptin luonti

5.1 Pesulan tila (DP3, DP5, DP6)

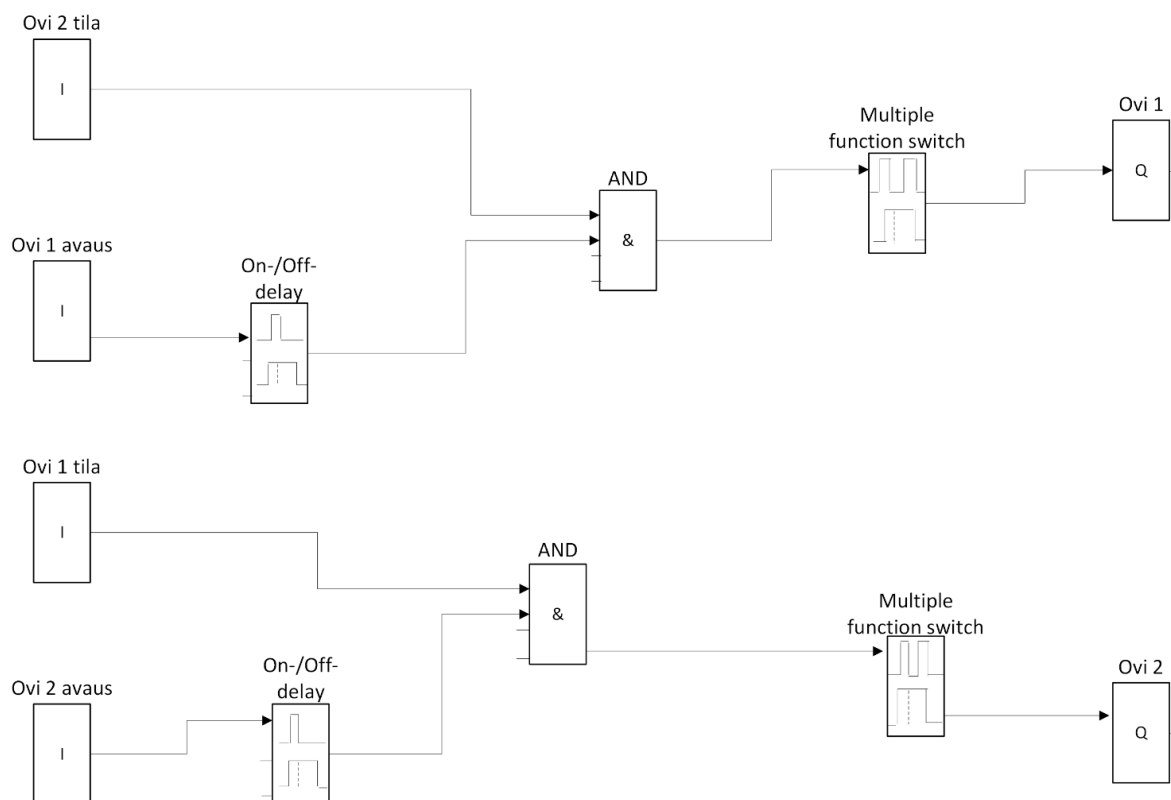
Varapesupaikalla on pesulan tiloissa 3 yleistä vaatimusta: tila on tiivis, läpiantava sekä kestää ympäristön muutoksia, kuten lämpötilan ja kosteuden muutokset sekä pesuprosessissa syntyvät roiskeet. Vaatimukset toteutuvat komponenteilla, jotka tekevät tilasta pesun aikana tiiviin sekä suodattavat pesuprosessista johtuvat höyryt pois pesutilasta ja estävät höyryjä leviämästä tuotantotiloihin pesuprosessin aikana. Tämän lisäksi tilassa on varmistettava läpiantavuus eli varapesupaikkaan johtavat likaisen ja puhtaan puolen ovet eivät ole samaan aikaan auki sekä ovet eivät aukea pesuprosessin ollessa käynnissä. Tilassa on oltava myös tarpeeksi tilaa pesuprosessin ulkopuolella, jotta tilassa on mahdollista pestä muita komponentteja. On tärkeä huomioida, että läpiantavuus pois lukien, tilan ja ilmanvaihtojärjestelmän ratkaisut eivät sisälly varapesupaikan laajuuteen, mutta niiden tarpeet ovat hyvä huomioida jo konseptisuunnittelun alkuvaiheissa.

5.1.1 Ovien ratkaisut

Ovien ratkaisuja käydään läpi Toimittajayritys 1:n edustajan kanssa, jolla on huomattavaa kokemusta ja tietoa heidän tarjoamista pikarullaovista. Edustajan kanssa päädytään johtopäätökseen, että pesutiloihin soveltuva pikarullaovi on paras vaihtoehto varapesupaikan käyttötarkoitukseen. Kyseisiä ovia on käytössä puhdastiloissa, sillä kyseiset ovet ovat eristäviä, helposti puhdistettavia, ovet täyttävät tarvittavat standardit ja säädökset sekä ovet kestävät varapesupaikan tilassa tapahtuvat muutokset. Ovet kestävät tilan kosteuden muutokset, lämpötilan muutokset sekä pesuprosessissa vapautuvan vesihöyryn, jos ovien koneisto ja elektroniset turvalaitteet sijoitetaan varapesupaikan tilan ulkopuolelle eivätkä ole suorassa kontaktissa vesihöyryn kanssa. Jos ovien optisia tai elektronisia turvalaitteita sijoitetaan pesupaikan sisälle, niin ne ovat erikseen suojattava vesihöyryltä.

Ovien tärkein ominaisuus on Interlock-järjestelmä, jonka avulla varapesupaikan läpiantavuus on mahdollista toteuttaa. Interlock-järjestelmä toimii Siemensin logiikalla, joka on yleisesti käytössä, jonka seurauksena ovet ovat helppo yhdistää varapesupaikan käyttöpaneelille. Kuvassa 23 on esitetty mukautettu logiikkapiiri

ovien logiikasta. Kuvan 23 logiikkapiiri ei kuitenkaan sisällä ulkoista konetta systeemissä vaan kuvaa vain 2 oven välistä yhteyttä läpientavuuden toteuttamiseksi. Logiikkapiiri sisältää myös "Multiple function switch" ja "On-/Off-delay", jotka määrittävät ajan, jonka jälkeen ovet sulkeutuvat automaattisesti.



Kuva 23. Mukautettu logiikkapiiri läpientävien ovien olemassa olevasta logiikasta.

Ovien ja varapesupaikan läpientavuuden logiikan luomista on tarkasteltava Boolean algebran ja totuustaulukoiden pohjalta. Boolean algebrassa luodaan funktioita, joissa n määrä muuttujia muuttaa funktion B^n -muotoon B , jossa B on joko 1, jos syöte on tosi tai 0, jos syöte on epätosi. Tämän pohjalta voidaan luoda totuustaulukko, joka antaa jokaisen B^n :n pisteelle arvon. Täten Boolean funktio antaa lauseen tai väitöksen totuusarvon. Totuustaulukot käyttävät portteja, kuten "NOT", "AND" ja "OR", jotka muuttavat syötteen totuusarvon jokaisella mahdollisella totuusyhdistelmällä [70]. Varapesupaikan kannalta läpientavuuden mahdollistaminen voidaan muuttaa lauseeksi: "Pesulaitteen ollessa käynnissä, kumpikaan ovi ei saa olla auki ja pesulaitteen ollessa pois päältä, vain toinen ovi voi olla auki." Tämä lause on mahdollista muuttaa alla olevaksi funktioksi.

$$\neg(O1 \wedge O2) \wedge \neg(P \wedge (O1 \vee O2))$$

Funktiossa P tarkoittaa pesulaitetta sekä O1 ja O2 viittaavat varapesupaikan oviin. Luodaan funktiolle totuustaulukko, jotta funktion totuudenmukaisuutta on mahdollista tarkastella. Päätetään, että P=1 tarkoittaa, että kone on päällä ja P=0 tarkoittaa, että kone ei ole päällä. Tämän lisäksi, jos O1=1 tai O2=1, niin kyseinen ovi on auki ja O1=0 tai O2=0 tarkoittaa, että kyseinen ovi on kiinni. Totuustaulukko on laadittu taulukkoon 5.

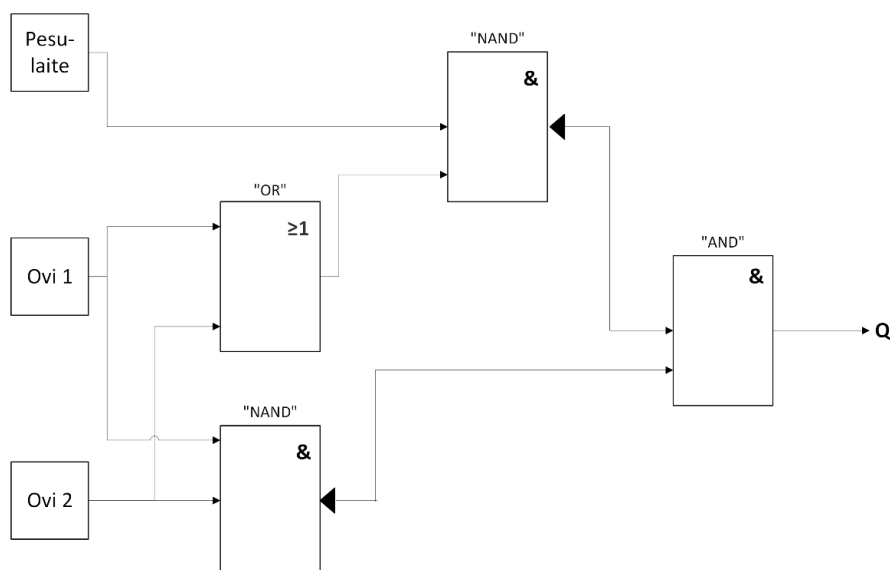
Taulukko 5. Varapesupaikan ovien logiikan totuustaulukko.

P	O1	O2	$\neg(O1 \wedge O2)$	$O1 \vee O2$	$\neg(P \wedge (O1 \vee O2))$	$\neg(O1 \wedge O2) \wedge \neg(P \wedge (O1 \vee O2))$
1	1	1	0	1	0	0
1	1	0	1	1	0	0
1	0	1	1	1	0	0
1	0	0	1	0	1	1
0	1	1	0	1	1	0
0	1	0	1	1	1	1
0	0	1	1	1	1	1
0	0	0	1	0	1	1

Totuustaulukko on täten tosi 4 eri tapauksessa, kun kone on päällä ja molemmat ovet ovat kiinni, kun kone on pois päältä ja joko ovi 1 tai ovi 2 on auki tai jos kone on pois päältä ja molemmat ovet ovat kiinni. Totuustaulukon pohjalta luodaan logiikkapiiri varapesupaikan läpiantavuuden logiikalle.

Logiikkapiiristä näkee, missä järjestyksessä ja mihin porteille eri lähteistä tulevat tulosteet (output) menevät. Logiikkapiirin merkinnät ovat pohjustettu Simatic LOGON! -manuaalista, joka kuvaa Siemensin logiikkajärjestelmän hyödyntämiä merkintöjä. Selkeyden vuoksi merkitään kuvaan, mitä eri merkinnät tarkoittavat. Varapesupaikan logiikkapiiri tulee hyvin mahdollisesti sisältämään todellisessa ratkaisussa kuvassa 23 näkyvät portit "Multiple function switch" ja "On-/Off-delay". Kuitenkin nämä eivät ole oleellisia tällä hetkellä varapesupaikan logiikkapiirissä. Totuustaulukon mukainen logiikkapiiri esitetään kuvassa 24.

"Pesulaitteen ollessa käynnissä, kumpikaan ovi ei saa olla auki ja pesulaitteen ollessa pois päältä, vain toinen ovi voi olla auki"



Kuva 24. Totuustaulukon pohjalta muodostettu logiikkapiiri.

5.1.2 Tilan pintojen ja viemäroinnin ratkaisu

Tilojen pinnat ovat syytä suojata lämmöltä, kosteudelta sekä vesihöyryltä, sillä ympäristön muutokset voivat ajan mittaa kuluttaa tilan pintoja ja aiheuttaa tulevaisuudessa lisäkustannuksia remontoinnin seurauksena. Tämän lisäksi huoneessa olevan viemäroinnin on oltava tarpeeksi tehokas, jotta se kykenee käsittelemään satoja tai tuhansia litroja vettä. Huoneessa on oltava valaistus, jotta siellä voidaan suorittaa muita pesutoimintoja, kun varapesupaikan pesuohjelma ei ole käynnissä. Valaisimien pitää olla täten suojattuna ympäristön muutoksilta. Tilan pintoja, viemärointiä ja valaisimien suojausta ei erikseen huomioida kustannusarvioinnissa. Ne ovat kuitenkin hyvä mainita, sillä niiden toteutuminen on oleellinen osa varapesupaikan toimintaa.

Tilan muutoksia käsitellään kiinteistöhallinnan osaston kanssa. Tilaratkaisuista lopputulokseksi saadaan, että aluksi tilan nykyiset seinät ovat uusittava ja seinille on asennettava uusi teräsrunko. Tilan seinät ovat valmistettu puhdastila- tai lasialumiinielementteistä, joiden ulkopintaan asennetaan ruostumattomat teräslevyt. Lisäksi huoneen katto on myös päällystetty ruostumattomilla teräslevyillä. Tilan lattia on mahdollista valmistaa erilaisista massoista, kuten polyuretaanista tai epoksista. Lisäksi lattian on oltava laskeva lattiakaivoja kohti, jotta pesuprosessin

vesi poistuu viemäriin eikä haihdu huoneen sisällä. Huoneen viemärointi on hoidettava hygieenisesti, sillä viemärivesi on ongelmajätettä johtuen lääkemassan sekoittumisesta pesunesteeseen. Tilan valaisimien pitää olla täysin eristettyinä ympäristöstä, jotta vesihöyry tai vesisuihkut eivät vahingoita valaisimien elektroniikkaa.

5.1.3 Ilmanvaihtojärjestelmä

Ilmanvaihtojärjestelmä on tärkeä osuus pesuprosessia, sillä pesuhöyryjen poisto vaikuttaa sekä varapesupaikan elinkaarikustannuksiin sekä henkilöstön turvallisuuteen. Kuuma höyry voi aiheuttaa henkilöstölle palovammariskin sekä höyryyn pitkittynyt kontakti metalliosien kanssa saattaa johtaa metalliosien ruostumiseen. Täten ilmanvaihtojärjestelmän toteuttamiseksi on määritettävä kaksi keskeistä tekijää, jotka ovat pesuhöyryjen poistotapa sekä lämpöhäviöt, joiden pohjalta arvioidaan ilmanvaihtolaitteen sähköteho.

Pesuhöyryjen poisto tullaan suorittamaan olemassa olevalla ilmanvaihtokoneella. Varapesupaikan sijainnin kattaa olemassa oleva ilmanvaihtokone, joka liitetään varapesupaikan tilaan ja täten ilmanvaihto pystytään mahdollistamaan. Huoneen katossa on ilmanpoistoa varten huuva. Tämän lisäksi on varmistettava, että pesulan likaisen puolen tila on ylipaineinen verrattuna varapesupaikkaan, jotta varapesupaikan vesihöyryt eivät pääse leviämään pesulan likaiselle puolelle. Vesihöyryjen poisto ei kuitenkaan saa olla liian tehokas, sillä liian suuri teho saattaa johtaa liialliseen alipaineeseen, joka voi pahimmassa tapauksessa johtaa sulkuovien vahingoittumiseen. Täten vesihöyryjen poiston yhteydessä tilaan on tuotava ilmanvaihtojärjestelmästä lisää ilmaa.

Ilmanvaihtokoneen tehokkuus on mahdollista arvioida vertaamalla olemassa olevan ilmanvaihtokoneen tehoa. Ilmanvaihtokoneen vaadittu tehokkuus on mahdollista verrata olemassa olevaan ratkaisuun, sillä vesihöyryjen määrään vaikuttavat prosessin muuttujat, kuten pesunesteen maksimilämpötila, huoneen minimilämpötila, ilmankosteus ja kontin koko pysyvät samana. Suuntaa-antavan arvon on mahdollista määrittää Paroc Calculus laskentaohjelmalla, jonka avulla voi arvioida lämpöhäviöitä eri tapauksissa [71]. Paroc Calculukseen syötetään pesuprosessin erilaiset arvot oletuksella, että tapaus on ”worst-case scenario” eli huomioidaan hankalimmat

mahdolliset prosessiarvot. Lisäksi termodynamiikan ja lämmönsiirron asiantuntijan kanssa käydyn keskustelun perusteella tehdään oletus, että pesuneste kattaa pestävän kontin sisäpinnan kokonaan ja haihtuu ympäristöön koko kontin sisäpinta-alalta. Kyseisellä oletuksella ei tarvitse huomioida veden virtauksen vaikutusta.

Määritetään tarvittavat arvot, jotka ovat 1500-litran kontin sisäpinta-ala (noin 7.5 m²), huoneen ilman lämpötila (15 °C), pesunesteen lämpötila (80 °C), ilman kosteus (79 %), materiaali on terästä sekä ilman nopeus oletetaan olevan 0 m/s, sillä ilman nopeus on todellisuudessa erittäin alhainen huoneen sisällä. Syöttämällä arvot Paroc Calculukseen saadaan arvioiduiksi lämpöhäviöiksi noin 1.564 kW. Arvon oletetaan olevan realistinen, sillä konttipesukoneen ilmanvaihtokoneen sähköteho on noin 1.5 kW ja sen avulla pesuprosessissa syntyvät vesihöyryt ovat mahdollista poistaa tehokkaasti.

Lisäksi Paroc Calculuksen mukaan eristämättömän teräskontin lämpöhäviöt ovat noin 8.711 kW. Erään yrityksen suorittamien lämpökuormalaskujen pohjalta on todettu, että CIP-järjestelmän eristämättömän teräsputken kokonaislämpöhäviöt ovat suurimmillaan noin 8.1 kW samalla pinta-alalla. Täten lämpöhäviöiden arvo on lievästi korkea, mutta kuitenkin sopiva, sillä lämpöhäviöiden arvioiminen liian alhaiseksi johtaa kuumen vesihöyryn leviämiseen muihin tiloihin, jos tila ei ole tiivis. Kuumen vesihöyryn leviäminen saattaa aiheuttaa rakenteellisia vaurioita suojaamattomassa tilassa tai turvallisuusuhan työntekijöille. On kuitenkin huomioitava, että tulokset ovat korkeita oletuksia eivätkä lämpöhäviöt todellisuudessa välttämättä ole yhtä korkeat. Kuitenkin voidaan todeta, että varapesupaikan kattavan ilmanvaihtokoneen on saavutettava 1.5 kW:n sähköteho.

5.2 Yhdistäminen CIP-järjestelmään (DP2, DP4, DP7, DP8)

5.2.1 CIP-järjestelmän komponenttien valitseminen

Varapesupaikan yhdistämiseksi olemassa olevaan CIP-järjestelmään, on määritettävä mitkä fyysiset komponentit ovat tarpeellisia, jotta aksiomaattisessa suunnittelutaulukossa määritetyt tarpeet voidaan toteuttaa. Varapesupaikkaa varten on täten suoritettava sopiva mitoitus putkistolle ja pumpulle, jotta on mahdollista määrittää putkien halkaisija, pumpun teho sekä muiden CIP-järjestelmän

komponenttien lukumäärä. Pumppujen ja putkiston mitoittamista varten on tiedettävä useampi pesuprosessin parametri, jotta sopiva pumppu voidaan valita.

Tarvittavat parametrit pumpun valitsemisessa ovat muun muassa nesteen ominaisuudet, kuten käyttölämpötila ja lämpötilan min-max arvot, nesteen viskositeetti, koostumus, virtausmäärä, imupaine, nesteen kavitaatio, joka tarkoittaa nesteen kiehumista paineen laskiessa, paine-ero putkien päissä ja ulostulopaine. Näiden muuttujien lisäksi on myös oleellista arvioida laitteen päivittäinen käyttöaika, kokonaisnostokorkeus, pumpun ja putkiston materiaali sekä ympäristön lämpötila, jossa pumppu toimii [72]. Kuitenkaan useat pumpputoimittajat eivät vaadi jokaista edellä mainittua muuttujaa, jotta pumppuvaihtoehtoja voi tarjota ja toimijat osaavat ehdottaa käyttötarkoitukseen sopivia pumppuja putkiston halkaisijan, käyttölämpötilan, käyttötarkoituksen ja pesunesteen virtauksen perusteella.

Jotta pumppujen mitoittaminen olisi mahdollista aloittaa, niin on suunniteltava PI-kaavio (Piping and Instrumentation). PI-kaaviot kuvastavat erilaisten instrumentaatioiden, laitteiden ja putkiston kokonaisuutta laitteessa tai prosessissa, jotka kuvastetaan kaaviossa symboleina, viivoina tai tekstinä. PI-kaavio antaa tehokkaan kuvan esimerkiksi laitteiston vesi- tai ilmajakelun liikkumisesta putkistossa sekä jakelun toteutumisen vaatimista laite- ja komponenttitarpeista [73]. Varapesupaikan PI-kaavion komponenttivaatimukset käydään läpi aiheeseen perehtyneiden asiantuntijoiden kanssa.

Taulukon 1 tietojen sekä olemassa olevien pesuratkaisujen pohjalta PI-kaavioon on lisättävä seuraavat komponentit: välisäiliö, joka on tarpeeksi suuri, jotta pesuvaiheen vaatimukset pesunesteelle, huuhteluedelle ja PW:lle ovat mahdollista täyttää, välisäiliön komponentit, kuten ylitäyttövahti ja huohotin, pumppu, jonka käyntinopeutta hallitaan painemittarin ja kontrollerin (PIC) avulla, nopeudensäädin (SIC), lämpötilamittari (TI), virtausmittari, pesupallo sekä ulkoiseen pesuun tarvittavat suuttimet ja venttiilit, jotta nesteen kulkua on mahdollista säätää.

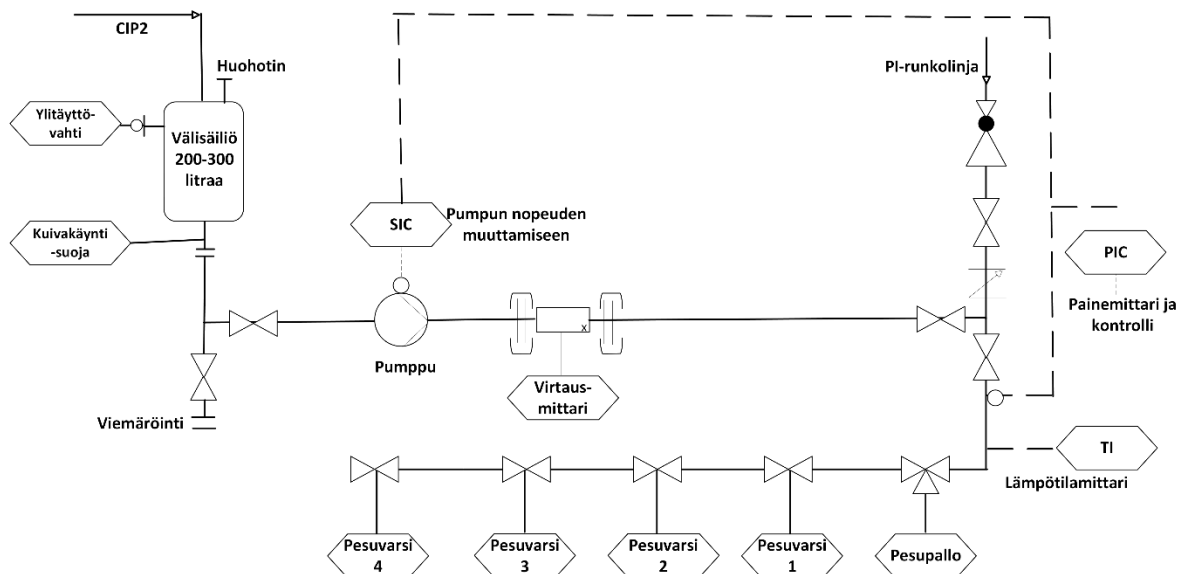
Pesusuuttimet kiinnitetään pesuvarten jokaiselta sivulta, joten PI-kaavioon merkataan pesuvarret, sillä pesusuuttimien määrä on tuntematon. Pesuvarsien väliin lisätään venttiilit, jotta pesuvarsia on mahdollista käyttää yksi kerralla. Tämän lisäksi viemäröintimahdollisuus on tarpeen, koska häiriön sattuessa vesi alkaa jäähtymään välisäiliössä ja pitkällä aikavälillä veden viemäröinti on edullisempaa, kun veden

lämpötilan ylläpito välisäiliössä. Nämä vaatimukset varmistavat, että CIP-pesukesuksesta tuleva pesuneste, huuhteluvesi ja PW pystyvät kiertämään varapesupaikalle sekä mahdollistavat automaatiovaatimusten toteutumisen.

PI-kaavioon on lisättävä yhteys paineilman runkolinjaan (PI). Tarve kierrättää paineilmaa putkistossa ja välisäiliössä johtuu mahdollisen riskikontaminaation estämisestä. Jos putkistoon jää pesuprosessissa pesunestettä pesuprosessin jälkeen, niin pesunesteessä voi ilmetä mikrobiologista kasvua. Tämä voi johtaa siihen, että seuraavan pesun aikana mikrobiologista ainetta huuhtoutuu pesuveden mukana pestävään konttiin, joka aiheuttaa ristikontaminaatoriskin. Täten linjasto on puhallettava paineilmalla puhtaaksi ylimääräisestä pesunesteestä.

Pesunesteessä esiintyvä emäksinen pesuaine huuhdellaan putkistosta PW-huuhtelussa ja PW sekä muut mahdolliset pesunestejäämät huuhdellaan paineilmalla pois pesupallon ja ulkoisen pesun suuttimien kautta tai pesunestelinjan vastakkaiseen suuntaan viemäröinnin kautta. Puhallusvaiheessa on huomioitava paineilman teho, jotta paineilma ei vahingoita pesukomponentteja tai pumppua, kun paineilmaa puhalletaan vastakkaiseen suuntaan. Pumpun vahingoittumisen estämiseksi pumppua on ajettava vakionopeudella paineilmapuhalluksen aikana, sillä pumpun liikkuminen vapaasti paineilman mukana saattaa vahingoittaa pumpun komponentteja.

PI-linjaa varten pitää olla takaiskuventtiili, jotta pesuneste ei pääse paineilmalinjaan, venttiili, joka sulkee linjan pesuvaiheen aikana sekä paineenalentaaja, joka laskee PI-runkolinjasta tulevaa vakiopainetta. Tämän avulla varmistetaan, ettei pesupallo tai suuttimet vahingoitu. Komponenttivaatimusten pohjalta on mahdollista muodostaa PI-kaavio, joka esitetään kuvassa 25.



Kuva 25. Varapesupaikan PI-kaavio.

5.2.2 Putkiston ja pumpun mitoitus

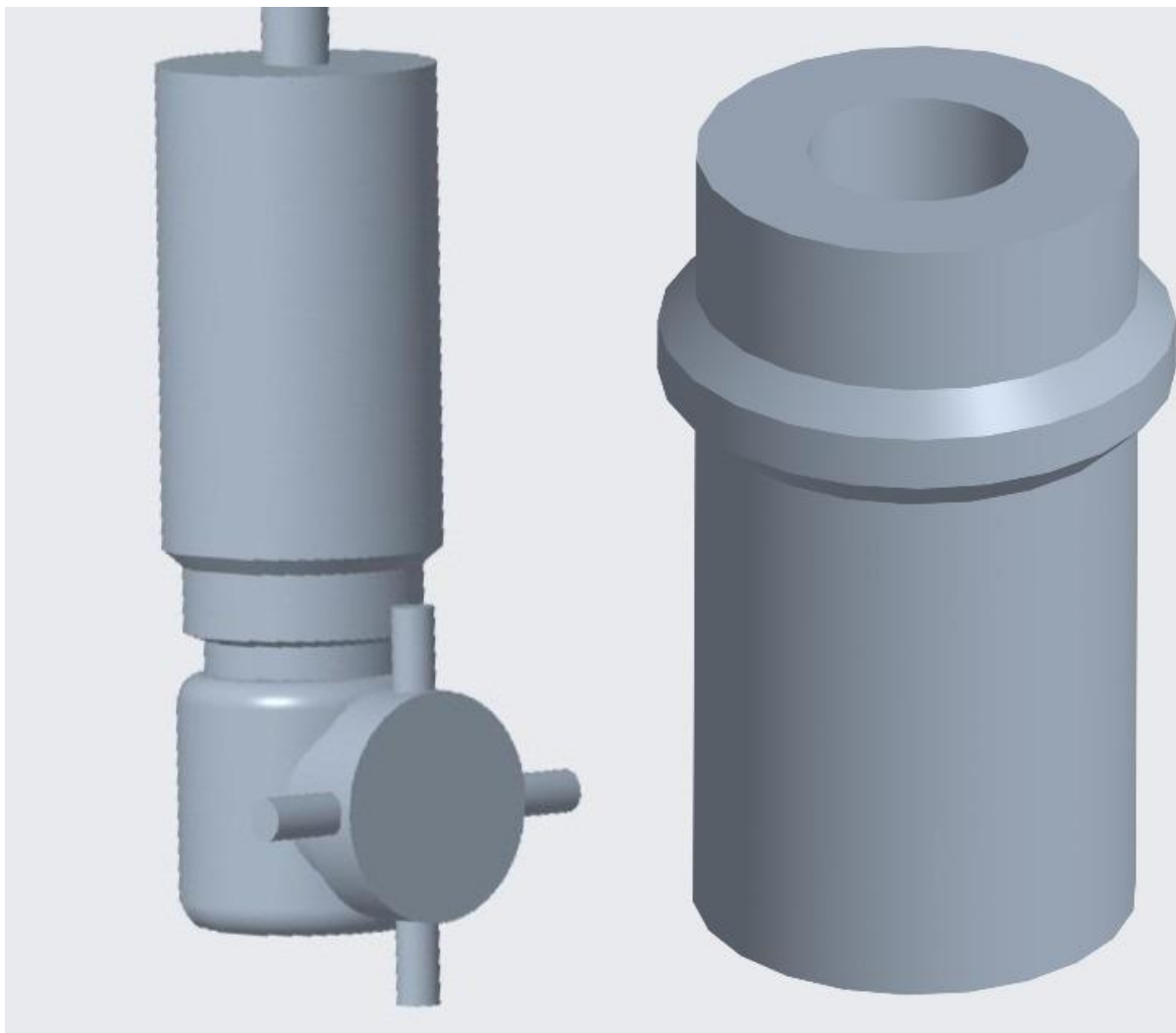
Putkiston ja pumpun mitoitusta varten on päätettävä pesussa käytettäviä parametrejä, jotka ovat mahdollista verrata pesutestien tulosten pohjalta. Pesutesteissä virtauksen arvot olivat välillä 19–36 litraa minuutissa, joilla saadaan vaihtelevilla pesuajoilla puhdas pesutulos. Kuitenkin, jos investoidaan pesupalloon, joka hyödyntää pesussa veden kineettistä energiaa ja korkeaa leikkausvoimaa, niin virtauksen on oltava korkeampi. Tämän yhteydessä on huomioitava välisäiliön koko. Välisäiliö sijoitetaan tekniseen tilaan, jossa on rajatun verran tilaa, joten sopivan välisäiliön valitseminen on tärkeää. Jos kontin sisäisen ja ulkoisen pesun suorittaa erillisesti, niin välisäiliön on mahdollista olla pienempi. Täten välisäiliö voi olla 200–300 litraa. Pesuparametrien arvojen pohjalta on pääteltävä, minkä mallinen pesupallo varapesupaikalla on käytössä sekä mitkä ovat suuttimien mallit.

Pesupallo ja suuttimet määritetään yhdessä Orion Pharman käyttöinsinöörien sekä Toimittajayritys 2:n kanssa. Toimittajayritys 2 tarjoaa erilaisen valikoiman pesuprosesseihin sopivia ratkaisuja sekä komponentteja, kuten pesupalloja ja erilaisia pesusuuttimia. Komponentteja lähdetään harkitsemaan oletuksella, että veden virtaus putkistossa olisi noin 40 litraa minuutissa olettaen, että pesuprosessissa halutaan hyödyntää veden leikkausvoimaa. Tämän avulla pesuaineiden tarve olisi alhaisempi ja jäteveden käsittelyn resurssivaatimukset olisivat alhaisemmat. Pesupalloksi valitaan Pesupallo 1, jonka virtaus 5 baarin

paineella on 40 litraa minuutissa. Pesupallo 1 valitaan johtuen pesupallon rakenteesta. Pesupallo koostuu neljästä pistesuuttimesta, joiden suihkuttamat vesipatsaat kohdistavat suuren leikkausvoiman kohteeseen. Tämän lisäksi pesupallo pyörii akselinsa ympäri sekä pesupallon suuttimet pyörivät kohtisuorasti pesuvarteen nähden, joka varmistaa, että suihkut kattavat koko kontin sisäpinnan. Pesupallon parametrien perusteella on mahdollista selvittää ulkoisten pesusuuttimien tarpeita, kun käyttöparametrit ovat tiedossa.

Ulkoisten pesusuuttimien valinta alkaa selvittämällä, että onko pesusuutinmalleja, jotka voivat toteuttaa kontin ulkopuolisen pesun hyödyntäen mahdollisimman vähän pesusuuttimia jokaista kontin sivua kohden. Samalla on huomioitava, että kontin ulkosivun pesemisessä ei tarvitse kohdistaa yhtä suurta leikkausvoimaa sisäiseen pesuun verrattuna, sillä kontin ulkopuoli ei ole vakituisesti kosketuksissa lääkeaineen kanssa. Tämän toteuttamiseksi on käytettävä kartiosuuttimia, jotka suihkuttavat ympyrämäisen suihkukuvion, joka kattaa kontin koko yksittäisen sivun.

Oletettavasti ulkoisia pesusuuttimia tarvitaan 3 kappaletta yhtä pesuvartta kohden eli 12 kappaletta yhteensä, joten yksittäiseen pesusuuttimeen on virrattava noin 13–14 litraa pesunestettä minuutissa, jos vain yhtä pesuvartta käytetään kerralla. Jos jokaista pesuvartta käytetään kerralla, niin virtaus yksittäiseen pesusuuttimeen on tällöin 3.25–3.5 l/min. Pesusuuttimien valinnassa huomataan, että 120 asteen kattavat täyskartiosuuttimet kattoivat kaikista laajimman alueen. Ulkoisiksi pesusuuttimiksi valitaan 12 kappaletta pesusuutinmallia, jota kutsutaan Pesusuutin 1:ksi. Yksittäisen suuttimen virtaus 5 baarin käyttöpaineessa riippuen mallista on välillä 1–102 l/min, joten pesusuuttimien malli voidaan valita vapaasti pesusuuttimien lukumäärän pohjalta. Kuvassa 26 esitetään CAD-ohjelma (Computer-aided Design) Creo 9.0.1.0:lla luodut konseptikuvat valituista pesupallo- ja pesusuutinmallista.



Kuva 26. Pesupallo (vas.) ja pesusuutin (oik.).

Pesupallon ja pesusuuttimien pohjalta on mahdollista määrittää käyttötarkoitukseen sopiva pumppu sekä pesunesteen putkiston halkaisija. Putkiston halkaisija määritetään yhteistyössä aihepiirin ammattilaisen kanssa. Huomioiden vaadittu kokonaisvirtaus ja käyttöpaine, niin käyttötarkoitukseen sopiva putkiston halkaisija selvitetään DIN 11866-C (ASME BPE) -luokasta. DIN 11866-luokka on lääketeollisuudessa käytetty standardi, jonka 316L ruostumattomilla teräsputkilla on alhainen pinnankarkeus, joka tekee putkista hygieenisen ja soveltuvaksi lääketeollisuuteen [74]. Huomioiden pesunesteen alhaisen virtausnopeuden (40 l/min) ja alhaisen käyttöpaineen (5 bar), sopivaksi putkikooksi määritetään halkaisijaltaan 25.4 mm (1 tuuma) putki. Kyseisen putkiluokan ja -koon putki on yleisesti käytössä ja täyttää sekä virtauksen että paineen parametrivaatimukset.

Pesukomponenttien ja putken halkaisijan valinnan jälkeen on mahdollista valita käyttötarkoitukseen sopiva pumppu, jota käytetään pesunesteen pumppaamiseksi välisäiliöstä pesupallolle ja pesusuuttimille. Sen lisäksi, että pumppu täyttää parametrivaatimukset, niin pumpun on kestettävä emäksisiä ja lähellä kiehumispistettä olevia pesunesteitä. Tämän lisäksi pumpun on oltava hygieeninen, valua hyvin tyhjäksi sekä pumpulla on oltava avoin rakenne, jotta lika ei jäisi pumpun sisäpinnoille ja tarvittaessa pumpun tulee olla helposti puhdistettava.

Tarpeiden täyttävien pumppujen oletetaan olevan Toimittajayritys 3:n keskipakopumput, jotka täyttävät mainitut vaatimukset sekä kustantavat vähemmän verrattuna tarkoitukseen sopiviin kaksoisruuvi- tai kiertomäntäpumppuihin. Keskipakopumppujen hyötysuhde on kuitenkin alhaisempi, mikä on huomioitava. Käyttötarkoitukseen sopivaa pumppua pyydetään Toimittajayritys 4:n edustajalta, jonka mukaan sopiva pumppu on 5.5 kW:n ja 50 Hz:n keskipakopumppu. Tämän lisäksi edustajan mukaan erilaiset kaksoisruuvipumput tai kiertomäntäpumput sopivat käyttötarkoitukseen, mutta niitä ei toistaiseksi huomioida.

5.2.3 Automaatiovaatimukset ja kustannusarvio

Automaatiovaatimukset ovat monimutkainen kokonaisuus, sillä ne kattavat varapesupaikan toiminnallisuuden jokaisen osa-alueen. Automaatiovaatimukset kattavat tilavaatimuksissa läpiantavuuden toteuttamisen ja ovien sulkeutumisen pesuprosessin aikana. Kontin tunnistamisessa automaatiototeutuksessa vaaditaan, että oikean kontin tiedot välittyvät varapesupaikan käyttöpaneelille ja täten pesuohjelmassa pesupallo pystyy laskeutumaan oikealle korkeudelle. Myös käyttäjänhallinta, eri käyttäjätasot, pesuaskelten muokkaaminen ja kommunikointi CIP-järjestelmän kanssa, jotta varapesupaikka pystyy lähettämään vesi- ja emäspesuainepepyynnöt CIP-järjestelmälle, liitetään automaatiovaatimukseen. Lopuksi prosessin aktiivinen seuranta, vikailmoitukset sekä prosessin tapahtumien pohjalta luotu pesuraportti sisältyvät automaatiovaatimukseen. Automaatiovaatimukset ja niiden toteuttaminen käydään läpi tekniikan ja automaation asiantuntijoiden kanssa.

Automaatiototeutuksen kattavat osa-alueet ovat täten jaoteltava, mitkä osa-alueet valmistetaan toimittajien puolelta ja mitkä Orion Pharmedin puolelta. Ulkoisen toimijan puolesta tehdään ohjausjärjestelmäpäivitykset, kalusto ja komponentit sekä

asennukset. Ohjausjärjestelmään sisältyy laitteen logiikan vaihto ja CPU (Central Processing Unit), IO-kortit, ohjelmointi ja varmuuskopiointi. Varapesupaikan logiikka tulee toimimaan Toimittajayritys 5:n logiikan pohjalta. Toimittajan on näiden lisäksi toimitettava tarvittavat dokumentit, anturit, käyttöpaneelin ja muun kaluston sekä suorittaa mahdollisen keskusasennuksen.

Automaatiotoimittajan toteutuksen pohjalta Orion Pharman puolella tehdään pohjatyötä, jotta varapesupaikka pystyy kommunikoimaan olemassa olevien järjestelmien kanssa sekä varapesupaikka liitetään omaan tehdasverkkoon eli sille luodaan IP-osoite. Varapesupaikan kommunikointi varmistetaan NTP-palvelimelta, joka synkronoi ajan varapesupaikalle sekä varapesupaikka synkronoi ajan käyttöpaneelin kanssa. Tämän lisäksi varapesupaikan on hallittava sille luotuja käyttäjäryhmiä, käyttäjäryhmien oikeuksia sekä käsiteltävän datan turvallisuuden. Tiedonsiirto arkistointipalveluun ja tuotannon seurantaan sekä aktiivinen kommunikointi CIP-järjestelmän kanssa sisällytetään Orion Pharman automaatiototeutuksen osa-alueella. Asennusten kannalta Orion Pharman sisällä hankitaan muun muassa tarvittavat syöttö- ja verkkokaapelit sekä vaadittu putkisto.

Automaatiovaatimusten toteuttaminen edellyttää suuren osan budjetista. Budjetin pitää kattaa muun muassa laitteistokustannukset, kuten käyttöpaneelin ja kontrollereiden hinnat, keskusvalmistuksen, kuten sähkökaapin hankinnan sekä asennuskustannukset. Tätä varten on hyvä arvioida tulevia kustannuksia vertaamalla muita samankokoisia projekteja ja indeksikorotuksen avulla määrittää, mitkä ovat nykypäivän kustannukset. Tätä varten tarkastellaan hintakehitystä tuottajahintaindeksin pohjalta, joka kuvaa tuotettujen hyödykkeiden ja palveluiden hintakehitystä, mutta yritysten näkökulmasta [75]. Tuotteiden ja palveluiden nykyisen arvon voi laskea alla olevasta kaavasta:

$$\text{Nykyarvo} = \frac{\text{Peruspisteluku 2025}}{\text{Vertailuvuoden pisteluku}} * \text{vertailuvuoden arvo} [76]$$

Otetaan 3 projektia, jotka ovat skaalaltaan yhtä suuria varapesupaikan kanssa. Projekteista 2 on vuodelta 2021 ja 1 on vuodelta 2019. Täten käytetään tuottajahintaindeksin pistelukuja 2019 = 93.0, 2021 = 100 ja 2025 = 116.1. Lasketaan indeksikorotetut arvot jokaiselle projektille ja keskiarvoksi saadaan:

$$Keskisarvo = \frac{Projekti_{21} + Projekti_{21} + Projekti_{19}}{3} = 134\,000 \text{ €}$$

Tästä suuntaa antavasta keskiarvosta voidaan päätellä, että automaatiototeutusta varten on tehtävä Orion Pharman puolesta useampi toteutusvaihe itse, jotta kustannukset voidaan pitää alhaisina.

5.2.4 URS

Automaatiototeutuksen kustannusarvion vastaanottamiseksi on ymmärrettävä, mitä laite sisältää, mitä laite tekee ja miten laitteen on reagoitava erilaisiin tilanteisiin. Tätä varten on luotava URS (User Requirement Specifications) eli käyttäjävaatimukset. URS tuo käyttäjän puolesta esille ohjelmiston toiminnalliset, käytökselliset ja suoritukselliset kyvyt sekä rajoitteet ja kääntää ne selviksi vaatimuksiksi dokumenttimuodossa [77]. Tämä auttaa toimittajaa ymmärtämään yksityiskohtaisemmin, miten laitteeseen saapuviin syötteisiin ja käskyihin reagoidaan, miten koneelta tulevaa dataa käsitellään ja missä muodossa sekä miten dataa jaetaan eri päätteisiin, kuten arkistoon. URS:n laatimiseen osallistuu tekniikan ja automaation asiantuntijoita sekä URS tarkastetaan Toimittajayritys 6:n toimesta.

URS:n luominen alkaa prosessin ja toimintaympäristön yleiskuvauksesta. Tässä vaiheessa kuvataan yleisellä tasolla laitteen osat, toiminta, tietovirta, seurattavat viranomaisstandardit, laatuvaatimukset sekä tilan ja hyödykkeiden yleiskuvaus. Yleiskuvauksen jälkeen määritetään toiminnalliset, prosessiohjauksen, tiedon eheyden, liittymien, tekniset ja dokumentoinnin vaatimukset. Jokaisesta täytetystä vaatimuksesta määritetään vaatimuksen prioriteetti asteikolla 1–3 ja määritetään, onko asiakas vai toimittaja vastuussa vaatimuksen toteutumisesta. Vaatimukset kattavat ja syventävät aksiomaattisen suunnittelutaulukon tietoja, määrittävät vaatimuksia, jotka ylläpitävät laitteen elinkaarta sekä laitteen reagoinnit muun muassa hälytyksiin. Näiden lisäksi prosessin eri parametrien raja-arvot, pesulaitteen osien materiaalit sekä tietotekniset vaatimukset määritetään URS:ssä.

Dokumentointivaatimukset jaotellaan toimittajan ja asiakkaan välille ja ne sisältävät laitteen eri kaaviot (PI, pneumatiikka ja layout), ohjeet sekä varaosalistan.

Varapesupaikan URS:ää ei esitetä tässä tutkimuksessa johtuen tietosuojakäytännöistä.

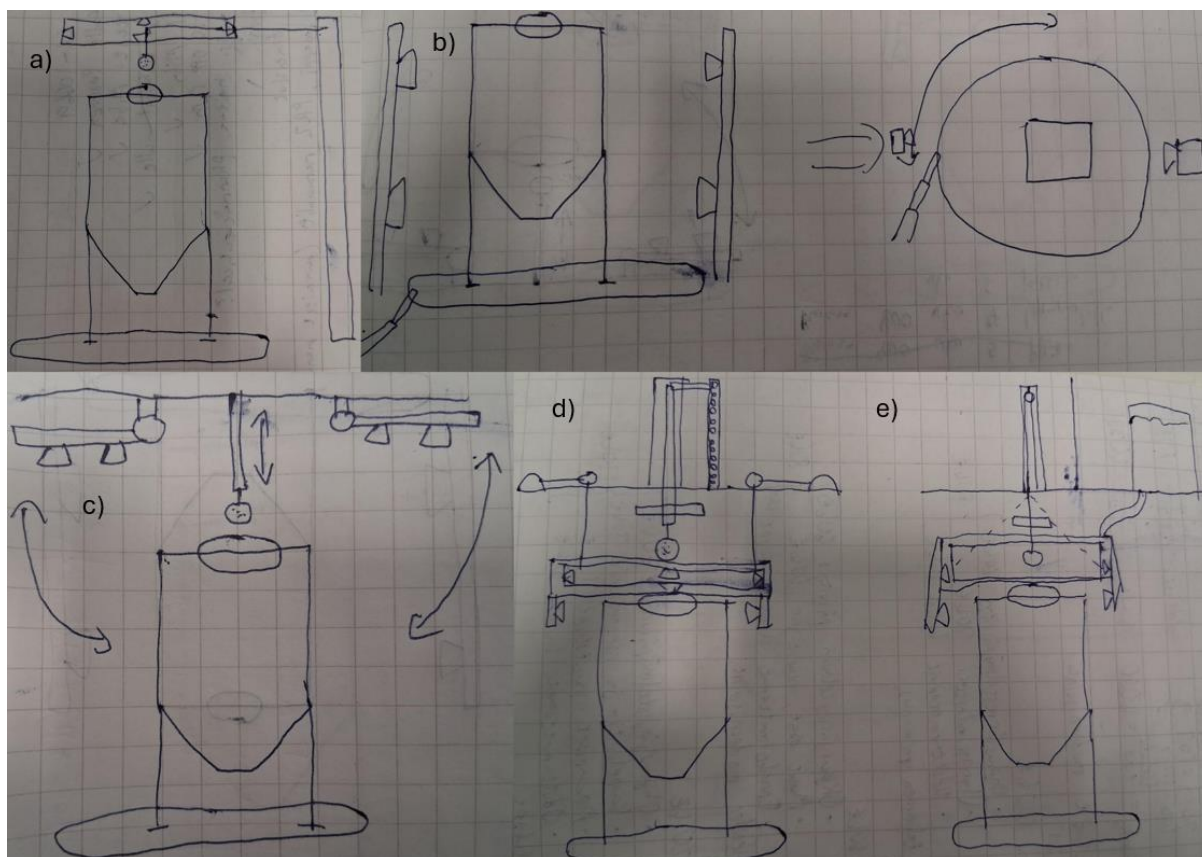
5.3 Ulkoisen ja sisäisen pesun toteuttaminen (DP1, DP5)

5.3.1 Projektiryhmän konseptisuunnitelma

Pesulaitteen suunnittelun tulee täyttää suunnitteluparametri DP1:n määrittämät kriteerit. Kriteereihin kuuluvat ulkoiset pesusuuttimet, jotka pesevät kontin ulkopinnan ilman, että konttiin jää katvealueita, sekä pesuvarsi, jonka päässä olevan pesupallon liikerata muuttuu kontin koon mukaisesti. Pesulaitteen käyttötavan ja rakenteen on oltava luonteeltaan DP5:n mukainen eli helppokäyttöinen, jotta sen käytössä operaattorin on välttyttävä tikapuiden päällä työskentelyltä, kurottamiselta, kyykkäämiseltä ja muilta epäergonomisilta työasennoilta. Näiden lisäksi pesulaitteen tulisi olla helposti siirrettävissä, jotta varapesupaikan tilassa olisi mahdollista suorittaa muiden komponenttien pesemistä.

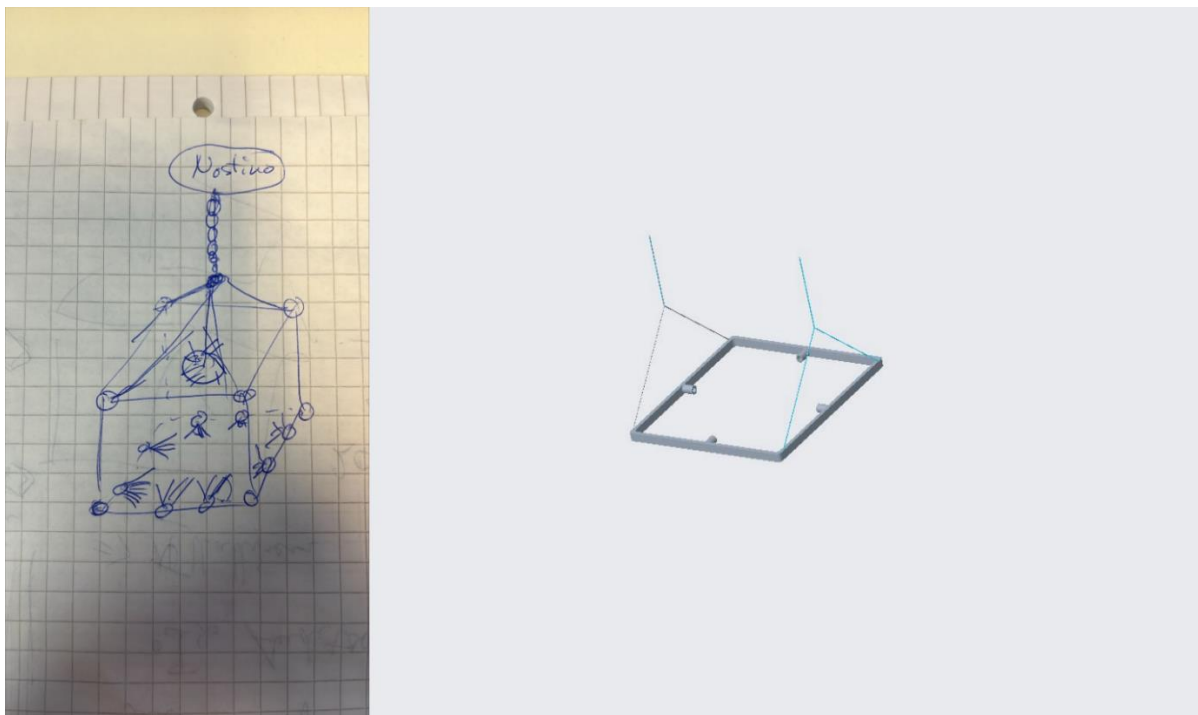
Tehokkain tapa toimivan konseptin kehittämiseen on alustavan konseptin luominen projektiryhmän kanssa työpajoissa, minkä jälkeen määritetään tarkemmat tarpeet ja materiaalit sekä pyydetään budjettitarjousta mahdolliselta toimittajalta. Työpajojen tehokkuuden parantamiseksi laitteen alustavaa konseptia ja modulaarisuutta tutkitaan etukäteen vaiheittain. Toisin sanoen, yksittäisten asiantuntijoiden kanssa määritetään, mitkä rajoitteet estävät tietynlaisen konseptin toteutumisen. Rajoitteet liittyvät usein kustannuksiin sekä teknisiin ja toiminnallisiin tekijöihin. Esimerkkinä tästä voidaan mainita pyörivä alusta, jonka päällä kontti pyörii 360 astetta ja yhdellä seinällä sijoitettu pesuvarsi suihkuttaa pesunestettä kontin reunaan pyörimisliikkeen aikana.

Pyörivä alusta sekä samanlaisen konseptin, jossa hydraulinen jousi siirtäisi konttia 180 astetta edestakaisin todetaan liian kalliiksi johtuen tilamuutoksien sekä laitteiston hankinnan aiheuttamista kustannuksista. Liikkuvien osien suojaaminen pesunesteeltä on molemmissa konsepteissa myös monimutkaista. Erilaiset nostimet, kuten tolppanostimet ja varapesupaikan päällä olevan ullakon teknilliseen tilaan rakennettavien ruuvi- tai vinssinostimen kustannukset todetaan liian korkeiksi tila- ja laitekustannusten takia. Erilaiset konseptipiirrokset laitteen konseptin ideoista näkyvät kuvassa 27.



Kuva 27. Konseptipiirrokset. a) Tolppanostin b) Hydraulisylinteri ja lautanen c) Taittavat pesuvarret d) Ruuvinostin ullakolla e) Vinssinostin ullakolla.

Konseptien pohjalta voidaan rakentaa alustava konsepti, jota kehitetään edelleen projektiryhmän työpajoissa. Pesulaitteen ajatellaan aluksi olevan metallinen kehikko, jota liikutetaan nostimen avulla kontin rajapintaa pitkin. Tämän pohjalta voidaan määrittää yksittäiset vaatimukset, jotka koskevat pesulaitteen siirtämistä ja kiinnittämistä siten, ettei pesulaite estäisi pesupaikan muita pesutoimintoja. Tämän lisäksi alustava konsepti täyttää muita vaatimuksia, kuten kiinnityksen pesun aikana, ettei pesulaite iskeydy kontin seiniin, pesunesteputkien täsmällisen sijoittamisen, roiskesuojana toimivan lautasen sekä kontin asettaminen siten, että kontti on aina samassa paikassa pesuprosessin alussa. Näiden vaatimusten perusteella luodaan kuvan 28 mukaiset konseptipiirrokset, joita jalostetaan työpajassa muotoon, joka voidaan esittää laitetoimittajalle.



Kuva 28. Esimerkkipiirroksia, joiden pohjalta alustava laitekoncepti kehitetään.

Laitteen konseptin kehitys suoritetaan hyödyntäen aivorihtä. Aivorihtien ideana toimii, että ryhmässä luodaan ideoita vapaasti, yritetään keksiä ainutlaatuisia innovaatioita sekä parannetaan olemassa olevia ideoita. Toisin sanoen aivorihtien ideana ovat vapaa ajattelu ja ideoiden jakaminen [78]. Aivorihtityöskentelyssä valitaan myös tekniikka eli tapa, jolla suunnitteluongelmaa käsitellään.

Laittekonseptille on luotu alustavat konseptipiirroksia, joten tässä tapauksessa on mahdollista hyödyntää SCAMPER-menetelmää, jossa ideana on aluksi olettaa erilaisia haasteita ja tutkia niitä, jonka jälkeen suunnitteluongelmaa lähdetään ratkaisemaan. Pesulaitteen tapauksessa tutkitaan laitteen eri osien toteutusta konseptipiirroksissa, jäsenellään konseptin ratkaisujen haasteita sekä päätetään, mitkä ratkaisut voivat toimia paremmin. Jokaista ratkaisua tarkastellaan seitsemän eri kysymyksen kannalta: Substitute, Combine, Adapt, Modify, Put to other use, Eliminate tai Reverse/Rearrange. Yleisellä tasolla kysymykset ovat: Mitä voidaan vaihtaa laadun parantamiseksi? Voiko eri osia yhdistää? Miten laitetta voi käyttää muussa käyttötarkoituksessa? Voiko jotain ominaisuutta parantaa tuotteen parantamiseksi? Voiko ratkaisua käyttää muulla alalla? Voiko laitetta yksinkertaistaa? Mitä jos prosessin askeleita muutettaisiin [79]? Jokaista komponenttipäätöstä täten punnitaan edeltäviä kysymyksiä vasten ja määritetään, ovatko ratkaisut toimivia,

rahallisesti kannattavia ja täyttävätkö ne suunnittelutaulukon määrittelemät suunnitteluparametrit.

Työpaja aloitetaan tarkastamalla pesupallon, pesusuuttimien, lautasen ja nostimen muodostamaa kokonaisuutta. Konseptissa nämä olivat yhdistettyinä yhtenäiseksi kehikoksi, joka laskettaisiin kontin ympärille ja täten kontin saisi pestyä ulkoisesti ja sisäpuolisesti samalla kattaen kontin koko ulko- ja sisäpinta-alan. Kuitenkin tässä konseptissa ongelmana ovat kontin kiinnittäminen pesun aikana ja pesun ulkopuolella. Kehikko alkaisi laskettaessa heilumaan ja sen liikuttaminen täysin vertikaalisesti olisi hankalaa. Täten idea nostimen laskemasta kehikosta poistetaan.

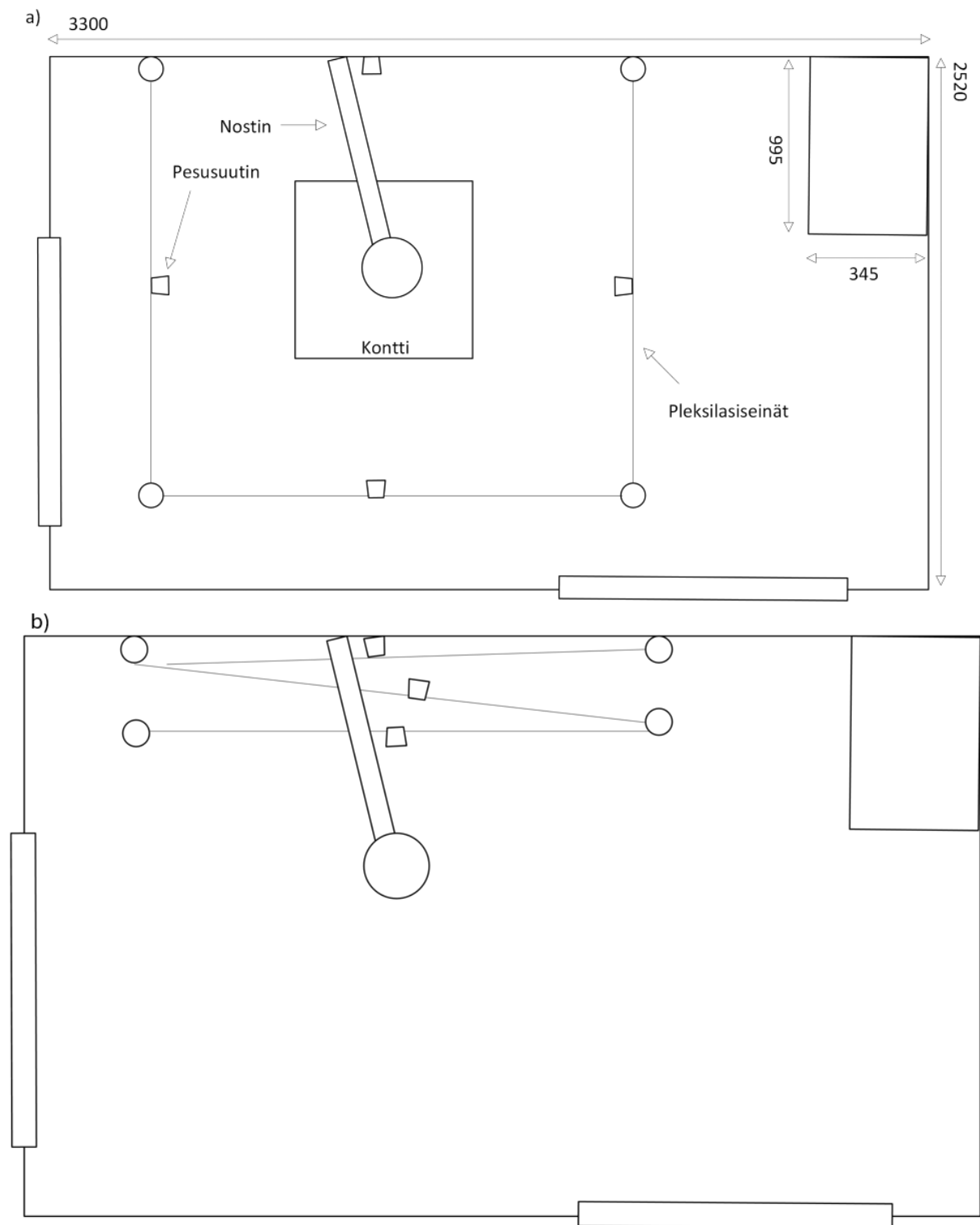
Kehikko korvataan pleksilasista valmistetulla, ruosteenkestävällä teräksellä kehystetyllä seinämällä, johon pesusuuttimet ovat kiinnitetty. Täten varapesupaikan sijaintia pesutilassa muutetaan ja pesulaite sijoittuu pesupaikan perällä olevalle seinämälle, jonka kiinteässä seinässä on pesusuuttimia sekä seinässä on saranoilla kiinni 2 pleksilasiseinää. Pleksilasiseinät ovat pyörillä liikkuvia seiniä, joista toinen koostuu kahdesta saranoitusta seinämästä, joten sen muodostama kokonaisuus on kaksi kertaa pidempi verrattuna toiseen liikkuvaan pleksilasiseinään. Pleksilasiseinät ovat mahdollista taitella kasaan ja kiinnittää pesupaikan perälle, kun pesulaite ei ole käytössä. Erilliset seinät liitetään kiinni salpalla tai magneetilla ja pesuseiniin tulisi pesutilan seinästä pesuletkut, joita pitkin pesuneste kulkee suuttimille. Pesuletkut ovat aseteltava, jotta niiden tarpeetonta irrottamista pesuseinästä voidaan välttää. Täten työpajoja edeltäneessä konseptisuunnittelussa syntynyt pesukehikko muuttui pleksilasiseksi seinäksi, joka on vahvistettu ruosteenkestävällä teräksellä.

Seinän etäisyys pestävästä kontista on otettava huomioon, sillä etäisyys vaikuttaa täyskartiosuuttimien muodostaman vesipatsaan halkaisijaan. Valittujen pesusuuttimien vesipatsaan halkaisija 0.5 metrin etäisyydellä on noin 1.6 metriä. Täten suuttimien määrä ja etäisyys on otettava huomioon, sillä konttien suurin leveys on 1.33 metriä ja suurimman kontin korkeus noin 2 metriä. Seinien on kuitenkin yhä oltava liikuteltavia. Jotta kontti sijoittuu aina vakioetäisyydelle seiniin nähden, niin lattiaan on lisättävä kiskot, joihin kontti sijoitetaan aina ennen pesua.

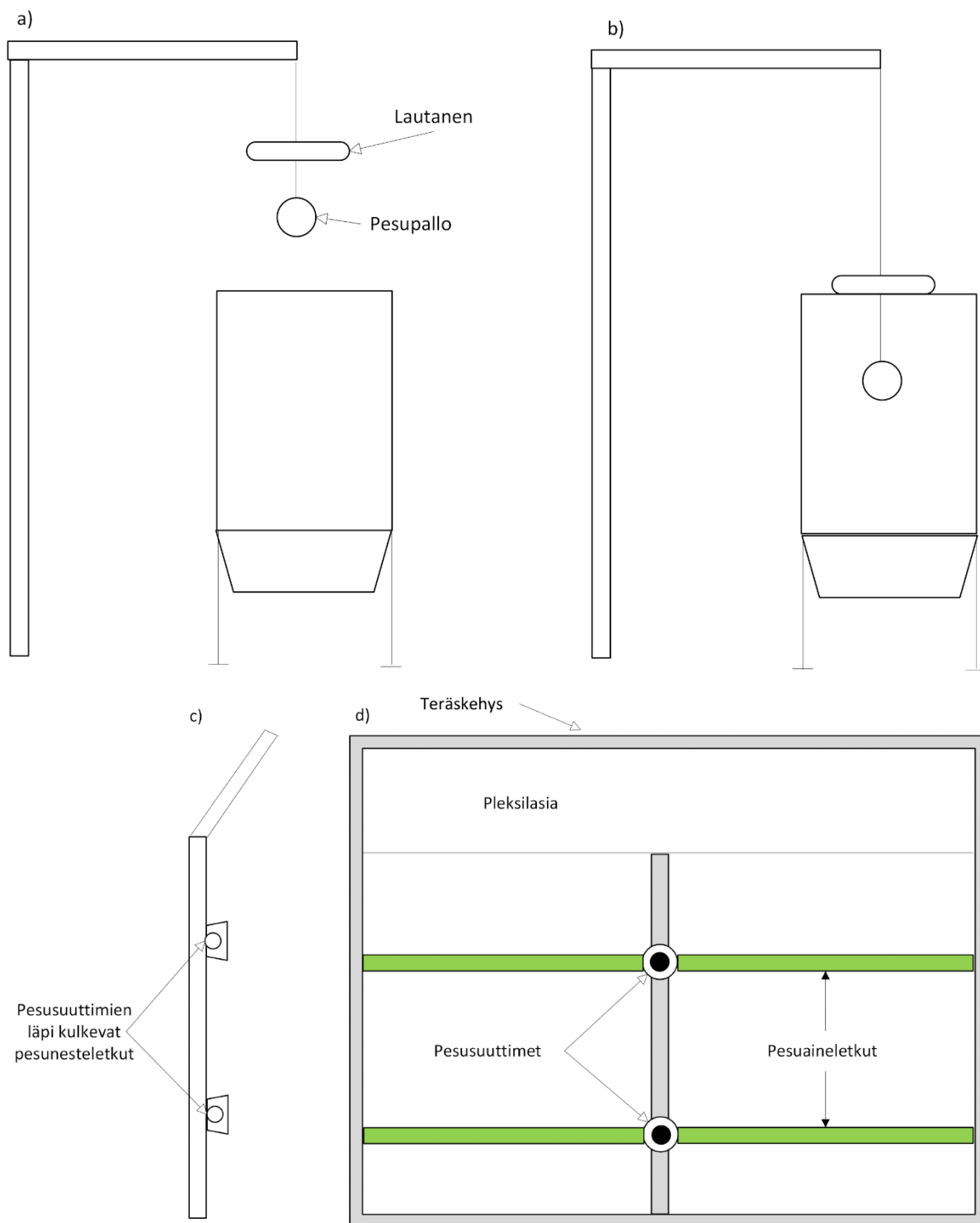
Pesupallon sijoittuminen ja toiminta on suunnitteluparametrien toteutumisen kannalta erittäin tärkeää. Pesupallo oli alkuperäisessä konseptissa pesukehikon keskellä ja pesupallo laskettiin ketjunostimella kontin sisäpuolelle, jotta pesupallo pystyy

liikkumaan vertikaalisesti pesuprosessin aikana. Pesutestien pohjalta voidaan todeta, että pesupallon ei tarvitse liikkua kontin sisällä pesuprosessin aikana. Pesulaite 1:n pesupallo ei liiku vertikaalisesti pesuohjelman aikana ja pesutesteissä todistettiin, että Pesulaitteella 1 oli mahdollista saavuttaa puhdas lopputulos. Tämän lisäksi seinien ja lattioiden läpi leikkaamista on rajoitettava, joten nostimen on oltava pesutilassa. Täten katossa oleva nostin kiinnitetään seinään, jotta sen liikerata on lyhyempi sekä pesuvarteen kiinnitetään lautanen, joka suojaa ympäristöä kontin roiskeilta. Tämä on mahdollista toteuttaa, sillä pesupallon ei tarvitse liikkua vertikaalisesti kontin sisällä.

Olemassa olevassa konttipesukoneessa on konttien lisäksi mahdollista pestä ruosteenkestävästä teräksestä rakennettuja tynnyreitä. Vaikka tynnyrien peseminen rajattiin olevan vain optio, niin yksinkertainen pesupallon malli mahdollistaisi tynnyripesun mahdollisuuden. Pesupallon kiinnitys voidaan suorittaa tri-clamp yhdyskappaleella, jonka avulla pesupallon voi korvata pesulautasella, jonka avulla tynnyrit ovat mahdollista pestä. Suunnittelun pohjalta saadut tiedot jaetaan laitetoimittajan kanssa. Kuvassa 29 esitetään konseptisuunnittelun pohjalta luotu kuvaus pesulaitteesta pesutilassa ja kuvassa 30 esitetään nostinjärjestelmän ja pesuseinän konseptit.



Kuva 29. a) Pesulaitteen konsepti avattuna pesutilassa. b) Pesulaite kasattuna huoneen perälle pesun ulkopuolella.



Kuva 30. a) Nostin, jonka päässä pesupallo ja pesulautanen kontin yläpuolella. b) Pesupallo laskettuna kontin sisälle. c) Pesuseinän kuvaus sivulta. d) Pesuseinää kuvattuna edestä.

5.3.2 Laitetoimittajan konseptisuunnitelma

Laitteen konsepti suunnitellaan yhdessä Suunnitteluyritys 1:n kanssa. Aluksi Suunnitteluyritys 1:n kanssa pidetään työpaja, jossa konseptin tähän asti kerätyt

tiedot käydään läpi sekä esitetään laitteen alustava konsepti. Työpajan jälkeen Suunnitteluyritys 1 määrittää esisuunnittelun kustannukset.

Työpajassa käydään läpi laitteen jokainen komponentti sekä syvennetään tiettyjä lähtötietoja, jotta konseptista tulisi toiminnallisesti tehokkaampi sekä pitkäikäisempi kokonaisuus. Konsepti todetaan ylipäättään toimivaksi ideaksi, sillä se täyttää varapesupaikan vaaditut ominaisuudet sekä määritetyt toiminnot, kuten pesuseinien liikkumisen. Pesupallon toiminta nostimen avulla todetaan mahdolliseksi. Myös varapesupaikan sijoittaminen huoneen perälle todetaan parhaaksi vaihtoehdoksi johtuen tilan rajoituksista.

Kuitenkin pesulaitteen konseptissa todetaan muutama korjattava kohta. Ulkoiseen pesuun tarkoitetut seinämät ovat valmistettava toisesta materiaalista kuin pleksilasista, sillä pleksilasi kuluu nopeammin kuin sen teräskehukset. Täten pesulaitteen pitkäikäisyyden varmistamiseksi seinät ovat valmistettava kokonaan ruostumattomasta teräksestä. Seinien paksuus ei kuitenkaan saa olla liian suuri, jotta niiden paino ei estä helppoa liikuttamista.

Varapesupaikassa huomataan ongelmaksi myös kontin katon peseminen. Täyskartiosuuttimien sijoittaminen kohtisuorasti kontin sivuihin nähden estää vesipatsaan suoraa osumista kontin kattoon. Tämän seurauksena täyskartiosuuttimia on sijoitettava 3 kappaletta jokaiselle seinustalle eli yhteensä 12 kappaletta. Jokaisella sivulla yksi täyskartiosuutin on kohdistettava osumaan kontin kattoon. Tämä ei kuitenkaan vaikuta varapesupaikan välisäiliön kokoon, sillä pesuohjelmassa on mahdollista ajaa yksittäistä pesuvartta. Pesusuuttimien määrän muuttaminen mahdollistaa pesuseinien ja pestävän kontin välisen etäisyyden muuttamisen. Johtuen pesutilan pienestä pinta-alasta, tavalliset pumppukärryt eivät mahdu tilaan kontin siirrosta. Tätä varten on investoitava pumppukärryihin, joissa on lyhyemmät haarukat.

Pesupallon nostimen toteutuksessa huomataan rajoitteita, joita varten on suunniteltava omalaatuinen ratkaisu. Johtuen siitä, että pesutilan katon läpi leikkaamista eli pesutilan laitteiden asentamista tekniseen tilaan halutaan välttää, on nostin asennettava pesutilaan. Pesupallon vakauttamiseen, nostimen varren on oltava kiinteä, jotta pesupallon pesuvarsi ei rupea heilumaan pesupallon laskeutuessa kontin päälle. Nämä seikat rajoittavat nostimen tyyppin valintaa ja on

tukeuduttava mukautettuun ratkaisuun. Nostimen tyyppin valinnassa otetaan inspiraatiota aikaisempaan pesupallon nostinlaitteeseen, jonka Suunnitteluyritys 1 on valmistanut. Nostinlaite on kiinteästi seinässä kiinni ja nostolaite olisi suojatussa paketissa oleva paineilmakäyttöinen lineaarinostin. Lineaarinostinta hallitaan venttiilin avulla, joka ohjaa paineilman. Paineilma ohjataan sylinterille, mikä liikuttaa nostinta vertikaalisesti haluttuun korkeuteen. Paineilmanostimen on oltava suojattu, jotta se ei pääse pesunesteen kanssa kosketuksiin.

5.3.3 Suunnittelun kustannukset

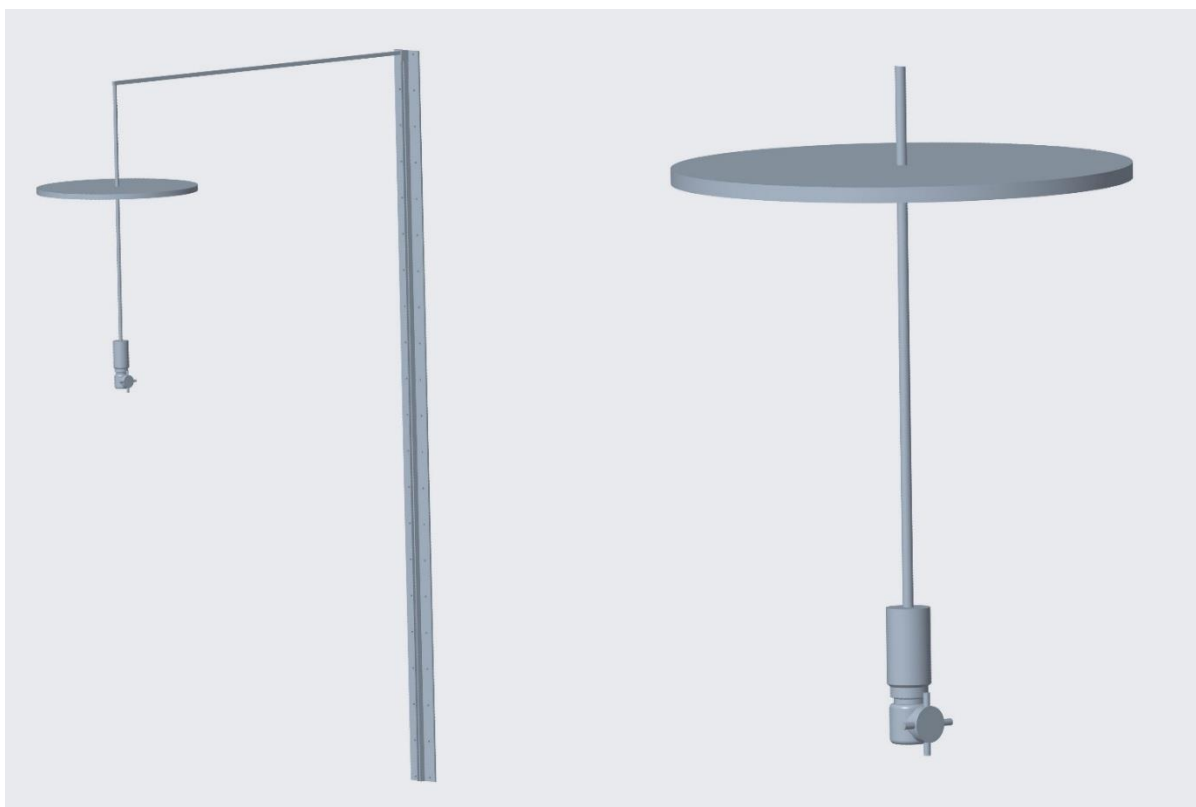
Konseptisuunnitelman pohjalta Suunnitteluyritys 1 luo kustannusarvion esisuunnittelun kustannuksista. Esisuunnittelu huomioi yleiset komponenttikustannukset, mitä laite vaatii toteutuksen kannalta, jotka ovat riittävät laitteen konseptisuunnittelun kannalta. Esisuunnittelun kustannukset ovat yhteensä 27 000 €.

6 Tulokset

6.1 Lopullinen konsepti

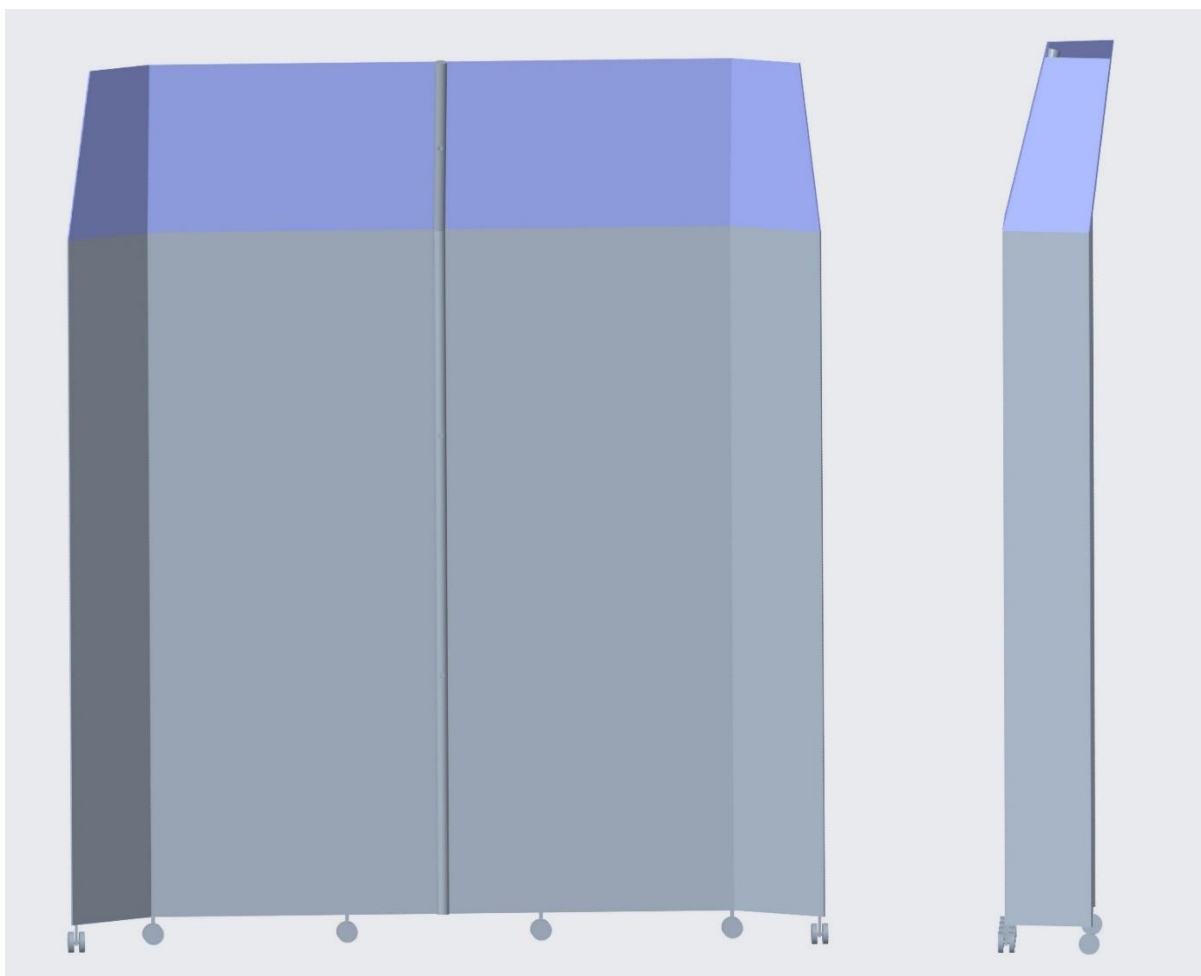
Konttien sisäisen ja ulkopuolisen pesun toteuttavien komponenttien pohjalta on mahdollista luoda konseptipiirustukset varapesupaikan eri komponenteista sekä koota kuvat yhteiseksi kokonaisuudeksi, josta voi nähdä, miten eri komponentit sijoittuvat varapesupaikan tilaan. Konseptikuvat ovat luotu CAD-ohjelma Creo 9.0.1.0:lla. Aluksi luodaan konsepti nostinlaitteelle ja siihen yhdistyvälle pesupallolle, jossa on roiskeita estävä lautanen kiinnitettynä. Nostinlaite on lineaarinostin, jonka korkeutta säädetään paineilmasylintereiden avulla. Tämän avulla pesupallo voi laskeutua määritetyille korkeuksille pestävän kontin korkeuden mukaan.

Lineaarinostimen varren päässä on pesupallo, jonka yläpuolella on vakikorkeudella oleva lautanen. Pesupallo on kiinni varren päässä yhdyskappaleella, joka on tarvittaessa mahdollista vaihtaa tynnyreiden pesulautaseen. Nostimen muodostamaa kokonaisuutta havainnollistetaan kuvassa 31.



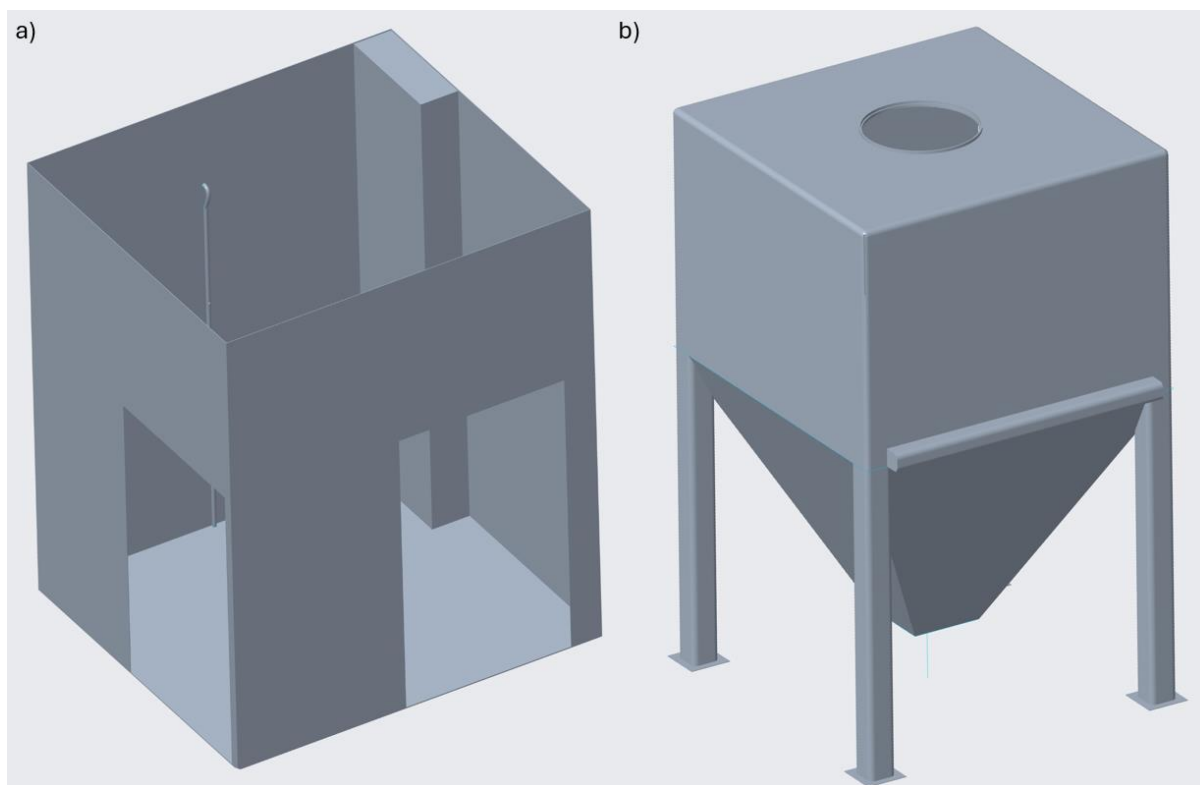
Kuva 31. Nostin ja pesupallo.

Ulkoisen pesun toteuttavassa pesuseinässä on otettava useampi vaatimus huomioon. Pesuseinän tulee olla liikuteltavissa, pesuseinässä on oltava pesuvarressa paikkoja pesusuuttimille sekä pesuseinän yläosan on oltava taitettu pestävää konttia kohti. Taitetun osan avulla pesusuuttimet voidaan kohdistaa kontin kattoa kohden sekä kontin ulkopuolen pesun aikana taitetut osat estäisivät pesunesteen roiskumista ympäristöön. Kuvassa 32 esitetään pesuseinän konseptikuva, jossa pesuseinällä on renkaat, sininen osa taittuu sisäänpäin sekä keskellä oleva lieriö kuvaa pesuvartta, jossa on 3 paikkaa pesusuuttimille.



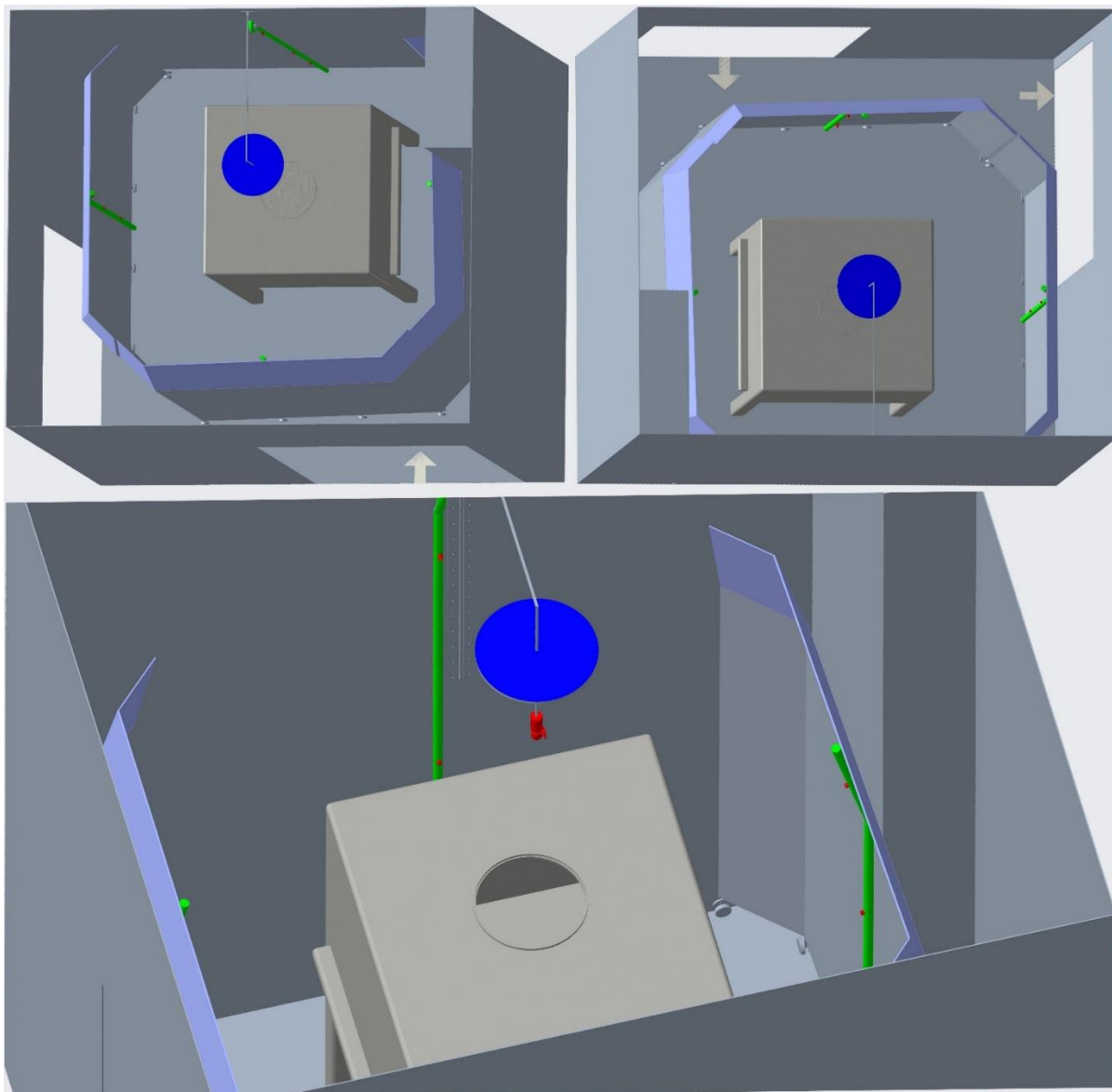
Kuva 32. Pesuseinä.

Nostinkokonaisuuden ja pesuseinän lisäksi luodaan erilliset piirrokset pestävälle 1500-litran kontille sekä huoneelle, johon varapesupaikka asennetaan. Kaikkien komponenttien dimensiot ovat suuruudessaan verrattavissa siihen, mitä ne todellisuudessa ovat. Varapesupaikan tilan piirroksessa on myös huomioitu pesutilan esteet, kuten tukipylväät sekä huoneen takaseinälle kiinnitetty kiinteä pesuvarsi. Varapesupaikan tilan ja 1500-litran kontin piirrokset näkyvät kuvassa 33.



Kuva 33. a) Varapesupaikan tila b) 1500-litran kontti.

Yhdistämällä komponentit voidaan luoda konseptipiirros, joka esittää varapesupaikan konseptin oikeissa mittasuhteissa. Piirroksessa on värikoodattu erilaiset komponentit, jotka erottuvat kuvasta huonosti. Punaisella on merkitty pesusuuttimet ja pesupallo, vihreällä pesuvarret, sinisellä lautanen ja vaaleansinisellä pesuseinien kaareutuvat osat. Tämän lisäksi lattiaan on merkitty valkoiset nuolet, jotka kuvaavat konttien materiaalivirtaa likaiselta puolelta puhtaalle puolelle läpientavuuden varmistamiseksi. Varapesupaikan konseptipiirros esitetään kuvassa 34.



Kuva 34. Varapesupaikan konseptipiirros.

6.2 Kokonaiskustannukset

Konseptisuunnitelman kustannuksiksi huomioidaan yleiset komponentit, jotka varapesupaikka vaatii ja ovat oleellisia laitteen toiminnan kannalta. Lineaarinostimen kustannukset arvioidaan indeksikorottamalla sen arvo vuoden 2025 arvoon. Vuonna 2022 lineaarinostimen kustannukset olivat 9785 € ja tuottajahintaindeksin pisteluvut ovat vuonna 2022 = 124.2 ja vuonna 2025 = 116.1. Täten lineaarinostimen kustannukset vuonna 2025 ovat 9147 €. Kokonaiskustannuksissa huomioidut komponentit ovat pesemisen komponentit eli pesupallo ja -suuttimet, lineaarinostin ja pumppu. Lisäksi huomioidaan ovien, automaatiototeutuksen ja pesulaitteen esisuunnittelun kustannukset. Kokonaiskustannusarviossa ei huomioida

ilmanvaihtojärjestelmän, varapesupaikan tilan sekä putkiston kustannuksia.

Taulukossa 6 eritellään varapesupaikan kokonaiskustannukset.

Taulukko 6. Varapesupaikan kokonaiskustannukset.

Komponentin tai toteutuksen nimi	Kustannus (€)
Pesukomponentit, lineaar nostin ja 5,5 kW:n keskipakopumppu	22 000
Sulkuovia 2 kpl	21 000
Automaatiototeutus sisältäen: <ul style="list-style-type: none"> • Ohjausjärjestelmäpäivitykset • Kalusto ja komponentit • Asennukset 	134 000
Pesulaitteen esisuunnittelu	27 000
Kustannukset yhteensä	204 000

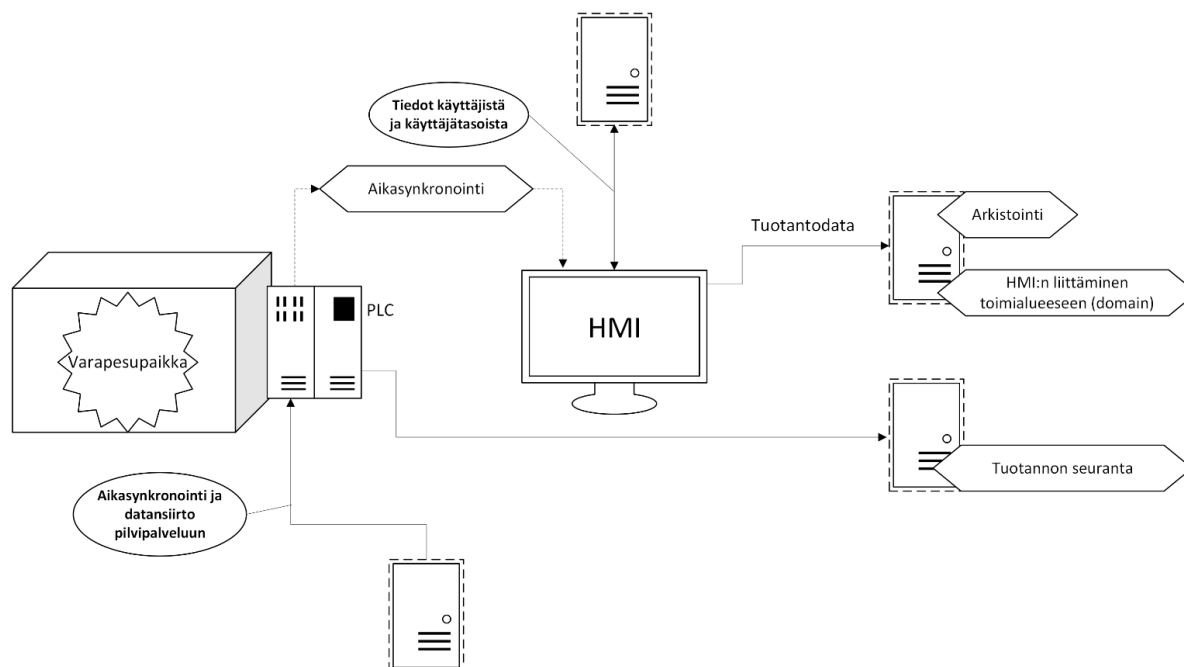
6.3 Systemiarkkitehtuuri

Varapesupaikan toiminnan kannalta on oleellista tietää, miten kommunikointi systeemin eri komponenttien välillä suoritetaan. Toisin sanoen on määritettävä, mitkä systeemin elementit ajavat kanssakäymisen varapesupaikan kanssa ja mitä kanssakäymisiä varapesupaikka ajaa muiden systeemin elementtien kanssa. Tätä varten on määriteltävä toiminnalliset elementit eli mitä tietoa varapesupaikka ja muut elementit vaativat sekä mitkä fyysiset elementit toteuttavat toiminnalliset elementit. Täten määritetään varapesupaikan systemiarkkitehtuuri eli miten systeemin toimintaan vaadittua tietoa kerätään ja miten tietoa voidaan hyödyntää ratkaisemaan toiminnallisia ongelmia. Systemiarkkitehtuuri on yhdistelmä toiminnallisia ja fyysisiä elementtejä, joiden avulla määritetään, miten tieto kerätään, mitä tietoa ratkaisuun vaaditaan sekä mitä tietoa ratkaisuun on käytetty. [80]

Kuvassa 35 on määritetty varapesupaikan sekä muiden elementtien välinen kommunikointi, joka määrittää varapesupaikan systemiarkkitehtuurin. Pesuprosessin ja sen vaatimusten toteuttamiseksi varapesupaikan on vastaanotettavat tietoa ja käskyjä eri elementeiltä. Aikapalvelimelta varapesupaikka saa jatkuvan aikatiedon, jota se synkronoi käyttöpaneelin (HMI) kanssa. Ratkaisu mahdollistaa tarkkojen prosessiaikojen tallentamisen pesuraporttiin ja jatkuvan toimintatiedon lähettämisen tuotannonseuraamisjärjestelmälle. Erillinen hakemisto synkronoi varapesupaikan käyttäjäryhmät, jotta on mahdollista määrittää

varapesupaikalle kirjatut henkilöt ja mihin käyttäjäryhmään heillä on oikeus. Tiedonsiirto standardi mahdollistaa koneelta saadun datan, kuten prosessiparametrien ja mitattujen arvojen jakamisen sekä kerätyn datan määrittämisen. Tämä mahdollistaa muun muassa varapesupaikan datan siirron pilvipalveluun sekä tiedon turvallisuuden, kuten datan salauksen.

HMI jakaa pesulaitteelle käskyjä liittyen eri toimintoihin, kuten pesuprosessin valitsemisen, pesuprosessin aloittamisen, keskeyttämisen ja hälytystietojen esittämisen. Käyttöpaneelilta on myös mahdollista luoda pesuprosessin reseptit ja reseptin askeleet, jotta varapesupaikka pystyy kommunikoimaan CIP-järjestelmän kanssa pesunestetarpeista. HMI välittää myös dataa arkistointijärjestelmälle, johon kootaan pesun tiedot, jotta tiedot pysyvät muuttumattomana. Arkistointijärjestelmässä ylläpidetään muun muassa pesuraportit, audit trail, hälytykset sekä varmuuskopio prosessin tiedoille. Tämän lisäksi HMI välittää dataa logon serverille, joka ylläpitää kommunikaation varapesupaikan ja siinä käytettävän logiikan välillä. Logon server välittää myös käyttöoikeuskirjaukset, jotta käyttäjä pääsee käsiksi hänelle määritettyihin oikeuksiin.



Kuva 35. Tiedonsiirto ja systeemiarkkitehtuuri.

7 Johtopäätökset

7.1 Tutkimuksen yhteenveto

Diplomityön päämääränä oli suunnitella konsepti lääketeollisuudessa käytettävälle ruostumattomien teräskonkttien varapesupaikalle, jossa on optiona sisällyttää tynnyrien pesuominaisuus. Varapesupaikan konseptin tulisi täyttää sille määritetyt toiminnallisuuteen, laatuun ja turvallisuuteen liittyvät vaatimukset, jotka ovat määritetty taulukon 1 aksiomaattisessa suunnittelutaulukossa sekä saavuttaa pesutesteissä määritettyjä parametriarvoja. Aksiomaattisen suunnittelutaulukon tulokset antoivat yleiset komponenttivaatimukset pesulaitteelle sekä pesutestit ja työpajat syvensivät komponenttien vaatimuksia.

Pesulaitteen yhdistäminen CIP-järjestelmään huomattiin olevan mahdollista toteuttaa, kun pesulaitteen komponentit sekä pumpun ja putkiston vaatimukset tiedetään. Pesulaitteiden valinnassa huomioitiin teemat pesuaineiden vähemmästä tarpeesta sekä veden leikkausvoiman hyödyntämisestä, jonka pohjalta päädyttiin pistesuutintyyppiseen pesupalloon ja ulkoisen pesun tarpeessa päädyttiin kartiosuuttimiin. Pesulaitteiden pohjalta oli mahdollista luoda PI-kaavio, josta oli mahdollista päätellä pesulaitteen ja CIP-järjestelmän yhdistämiseen tarvittavat komponentit sekä pesuprosessin parametrivaatimukset, joiden avulla muun muassa putkiston halkaisijan pystyttiin päättelemään.

Pesun parametrien, kuten veden maksimilämpötilan sekä ympäristön parametrien pohjalta oli mahdollista päätellä ilmanvaihdon sekä tilan vaatimukset. Ilmanvaihdon vaatimuksena oli, että ilmanvaihtokoneen on poistettava prosessista syntyvä vesihöyry ja lämpö tehokkaasti. Lisäksi tilavaatimukset sisälsivät, että tila olisi vedenkestävän, hygieeninen ja helposti siivottava, jotta tila kestäisi pesuprosessissa syntyvät ympäristön muutokset.

Pesulaitteen vaatimukset turvallisuuden ja ergonomian pohjalta tunnistettiin olevan toiminnat, joiden avulla operaattorin osallistumista pesuprosessiin on mahdollista vähentää. Tämän huomattiin toteutuvan, kun laite suorittaa automaattisesti pesuprosessin vaiheet ja pesunesteen valmistelun. Tämän toteutumista varten automaatiovaatimukset olivat syytä kartoittaa ja luoda URS, jotta laitetoimittaja ymmärtää laitteen toiminnan ja mitä automaatiototeutuksen kannalta hoidetaan

laitetoimittajan toimesta. Automaatiovaatimusten kohdalta oli mahdollista ymmärtää laitteen vaatimukset tiedonsiirron kannalta ja määrittää laitteen systeemiarkkitehtuuri.

Pesulaitteen suunnittelun mahdollisti komponentti-, automaatio- ja toimintavaatimusten selvittäminen. Pesulaitteesta oli mahdollista luoda alustava vaatimusten toteuttava konsepti, jota oli mahdollista lähteä jalostamaan, jotta pesulaite kattaisi kaikki aksiomaattisen suunnittelutaulukon osoittamat vaatimukset. Suunnittelutaulukon lisäksi huomattiin syventäviä komponenttivaatimuksia, kuten lautasen, kiinnityksien sekä pesuletkujen asettamisen tarpeet. Vaatimusten pohjalta oli mahdollista luoda pesulaitteelle konsepti, joka suunnitteluyrityksen kanssa todettiin olevan yleisellä tasolla mahdollinen, toimiva sekä käyttötarkoitukseen sopiva varapesupaikan konseptisuunnitelma.

7.2 Tutkimuskysymyksiin vastaaminen

Tutkimuskysymykseen vastaaminen määritetään diplomityön kvalitatiivisen ja kvantitatiivisen tutkimuksen tulosten pohjalta. Tutkimuskysymys esitettiin olevan: ”Miten lääketeollisuuteen tarkoitettu konttien (ja tynnyrien) varapesupaikka täyttää sille määritetyt toiminnallisuuteen, laatuun ja turvallisuuteen liittyvät vaatimukset.” Tarkastellaan erikseen tutkimuskysymyksessä esitetyt toiminnallisuuden, laadun ja turvallisuuden osa-alueet ja arvioidaan, toteuttaako tutkimuksen tulokset tutkimuskysymyksen.

Toiminnallisuuden määritelmä sisältää usean eri osa-alueen, jonka pohjalta määritetään varapesupaikan toiminta ja kommunikointi muiden järjestelmien kanssa. Toiminnallisuus sisältää pesulaitteiden selvityksen, varapesupaikan yhdistämisen CIP-järjestelmään, automaatiovaatimukset sekä reseptiikan säilyttämisen. Näiden tekijöiden pohjalta määritetään varapesupaikan pesuprosessin toteuttava laitteisto. Pesulaitteet oli mahdollista selvittää pesuparametrien ja projektiryhmän kanssa luodun suunnittelutaulukon vaatimusten pohjalta, jonka avulla CIP-järjestelmään liittyvät hyödykeparametrit, kuten tarvittava virtaus oli mahdollista määrittää.

Asiantuntijoiden kanssa pidettyjen kokousten pohjalta pesun toteuttavat pesulaitteet oli mahdollista päätellä, kun pesunesteen vaadittu virtaus saatiin määritettyä. Automaatiovaatimusten pohjalta laadittu URS vastaa, miten varapesupaikka kommunikoi CIP-järjestelmän kanssa ja lähettää pyynnöt eri hyödykkeistä sekä

kuinka varapesupaikka säilyttää laitteelle luodut pesureseptit. Kaikkien näiden tekijöiden pohjalta kehitettiin toimiva konsepti, joka toteuttaa toiminnallisuuden vaatimukset. Konsepti kuitenkin vaatii jatkotutkimusta pesusuuttimien sopivasta määrästä sekä pesuprosessin pesuaskelten sisällöstä, mutta ylipäätään tulokset vastaavat tutkimuskysymyksen toiminnallisiin vaatimuksiin.

Laatuvaatimukset määrittävät, miten laite varmistaa laadukkaan lopputuotteen käyttäjälle ilman ristikontaminaatoriskiä sekä kuinka laite noudattaa eri organisaatioiden toimesta asetettuja säädöksiä. Varapesupaikka toteuttaa ristikontaminaation estämisen muun muassa laitteen läpientavuudella, joka estää puhtaan komponentin sekoittumista likaisten komponenttien kanssa.

Tulevaisuudessa ristikontaminaation estäminen toteutuu pitkälti laadukkaalla, validoidulla ja toistettavalla pesuprosessilla, jota ei suoranaisesti määritetty. Kuitenkin pesutestien pohjalta on mahdollista määrittää sopiva pesuprosessi, joka ottaa ympäristölliset tekijät huomioon ja on mahdollista toteuttaa. URS:ssä määritettiin myös erilaiset materiaalivaatimukset laitteelle, jotka yhdessä pesuohjelman validoinnin kanssa toteuttavat organisaatioiden asettamat vaatimukset, joten tutkimus vastaa suurilta osin tutkimuskysymyksen laatuvaatimuksiin.

Varapesupaikka vastaa turvallisuusvaatimuksiin tekemällä laitteesta sekä varapesupaikan tilasta turvallisen ja ergonomisen pesutoiminnan toteuttavalle henkilölle. Varapesupaikka toteuttaa turvallisuusvaatimukset tekemällä varapesupaikan laitteistosta liikutettavan, jotta laite ei kuormita käyttäjää. Lisäksi tilan tiiveys ja toimiva ilmanvaihtojärjestelmä varmistavat, että kuumaa pesuainehöyryä ei leviä muihin tiloihin. Suljetun tilan avulla käyttäjä ei myöskään joudu kosketuksiin kuumien pintojen kanssa. Ylipäätään varapesupaikan konseptisuunnitelma vastaa myöntävästi turvallisuusvaatimuksiin sekä muihin vaatimuksiin, mutta jatkotutkimuksessa on kuitenkin huomioitava suunnitteluseikkoja, joita ei konseptisuunnitelmassa voida määrittää, kuten pesuseinin koko ja pesusuuttimien määrä.

7.3 Reflektointi ja jatkotutkimus

7.3.1 Tutkimusmenetelmien tehokkuuden arviointi

Tutkimuksen reflektointia sekä menetelmien tehokkuutta on syytä tarkastella, jotta tutkimuksen mahdollisia haasteita on mahdollista välttää jatkotutkimuksissa. Tutkimuksen työpajat, jotka sisälsivät aksiomaattisen suunnittelutaulukon ja laitekonceptin luonnin vaativat projektiryhmän osallistumisen. Projektiryhmän monimuotoinen tekniikan tausta, joka kattoi tuotantotekniikan, automaation ja suunnittelun henkilöstöä mahdollisti monenlaisten näkemysten jakamisen varapesupaikan toteutuksesta, mikä mahdollisti toimivan konseptin luomisen. 8 hengen projektiryhmän ongelmaksi ilmeni aikataulujen vastaavuus, joka johti siihen, että jokainen projektiryhmästä ei pystynyt osallistumaan jokaiseen työpajaan. Kuitenkin aikataulu ei venynyt huomattavasti, sillä jokaisen projektiryhmän henkilön ei ollut pakollista aina osallistua sekä työpajojen suuri frekvenssi mahdollisti nopean selonteon aiemmista työpajoista.

Projektiryhmän toimintaan vaikutti myös perehdytyksen vaatimus. Projektiryhmän henkilöt perehdytettiin muun muassa aksiomaattisen suunnittelun menetelmiin sekä SCAMPER-menetelmään konseptisuunnittelussa. Aksiomaattisen suunnittelun erilaiset nyanssit tekivät toiminnasta aluksi lievästi epäselvää, mutta työpajojen edetessä projektiryhmä ymmärsi erinomaisesti aksiomaattisen suunnittelun perusteet, joka johti selkeään ja johdonmukaiseen lopputulokseen, mikä mahdollisti siirtymisen tutkimuksen seuraaviin vaiheisiin.

Toinen reflektoitava yksityiskohta on työskentely ulkoisten toimijoiden kanssa. Tietyt komponentit vaativat ulkoisten asiantuntijoiden katsauksen aiheeseen. Tähän sisältyi muun muassa pesulaitteiden, pumpun ja ovien valitsemisen, PI-kaavion luomisen sekä automaatiototeutuksen kustannusten kartoittamisen. Tärkein osa suunnitteluprosessia oli pesulaitteen konseptin luominen, jota jalostettiin projektiryhmän suunnittelun jälkeen erillisen suunnitteluyrityksen kanssa. Suunnitteluyritys antoi kokemuksen pohjalta useita ehdotuksia pesulaitteeseen liittyen sekä varmistuksen konseptin toimivuudesta. Tämän avulla oli mahdollista todeta, että varapesupaikan konsepti on mahdollista toteuttaa. Kuten aksiomaattisen suunnittelutaulukon luonnissa, myös eri toimijoiden ja asiantuntijoiden tehtyyn

yhteistyöhön vaikutti aikataulurajoitteet. Eri tilanteissa ilmeni, että auditointiin tarvittavien henkilöiden aikataulut eivät sopineet, joka johti viivästymisiin. Kuitenkin ulkoisten toimijoiden osallistuminen oli olennaista konseptin lopputuloksen luomiseen.

Diplomityössä käytetyt tieteelliset tutkimusmenetelmät sopivat suunnitteluprosessin käyttötarkoitukseen ja toivat halutun lopputuloksen. Suunnitteluprosessi on yleisesti melko avoin ja siihen on monta lähestymistapaa, jota vaikeuttaa lopputuloksen avoimuus. Toisin sanoen konseptisuunnittelun tapauksessa ei ollut ennakkotietoja siitä, miltä varapesupaikka tulee näyttämään tai miten varapesupaikka toimii. Käytetyt tutkimusmenetelmät vaatimusten kartoittamisessa auttoivat rajaamaan konseptia tarpeeksi, jotta konseptisuunnitteluvaiheessa oli ymmärrystä, mitä varapesupaikka vaatii. Kuitenkin on huomioitava, että varapesupaikka ei välttämättä ole optimaalinen. Tilan puutteet sekä epävarmuudet parametrien, kuten virtauksen optimoinnissa viittaavat siihen, että konsepti nykyisessä muodossa ei välttämättä ole paras mahdollinen, mutta konsepti täyttää kaikki asetetut vaatimukset sekä pitkälti vastaa tutkimuskysymyksiin.

7.3.2 Tulosten arviointi ja tulevaisuuden mahdollisuudet

Pesulaitteen toteutuksessa on huomioitava eri komponenttien soveltuvuutta todellisuudessa. Konseptissa, jossa yksittäiset pesuvarret sijoitetaan jokaiselle kontin sivulle, on toteutettavissa, mutta tilan puutteitten takia, pesuseinien siirtäminen voi koitua hankalaksi. Täten pesulaitteen toteutuksessa on oleellista tarkastella pesuseinien muuttamista lisäämällä pesusuuttimia tai pesuvarsia. Tämän avulla pesuseinien leveyttä on mahdollista vähentää, mutta pesusuuttimien mallia on muutettava, koska pesunesteen virtaus vähenee jokaiselle pesusuuttimelle. Virtausta on mahdollista kasvattaa, mikä vaatisi mahdollisesti pumpun mallin muuttamista tai putkiston halkaisijan kasvattamista. Tämä mahdollistaisi, että pesusuuttimien tai pesupallon malli on mahdollista muuttaa, jonka seurauksena pesupallo ja pesusuuttimet pystyvät hyödyntämään leikkausvoimaa, joka vähentäisi pesuaineiden tarvetta.

Ulkopesun toteuttavissa liikutettavissa pesuseinissä on huomioitava, että pesuseiniä ei saa valmistaa liian painaviksi. Vaikka hypoteettisesti seinät ovat liikuteltavia, niin

seinien on oltava liikuteltavia myös käytännössä ilman suurta taakkaa. Pesuseiniin on määritettävä sopiva paksuus, jotta seinistä ei myöskään muodostu liian ohuita, mikä saattaisi heikentää seinien kestävyyttä. Myös pesulaitteen asentamisen helppous on huomioitava, joten ulkoseiniin kulkevat pesuletkut ovat asetettava ja kiinnitettävä niin, että pesuletkuja ei tarvitse irrottaa pesuseiniä liikuttaessa.

Varapesupaikan tulevaisuuden kehityksessä on huomioitava seikkoja, jotka vähentävät työntekijöiden taakkaa varapesupaikan käytössä. Erilaiset sensorit, jotka tunnistavat, että pesuseinät ja kontit ovat paikallaan tekevät varapesupaikasta turvallisemman sekä parantavat toimintavarmuutta. Konttien puhtaudentarkastuksessa voi olla mahdollista hyödyntää FTIR-tekniikkaan perustuvia sensoreita, jotka huomaavat puhtausvirheet ihmistä tarkemmin. Nämä parannusideat vaativat kuitenkin, että käyttöliittymä sallisi erilaiset muutokset, joka on huomioitava varapesupaikan suunnitteluvaiheessa.

7.3.3 Jatkotutkimus ja tulosten merkittävyys

Vaikka varapesupaikka muodostaa toimivan kokonaisuuden niin on huomioitava, että tutkimuksen tulos on konsepti, josta ei ole fyysisiä tuloksia. Täten varapesupaikan jatkotutkimuksen on vastattava useaan konseptisuunnitteluvaiheen avoimeen kysymykseen, joita ei ole mahdollista määrittää tarkasti konseptisuunnittelun vaiheessa. Jatkotutkimuksessa erilaiset laitteistot, kuten pesusuuttimien määrä ja tarkka malli, pesunesteen virtaus, putkiston välisäiliön tilavuus, pesupallon tarkka malli, pumpun malli sekä pesuseinien koko ja paino. Lisäksi on myös tarkasteltava pesunesteputkien tarkempaa liittämistä pesuseiniin, jotta pesunesteputket eivät vaikeuta pesuseinien liikkuvuutta.

Toteutus tulee vaatimaan myös automaatiovaatimusten tarkemman määrittelyn ja realisoinnin. Automaatiovaatimukset URS:n muodossa pitää tarvittaessa tarkentaa sekä automaatiototeutuksen luominen tulee vaatimaan läheistä yhteistyötä ja kommunikointia toteuttavan toimittajayrityksen kanssa. Kun varapesupaikan komponentit ja automaatiototeutus ovat määritetty, niin varapesupaikan realistinen toteutus voi alkaa, joka vaatii tarkempia auditointeja erilaisten sisäisten ja ulkoisten toimijoiden kanssa, jotta varapesupaikasta on mahdollista luoda toimiva kokonaisuus.

Diplomityön tuloksia voidaan pitää merkittävänä lääketeollisuuden näkökulmasta. Diplomityössä on esitetty toimiva pohja konseptisuunnittelun toteutuksessa lääketeollisuuden näkökulmasta, jota on mahdollista hyödyntää myös muiden tuotannon laitteiden suunnittelussa. Täten diplomityön menetelmät toimivat hyödyllisenä pohjana lääketeollisuuden ja muun tuotantoteollisuuden suunnitteluprosessien pohjana, jotta erilaiset toimijat voivat johdonmukaisesti luoda tarpeeseensa soveltuvia laiteratkaisuja.

Lähteet

- [1] D. C. W. Jacobs, "Evaluating Secondary Data for Mixed Methods," in *Secondary Data in Mixed Methods Research*, SAGE Publications, Inc., 2023, pp. 37–56. doi: 10.4135/9781071938997.
- [2] M. D. Fetters, "Identifying a Topic, Rationale, and Potential Feasibility Issues for Conducting a Mixed Methods Research or Evaluation Project," in *The Mixed Methods Research Workbook: Activities for Designing, Implementing, and Publishing Projects*, SAGE Publications, Inc., 2020, pp. 1–10. doi: 10.4135/9781071909713.
- [3] C. A. McKim, "The Value of Mixed Methods Research: A Mixed Methods Study," *J. Mix. Methods Res.*, vol. 11, no. 2, pp. 202–222, Apr. 2017, doi: 10.1177/1558689815607096.
- [4] R. Kohli and K. L. Mittal, "Developments in Surface Contamination and Cleaning, Volume 7 - Cleanliness Validation and Verification." [Online]. Available: <https://app-knovel-com.ezproxy.utu.fi/kn/resources/kpDSCCV1/toc?cid=kpDSCCV1>
- [5] S. I. Haider, *Cleaning Validation Manual: A Comprehensive Guide for the Pharmaceutical and Biotechnology Industries*. Milton, UNITED KINGDOM: Taylor & Francis Group, 2010. [Online]. Available: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/kutu/detail.action?docID=544090>
- [6] "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities," Nov. 2014, [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different-medicinal-products-shared-facilities_en.pdf
- [7] "Guidance for Industry: Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination," Apr. 2013, [Online]. Available: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Non-Penicillin-Beta-Lactam-Drugs--A-CGMP-Framework-for-Preventing-Cross-Contamination.pdf>
- [8] E. V. Sargent *et al.*, "The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future," *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 79, pp. S3–S10, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.yrtph.2016.05.029.

- [9] “Ristikontaminaatiokoulutus,” Orion Pharma Turku, Aug. 21, 2025.
- [10] “CROSS CONTAMINATION CONTROL IN PHARMACEUTICAL,” PharmaGuideHub. [Online]. Available: <https://pharmaguidehub.com/blog/2024/01/18/cross-contamination-control-in-pharmaceutical/>
- [11] “The Rules Governing Medicinal Products in the European Union,” in *GMP/ISO Quality Audit Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers, (Volume 2 - Regulations, Standards, and Guidelines)*, 0 ed., CRC Press, 2004, pp. 257–316. doi: 10.3109/9780203026656-14.
- [12] “Lääketurvatoiminnan tarkastukset,” Fimea. [Online]. Available: <https://fimea.fi/valvonta/laaketurvatoiminta/laaketurvatoiminnan-tarkastukset>
- [13] “Compliance: Overview | European Medicines Agency (EMA).” [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/compliance-overview>
- [14] “21 CFR 211.67 -- Equipment cleaning and maintenance.” [Online]. Available: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-211/section-211.67>
- [15] “PDA Standards development program: Policies and Procedures,” Jan. 2025, [Online]. Available: https://chapters.pda.org/docs/default-source/website-document-library/pda-standards/pda-standards-policies-procedures.pdf?sfvrsn=dbcd6281_3
- [16] N. A. K. Aramouni, M. Steiner-Browne, and R. Mouras, “Application of process analytical technology (PAT) in real-time monitoring of pharmaceutical cleaning process: Unveiling the cleaning mechanisms governing the cleaning-in-place (CIP),” *Process Saf. Environ. Prot.*, vol. 177, pp. 212–222, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.psep.2023.07.010.
- [17] K. M. Fahelbom, A. Saleh, M. M. A. Al-Tabakha, and A. A. Ashames, “Recent applications of quantitative analytical FTIR spectroscopy in pharmaceutical, biomedical, and clinical fields: A brief review,” *Rev. Anal. Chem.*, vol. 41, no. 1, pp. 21–33, Jan. 2022, doi: 10.1515/revac-2022-0030.
- [18] I. Jul-Jørgensen, K. V. Gernaey, and C. A. Hundahl, “Handheld FTIR outperforms total organic carbon swab in pharmaceutical cleaning validation,” *Analyst*, vol. 148, no. 16, pp. 3835–3842, Aug. 2023, doi: 10.1039/D3AN00167A.

- [19] K. B. Beć, J. Grabska, and C. W. Huck, "Principles and Applications of Miniaturized Near-Infrared (NIR) Spectrometers," *Chem. – Eur. J.*, vol. 27, no. 5, pp. 1514–1532, Jan. 2021, doi: 10.1002/chem.202002838.
- [20] C. Zhang *et al.*, "Recent applications of near infrared to pharmaceutical process monitoring and quality control," *Anal. Sci.*, vol. 41, no. 7, pp. 923–944, Jul. 2025, doi: 10.1007/s44211-025-00794-w.
- [21] B. Igne and E. W. Ciurczak, "Near-Infrared Spectroscopy in the Pharmaceutical Industry," in *Near-Infrared Spectroscopy: Theory, Spectral Analysis, Instrumentation, and Applications*, Y. Ozaki, C. Huck, S. Tsuchikawa, and S. B. Engelsen, Eds., Singapore: Springer, 2021, pp. 391–412. doi: 10.1007/978-981-15-8648-4_18.
- [22] I. Ahola, C. Cornett, J. Rantanen, N. Genina, and J. M. Amigo, "Visualization and quantification of citalopram hydrobromide within highly porous drug products by near-infrared chemical imaging," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 212, p. 107145, Sep. 2025, doi: 10.1016/j.ejps.2025.107145.
- [23] "Good manufacturing practice | European Medicines Agency (EMA)." [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice>
- [24] "EudraLex - Volume 4 - Public Health - European Commission." [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
- [25] "EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4. Chapter 3: Premises and Equipment." European Commission, Aug. 13, 2014. [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/document/download/18d76565-137b-41d2-a602-794527f708c1_en?filename=chapter_3.pdf
- [26] J. Botet, "Good Quality Practice (GQP) in Pharmaceutical Manufacturing: A Handbook." [Online]. Available: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kutu/detail.action?pq-origsite=primo&docID=4412625>
- [27] "21 CFR Part 211 -- Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals." [Online]. Available: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-211>

- [28] “TRS 986 - Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles.” [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/trs986-annex2>
- [29] I. A. Haidar Ahmad and A. Blasko, “Failure of Cleaning Verification in Pharmaceutical Industry Due to Uncleanliness of Stainless Steel Surface,” *J. Vis. Exp. JoVE*, no. 126, p. 56175, Aug. 2017, doi: 10.3791/56175.
- [30] P.-Å. Ohlsson, “Facilitating Efficient Equipment Cleaning.,” *Pharm. Technol. Eur.*, vol. 24, no. 6, pp. 32–36, Jun. 2012.
- [31] “Eudralex Volume 4 Annex 15: Qualification and Validation.” European Commission, Mar. 30, 2015. [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf
- [32] “Guide to inspections validation of cleaning processes,” Nov. 1998, [Online]. Available: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/1-2-16.pdf>
- [33] S. Araya *et al.*, “Controlling cleaning agent residues in pharmaceutical manufacturing: A harmonized scientific strategy,” *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 142, p. 105430, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105430.
- [34] “Visual Inspection Practices of Cleaned Equipment: Part II,” Default. [Online]. Available: <https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/visual-inspection-practices-of-cleaned-equipment-part-ii>
- [35] S. Araya *et al.*, “PDE concept for controlling cleaning agent residues in pharmaceuticals– A critical analysis,” *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 128, p. 105095, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105095.
- [36] A. Grönberg and R. A. Hjorth, “Cleaning-in-Place and Sanitization*,” in *Biopharmaceutical Processing*, G. Jagschies, E. Lindskog, K. Łacki, and P. Galliher, Eds., Elsevier, 2018, pp. 675–699. doi: 10.1016/B978-0-08-100623-8.00033-5.
- [37] J. Patera, G. Štípková, P. Zámotný, Z. Bělohav, and Z. Vltavský, “Effect of dirty-hold time on cleaning process of pharmaceutical equipment.,” *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 18, no. 1, pp. 274–279, Feb. 2013, doi: 10.3109/10837450.2012.726997.
- [38] J. Patera, P. Zámotný, G. Štípková, and Z. Bělohav, “Dirty-Hold Time Effect on the Cleaning Process Efficiency,” *Procedia Eng.*, vol. 42, pp. 431–436, 2012, doi: 10.1016/j.proeng.2012.07.434.

- [39] M. Fan, D. M. Phinney, and D. R. Heldman, "The impact of clean-in-place parameters on rinse water effectiveness and efficiency," *J. Food Eng.*, vol. 222, pp. 276–283, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.jfoodeng.2017.11.029.
- [40] O. of R. Affairs, "Validation of Cleaning Processes (7/93)," FDA, Apr. 2022, [Online]. Available: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/validation-cleaning-processes-793>
- [41] Y. Motarjemi, G. Moy, and E. Todd, *Encyclopedia of Food Safety*. Elsevier, 2014. [Online]. Available: <https://app-knovel-com.ezproxy.utu.fi:2443/kn/resources/kpEFS00001/toc>
- [42] K. Roy, C. Undey, T. Mistretta, G. Naugle, and M. Sodhi, "Multivariate statistical monitoring as applied to clean-in-place (CIP) and steam-in-place (SIP) operations in biopharmaceutical manufacturing," *Biotechnol. Prog.*, vol. 30, no. 2, pp. 505–515, 2014, doi: 10.1002/btpr.1880.
- [43] A. Avila-Sierra *et al.*, "Insights into the optimisation of the Clean-In-Place technique: Cleaning, disinfection, and reduced environmental impact using ozone-based formulations," *Food Bioprod. Process.*, vol. 129, pp. 124–133, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.fbp.2021.08.003.
- [44] D. A. Seiberling, Ed., *Clean-In-Place for Biopharmaceutical Processes*, 0 ed. CRC Press, 2007. doi: 10.3109/9781420014051.
- [45] T. J. Bowser, "What is Clean in Place (CIP)?," Aug. 2023, [Online]. Available: <https://extension.okstate.edu/fact-sheets/what-is-clean-in-place-cip>
- [46] *Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors (Orange Guide) 2017*. London, UNITED KINGDOM: Pharmaceutical Press, 2017. [Online]. Available: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/kutu/detail.action?docID=4860593>
- [47] "Sterile Processing of Pharmaceutical Products - Engineering Practice, Validation, and Compliance in Regulated Environments." [Online]. Available: <https://app-knovel-com.ezproxy.utu.fi:2443/kn/resources/kpSPPPEPV2/toc>
- [48] I. Palabiyik, M. T. Yilmaz, P. J. Fryer, P. T. Robbins, and O. S. Toker, "Minimising the environmental footprint of industrial-scaled cleaning processes by optimisation of a novel clean-in-place system protocol," *J. Clean. Prod.*, vol. 108, pp. 1009–1018, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.jclepro.2015.07.114.

- [49] G. Li, L. Tang, X. Zhang, and J. Dong, “A review of factors affecting the efficiency of clean-in-place procedures in closed processing systems,” *Energy*, vol. 178, pp. 57–71, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.energy.2019.04.123.
- [50] “Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies,” Jan. 2017, [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-production-water-injections-non-distillation-methods-reverse-osmosis-and-biofilms-and-control-strategies-final_en.pdf
- [51] M. Fan, W.-J. Kim, and D. R. Heldman, “Influence of cleaning agent reuse on cleaning effectiveness,” *J. Food Eng.*, vol. 320, p. 110926, May 2022, doi: 10.1016/j.jfoodeng.2021.110926.
- [52] Y. Chisti, “PROCESS HYGIENE | Modern Systems of Plant Cleaning,” in *Encyclopedia of Food Microbiology*, Elsevier, 2014, pp. 190–199. doi: 10.1016/B978-0-12-384730-0.00275-5.
- [53] Y. Li *et al.*, “Navigating the complexity of pharmaceutical wastewater treatment by ‘effective strategy, emerging technology, and sustainable solution,’” *J. Water Process Eng.*, vol. 63, p. 105404, Jun. 2024, doi: 10.1016/j.jwpe.2024.105404.
- [54] M. Fan, D. M. Phinney, and D. R. Heldman, “Effectiveness of Rinse Water during In-Place Cleaning of Stainless Steel Pipe Lines,” *J. Food Sci.*, vol. 80, no. 7, pp. E1490–E1497, 2015, doi: 10.1111/1750-3841.12914.
- [55] K. R. Goode, K. Asteriadou, P. T. Robbins, and P. J. Fryer, “Fouling and Cleaning Studies in the Food and Beverage Industry Classified by Cleaning Type,” *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, vol. 12, no. 2, pp. 121–143, 2013, doi: 10.1111/1541-4337.12000.
- [56] R. Kohli and K. L. Mittal, “Developments in Surface Contamination and Cleaning, Volume 8 - Cleaning Techniques.” [Online]. Available: <https://app-knovel-com.ezproxy.utu.fi:2443/kn/resources/kpDSCCVCT1/toc>
- [57] “Käyttöturvallisuustiedote ‘KiiltoClean Oy - Proset S 26 E - 423825,423827,423829 - 423825’ (Versio 2).” Accessed: Nov. 17, 2025. [Online]. Available: <https://pim.kiiltoclean.com/ktt/https://kiiltoclean.sdsarea.com/qr/?cqr=YqZzqauD&type=sds&lang=fi-FI>

- [58] N. A. K. Aramouni, M. Steiner-Browne, and R. Mouras, "Cyrene as a greener alternative to harmful solvents used in pharmaceutical cleaning," *Sustain. Chem. Pharm.*, vol. 33, p. 101149, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.scp.2023.101149.
- [59] K. J. Pant, P. D. Cotter, M. G. Wilkinson, and J. J. Sheehan, "Towards sustainable Cleaning-in-Place (CIP) in dairy processing: Exploring enzyme-based approaches to cleaning in the Cheese industry," *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, vol. 22, no. 5, pp. 3602–3619, 2023, doi: 10.1111/1541-4337.13206.
- [60] M. Inès, B. Mouna, E. Marwa, and G. Dhouha, "Biosurfactants as Emerging Substitutes of Their Synthetic Counterpart in Detergent Formula: Efficiency and Environmental Friendly," *J. Polym. Environ.*, vol. 31, no. 7, pp. 2779–2791, Jul. 2023, doi: 10.1007/s10924-023-02778-1.
- [61] D. Koodynska, "Chelating Agents of a New Generation as an Alternative to Conventional Chelators for Heavy Metal Ions Removal from Different Waste Waters," in *Expanding Issues in Desalination*, R. Y. Ning, Ed., InTech, 2011. doi: 10.5772/21180.
- [62] V. de F. C. Lins, G. A. dos S. Gonçalves, T. P. Leão, R. B. Soares, C. G. F. Costa, and A. K. do N. Viana, "Corrosion resistance of AISI 304 and 444 stainless steel pipes in sanitizing solutions of clean-in-place process," *Mater. Res.*, vol. 19, pp. 333–338, 2016, doi: <https://doi.org/10.1590/1980-5373-MR-2015-0298>.
- [63] A. Zaffora, F. Di Franco, and M. Santamaria, "Corrosion of stainless steel in food and pharmaceutical industry," *Curr. Opin. Electrochem.*, vol. 29, p. 100760, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.coelec.2021.100760.
- [64] S. N. Thomas, D. French, P. J. Jannetto, B. A. Rappold, and W. A. Clarke, "Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for clinical diagnostics," *Nat. Rev. Methods Primer*, vol. 2, no. 1, p. 96, 2022, doi: 10.1038/s43586-022-00175-x.
- [65] C. Poole, S. Fanali, P. Haddad, and M.-L. Riekkola, "Liquid Chromatography - Applications, Volume 2 (2nd Edition)." [Online]. Available: <https://app-knovel-com.ezproxy.utu.fi:2443/kn/resources/kpLCAVE004/toc>
- [66] A. Sarwar, C. McSweeney, M. Smith, J. Timmermans, and E. Moore, "Investigation of an alternative approach for real-time cleaning verification in

- the pharmaceutical industry,” *Analyst*, vol. 145, no. 22, pp. 7429–7436, 2020, doi: 10.1039/D0AN01219J.
- [67] N. P. Suh, *Axiomatic design : advances and applications*. New York : Oxford University Press, 2001., 2001.
- [68] M. D. Guenov and S. G. Barker, “Application of axiomatic design and design structure matrix to the decomposition of engineering systems,” *Syst. Eng.*, vol. 8, no. 1, pp. 29–40, 2005, doi: 10.1002/sys.20015.
- [69] J. Antony, “Design of Experiments for Engineers and Scientists (3rd Edition).” [Online]. Available: <https://app-knovel-com.ezproxy.utu.fi:2443/kn/resources/kpDEES0001/toc>
- [70] Y. Crama and P. L. Hammer, *Boolean Functions: Theory, Algorithms, and Applications*, 1st ed. Cambridge University Press, 2011. doi: 10.1017/CBO9780511852008.
- [71] “PAROC Calculus.” Accessed: May 19, 2026. [Online]. Available: https://calculus.paroc.com/paroc-calculus/index_fi.html#/
- [72] B. Nesbitt, *Handbook of Pumps and Pumping: Pumping Manual International*. Chantilly, UNITED KINGDOM: Elsevier Science & Technology, 2006. [Online]. Available: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/kutu/detail.action?docID=330202>
- [73] S.-T. Han, Y. Moon, J.-B. Kim, H. Lee, and D. Mun, “Graph neural network-based method for classifying continuous lines in piping and instrumentation diagram,” *Adv. Eng. Inform.*, vol. 66, p. 103457, Jul. 2025, doi: 10.1016/j.aei.2025.103457.
- [74] “Hygienic tube and process components.” [Online]. Available: https://www.sks-online.com/media/ba/84/8e/1663327476/Engels_DIN_11866.pdf
- [75] “Tuottajahintaindeksit | Tilastokeskus.” [Online]. Available: <https://stat.fi/tilasto/thi>
- [76] T. tietopalvelu, “Tilasto-oppaat: Indeksit tutuksi: 2 Miten käytät indeksejä?” [Online]. Available: <https://guides.stat.fi/indeksit-tutuksi/miten-kaytat-indekseja>
- [77] L. 1 Yue, P. 1 Niu, Y. 2 1 I. S. L. Wang, I. T. Network Control Centre, and B. 100055 Economy Institute, “Guidelines for defining user requirement specifications (URS) of manufacturing execution system (MES) based on ISA-95 standard,” Feb. 2019, doi: 10.1088/1742-6596/1168/3/032065.

- [78] N. Bonnardel and J. Didier, "Brainstorming variants to favor creative design," *Appl. Ergon.*, vol. 83, p. 102987, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.apergo.2019.102987.
- [79] J. Boonpracha, "SCAMPER for creativity of students' creative idea creation in product design," *Think. Ski. Creat.*, vol. 48, p. 101282, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.tsc.2023.101282.
- [80] M. Forlingieri, J. G. Lamm, S. Roth, and M. Walker, *Model-Based System Architecture*. Newark, UNITED STATES: John Wiley & Sons, Incorporated, 2022. [Online]. Available: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/kutu/detail.action?docID=6945268>