

İlaç Üretim Alanlarının Havalandırma Sistemleri

Erol BALİ

Özet

Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünce 03.03.1994 tarihinde yayınlanan ve 1 Ocak 1995 tarihinden itibaren yürürlüğe giren İlaç Ürünleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'nda esas alınan Avrupa Birliği İlaç Ürünleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'nda ilaç üretim alanlarının havalandırılması konusunda son yıllarda ortaya çıkan gelişmeler ve değişikliklerin bilinmesi, dizayn ve işletme yönlerinden önem kazanmıştır. Bu değişikliklerin yanı sıra, ilaç üretim alanlarının havalandırma sistemlerinin işletilmesi sırasında elde edilen deneyimler, dizayn konusunda çalışma yapacaklara bir fikir vermesi açısından özetlenmiş ve ilaç fabrikalarında zorunlu olması nedeniyle havalandırma sistemlerinin doğrulanması (validasyonu) çalışması anlatılmıştır.

1. GİRİŞ

İlaç üretimlerinin temiz alanlarda yapılması bir zorunluluktur. Temiz alan sınıflandırmasında en önemli öge ise ortam havasının konfor şartlarına ilave olarak ilaç üretimi için öngörülen şartları da sağlamasıdır. Bir ilaç üretim alanındaki ortam havasının kirlenmesine neden olan kaynaklar genel olarak aynı olmakla birlikte üretim alanlarının havalandırma sistemleri, üretilen ürüne bağlı olarak (örneğin steril ürün veya steril olmayan ürün, toz ürün ya da sıvı ürün) büyük değişiklikler göstermektedir. İyi dizayn edilmeyen havalandırma sistemleri istenen performansı sağlayamamaktadır. Ürünün kalitesinde, hastalıklara etkisinde veya stabilitesinde olumsuzluğa yol açmaması için ortam havasının temizliğinin, sıcaklığının ve neminin yeterli şartlarda olması gerekmektedir. Ancak iyi bir dizayn ile ortam havasındaki kirlilik belirli sınırlarda tutulabilmektedir. Üretim alanındaki ortam havasının şartlarının bozulmasına neden olan

başlıca kaynaklar şunlardır.

1. Dış ortamdan alınan tazeleme havası,
2. Proses ekipmanları veya işlemler,
3. Üretim alanı inşa malzemeleri,
4. Atık su giderleri,
5. Havalandırma sistemi ekipmanları,
6. Üretim alanındaki kişiler,
7. Hava sızıntıları,
8. Bir üretim alanında farklı ürünlerin üretilmesi,
9. Havalandırma sistemi arızası sonucu oluşan ters hava akımları.

2. Kabul Kriterlerinin Belirlenmesi

Üretim alanındaki ortam havasının şartlarını bozan kaynaklar dikkate alınarak havalandırma sistemlerinin yeterliliğini sağlayacak kabul kriterleri belirlenmektedir. Bu sayede havalandırma sisteminin performansının hangi durumlarda başarılı, hangi durumlarda başarısız sayılacağı öngörülmektedir. Bu amaçla:

* Makina Mühendisi, APS Ambalaj ve Paketleme Sanayi ve Dış Tic. A.Ş.

1. Hangi ortam havasının bu alanlarda yapısal zorunluluklar,
2. Hangi üretim proseslerinin bu alanlarda yapı lacağı ve hangi proseslerin ortam havasından bulaşma riski içerdiği ya da sıcaklık, nem ve ya partikülden olumsuz şekilde etkilenebile ceğı,
3. Farklı ürünlerin aynı alanda yapılması duru munda ürün bileşenlerin çapraz bulaşma riski,
4. Hangi üretim proseslerinin veya işlemlerinin ortam hava koşullarına kapalı olduğu,
5. Ürün/ürünlerin ortam havası ile doğrudan ya da dolaylı temas süreleri,
6. Hangi işlemlerin çok kısa sürelerde yapılma sı nedeniyle ortam hava koşullarından etki lenmediğı,
7. Ürün/ürünlerin toksik bileşikler içerip içerme diğı,
8. Ürün/ürünlerin bileşenlerinin fiziksel duru mu, yoğunlukları, partikül büyüklüğü,
9. Ürünün/ürünlerin bileşenlerinin nem tut ma(higroskopik) özellikleri,
10. Ürün/ürünlerin temas eden kişilerde alerji veya hastalık yapma riski,
11. Temizlik ve sanitasyon işlemleri,
12. Ortamda çalışan kişilerin sayısı ve bu kişi lerin taze hava ihtiyacının, sıcaklık ve nem gibi konfor şartlarının ne şekilde karşılanı cağı,
13. Normal çalışma koşullarındaki hava akış yönleri,
14. Aynı anda açık/kapalı kapı durumlarında ha va akış yönleri,
15. Fan arızaları veya elektrik kesintisi durumla rındaki hava akış yönleri,
16. Ürünün kalitesi, hastalığa etkisi veya stabili tesini etkileyen ortam havası kritik gösterge lerinin (sıcaklık, nem, partikül sayısı, hava akış yönü vb) neler olabileceğı,
17. Kritik işletim değerlerinin izlenme şekli ko nularının incelenmesi ve karara bağlanması gerekmektedir.

3. Kritik İşletim Göstergeleri

Tespit edilen kabul kriterlerinin sağlandığını ortaya koymak için ölçülecek kritik işletim değerleri belir lenmektedir. Bu kritik değerler aracılığıyla hava landırma sistemlerinin performansı sürekli izlen mekte ve kontrol altında tutulmaktadır. Genellikle ortam havasının sıcaklığı, bağıl nemi ve içerdiği partikül sayısı ürünü veya ürün bileşenlerini etki leyebileceğinden ilaç üretim alanı havalandırma

menektir. Aynı ortam havasından kaynaklanabi lecek mikrobiyel kirlenmelerin de dikkate alınması gerekmektedir. Odalar arasındaki basınç farkları ile hava değişim sayıları ise genellikle kritik gös tergeler olarak kabul edilmemektedir. Ancak hava da bulunan partiküller veya buharlar başka bir odadaki veya bölümdeki ürün veya ürün bileşen leri üzerinde olumsuz etki yaratıyorsa hava akış yönleri kritik öneme sahip olmaktadır.

İşletme koşulları dikkate alınarak dizayn edilen havalandırma sistemlerinde kritik işletim değerleri için uyarı ve eylem limitleri belirlenmektedir. Uyarı ve eylem limitleri sayesinde bakım ihtiyacı veya arıza ile karşılaşılması durumunda kabul kriterle rindeki limitlere ulaşılmadan sistemin bakımı veya onarımı yapılabilmektedir. En kötü koşullara uy gun sistem dizayn edilmesi durumunda, normal işletme şartlarından en kötü koşullara ulaşıncaya kadar geçen sürede işletme probleminin kolay lıkla çözümü mümkün olmaktadır.

3.1 Sıcaklık:

Ürünün ve ürün bileşenlerinin kalitesini, ilacın has talıklara etkisini ve stabilitesini olumsuz etkilediğinden genellikle üretim işlemlerinin açık veya kapalı olmasından bağımsız olarak oda sıcaklıklarının iz lenmesi ve kontrol altında tutulması gerekmektedir. Bir çok ürün ve ürün bileşeni çok geniş bir sıcak lık aralığında işlenebilmektedir. Ancak bu geniş sıcaklık aralığı maruz kalınan sürelerle bağılı olarak daraltılmaktadır. Örneğin, bir karıştırıcıda veya re aktörde numune alma sırasında sıcaklığın sabit ol duğu kabul edilebilmektedir. Ancak ürün veya ürün bileşenleri uzun sürelerle sıcaklık kontrolü bulun mayan ortamlarda bırakıldığı takdirde kayda değer sıcaklık değişimleri ve buna bağılı olumsuz etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bitmiş ürünlerde depolama sıcaklığı olarak oda sıcaklığı, yani **15-30°C** genel olarak yeterli olmaktadır. Ancak havalandırma sis teminin dizaynı için bunun **21±1°C**, normal işletme koşullarında sıcaklığın **18-25°C** aralığında tutul ması durumunda, **17** ile **26°C** lıklarını uyarı li miti, **16** ile **27°C** lıklarını ise eylem limiti olarak kabul etmek mümkün olmaktadır. Farklı ürünlerde bu sınırlar daha da daraltılabilmektedir. Ürün bile şenlerinin depolama sıcaklıkları üretici firmaların malzeme güvenlik bilgi formlarında (MSDS) tanımlanmaktadır. Oda için tanımlanan geniş sıcaklık aralığının ürün için yeterli olmaması durumunda, ürün ortalama sıcaklığının kontrol altında tutulma sı zorunlu olmaktadır. Mikrobiyel kirlenmeyi en aza indirmek için soyunma odalarının nispeten daha

serin tutulması önerilmektedir. Çalışanların konfo ru da dikkate alınarak ilaç üretimi yapılan alanlarda ortam havasının **21-27°C** aralığında olması isten mektedir.[1]

3.2 Bağıl nem:

Ortam havasına açık olan ürün veya ürün bileşen

ünün kapasitelerinin yeterli olması gerekmekte dir. Kuru tarz ilaç üretimi yapılan alanlarda nem al ma işleminin çok iyi etüt edilmesi önerilmektedir. Tozlu ortamlar için daha fazla taze hava verilerek ortam havasının seyreltilerek temizlenmesi benim senmektedir. Ortama verilecek havanın bağıl ne minin <%10 olması durumunda toz emme sistem

leri havadaki neme karşı duyarlı ise bağıl nemin belirli aralıklarla ölçülmesi ve kontrol altında tutulması zorunlu olmaktadır. Bağıl nemin su içeren ürünlere etkisi genellikle ihmal edilebilir seviyede olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte düşük bağıl nem içeren odalarda uzun süre bekletilen sıvı ürünlerde buharlaşma nedeniyle sıvı kaybı olabilmektedir. Neme duyarlı ürünlerde bağıl nemin %30-50 aralığında olması genellikle yeterli görülmektedir. Ancak havalandırma sisteminin dizaynı için bunun $35 \pm 1\%$, normal işletme koşullarında bağıl nemin %33-46 aralığında tutulması durumunda % 32 ile 47 bağıl nem değerlerini uyarı limiti, %31 ile 48 bağıl nem değerlerini ise eylem limiti olarak kabul etmek mümkün olmaktadır. Öte yandan TS 3419'da ilaç üretim alanlarının bağıl neminin %30-40 aralığında olması istenmektedir.[1]

Nemlendirme gerektiğinde kullanılacak suyun kalitesi, ürün ekipmanlarının temizliğindeki son duruma suyu kalitesinde olması önerilmektedir. Havalandırma sistemlerinde nem alma (kurutma) işlemi için seçilecek ünitenin ürünü kirletmeyeceğinden emin olmak gerekmektedir. Soğutmalı tip nem alıcıların büyük miktarlarda nem alma kapasiteleri olmakla birlikte aşırı miktarda yoğunlaşmış su ürettikleri bilinmektedir. Bu yoğunlaşmış su uygun şekilde uzaklaştırılmadığı takdirde havalandırma sistemi aracılığıyla mikrobiyel kirlenmeye neden olabilmektedir. Sıvı veya kuru granül tipteki nem alma maddeleri içeren nem alıcı ünitelerde ise hava akımıyla bu maddelerin taşınmaması ve eser miktarda dahi olsa ürüne temas etmesi durumundaki etkisinin ne olacağı mutlaka değerlendirilmelidir.

Kış aylarında dış ortam havasının içerdiği bağıl nem yüksek olsa bile tazeleme havası olarak kullanılması durumunda iç ortama verilmeden önce ısıtılması gerektiğinde bağıl nem değeri azalmaktadır. Yazın ise tam tersi olarak dış ortam havasındaki bağıl nem değeri düşük olsa bile tazeleme havası olarak kullanılması durumunda iç ortama verilmeden önce soğutulması gerektiğinden bağıl nem değeri yükselmektedir. Nem kontrolü bulunan bir havalandırma sisteminde kış ayları için nemlendirme ünitesinin, yaz ayları için ise nem alıcı

lerinde patlama, >%40 olması durumunda ise emme kanallarında topaklaşma riski yarattığı gözlenmiştir.

İklimlendirme için seçilecek proje koşulları pratikte çok farklılıklar göstermektedir. İstanbul'da 2001 yılında bir ilaç fabrikasında dış ortam havasında yapılan ölçümlerde Ağustos ayında bağıl nemin %84,9 ve sıcaklığın 28,3°C'a kadar çıktığı ölçülmüştür. Üretimin aksamaması için dizayn değerlerinin konfor şartlarından çok daha iyi etüt edilmesi gerekmektedir. Ayrıca bağıl nem değerlerinde limit dışı durumlardan sakınmak için sıcaklık değerlerinin yaz aylarında limitler dahilinde yüksek tutulması bir yöntem olarak kullanılabilir.

3.3 Odalar Arası Basınç Farkı:

Odalar arası basınç farkları, çapraz bulaşma riski olan durumlarda kritik öneme sahip olduğundan ölçülmesi ve kontrol altında tutulması gerekmektedir. Odalar arasındaki basınç farkının 1 Pa olması durumunda bile hava akımı yarattığı gözlenmiştir. Ancak normal işletme koşullarında istenilen hava akımının korunabilmesi için 10 Pa'dan az bir basınç farkının olmaması gerektiği gözlenmiştir. Farklı temizlik sınıfındaki alanlara geçiş bölümünde ise basınç farkının 10-15 Pa aralığında olması önerilmektedir[2]. Çapraz bulaşma riskleri aşağıda belirtilmektedir:

1. Farklı ürünler aynı alanda üretilmekte ve bazı ürünler ya da ürünlerin tamamı kuru formda ise,
2. Ortam havası ürün veya ürün bileşenleri ile doğrudan temas halinde ise,
3. Partiküller ortam havası aracılığıyla başka üretim alanlarına taşınabiliyorsa,
4. Sıvı ya da yarı katı biçimindeki ürünler buharlaşma sonucu diğer ürün veya bileşenlere olumsuz etki yapıyorsa,
5. Havada bulunan partikül ya da ürün tozlarının yoğunluğu o alanda çalışanların maruz kalabileceği dozun üzerinde ise,
6. Bitişik alanlarda havalandırma yapılmıyorsa, böyle durumlarda partiküllerin veya ürün tozlarının her iki alana hareketi için yeterince boşluklar var ise çapraz bulaşma sonucunda ürün veya ürün bileşenleri üzerinde olum

suz etkisi olabilmektedir.

Odalar arası basınç farkı yaratılarak ortamdaki hava akımları yönlendirilebilmektedir. Hava akım yönlerinin temizden kirliye doğru olması durumunda daha kirli alanda havadaki ürün tozu veya partikül yoğunluğu azalmaktadır. Ayrıca üretim işlemlerini ortam havasına kapatan muhafazalar ve örtülerin kullanılması havalandırma sisteminin kapasitesini ve maliyetini azaltmaktadır.

Oda içerisindeki basınç farkı kapılar kapalıyken pozitif yani hava akımı odadan dışarıya doğru ya da negatif yani dışardan içeriye doğru şeklinde

ler için ortam havasında bulunabilecek partikül sayıları üretilecek ürüne bağlı olarak değişmektedir. Ancak steril olmayan ürünlerin de en az D sınıfı temiz alanlarda üretilmesi benimsenmiş bir eğilim olarak gözükmektedir.

HEPA, "High Efficiency Particulate Air" sözcüklerinin ilk harfleriyle yapılan bir kısaltılma olup 0,3 mikron ve daha büyük partiküllerin %99,97'sini tutma kapasitesine sahip filtreler için kullanılmaktadır. Steril üretim yapılan tesislerde HEPA filtreler havanın üretim alanına üflendiği menfezlere monte edilmektedir.

ua negatif, yani dışarıdan içeriye doğru şekillenme de tanımlanmaktadır. Bölümden bölüme geçerken kullanılan hava kilitleri (airlocks) ya da tampon alanlar aynı anda sadece bir tek kapının açılması durumunda ilave bir hava akış yönü emniyeti sağlamaktadırlar. Hava kilitleri kullanılan yerlere göre pozitif veya negatif basınç altında olabilmektedirler.

Sızıntılar ve kaçaklar hava akım yönlerini bozduğu kadar partiküllerin de üretim alanına girmesine yol açmaktadır. Odalar arası basınç farkını kontrol altında tutmak için ilk önce inşaa tarzından kaynaklanan hava sızıntıları ortadan kaldırılmaktadır. Sözgelimi tavanlardaki hava sızıntılarının önlenmesi için asma tavan ek yerleri sıvı silikonla kapatılmaktadır.

3.4 Partikül Sayısı:

Steril ürünlerin imalat alanları için 1 m³ havada izin verilen partikül sayıları temiz alan sınıflarına göre Avrupa Birliği İlaç Ürünleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuz'unda verilmektedir[2]. Steril olmayan ürün-

Dinlenme(at-rest) konumundan üretim ekipmanlarının montajlarının tamamlandığı ve makinaların çalışır durumda olduğu ancak çalışan kişilerin üretim alanında bulunmadığı, çalışma (in operation) konumunda ise dinlenme konumundaki şartlarla ilave olarak kişilerin alanda çalışır durumda olduğu ifade edilmektedir.

Üretim alanındaki ortam havasının partikül konsantrasyonunu yaklaşık olarak belirlemek için aşağıdaki formül kullanılmaktadır.[3]

$$C = \frac{\sum}{\Theta} + (1 - \Xi) \alpha(1 - \eta_1) \alpha(1 - \eta_2) \alpha X_0$$

C = Üretim alanındaki ortam havasının 0,5 mikron ve daha büyük partiküllerin konsantrasyonu [partikül/L]

S= Üretim alanında çalışan bir kişinin 10 m² 'lik döşemede bir saniyede 200 000 adet 0,5 mikron ve daha büyük partikül ürettiği kabul edilmektedir.[3]

STERİL ÜRÜN İMALATINDA ORTAM HAVASINDA İZİN VERİLEN PARTİKÜL SAYILARI

Temiz Alan Sınıfı	Dinlenme Konumunda (at-rest)		Çalışma Konumunda (in operation)	
	%100 nemle izin verilen en düşük partikül sayısı			
	0,5 mikron ve daha büyük	5 mikron ve daha büyük	0,5 mikron ve daha büyük	5 mikron ve daha büyük
A	3.500	0	3.500	0
B	(2) 3.500	0	350.000	2.000
C	(2) 350.000	2.500	3.500.000	20.000
D	(2) 3.500.000	200.000	35.000.000	200.000

(1) Alanda yapılan işlemlere göre limit belirlenmektedir

(2) B, C ve D temiz alan sınıfları için belirtilen hava kalitesine erişmek için alanın büyüklüğüne ve çalışan sayısına bağlı olarak hava değişim sayıları tespit edilmektedir. A, B ve C temiz alan sınıfları için havalandırma sistemleri HEPA filtrelerle donatılmaktadır.

Q= Taze hava debisinin kişi başına düşen miktarı [L/s]

X= Tekrar kullanılan hava oranı

h_H = HEPA filtrenin 0,5 mikron ve daha büyük partikülleri tutma verimi

h_F = Ön filtrelerin 0,5 mikron ve daha büyük partikülleri tutma verimi

C_0 = Dış ortam havasındaki 0,5 mikron ve daha büyük partiküllerin konsantrasyonu 30000[partikül/L] kabul edilmektedir[3]

Tekrar kullanılan hava oranını %70, dış ortam havasının önce, 0,5 mikron ve daha büyük partikülleri tutma verimi %70 olan ön filtrelerden sonra HEPA filtreden geçtiği ve kişi başına düşen taze hava miktarının 600 L/s olduğunu varsayarak böyle bir üretim alandaki partikül konsantrasyonu, yukarıda verilen formül kullanılarak $C=334$ partikül/L =334000 parti-

Farklı ürün üretilen alanlarda %100 taze hava kullanımı ya da hassas filtreleme sistemleri yerine farklı üretim odaları için farklı hava hazırlama ünitesi ve farklı kanal yapımı daha pratik ve ekonomik olabilmektedir. Bu tip uygulamada ilk yatırım maliyeti yüksek olmasına karşılık filtre değişim sıklığı ve test maliyetleri daha az olabilmektedir. Filtreleme verimi azaldıkça, kirli havanın üretim alanına girmesi riski artmaktadır.

İç ortam havası tekrardan sisteme veriliyorsa çapraz bulaşma riskine karşı emme veya üfleme kanalında HEPA filtre kullanılması genellikle yeterli olmaktadır. HEPA filtre kullanılıyorsa düzenli aralıklarla (örneğin yılda bir veya iki kez) sızdırmazlık testinin yapılması önerilmektedir. Ayrıca esas HEPA filtrede bir deformasyon oluştuğunda ürünün korunması amacıyla ikinci bir HEPA filtrenin olması da önerilmekte

temiz havanın 0,5 mikron partikül konsantrasyonu 0,5 mg/m³ hesaplanmıştır.

Hesaplanan bu partikül konsantrasyonu B sınıfı temiz alanda çalışma konumunda 0,5 mikron ve daha büyük partiküller için istenen değerin altında olduğunu göstermektedir.

Çapraz bulaşma iç ortam havasından olduğu kadar dış ortamdaki taze havadan da olabilmektedir. Dışarıya atılan havanın içeriye emilen taze hava ile karışmaması için taze hava emiş ağızları yeterli uzaklıkta olması gerekmektedir. Havalandırma sisteminde kullanılacak filtrelerin dış ortam havasında bulunabilecek partikülleri tutacak özellikte olmasına dikkat edilmektedir. İç ortam havasını tekrardan kullanılan sistemlerde farklı ürünlerin çapraz bulaşma riski ve iç ortamdaki kaynaklanan evsel partikülleri tutma kapasitesi yönlerinden filtreleme verimlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Farklı ürünlerin üretilmesi durumunda çapraz bulaşma toleransı bulunmayan ürünler (örneğin penisilin) söz konusu ise HEPA filtre kullanılsa bile ortamdaki emilen havanın tekrardan kullanımı önerilmemektedir.

dir. Buharların ve gazların tutulmasında HEPA filtre yeterli olmamaktadır. Bu nedenle tehlikeli veya ürüne zarar verici buharların tekrar sisteme verilecek hava da bulunmaması gerekmektedir. Ürün tozlarının çok kısa sürelerde HEPA filtreleri tıkama riski olduğundan, ortam havasına açık öğütme ve tablet baskı işlemleri yapılan alanların ortam havasını tekrardan kullanmamak daha ekonomik olabilmektedir. Tablet baskı odalarının havasının tekrardan kullanılması ancak ürün tozlarının dönüş havasına karışma miktarını en aza indirmek için ilave bir toz emme sistemi yapılması durumunda uygun olmaktadır.

3.5 Mikroorganizma sayısı:

Steril ürünlerin imalat alanları için izin verilen mikroorganizma sayıları temiz alan sınıflarına göre Avrupa Birliği İlaç Ürünleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuz'unda verilmektedir[2]. Bu kılavuzda mikroorganizma sayıları çalışma konumu (in operation) için ortalama olarak verilmektedir. Partikül sayısı ve mikroorganizma sayısı havalandırma sistemi ile kontrol altında tutulduğundan filtreleme kapasitesinin çok yüksek değerlerde olması gerekmektedir. Ancak HE

STERİL ÜRÜN İMALATINDA ORTAM HAVASINDA İZİN VERİLEN PARTİKÜL SAYILARI

Temiz Alan Sınıfı	Ortam havasının temizlenmesi için gereken hava miktarı (m ³ /saat)	Ortam havasının temizlenmesi için gereken hava miktarı (m ³ /saat)		Ortam havasının temizlenmesi için gereken hava miktarı (m ³ /saat)
		Ortam havasının temizlenmesi için gereken hava miktarı (m ³ /saat)	Ortam havasının temizlenmesi için gereken hava miktarı (m ³ /saat)	
A	10	10	10	10
B	10	5	5	5
C	10	5	5	5
D	10	5	5	5

PA filtrenin ilk kullanımından itibaren hep aynı kapasitede çalışması mümkün olmamaktadır. Bu nedenlerle sızıntı yapan HEPA filtre yüzeyinin en fazla %5'ini silikon esaslı malzemelerle onarım nedeniyle kapatma imkanı olmaktadır. Üretim ortamının mikroopsüz şekilde kalması için en önemli araç filtrelenmiş hava ile alanın sürekli pozitif basınç altında tutulması olmaktadır.

3.6 Hava değişim sayısı:

Üretim alanları için saatteki hava değişim sayısı konusunda Avrupa Birliği İlaç Ürünleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuz'unda herhangi bir sınırlama verilmemektedir. Hava beslenen veya hava emilen üretim alanları için istenen soğutma, ısıtma, bağıl nem, basınç farkı, partikül sayısı, bir arıza sonrası alan şartlarının tekrar düzelme süresi ve konfor şartlarına bağlı olarak hava değişim sayısı belirlenmektedir. Bu faktörler sonucunda odalar ve alanlar için genellikle 5-30 kez/saat aralığında hava değişim sayıları belirlenmektedir.

4. İşletme, Bakım ve Kontrol

pit etmek mümkün olmaktadır. Sıcaklık, bağıl nem, odalar arası basınç farkı değerleri otomatik veya elle yazılan işletme değerlerini içermelidir. Dizayn edilen sisteme, seçilen cihaz ve çalışma şekline bağlı olarak rutin periyodik bir partikül ve mikroorganizma sayım programı, sistemin kontrol altında tutulması için gerekmektedir. Program ayrıca numune alma periyodu, test sonuçlarının incelenmesini ve başlıca koruyucu işlemleri de içermelidir. Ayrıca etkin bir koruyucu bakım programı veya talimatı bulunmalıdır. Bu programda/talimatta ne gibi koruyucu bakımların yapılacağı bakım periyotları ve işlemlerin nasıl kaydedileceği belirtilmelidir.

5. Havalandırma Sistemlerinin Yeterliliğinin Doğrulanması (Validasyonu)

İlaç üretim alanlarında havalandırma sistemleri için tespit edilen kabul kriterlerinin sağlandığını belgelemek üzere ölçülen ve analiz edilen kritik işletim göstergelerinin değerlendirildiği yeterlilik raporları hazırlanmaktadır. Bu yeterlilik raporlarının içeriği ana başlıklar halinde aşağıda verilmektedir. Tüm bu yeterlilik çalışmaları için mühendislik kalite güvence

Havalandırma sistemlerini kontrol altında tutmak için bir koruyucu bakım programı oluşturulmaktadır. Bu program sistemin işletim yöntemini, kritik işletme koşullarını ve kritik ölçü aletlerinin kalibrasyonunu, periyodik partikül ve mikroorganizma sayım planını, cihazların ve sistem elemanlarının koruyucu bakım larını, mekanik sistemlerde ve işletme koşullarında yapılacak değişikliklerinin sistematüğini içermektedir.

4. 1.İşletme Talimatı

Havalandırma sisteminin işletilmesinin ne şekilde olacağına, yapılacak rutin bakımların ve düzeltici eylemlerin yazılı olması gerekmektedir. Ayrıca iş - lemlerin ne zaman yapılacağı da işletme talimatında belirli olmaktadır. Talimat anlaşılır şekilde yazılmalı, yapılacak her işlemde beklenen amacın ne olduğu detaylandırılmalı ve işlemlerden kimin sorumlu olduğu, işlemin nasıl kontrol edileceği/yönlendirile - ceği tanımlanmalıdır. Ayrıca bu kapsamda işletecek kişilerin yeterli eğitimleri almaları sağlanmalıdır. Ekipman değişiklikleri ve işletme koşulları kontrol altında olmalıdır. Havalandırma sisteminin doğrulan - ması bölümünde belirtilen onaylar alınmadan deği - şiklikler yapılmamalıdır.

4.2.İzleme Programı:

Havalandırma sisteminin kritik işletim değerleri yazılı olmalı ve izlenmelidir. Kritik işletim değerlerinin düzenli izlenmesi ile ne zaman uyarı limitlerine ulaşıldığı, kabul kriterleri dışına çıkılıp çıkılmadığını tes -

teslimatları için malzemelerin, kalite güvencesi ve üretim departmanlarının işbirliği içinde olması gerekmektedir. Aşağıda belirtilen yeterlilik raporları ve mevsimsel değişikliklerdeki durumu izlenerek bir yıl sonunda sistemin doğrulanması tamamlanmaktadır. Bir yıl sonunda işletme talimatları ve izleme programları ile sistemin yeterliliğinin sürekliliği sağlanmaktadır.

5.1 Dizayn Yeterliliği

Bu çalışma için öncelikle mühendislik, kalite güvence ve üretim departmanları üretim alanı havasının kirlenme risklerini değerlendirerek yeterli sayılacak dizayn şartlarını yazılı olarak ortaya koymaktadırlar. Bu çalışma yapılacak havalandırma sisteminin teknik şartnamesi olarak da değerlendirilebilir. Odalara ait sıcaklık, bağıl nem, basınç farkı dizayn değerlerinin gösterildiği kat planları bu çalışma ile onaylı hale getirilmektedir. Bu dizayn şartlarının sağlandığı - nın takip ve kontrol işleminin bir proje ekibi tarafından yürütülmesi ve sonuçların değerlendirildiği bir raporun yazılması önerilmektedir.

5.2 Montaj Yeterliliği:

Dizayn yeterliliği, belirlenen ekipmanların montajlarının uygun ve yeterli olduğunu ortaya koyan bir çalışmadır. Böyle bir çalışma ile aşağıdaki konuların yeterli olduğu yazılı ve onaylı hale getirilmektedir.

- 1 Altyapı İhtiyaçları: Elektrik (gerilim, amper, faz, kW), buhar, basınçlı hava, doğal gaz (basınç,

debi ve tesisat kesitleri) vb.

2. Ekipman Özellikleri: Tanımı, üretici firma, malzemesi, teknik özellikleri (etiket bilgileri), kritik olan ve olmayan ölçüm/kontrol aletleri ve ilk kalibrasyonları
3. Yedek parçaları
4. Filtre listesi
5. Kullanım, ayar ve bakım talimatları
6. Üfleme ve emme kanallarının çizimleri
7. Emme ve üfleme menfezlerinin yerleşimini gösteren çizimler
8. Montajlara ait detay çizimler
9. Kanal temizlik ve basınç testi raporları
10. Emniyet kontrol sonuçları (montajın sağlamlığı, cihazlara müdahale için giriş çıkış koşulları, elektriksel tehlikelerin olup olmadığı, ısı izolasyonları, uyarı levhaları, tehlikeli maddeler için alınan önlemler, hareketli kısımlar için alınan önlemler)

5.3 İşletim Yeterliliği

Bu çalışma ile işletme yeterliliğini ortaya koyan testler belirlenmekte ve uygulanmaktadır. Böyle bir çalışma ile aşağıdaki konuların yeterli olduğu yazılı ve onaylı hale getirilmektedir.

1. Cihazların ilk çalıştırma testleri (motor dönüş yönleri, çekilen akımlar, aerilimler ölçülmekte ve

ması sürekli ve güncel tutulan bir çalışma olmaktadır. Güncel tutma işlemi için sistemde yapılacak değişikliklerin tüm sisteme etkisi mühendislik, kalite ve üretim departmanları tarafından araştırılmakta ve yapılacak değişikliklerin olası etkilerinin ortaya çıkarılması için gerektiğinde ilave testler yapılmaktadır. Değişiklik öncesinde etkilenen çizimler, kullanım kılavuzu ve talimatlar revize edilmektedir.

6. Sonuç

Ortam havasının ürüne temasını tamamen ortadan kaldırmak mümkün olmadığından ilaç üretiminde havada bir ürün bileşeni gibi değerlendirilmektedir. Havalandırma ile elde edilmesi gereken sıcaklık, bağıl nem, odalar arası basınç farkı, partikül ve mikroorganizma sayılarında konfor şartlarına nazaran daha dar sınırlar olduğundan ilaç üretim alanlarının havalandırılması genel havalandırma işlemlerinden farklılıklar göstermektedir. İlaç üretim alanlarında bu koşulların sürdürülmesi havalandırma sistemlerinin sürekli çalıştırılması ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle ilaç üretim alanlarındaki havalandırma sistemlerinin ilaç üretimi kadar itinalı dizayn edilmesi ve iş

- katalog bilgileri ile doğrulanmaktadır)
2. Soğutma testleri ve ayar değerleri
 3. Isıtma testleri ve ayar değerleri
 4. Odalarda ve dış ortam havasında bağıl nem ölçümleri
 5. Odalar arası basınç farkı ölçümleri ve ayarları
 6. Ölçüm ve kontrol cihazlarının kalibrasyon periyotları

5.4 Performans Yeterliliği

İşletme talimatları ve izleme programları ile partikül sayım sonuçları, mikrobiyolojik analizler, günlük sıcaklık, bağıl nem, odalar arası basınç farkların ve HEPA filtre test sonuçlarının üç ayda bir değerlendirildiği raporlar ile sistemin performans yeterliliği ortaya konulmaktadır. Sistemin performansının sürdürülmesinin ortaya konulması için bir periyot belirlenerek bu testler tekrar edilmektedir. Test periyotları üretilen ürünün hassasiyetine, ölçülen değerlere bağlı olarak günde bir kezden üç ayda yada altı ayda bir keze kadar değişmektedir.

5.5 Değişiklikler ve Kontrolü

Havalandırma sistemlerinin yeterliliğinin doğrulan -

ılması bir zorunluluk olmaktadır. Ancak ülkemizde bu konuya özel mühendislik eğitimi verilmediğinden bilgi düzeyi sınırlı olmaktadır. Bundan dolayı Türkiye'deki birçok ilaç firması havalandırma sistemlerinin dizaynı için yurtdışı mühendislik firmaları ile çalışmaktadır.

Kaynaklar

1. Türk Standardları Enstitüsü, Havalandırma ve İklimlendirme Tesisleri Projelendirme Kuralları, TS 3419 Nisan 2002
2. AUTERHOFF, Gert, EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Third revised edition, ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2000
3. EFTA Secretariat, Premises for Pharmaceutical Manufacture, Collected Papers in Oslo Seminar 11-13 June 1985
4. BERRY Ira R., NASH Robert A., Pharmaceutical Process Validation Second Edition, Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc. 1993