

İLAÇ SANAYİNDE TEMİZODA DİZAYNI VE TEMİZODA SINIFI İLE MİKROORGANİZMA SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Ömer DEMİREL

ÖZET

Bu çalışmada ilaç sanayiindeki temiz alanların tasarım , imalat ve işletmeye alınması ile temizoda sınıflarıyla mikroorganizma sayıları arasındaki ilişki çeşitleri kaynaklarından aktarılacaktır.

İlaç sanayii için temizoda tasarımında ortaya çıkan problemler, büyük oranda, imalatçı isteklerinin iyi incelenmemesinden kaynaklanmaktadır.

Aranan özellikler iyi anlaşılmadığı takdirde, uygun temizodalar yapmak mümkün olmayacaktır. Bu nedenle temizodalarda ne üretileceğinin ve bunun oda yerleşim planlarını ve iç hava kalitesini nasıl etkileyeceğinin göz önüne alınması gerekmektedir. Üretilen ilaçlar; enjeksiyonla verilenler, haricen uygulananlar ve ağızdan alınanlar olarak öncelikle 3 gruba ayrılır. Genel olarak enjekte edilenler diğerlerine oranla çok daha yüksek iç hava kalitesi şartları gerektirirler. Bunun istisnası göz damlaları olup, göz enfeksiyonlara karşı deriden daha açıktır.

Enjekte edilenler temizoda yerleşim planı ve iç mahal gereksinimleri kapsamında, sıvı hazırlama, freeze-drying ve toz doldurma prosesleri, haricen uygulananlar ve ağızdan alınanlar incelenecektir.

Tesisin tasarımında göz önüne alınacak faktörler, Federal Standart 209 ve değişik ulusal GMP gibi standartların kullanılması, tasarım yöntemi, temizoda suitleri yerleşim planları incelenecektir. İç hava kalitesinde olması gereken parametrelerden İç hava temizlik şartlarının sağlanabilmesi için personel, proses cihazları ve yüzeylerden gelen kirlenme, kusurlu HEPA filtre sistemlerinden gelen kirlenme ve bunların giderilmesi yöntemlerini, kullanılan hava besleme difüzör ve menfezleri, havalandırma kriterleri, odaların basınçlandırılması ve odalar arası hava akışı kontrolü, açık-kapı ve kapalı-kapı çözümleri, hava akış miktarları hesap yöntemleri, sıcaklık farklılıklarının odalar arası hava akış miktarlarına etkisi araştırılacaktır.

Sıcaklık ve nem, aydınlatma, gürültü seviyeleri ile estetik düşüncelerden sonra, konstrüksiyon, servis ve cihazlar işletmeye alma, çalışma kalitesini ölçme için gereken testler ve validasyon irdelenecektir. Son olarak parçacık sayısı ile mikroorganizma konsantrasyonu arasındaki ilişkilerle birlikte mikroorganizmalar için sınıflandırma, masa vs. gibi çalışma yüzeylerinin üzerinde olması gereken parçacık ve mikrobiyolojik sayılarla, yüzey kirlenme sınıfları aktarılarak bildiri sonuçlandırılacaktır.

1.İLAÇ PROSES TİPLERİ

İlaç üretim alanlarında üretilen çok değişik tipte ürünler mevcuttur. Bunlar öncelikle üç bölüme ayrılabilirler.

- Enjekte edilenler - bu ürünler kişilere enjeksiyon yoluyla verilenlerdir.
- Haricen uygulananlar - bunlar insan gövdesinin dışına uygulanırlar.
- Ağızdan alınanlar - bunlar yutulularak alınanlardır.

Genel olarak, Enjektelerde edilenlerin üretimi diğerlerinden çok daha yüksek kalitede çevre şartları gerektirir. Çünkü kanda, mide ve deridekinden daha az bakteriyel kirlenme vardır. Bu genel kurala göz damlaları bir istisna oluştururlar. Çünkü göz, enfeksiyonlara karşı deriden daha açıktır.

1.1. ENJEKSİYONLA VERİLENLER

Temizoda yerleşim planı ve çevre şartlarının genel durumunda, Enjektelerde edilebilir steril ürünler üç sınıfa ayrılabilir:

- Akışkan ürünler
- Dondurularak-kurutulmuş ürünler
- Toz ürünler

1.1.1. Sıvı Hazırlama

Enjektelerde edilebilenlerin suda (yada emülsiyon olarak) hazırlanması iki ana alanda yapılır: aseptik üretim ve üç noktada sterilize edilen ürünlerin üretimi. Eğer ürün ısı karşısında dengeli ise normal olarak uç noktada sterilize edilir. Dolayısıyla bu ürünlerin hastaya küçük bir bakteriyolojik riskleri vardır. Buna rağmen bunlar dengesizlik vs. çeşitli nedenlerle uç noktada sterilize edilemiyorsa bu takdirde, ürün aseptik olarak üretilir. Bunun anlamı şudur; sıvı, mikroorganizmalardan filtre edilir ve mikroorganizmalardan olabildiğince arınmış bir temizoda ortamında steril bir kaba doldurulur. Dolayısıyla aseptik üretim ilaç üretiminde en çok dikkat edilmesi gereken ve yapılması en zor prosestir. Ürünün açıldığı kritik alan Class-100 şartları gerektirir. Bu da genellikle konvansiyonel olarak havalandırılan bir oda içinde tek yönlü bir akış sisteminin (unidirectional flow) sağlanması ile başarılır.

1.1.2. Freeze-Drying (Donmalı-Kurutma)

Bir ilaç solüsyon durumunda dengesiz ise donmalı-kurutma işlemi uygulanabilir. Ürün bakterilerden filtre edilmiş bir solüsyon içinde oluşturulur ve steril kapların (küçük şişeler ve ampuller) içerisine doldurulur. Bu kaplar daha sonra donmalı-kurutmaya alınır ve suyundan arındırılır. Donmalı-kurutmadan çıkarıldıktan sonra kapaklanır veya kapatılır. Bunlar uç noktada (son işlemde) sterilize edilmemişlerdir fakat kuru tozun içinde mikrobik büyüme meydana gelmeyecektir. Dolayısıyla donmalı-kurutma işlemi uygulanmış ürünler risk kategorisinde aseptik olarak üretilmiş ve uç noktada sterilize edilmiş ürünlerin arasında gelir. Buna rağmen bu ürünler bir çok otoriteye göre aseptik olarak sınıflandırılırlar. Bu nedenle sıvı ürünlerin üretimi için gerekli olan aseptik doldurma odaları ile aynı standarttaki şartlarda üretimleri yapılmalıdır.

1.1.3. Toz Doldurma

Bu işlemde ürün, doldurma odasına toz olarak ulaştırılır, makine ile kaplara doldurulur ve kaplar kapatılır. Antibiyotikler çok sık olarak bu şekilde doldurulur. Uç sterilizasyonu yapılmaz. Toz, bakteri büyümesini desteklemez ve hele toz bir antibiyotik ise bu şans iyice yok olur. Buna rağmen otoriteler bunları aseptik ürünler olarak göz önüne alırlar. Toz doldurma ürünlerinin iki özel problemi vardır. Tozun akışını garanti altına almak için havanın nemi düşük tutulmalıdır. İkinci olarak da toz doldurma parçacık bulutlarına sebebiyet verebilir. Bu durumda, ürün çok güçlü ve etkiliyse, kişilerde kirlenme problemi yaratabilir. Bu nedenlerle doldurma makinasının egzoz sistemi, kirlenme kabinleri ve özel hava hareketi kontrol şemaları özel bir şekilde göz önüne alınmalıdır. Bu tür biyolojik olarak aktif tozların üretimi için bir çok otorite ya bu binaların ayrılmasını ya da en azından diğer üretim alanlarından efektif bir şekilde ayrılmış belirli yerlerde üretimi göz önünde bulundururlar.

1.2. HARİCEN UYGULANANLAR

Bu ürünlerin çoğunluğu kremler, yağlar vs. şeklinde deriye uygulanırlar. Göz damlaları da bu kategoride incelenir.

Bu ürünler deriye uygulandıktan sterilite gereksinimleri enjekte edilenlere göre daha azdır. Buna rağmen göz solüsyonları, bazı kremler ve yağlar da steril olmak zorundadır.

Steril olmayan ürün en iyi çevre şartlarını gerektirmez. Class 100.000 odalar genellikle kabul edilebilir seviyedir. Ancak göz ve diğer steril ürünlerin hazırlanması; aseptik ve uç sterilizasyonu yöntemlerinden birisi ile üretilen ürünlerdekine benzer bir çevre şartı gerektirir.

İmplantlar özel kirlenme kontrol problemlerine sahiptir. Bunlar gövde içerisine yerleştirildiklerinden steril olarak, ancak yüksek biyolojik aktivitelerinden dolayı da kirlenme kabinlerinde (steril kabinlerde) üretilmelidirler. (Bunlar örneğin Class II veya Class III çalışma istasyonları olabilir)

1.3. AĞIZDAN ALINANLAR

Bu ürünler sıvı taşıyan şişeleri, tabletleri ve kapsülleri kapsar. Ağızdan alınanlar normal olarak sterilize edilmemişlerdir. Ancak sıvı ilaçlar ve kremlerde kabın içerisinde herhangi bir bakteriyel kirlenmeyi önlemek amacıyla genellikle koruyucular ilave edilir. Bu ürünlerin üretimi sırasındaki problem, özellikle toz kapsayan tabletler ve kapsüllerde, ürünler arasındaki ya da ürünlerle insanlar arasındaki çapraz kirlenmedir.

2. TESİSİN TASARIMLANMASI

2.1. Tasarımda göz önüne Alınacak Faktörler

- Temizoda suitinin, dışındaki çevreden ayrılması
- Üretim işlemlerinden kaynaklanan kirliliğin atılması veya seyreltilmesi
- Alanda çalışan personelden kaynaklanan kirliliğin atılması ya da seyreltilmesi
- Üründen kaynaklanan kirlenme riskleri
- Üründen ürüne kirlilik transferinin kontrolü
- Personelin korunması
- Yerleşim ve konfigürasyon yardımı ile malzeme akışının proses basamaklarına göre kontrol ve yönetimi
- Odaların düzenlenmesi ve bağlantılarının optimizasyonu ile personel hareketinin kontrol ve yönetimi
- Malzeme ve personel giriş çıkışlarının kontrolü ile işlemin toplam güvenliğinin sağlanması
- Personel için optimum konfor şartlarının sağlanması
- Ürünler için özel çevre şartları. Örneğin toz doldurma için düşük nem seviyesi
- Proses tesisi ve cihazların güvenli ve kolay kullanımının sağlanmasının teminini ve iyi bir bakımı sağlayabilmek için birbirine uyumlu hale getirilmesi
- Oda şartlarının etkin bir şekilde gözlenmesi

2.2. Standartların Ve Kılavuzların Kullanımı

İlaç sanayindeki temizodaların tasarım ve işletmesine uygulanabilecek bir tek belli standart ya da kılavuz yoktur. Federal Standard 209 ve değişik ülkelere ait GMP'ler vardır. Bu nedenler tasarımcı, kullanıcı ile birlikte tasarım, validasyon ve prosesleri birlikte tanımlamalıdır.

2.3. Tasarım Yöntemi

Basitleştirilmiş bir adım-adım yöntemi aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- Üretim aşamaları analiz edilir.
- Proses akış diyagramları hazırlanır
- Odaların işlevleri tanımlanır.
- Çevre kalite şartları tanımlanır.

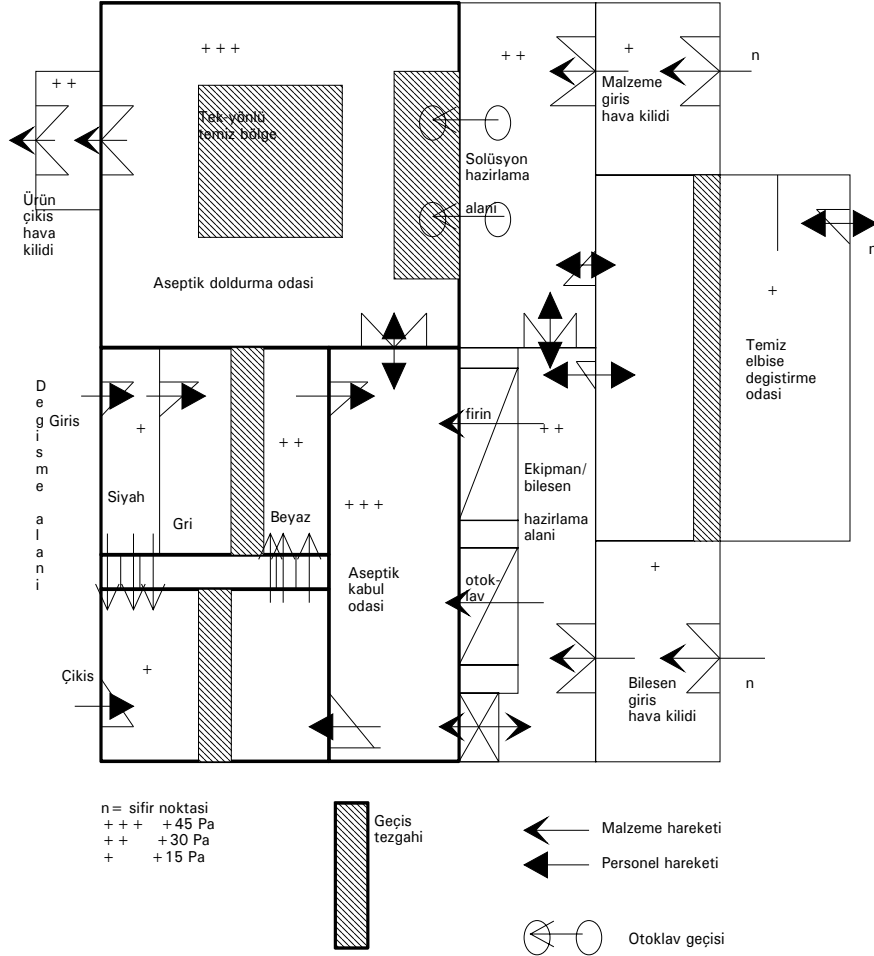
- Üretim, proses ve alan ihtiyaçları belirlenir
- Oda diyagramları çizilir
- Yerleşme ihtiyaçları belirlenir.
- Yerleşim planları ve şemaları geliştirilir.
- Tasarımlar ve spesifikasyonlar hazırlanır.
- Detaylı tasarım ve konstrüksiyon prosesleri hazırlanır.

2.4. Temizoda Suitleri Yerleşim Planları

İlaç sanayiinde kullanılan oda suitlerini oluşturan tüm odaların belli fonksiyonları vardır. Bunlar Şekil 1 ve Şekil 2 de gösterilmiştir.

Şekil 1, uç sterilizasyonu yöntemiyle imalatı yapılabilen bir enjekte edilen ürünün, imalat şartlarını karşılamak üzere konfigüre edilmiş tipik bir temizoda suitini göstermektedir. Üretim personeli temizoda suitlerine “temiz değişme odası”ndan girmektedir. Bu odada fabrika elbiseleri çıkarılır, eller yıkanır ve uygun temizoda giysileri giyilir. Hammadde ve kaplar gibi bileşenler ilgili giriş hava kilitlerinden girer. Bu hava kilitlerinde dışarıdan temizodalara girebilecek kirlilik azaltılır. Solüsyonlar “Solüsyon hazırlama” odasında, doğrudan ya da dolaylı olarak borular ve hareketli kaplar vasıtasıyla “temiz doldurma” odasındaki doldurma işlemine transfer amacıyla hazırlanır. Ön kaplar “parça hazırlama” odasında hazırlanıp yıkandıktan sonra manuel olarak ya da bir konveyör sistemi yardımıyla doldurma aşamasına transfer edilir. Kaplar “temiz doldurma” odasındaki tek yönlü akışlı temiz zonlarda doldurulur ve ağızları kapatılır. Doldurulup ağızları kapatıldıktan sonra ürün kapları temizoda suitini uç sterilizasyon otoklavlarından terk eder. İş süresinin tamamlanmasını müteakip, personel, değiştirme odalarında temizoda giysilerini çıkararak suiti terk eder.

Şekil 1. Uç sterilize yöntemiyle imal edilebilen enjekte edilenler için tipik oda suiti



Şekil 2 Aseptik doldurma için tipik oda suiti

Şekil 2 aseptik doldurma tekniği kullanan bir ürünün üretimi için konfigüre edilmiş tipik bir temizoda suitini gösterir. Proses ihtiyaçlarındaki farklılıklar aşağıdaki sapmalara yol açar: Komple suit bir temiz suit ile bir aseptik suite ayrılır. Bu ikisinin arasındaki engeller fırın, otoklav ve transfer geçitleridir. Burada aseptik suit için değişme odası kontrolü çok daha katıdır.

3. İÇ HAVA KALİTESİ ŞARTLARI

1. İç mahal temizliği
2. Sıcaklık ve nem kontrolü
3. Aydınlatma seviyeleri
4. Gürültü seviyeleri
5. Estetik görünüm şeklinde incelenecektir.

3.1 İç Hava Temizlik Şartları

İç mahallin temizliğinin doğru kalitesi genellikle en zor sağlanabilen gereksinimdir. Bu da aşağıda verilenlerle belirlenir:

- Oda içinde ortaya çıkan kirliliğin miktarı
 - Odaya verilen besleme havasının miktar ve yöntemi, yani konvansiyonel türbülans akımlı veya tek-yönlü akımlı ya da bu ikisinin birleşimi
 - Odanın bitiş alanlarından kirlilik girişim miktarı
- Bu gereksinimler aşağıda göz önüne alınmıştır.

3.1.1. Kirlilik Üretimi Ve Serbest Bırakılması

Kirlenme:

- Personelden
- Proses ekipmanlarından
- Yüzeylerden gelebilir.

İlaç sanayindeki bir temizodadaki en önemli kirlenme kaynağı, bakterilerdir ve bunların tamamı veya tamamına yakın kısmı odadaki insanlardan kaynaklanır. Bundan dolayı çalışacak insan sayısının bilinmesi ve bunlardan kaynaklanan kirliliğin giderilmesi veya seyredilmesi için gerekli hava miktarının tespit edilmesi gerekir. İnsanların kıyafetlerinin etkinliği, insanlardan yayılan kirlilik ve dolayısıyla hava miktarı üzerinde direkt olarak etkilidir. Elbise tipi aynı zamanda soğutma yükünü etkileyecektir. Çünkü daha etkili kıyafet, parçacık yayılmasını ve elbise kumaşından hava değişimini en az yapandır. Bu da personeli daha sıcak tutar ve bu durumda muhtemelen daha düşük oda sıcaklıklarına ihtiyaç duyulur.

Proses ekipmanları parçacık kirlenmesinin en önemli kaynaklarından biridir. Parçacıkların kaynağından alınarak önlenmesi birinci amaç olmalıdır. Bu daha düşük maliyetli bir tasarımı sağlayacaktır. Temizoda yüzeyleri, temizlik ve dayanım eksikliğinden dolayı yüzeyden parçacık yayılmasına sebebiyet veren kirlilik kaynağı olabilir.

3.1.2. Kusurlu HEPA Filtre Sistemlerinden Gelen Kirlilik

Hem tek yönlü hava akışını sağlayan cihazlarda hem de odaya besleme havası veren menfezlerde benzer HEPA filtre hücreleri kullanılır. Bu filtrelerin verimleri mikro-elektronik sanayinde kullanılanlar kadar yüksek olmayabilir. Bunun üç sebebi vardır. Birincisi, bakteriler normal olarak havada serbest organizmalar olarak bulunmazlar. Ancak deri parçacıkları gibi malzemelerin üzerinde asılı olarak bulunurlar ve havadaki ortalama büyüklükleri 10-15µm'dir. İkinci olarak küçük cansız parçacıkların düşük birikme oranlarından dolayı hastalara problem yaratabilecek sayıda havadan kaplara girme şansı çok düşüktür. Son olarak çok küçük parçacıklar hastalarda zarara sebebiyet verir şeklinde bilinmemektedirler. 0.5µm büyüklüğündeki parçacıkları % 99.97 verimle filtre eden HEPA filtreler yeterlidir. HEPA filtreler imalatından sonra fabrikada belgelenen bir testten geçmelidirler. Buna rağmen iyi bir filtre elemanının son etkinliği onu taşıırken ve monte ederkenki dikkate ve montaj malzemelerinin kalitesine bağlıdır. Filtreler için etkin yuvalar sağlanmalıdır. Filtre yuvasına monte edildiğinde tüm sistem soğuk-üretmiş DOP testi veya kabul edilen başka bir yapay aerosol testleri gibi testlerden geçirilmelidir. Ünlü bir imalatçı tarafından üretilmiş, sertifikalarıyla kanıtlanmış yüksek verimli bir filtre ve yuvası tatmin edici bir sonucu sağlayabilecek en güvenli yoldur.

Kirli havanın zayıf konstrüksiyona sahip bir filtre yuvasından dolayı by-pass etmesi çok karşılaşılan bir durumdur. DIN 1946'daki basınç-sızdırmazlık testinin uygulanması, terminal filtre yuvaları için değerli bir şarttır. Sıvı contalı HEPA filtreler konstrüksiyonel hatalara karşı daha toleranslı olup, sızdırmazlığı sağlamak için yüksek basma kuvvetlerine ihtiyaç yoktur.

Doğru terminal filtresi montajında bir diğer önemli husus filtre yuvasının temizoda tavanı ile bağladığı yerdir. Bu detayın iyi bir çalışma ile çözülmesi tavan boşluğundaki kirli havanın odaya indüksiyonu ile, filtre yuvası ile tavan yüzey malzemesi arasındaki kısımda kalması muhtemel bina inşaat malzemelerinden serbest kalacak parçacıkları da önleyecektir.

3.1.3 Uzaklaştırma Veya Seyreltme Yoluyla Kirlenmenin Giderilmesi

Temizodalarla istenmeyen kirlenmeyi gidermek için yapılan havalandırmanın kabul edilebilir seçenekleri ya tek-yönlü akım sistemleri, ya türbülanslı hava akışı ya da her ikisinin karışımıdır. Her iki sistemin karışımı olan çözüm aşağıdakiler göz önüne alındığında ön plana çıkar.

- Daha az hava gerektiğinden ekonomikliği
- Tamamen tek-yönlü akım kullanıldığı zaman gerekli olan çok büyük hava debilerini zorlaştıran, karmaşık oda suitleri. Bu özellikle cam ve sıvıların döşemeye düşmesinden dolayı perfore döşeminin kullanılmadığı durumlarda daha zordur.

- Göreli oda basınç kontrol gereksinimleri. Tek-yönlü akımlı odaların her biri, normal olarak, ayrı klima tesisinden beslenir. Bu da odalar arası basınç dengesini zorlaştırır.
- Ayırma. Kullanıcılar sık sık kritik imalat işlemlerinin odanın diğer kısımlarından ayrılmasını isterler. Bu da lokalize tek-yönlü akış sistemleri ile kolaylıkla yapılır.

Temizoda havasına bırakılan kirlenme miktarının bilindiği konvansiyonel akımlı sistemde besleme hava debisini tespit etmek ve havadaki istenen kirlenme standardını elde etmek mümkündür. Buna rağmen insanlardan ve özellikle makinalardan yayılan kirlilik oranı bilgilerini elde etmek zordur. Bundan dolayı tecrübeye dayalı GMP standart veya kılavuzlarındaki hava miktarlarını kullanmak normaldir.

Menfez ve difüzör gibi hava besleme cihazlarının tipi de konvansiyonel akımlı olarak havalandırılan bir odadaki hava hareketini dolayısıyla temizliğini de etkiler. Havaya verdikleri harekete göre bu cihazlar ikiye ayrılır:

- Perfore plaka tipi, havaya aşağı doğru bir jet hareketi veren tipler
- İyi bir oda hava indüksiyonu veren çeşitli tiplerde kanatçıklı veya swirl difüzörler

Şekil 3. Kanatlı difüzörün endükte ettiği hava hareketi

Bu iki tip hava besleme cihazının meydana getirdiği hava hareketleri Şekil 3 ve 4'te görülmektedir.

Şekil 4. Perfore tavanın endükte ettiği hava hareketi

Perfore tipi cihaz, altındaki havada bir jet akışı oluşturur. Bu hava jetinin kenarlarında kirlenme oluşur, fakat genel olarak difüzörün altındaki hava kalitesi iyidir. Kanatlı tip cihaz oda havası ile besleme havasını karıştırır, dolayısıyla odanın her tarafındaki hava kalitesi makul seviyede homojendir. Perfore tip cihazları kritik operasyonların bulunduğu yerlere koymak en iyi seçim olarak görünmektedir. Buna rağmen, cihazın altındaki alandan uzaktaki şartlar daha kötüdür ve kritik operasyonlar da tasarımılandıkları konumdan uzakta konumlandırılabilirler. Bu nedenle en iyi hava karışımını dolayısıyla odada homojen kirlenme seviyesini sağlayan hava besleme cihazlarının gelişmiş lokal hava şartları için tek-yönlü hava akışını veren tiplerle birlikte kullanılması uygun görünmektedir.

Hava besleme debisinin hesabı için aşağıdaki bilgilere ihtiyaç vardır:

- İç kirliliğin artabilmesi için uygun temizoda standartlarını karşılayacak minimum hava değişim oranları
- İç ısı kazancı
- Suitsu basınçlandırmak için gereken hava debisi. Tecrübeler göstermektedir ki enjekte edilen tipte ecza üreten modern bir tesis, mahalle saatte 25-35 hava değişimi ile atılabilecek bir ısıtma yükü verecek proses ekipmanları kapsamaktadır. Bu da temizoda standartları için gereken minimum seviyelerin oldukça üzerinde olup, basınçlandırma içinse çok fazla büyüktür.
- Odalar, imalat işlemleri ve çevre şartları etkin olarak gözlemlenebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Bu şartlar odanın kabulü sırasında tanımlanmalı ve imalat sırasında da düzenli olarak devam ettirilmelidir.

3.1.4 Odaların Basınçlandırılması Ve Odalararası Hava Akışı Kontrolü:

Havada taşınabilen kirlenmenin temizodaya girişi iyi tasarımın bunu sınırlandırmasına rağmen, sık sık karşılaşılan bir problemdir. Bu kötü detaylandırılmış yapı aracılığı ile dış hava kirliliğinin temizodaya endüklendiğinde oluşabilir. Bu nedenle yapıdaki boşluklar en az seviyede tutulmalı ve bu problemi önlemek üzere oda basınçlandırılmalıdır. Odaların basınçlandırılması aşağıda tartışılmıştır.

Hava kirliliğinin girişi; personel, ekipman ve malzemenin kötü bir şekilde tasarlanmış hava kilitleri ve değişme odalarından geçişleri sırasında da oluşabilir; bu yüzey ve hava kirlenmesi olabilir.

Farmasotik temizoda suitleri, her birinde değişik imalat proses aşamalarının olduğu birçok temizodadan oluşurlar. Üretilen malzeme ve ambalaj malzemesi değişik odalardan geçerken düzenli bir şekilde artan çevre şartı standardı gerekir. Doldurma ve kabın kapatılması ve sızdırmaz hale getirilmesi işlemlerinin yapıldığı odalarda en yüksek kalite şartları gerekir. Ağzı sızdırmaz hale getirilmiş ürün, etiketleme ve kontrol için giderken daha az katı çevre şartlarına ihtiyaç duyulur. Bu değişik standartlar, farklı besleme hava debileri ve kritik alanların üzerinde tek-yönlü akış üniteleri kullanılmak suretiyle sağlanır.

Bu farklı şartların her bir temizodada sabit tutulabilmesini temin etmek için, Temizoda standartları ve GPMP (Good Pharmaceutical Manufacture Practice) kuralları odaların farklı basınçlarda tutulmasını gerektirir. Bu daha düşük derecedeki bir odadan daha yüksek dereceli bir alana istenmeyen bir hava akışını önlemek ve dolayısıyla kirlilik transferi ihtimalini azaltmak için yapılır.

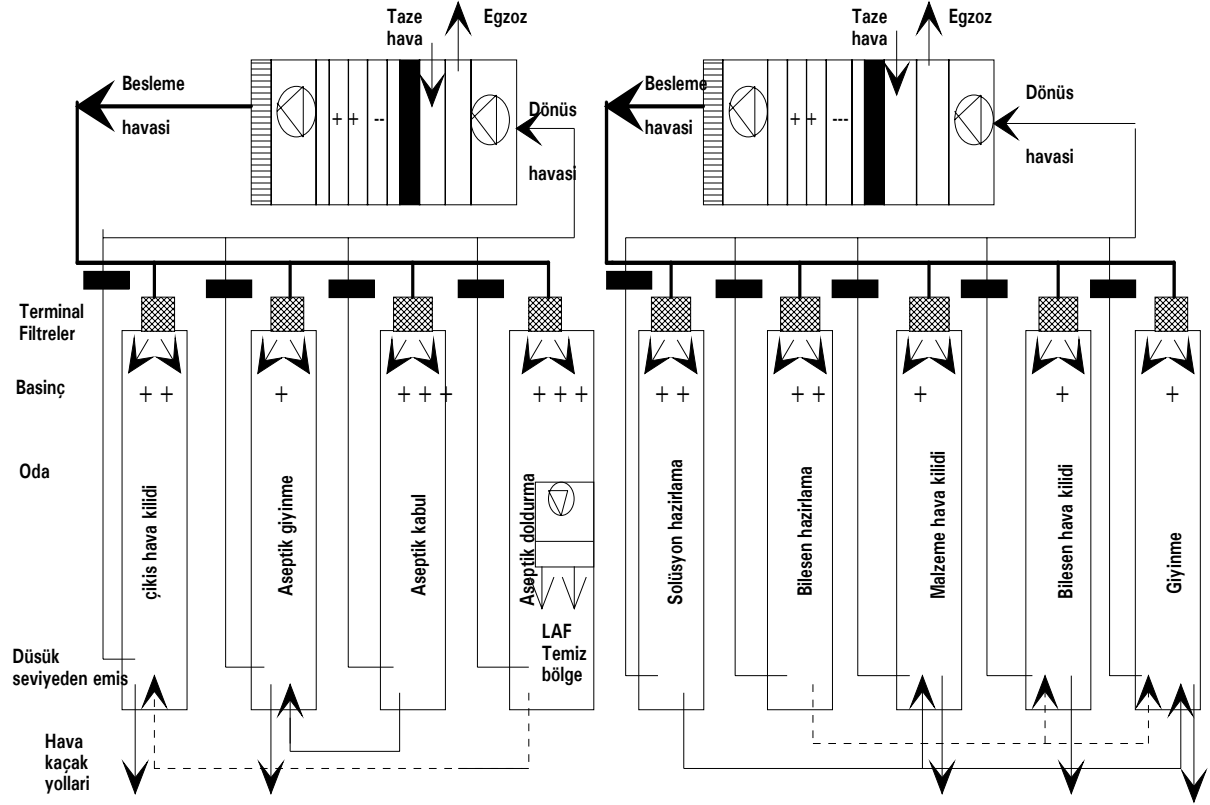
Temizoda standartlarında temizodalar arasında 15 Pa basınç farkı olması gerektiği konusunda bir görüş birliği vardır. Bu seviye halihazırda ulaşılabilir bir seviyedir, gözlenmesi kolaydır ve kirlilik transferini önleyecek görünmektedir.

Aşırı derecede basınç farkları kapı aralarından "ıslık" sesine neden olabilir ve menteşeli kapıların manuel olarak açılıp kapanmasında küçük zorluklar olabilir.

Oda basınç sınırlarını kesen proses ekipmanları probleme neden olabilirler. Bu ekipmanlar odalar arasındaki proses tünellerinden geçebilirler. Tüneller değişik basınçtaki odaların sınırlarını kestiğinden tünelden hava akışını bir tür maskeleyme ile kısıtlamak gereklidir. Eğer bu yapılmazsa bu durumda en yüksek basınçlı alana beslenecek olan hava debisi aşırı derecede artacaktır.

İyi bir şekilde maskelenmiş tünel olsa bile, besleme havasına uygun bir miktar fazlalık da ilave edilmelidir.

Bir suit içindeki temizodaların birbirlerine göre basınçlandırılmaları için iki yöntem vardır. Bunlar açık-kapı ve kapalı-kapı çözümleridir. "Açık-kapı" yaklaşımı, hava kilitlerinin uygun olmadığı veya pratik olmadığı (örneğin hastane ameliyathane odaları) yerler için geliştirilmiştir. "Kapalı-kapı" çözümünün bir temizoda suitine uygulanmasının örneği Şekil 5'te görülmektedir.



Şekil 5. "Kapalı-kapı" yaklaşımı kullanılarak bir temizoda suitinde hava besleme ve dönüşleri.

Her odaya beslenen hava debisi ya kirlenmenin seyreltilebileceği standartları karşılayacak ya da soğutma yüklerini karşılayacak olan miktardır. Odadan yapılacak egzozlar doğru basınç farkını verecek şekilde ayarlanır. Odadan dönüşler manuel olarak ayarlanabilir veya oda basıncı ile çalışan otomatik damperlerle ayarlanması mümkündür. Bu tip bir kapalı-kapı çözümünün avantajı; kolaylığı ve çok az problemle çalışma olasılığıdır.

Odalar hava sızdırmaz bir şekilde yapılmalı ve böylece oda yapısından dışarı hava akışı en aza indirilmelidir. Buna rağmen kapı aralıklarından yüksek basınç tarafından alçak basınç tarafına hava akışını önlemek olanaksızdır. Küçük boşluklardan ve açıklıklardan olan hava kaçığının miktarı aşağıdaki formülün uygulanması ile hesaplanabilir.

$$Q=A*\alpha*(\Delta P)^{1/2}$$

Q= hava debisi (m3/s)

A= kaçak alanı (m2)

ΔP =Basınç farkı (Pa)

α =katsayı (0.85)

Kapılardan olan kaçak, kapının etrafındaki toleranslar verildiğinde iyi bir tahminle hesaplanabilir, ancak toplam kaçak inşaat detaylarının kalitesine bağlıdır ve oda işletmeye alınıncaya kadar bilinmesi olanaklı değildir. Bundan dolayı klima sisteminin kapasitesi beklenenden fazla kaçak olması durumunu da kompanse edebilecek şekilde belirlenmelidir.

Kapalı-kapı çözümünün dezavantajı, kapılar açıldığında ters hava akımlarının önlenememesidir. Bir kişi kapıyı açıp kapattığında hava akışı meydana gelecektir. Fakat kapı açık kalırsa, kapı ile birbirinden ayrılan alanlar arasında, besleme difüzörlerinden atılan havanın yarattığı türbülansın neden olduğu bir hava hareketi oluşur. Bu da iki alan arasındaki sıcaklık farkları ile oldukça artar. Örneğin çift kanatlı bir kapı her iki yönde ve sıcaklık farkı olmadığında 0.19 m³/s'lik bir hava hareketine izin verirken, 2 °C'lik bir sıcaklık farkında hava akışı 0.24 m³/s'ye çıkar. Bunu önlemek için açık kapı aralığından yeteri kadar hava daha az temiz alana doğru geçmeli ve ters hava hareketini önlemelidir. Tek kanatlı bir kapıdan (0.90m x 2.05m) ve çift kanatlı bir kapıdan (1.4m x 2.05m) ciddi ters akışı önleyecek hava debileri Şekil 6'da verilmiştir. Bu değerler 0 °C ile 5 °C arasındaki sıcaklık farkları içindir. Uygun hava debileri, hesaplanmış sıcaklık farklarından seçilmiştir. Değişik kapı aralıkları için gerekli debi, bu değerlerin oranlanmasıyla elde edilebilir.

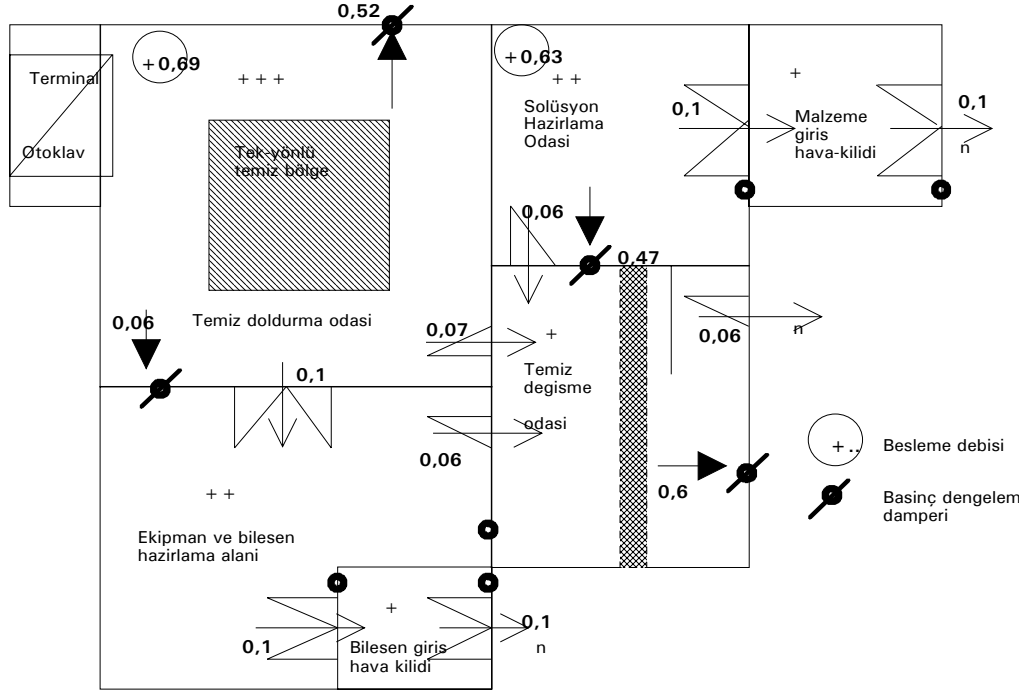
Şekil 6. Kapı aralığını izole etmek için gereken hava debisi

Şekil 7(a)-(c) de görülen diyagramlar Şekil-1'de verilen yerleşim planına uygulanmış "açık-kapı" çözümüdür. Şekil 7(a)'da tüm kapılar kapalı durumda suit içerisinde beklenen hava akışı gösterilirken, Şekil 7 (b) ve (c)'de temiz doldurma odasındaki kapıların açık olması durumundaki hava akışı gösterilmiştir. Hava akışları doğru yönde, yani temiz alanlardan daha az temiz alanlara doğru olmalıdır.

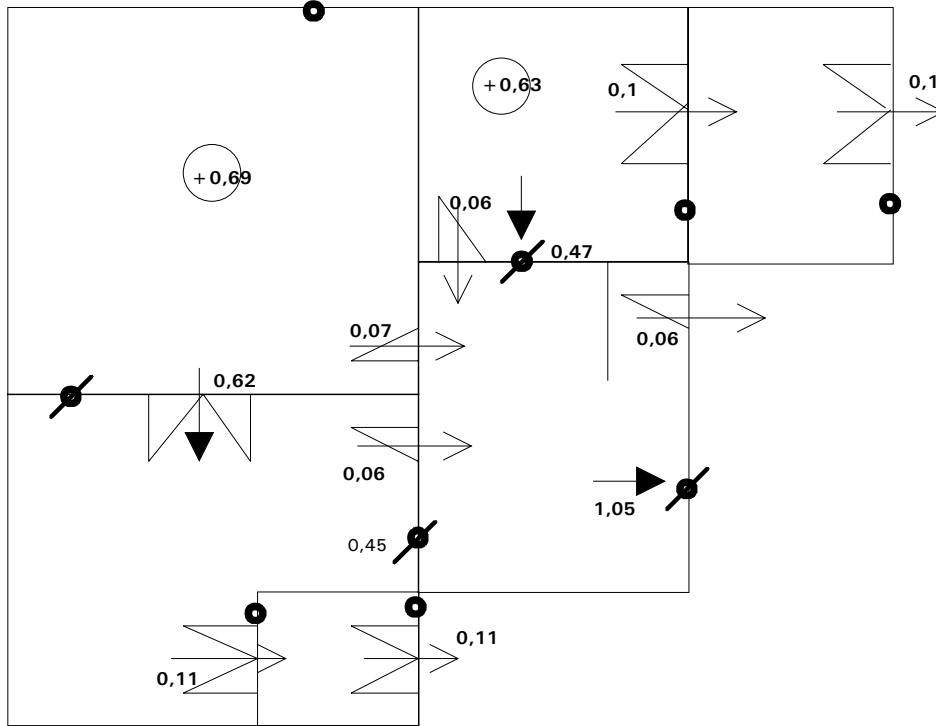
Tüm suite hava akışlarının daima doğru yönde olması için gereken hava debisi doldurma odasında 0.69 m³/s solüsyon hazırlama odasında 0.63 m³/s civarındadır. Bu hava debileri hava akış kontrolü için gerekli debi olup, suitin çalışması sırasında meydana gelen hava kayıplarını telafi etmek için gerekli hava ile havadaki kirliliği seyreltme için gerekli hava debisini içermez. Bundan dolayı bu debiler, şekilde görülen suitin tasarımında hava hareketi kontrolü için gereken minimum hava miktarlarıdır.

Bu hava debileri temiz doldurma odası ile bitişik odalar arasında 2 °C, diğer odalar arasında ise 1 °C maksimum sıcaklık farkı kabul edilerek hesaplanmıştır. Kapılar kapandığında devamlı hava akışı sağlayacak olan menfezler basınç dengeleyicileridir. Bunlar istenen oda basıncına set edilirler ve üzerlerinden geçecek en büyük hava debisine göre boyutlandırılırlar. Kapılar açıldığında oda

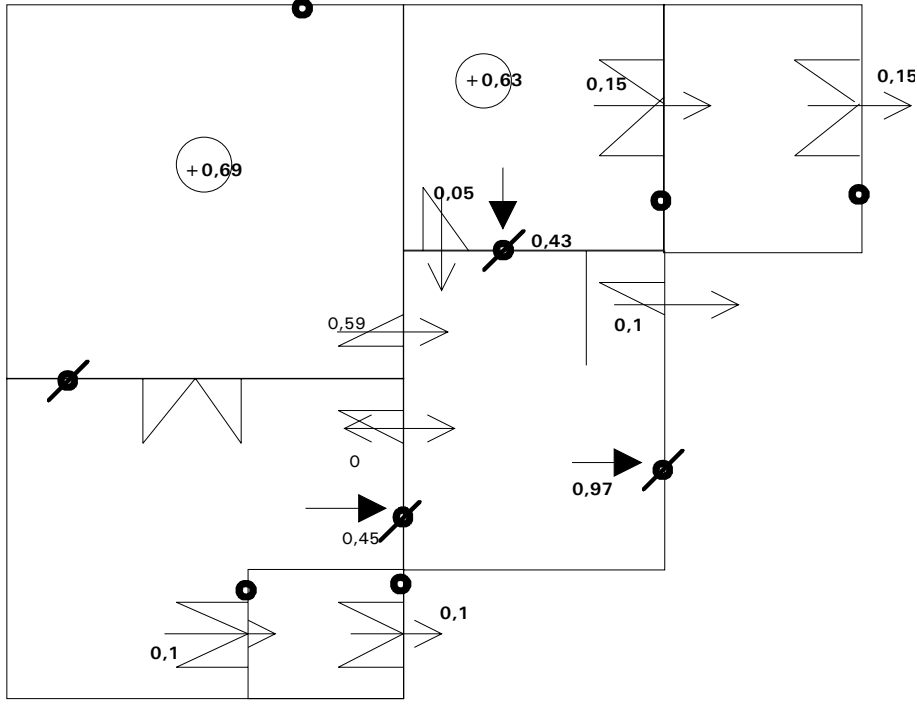
basınçlarından emin olmak ve dolayısıyla kapılardan olacak hava kaçaklarını kesin olarak hesaplayabilmek zor olduğundan bu tasarım için hesaplanan değerlerin kesin olması da olası değildir. Buna rağmen değerler tüm pratik amaçlar için yeterince kesindir. Bu belirsizliğin bir örneği, doldurma odası ile değişme odası arasındaki kapı açıldığında, değişme odası ile ekipman ve bileşen hazırlama odası arasındaki hava akışıdır. Çünkü, değişme odasındaki basınç kesin olarak bilinmeyecektir. Hava akışında ekipman ve bileşen odasına doğru küçük bir ters akış ihtimali vardır. Eğer bu meydana gelirse, pratik olarak önemi çok az olacaktır.



Şekil 7a. Suit içindeki hava akışları- kapılar kapalı



Şekil 7b. Suitten hava akışı – doldurma odası ile ekipman ve bileşen hazırlama odası arasındaki kapı açık



Şekil 7c. Suitten hava akışı – doldurma odası ile değişme odası arasındaki kapı açık

Açık kapı çözümünün dezavantajı, çok fazla sayıda oda ve kapının bulunduğu suitlerde ters hava akışı olma ihtimalini yok ederek bir sistemi tasarımlamanın zorluğudur. Buna rağmen hava akış diyagramları basit tutulursa uygulanabilir bir çözümdür. Karmaşık sistemler için örneğin DIN 1946/4 sayılı Alman standardından faydalanılabilir.

3.2. Sıcaklık ve Nem Kontrolü

Hedef seviyeler 20°C sıcaklık, $40\pm 5\%$ nemdir. Buna rağmen toz gibi neme hassas malzemeler için daha düşük nem seviyeleri gerekebilir; $25 \pm 5\%$ uygun olabilir ancak her bir ürünün de özel ihtiyaçları olabilir. Kuru termometre sıcaklıklarında da ekonomi ya da daha iyi konfor şartları için sapmalar gerekebilir. Coğrafi yerleşime ve üretimin doğasına bağlı olarak hedef kuru termometre sıcaklıkları $18^{\circ}\text{C} \sim 22^{\circ}\text{C}$ aralığında olabilir.

3.3. Aydınlatma Seviyeleri

Farmasötik steril ürün suitlerinin çoğu yapay aydınlatma ile aydınlatılır. Gözün gerektirdiği görevlerin doğası genellikle 500-750 lux arasında bir seviye gerektirir. Bazı görevler daha yüksek seviyelere ihtiyaç duyar, fakat bunlar genellikle lokal aydınlatma ile sağlanır. Bu yüksek aydınlatma seviyelerinde renk ayırma ve gözlerin kamaşması önemli problemlerdir. Temizoda aydınlatmalarının sızdırmaz ve düzgün yapısı göz kamaştırma problemi kontrolünü zorlaştırır. Işık kaynakları pratik olarak gün ışığına yakın olabilecek şekilde seçilmelidir.

3.4. Gürültü Seviyeleri

İlaç sanayiindeki temizodalardaki imalat proseslerinin çoğu yüksek gürültü üretirler. Yüksek hava debileri de buna ilave gürültü gelir. Bazı standartlarda tek-yönlü hava akış cihazlarının yanında yaklaşık 65 dBA gürültü seviyesi belirtilmiştir. Bu çok yüksektir ve içinde insanlar bulunduğu bir temizodada 60 dBA' dan daha yüksek olmayan bir gürültü seviyesi daha uygundur. Açık ki, bazı görevler daha düşük gürültü seviyelerine ihtiyaç duyabilir. Tasarımcı bu özel ihtiyaçları değerlendirmelidir.

3.5. Estetik Düşünceler

Temizoda suitlerinin görünüşleri çoğu zaman unutulur. Beyaz yüzeyler üzerinde yüksek seviyede aydınlatmadan dolayı "kar körlüğü" görülür. Bunu önlemek ve daha hoş bir ortam yaratmak üzere temizodalarda renk kullanılmalıdır. Değişik temizoda sınıflarının sınırlarının belirlenmesi için de renk kullanılabilir.

4. KONSTRÜKSİYON, SERVİS VE CİHAZLAR

Temizodalar geleneksel bina inşaat teknikleri ya da özel olarak geliştirilmiş prefabrike sistemler kullanılarak inşa edilebilir. Hangi sistem kullanılırsa kullanılsın, sistem efektif ve yeterli olmalıdır.

Temizoda suitinin inşaat kalitesi, odadan veya odaya, önlenmesi gereken bir hava kaçağı üzerinde doğrudan etkilidir. Kirliliğin birikebileceği çıkıntı ve çatlaklarla, parçacık yayabilecek yüzey malzemelerinden de kaçınmak gereklidir. Kapı ve pencerelerde kirliliğin toplanmayacağı ve birleşim yerleri ile yüzeylerinin tatmin edici olduğu konstrüksiyonlar seçilmelidir. Klima sistemi, servisleri ve proses ekipmanları; bina ile uyum sağlamalıdır. HEPA filtre yuvalarının tavana uyum sağlamasının önemine daha önce değinilmişti. Detaylarda benzer seviyede bir uyum oda dönüş ve egzoz menfezleri için de gereklidir. Hava kanalları hava sızdırmaz ve temizlenebilir olmalıdır.

Genellikle gözden kaçırılan bir özellik de üretim cihazlarının nasıl tamir edilebileceği veya değiştirilebileceğidir. Farmasötik temizodalar ve proses ekipmanları, imalat aktivitelerinde değişiklikler olduğunda, yenileştirilmelidirler. Bu değişikliklerin çoğu kaçınılmaz olarak ilave elektrik ve mekanik servislerin uygun ve hızlı bir şekilde sağlanmasına ihtiyaç duyarlar. Suitin yerleşim ve yapısında değişikliklere bile ihtiyaç duyulabilir. Duvarlardaki dikey servis kanalları ve temizoda üzerindeki servis geçitleri servislerin ve değişikliklerin kolayca yapılabilmesine imkan sağlar. Fiziksel yerleşim ve değişikliklerin kolayca yapılabilmesine imkan sağlar. Fiziksel yerleşim değişiklikleri her zaman daha zordur. Ancak prefabrik duvarların kullanılması buna yardımcı olabilir.

5. İŞLETMEYE ALMA, ÇALIŞMA PERFORMANSININ ÖLÇÜLMESİ VE VALIDASYON

İlaç sanayiindeki bir temizodanın tasarımı ve inşaa edilmesi karmaşık bir iştir. İş bittikten sonra ortaya çıkan temizoda suitlerinin istenilen şekilde çalıştığını görmek gereklidir. Bu iş tasarımcı ,montajcı ve kullanıcı ile birlikte yapılmalıdır. Kolaylık olması açısından bu son kabul işlemi; işletmeye alma, çalışma performansının ölçülmesi ve validasyon olarak bölünürse en iyi sonuç alınır.

5.1. İşletmeye Alma

İşletmeye alma işleminde montajcı mutlaka bulunmalıdır. Çevre kontrol sistemlerinin tamamlandığı, tüm cihazların monte edildiği, doğru olarak çalıştığı ve teknik tasarım spesifikasyonlarının sağlandığı görülmelidir. Bunlar aşağıdakilere benzer maddelerdir.

- Fanlar ve pompalar
- Kontroller ve kontrol cihazları
- Hava debi miktarları
- Oda basınç dengeleri
- Isıl performans

5.2. Çalışma Performansının Ölçülmesi

Klima sistemindeki cihazların doğru olarak çalıştığı tek tek görüldükten sonra, temizodalarda doğru şartların elde edildiğini görmek gereklidir.

Bunun için gerekli testler boş odada yapılır ancak üretim cihazlarının da yerleştirilmesine ihtiyaç olabilir.

Muhtemel yapılabilecek testler aşağıda verilmiştir:

- Oda sıcaklık ve nem testleri. Oda yapay olarak yüklenerek doğru şartların sağlanabildiği tespit edilir.
- Tüm parametrik ölçümleri yapan cihazların kalibrasyonu. Örneğin;
 - Akış ölçüm cihazları
 - Basınç ölçüm cihazları ve presostatlar
 - Sıcaklık duyar elemanları
- HEPA filtrelerin yerlerine oturma testleri
- Parçacık sayımları. Odadaki parçacık sayısının tasarım spesifikasyonlarından daha fazla olmadığını tespiti için odada insanlar yok iken ve cihazlar çalışmazken bu test yapılır. Taahhüde bağlı olarak üretim cihazları çalışırken yapılabilir.
- Fark basınç testleri. Odalararası basınç farklılıkları kontrol edilir.
- Hava hareketi kontrol testleri. Suitteki her odanın kapısı açılarak duman verilir ve ters hava akışı olmadığı tespit edilir.

Daha az olmakla birlikte kullanılan testler:

- Oda hava akışı diyagram testleri. Duman verilerek hava hareketi izlenir. Hava hızları da ölçülebilir.
- Parçacık yoklama hızları. Bunlar önemli bir alanda "temizleme hızını" tespit için yapılır. Duman parçacıkları incelenecek alana verilir ve yoklama hızları bir parçacık sayısı ile belirlenir. Bu yoklama hızından o alan için olması gereken etkin hava değişim oranı tespit edilebilir.

5.3. Validasyon

Son olarak, sistemin tam olarak tasarım şartlarında çalıştığı belirlendikten sonra, oda içindeki koşulların ecza üretmek için uygun olduğunun yani validasyonunun yapılması gereklidir. Bu testlerin çoğu çalışma performansının ölçülmesi testleridir aynıdır, ancak ek olarak, bu testler ilaçlar üretilirken yapılır.

GMP kılavuzlarına göre kalite güvencesine yerine getirebilmek için, ilaç bilinen fakat kabul edilebilir bir seviyedeki kirlilik ile üretilirken, odada oluşan çevre şartlarının validasyonu gereklidir. Bu koşullar üretim sırasındaki şartlar olarak kullanılabilir. Bu sayede üretimde bir başarısızlık olduğunda veya çevre şartlarında bir düşüş görüldüğünde, problem daha kolay bir şekilde giderilebilir. Deneme imalatları yaptırılarak kirlenmeler test edilebilir. Aseptik doldurma alanlarında kaplar bakteriyolojik sularla doldurularak ürünün bakteriyel kirlenmesi simüle edilebilir.

6. MİKROORGANİZMALAR İÇİN SINIFLANDIRMA

Temizoda standartlarının çoğu esas olarak cansız parçacıkları göz önüne almaktadır. Fed.209D de bunlardan biridir. Farmasötik standartlarda ise mikroorganizmalar tanımlanır. Havada asılı olarak dolaşan yaşayan parçacıkları tespit etme yöntemleri 1940'larda geliştirilmişken, toz parçacıklarının otomatik olarak sayılması 1960'larda geliştirilmiştir. Buna rağmen mikrop sayma yöntemleri optik parçacık sayıcılarıyla karşılaştırıldıklarında zaman kaybettiricidirler. Mikrop sayma yöntemleri, ayrıca yetenekli teknisyenler gerektirirken, optik parçacık sayıcılar görece olarak daha az yetenek gerektiren ellece çalıştırılabilirler.

Ölü ve canlı parçacıklar arasında bir ilişki var ise, parçacık sayma yöntemlerinin kullanılarak canlı kirlenmeleri belirlemek uygun olurdu. Tespit edilmiştir ki bunların aralarında belli bir ilişki vardır fakat bu ilişkiyi bir çok faktör etkilemektedir ve belli bir oda için belirlenen bir dizi koşul altında kesin olabilmektedir. Bu değerler tesis ve ekipmanlar normal olarak çalıştığı sürece kullanılabilir. Buna rağmen, bu değerler başka bir temizoda veya fabrikaya, yeni şartlar göz önüne alınmaksızın transfer edilmemelidir.

Ancak göz ardı edilmemelidir ki bir çok standart mikroorganizma sayıları ile toz parçacıkları arasındaki ilişkiyi hemen hemen aynı şekilde vermektedir.

FDA, 1987'de yayınladığı "Guidelines on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing" adlı kılavuzda aseptik ürünlerin imalatı için hem bakteriyel hem de parçacık seviyelerini önermektedir. Bu kılavuzda steril kapların kirlenmeye açık olduğu kritik bir alanda "Class 100" sınıfı ; 3.5/ m³ bakteri sayısı ile birlikte önerilirken; kapların sterilizasyon öncesi hazırlandığı kontrollü alanlarda "Class 100.000" temizoda sınıfı ; 88/ m³ bakteri sayısı ile birlikte önerilmektedir.

7. YÜZEY TEMİZLİĞİ İÇİN STANDARTLAR

Bir masa, tezgah v.s.'nin çalışma yüzeyi temizodanın en önemli parçasıdır. Eski bir NASA standardı, NHB 5340.2 (Tablo 1) havadaki ve yüzeylerdeki mikrobiyolojik sayımlarla parçacık sayılarını ilişkilendirir.

Tablo 1. NASA Standart NHB 5340.2

Standart	Biyolojik parçacıklar Beher ft3 için	Biyolojik parçacıklar Beher ft2.hafta için
Class 100.000	2,5	30.000
Class 10.000	0,5	6.500
Class 100	0,1	1.200

Havadaki ve odanın yüzeylerindeki parçacık sayılarını bakteriyel sayımlarla ilişkilendirecek uluslararası bir sınıflandırma çalışması 1978 yılında ICCCS sempozyumuna önerilmiştir. Bu öneri Tablo 2'de görülmektedir. Bu öneri daha sonra geri çekilmiş ve benzer önerilerden önce daha fazla veri toplanması konusunda da anlaşılmalıdır.

Tablo 2. 1978 ICCCS sempozyumuna sunulan öneri, Washington DC, USA

Sınıf	Parçacık/m ³ ≥0.5 µm	Havadaki bakteri/m ³	Yüzeydeki bakteri/m ²
IV	350	1	5.000
III	3500	3	12.000
II	350.000	17	60.000
I	3.500.000	90	310.000

SONUÇ

Bir temizoda suitini inşa etmenin en önemli amacı, GPMP (good pharmaceutical manufacturing practice) toplam felsefesi içinde ürün kalitesinin garanti altına alınmasıdır. Sonunda ortaya çıkan tesis ürünün kirlenmesini önlemeli ve etkin gözlem cihazları yardımıyla izleme yapabilmelidir.

Tesis ve tesisin işletilmesi insanlardan, hammaddelerden, ara ürünlerden, bitmiş ürünlerden kirlenmeyi etkin olarak kontrol ederken servisleri, proses cihazlarını ve ekipmanlarını da içermelidir.

KAYNAKLAR

- [1] WHYTE,W. "Cleanroom Design", Wiley Publishers, 1992
- [2] DIN 1946/4 "Heating, Ventilation and Air Conditioning HVAC Systems in Hospitals" December 1989

ÖZGEÇMİŞ

1959 yılında Ankara'da doğmuştur.1981 yılında ODTÜ makina bölümünden mezun olduktan sonra 1981-1985 arasında TSE makina laboratuvarında makina mühendisi olarak görev yapmıştır. Askerlik görevini Gn. Kur. Bşk. İnşaat Proje ve Tetkik ve Kontrol şubesinde makina mühendisi olarak tamamladıktan sonra 1986'da ALARKO şirketler topluluğuna katılmıştır. Burada soğuk depo sistemleri, otomatik kontrol, VAV sistemleri, hijyenik klima sistemleri ve HVAC konularında değişik kademelerde görev almıştır. Halen ALARKO-CARRIER San. Ve Tic. A.Ş 'nin merkezi klima sistemlerinden sorumlu pazarlama şube müdür yardımcısı olarak görev yapmaktadır. Evli ve 2 çocuk babasıdır.