

Farmasötik Teknolojide İşlem Mühendisliği ve İşlem Validasyonları

8. Hafta

Parenteral Tesisler ve Çevresel Kontrol Sistemleri

- Çevresel kontrol sistemleri steril ürünlere mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi açısından önemli rol oynar.
- Ürünün çevresel şartlara direk maruz kaldığı durumlarda bulaşma riski artar. Özellikle personelin steril ürüne yakınlığı ya da olaya müdahil olması durumunda risk daha fazla hissedilir. Mikrobiyal çapraz bulaşmanın önüne geçebilmek için çevresel kontrol sistemlerinin devreye girmesi gerekir.
- Temiz oda-Clean room, HVAC, Laminar flow alanları gibi kilit komponentlerin validasyonları çok önemlidir.

Temiz oda ve HVAC Sistemlerinde Validasyon Yaklaşımı

Risk Değerlendirme

- Önemlilik; Çok önemli (4) çok önemli değil (1)
- Olasılık; Yüksek ihtimal (4), düşük ihtimal (1)
- Tahmin/öngörülebilirlik; Öngörülemez (4), öngörülebilir (1)
- Risk seviyesi: $\text{Önem} \times \text{Olasılık} \times \text{Öngörülebilirlik}$

Temiz oda ve HVAC Sistemlerinde Validasyon Yaklaşımı

Component	Blower/fan	Drives/belts	Electric motor
What can go wrong	Cage breakage	Belt rupture	Overload/stop and go
Performance impact	No air flow	No air flow	Disruption of air flow in critical area
Gravity	Serious (4)	Grave (3)	Grave (4)
Probability	Reduced (2)	Moderate (3)	Reduced (2)
Predictability	High (1)	High (2)	Moderate (2)
Risk index	$4 \times 2 \times 1 = 8$ (low)	$3 \times 3 \times 2 = 18$ (high)	$4 \times 2 \times 2 = 16$ (high)
IQ validation impact	Low Manufacturer reports and verifications would be sufficient	High Verify materials of construction and belt pulley installation	High Verify loads/ check blower performance curves

HVAC için uygulanan bu risk değerlendirme örneği ; sistemde yüksek risk seviyesi olan aşamalar için önlemler alınmasını sağlar.

Temiz oda ve HVAC Sistemlerinde Validasyon Yaklaşımı

Çevresel Gerekliliklerin Tanımlanması

- Sadece mikrobiyal kontaminasyon değil, aynı zamanda havada asılı partikül sayısı ve boyutu, kimyasal gazlar, radyasyon, aydınlatma derecesi, vibrasyon, gibi pek çok çevresel faktör, ürün kalitesine etki eder.
- En kritik çevre faktörü, steril ürün üretiminde steril ürün ve komponentlerin (flakon, ampul, tıpa, vb.) direk olarak çevre ile temasıdır ve bu durumlar kaliteye direk etki eder.

Temiz Oda ve Aseptik Üretimde Standartlar

Table 1 Standards for Aseptic Processing

Activities and environmental risk		Designation of cleanliness class according to	
		EMEA	FDA ^a
Aseptic processing of sterile products or materials	Exposure of sterilized materials and primary packaging in contact with the product, exposure of the sterile product	Grade A ^b (with grade B background) ISO 5	Critical area (aseptic core) ISO 5
Processing in the vicinity of critical aseptic processing environments (A)	Exposure of sterilized materials not in contact with the product	Grade B, ISO 5	ISO 6, supporting environments (see below)
Preparation (weighing, dissolving)	Exposure of non-sterilized materials and products	Grade C ^c	ISO 7, supporting environments (see below)

^a Limiting values for airborne particles and microorganisms under working conditions.

^b Should be maintained in the zone immediately surrounding the product whenever the product is exposed to the environment.

^c Limiting values for airborne particles and microorganisms under unmanned conditions.

a-Çalışma durumunda havadan gelebilecek partikül sayısı ve büyüklüğü, mikroorganizma seviyesi ve tipi

b-Ürüne direk temas eden hava

c- Çalışanların bulunmadığı durumda havadan gelen partikül ve mikroorganizma alt seviyesi

FDA, EMA, ve ISO ve Temiz Alan

Area Classifications and/or Cleanliness: Class Requirements Indicated in the September 2004 FDA Guidelines

Clean area classification (0.5 μm particles per ft^3) ^a	ISO designation ^b	> 0.5 μm particles per m^3	Microbiological active air action levels ^c (cfu per m^3)	Microbiological settling plates action levels ^{c,d} (diam. 90 mm; cfu per 4 hr)
100	5	3,520	1 ^e	1 ^e
1,000	6	35,200	7	3
10,000	7	352,000	10	5
100,000	8	3,520,000	100	50

^a All classifications based on data measured in the vicinity of exposed materials/articles during periods of activity.

^b ISO 14644-1 designations provide uniform particle concentration values for Cleanrooms in multiple industries. An ISO five particle concentration is equal to Class 100 and approximately equals EU Grade A.

^c Values represent recommended levels of environmental quality. You may find it appropriate to establish alternate microbiological action levels due to the nature of the operation or method of analysis.

^d The additional use of settling plates is optional.

^e Samples from Class 100 (ISO 5) environments should normally yield no microbiological contaminants.

Temiz oda ve Aseptik Üretimde Standartlar

- Class 100: aseptik dolum alanı
- Class 100 000: Daha az kritik olan alan, ekipman temizliği sırasında bu sınıf yeterli
- Feet küpteki 0.5 mikronluk partikül sayısının;
 - ISO'ya göre maksimum 5 olması durumu
 - FDA Class 100'e ve
 - EMA Grade A'ya denktir.

a-Tüm klasifikasyon, aktivite halinde maruz kalınan alandan alınarak yapılan ölçümlere dayanır.

Class 100 mikrobiyolojik kontaminantın hiç olmadığı varsayılan alandır.

FDA, EMA, ve ISO ve Temiz Alan

EMA Environmental Grade Definition and Cross Reference to Particle Concentrations

Annex 1

The airborne particulate classification for these grades is given in the following:

Grade	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or above ^a			
	At rest ^b		In operation ^b	
	0.5 µm ^{c,d}	5 µm	0.5 µm ^{c,d}	5 µm
A	3,500	1 ^{e,f,g}	3,500	1 ^{e,f,g}
B ^h	3,500	1 ^{e,f,g}	350,000	2,000
C ^h	350,000	2,000	3,500,000	20,000
D ^h	3,500,000	20,000	Not defined ⁱ	Not defined ⁱ

Temiz oda ve Aseptik Üretimde Standartlar

EMEA Environmental Grade Definition and Cross Reference to Particle Concentrations

Annex 1

The airborne particulate classification for these grades is given in the following:

Grade	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or above ^a			
	At rest ^b		In operation ^b	
	0.5 µm ^{c,d}	5 µm	0.5 µm ^{c,d}	5 µm
A	3,500	1 ^{e,f,g}	3,500	1 ^{e,f,g}
B ^h	3,500	1 ^{e,f,g}	350,000	2,000
C ^h	350,000	2,000	3,500,000	20,000
D ^h	3,500,000	20,000	Not defined ⁱ	Not defined ⁱ

- a-Partikül sayan cihaz belirlenen eşik değerin eş ya da üstünde ölçüm yapabilecek kapasitede olmalı
- b-Grade A alanda sürekli ölçüm yapan sistem bulunmalı,Grade B için de tavsiye bu durum edilir.
- c- Rest durumu: Temizlik yapıldıktan 15 - 20 dakika sonra içeride çalışanın olmadığı halde numune alımı ile tespit edilmeli
- e- In operation durumunda 0.5 mikron boyutundaki partikül için verilen sınırlar ürünün direk temas ettiği en yakın alan için geçerli olup dolum anında bu ideal durumun olması mümkün değildir (dolum sırasında oluşan damlacıklar vs)

Temiz oda ve Aseptik Üretimde Standartlar

EMA Environmental Grade Definition and Cross Reference to Particle Concentrations

Annex 1

The airborne particulate classification for these grades is given in the following:

Grade	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or above ^a			
	At rest ^b		In operation ^b	
	0.5 µm ^{c,d}	5 µm	0.5 µm ^{c,d}	5 µm
A	3,500	1 ^{e,f,g}	3,500	1 ^{e,f,g}
B ^h	3,500	1 ^{e,f,g}	350,000	2,000
C ^h	350,000	2,000	3,500,000	20,000
D ^h	3,500,000	20,000	Not defined ⁱ	Not defined ⁱ

- f- Bu alanlarda 5 mikrona eş ya da daha büyük partikülün bulunmaması gerekir. İstatistiksel olarak hiç partikül olmama durumu gösterilemediği için 1 olarak verilmiştir (Grade A ve B)
- g- Grade A ve B'de sıcaklık ve nem üretilen ürünün karakteristiğine bağlıdır.
- h- Rutin testlerde numune alma 1 metreküpten az olmamalıdır, bu durum Grade C için tavsiye niteliğindedir.
- i- C,D hava seviyesi için hava değişimi oda büyüklüğü, ekipman ve personel sayısına bağlı olarak ayarlanmalıdır. Bu alanlarda HEPA gibi uygun bir terminal filtre ile hava girişi sağlanmalıdır.

FDA, EMA, ve ISO ve Temiz Alan

EMA Recommended Limits for Microbial Contamination

Grade	Recommended limits for microbial contamination ^a			
	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hr ^b	Contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	Glove print five fingers, cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	
D	200	100	50	

^a Particle measurement based on the use of a discrete airborne particle counter to measure the concentration of particles at designated sizes equal to or greater than the threshold stated.

^b A continuous measurement system should be used for monitoring the concentration of particles in the grades A zone, and is recommended for the surrounding grade B areas.

Çevresel kontrol sistemleri nelerdir?

- Mimari komponentler (duvar, yer, pencere-kapı-ışıklandırma ..vb)
- RABS (Restricted Access Barrier System-sınırlı erişim için bariyer sistemi), eldiven kutusu bariyeri, İzolatör sistemleri
- HVAC,
- Personel kontaminasyon kontrol sistemleri
- Temizlik ve dezenfeksiyon sistemleri (alan, ekipman..vb de mikrobiyal kontaminasyon için dezenfektanlarla temizlik),
- İzleme ve kontrol Sistemleri (sıcaklık, basınç farklılıkları, relatif nem, canlı cansız partikül sayısı)

Çevresel kontrol sistemleri nelerdir?

 RABS
Isolator

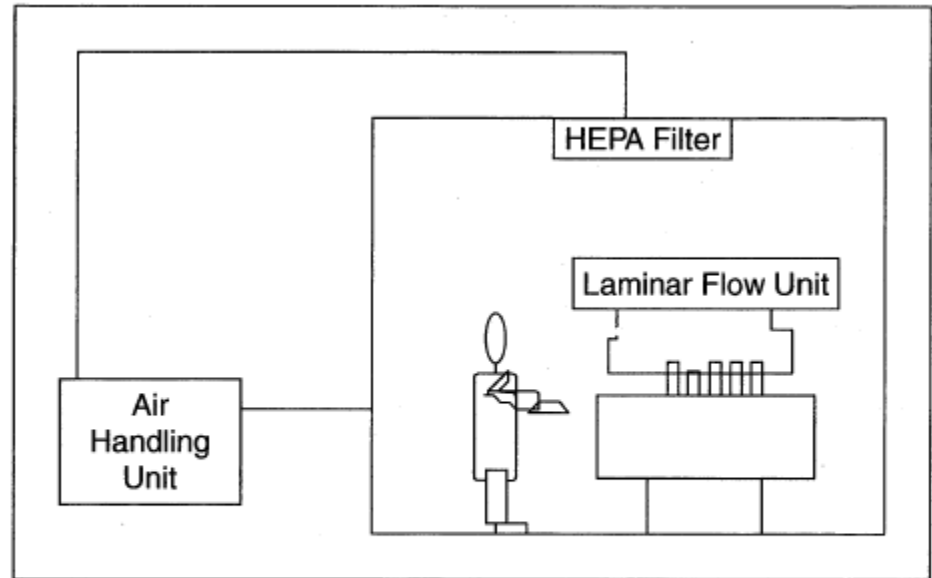
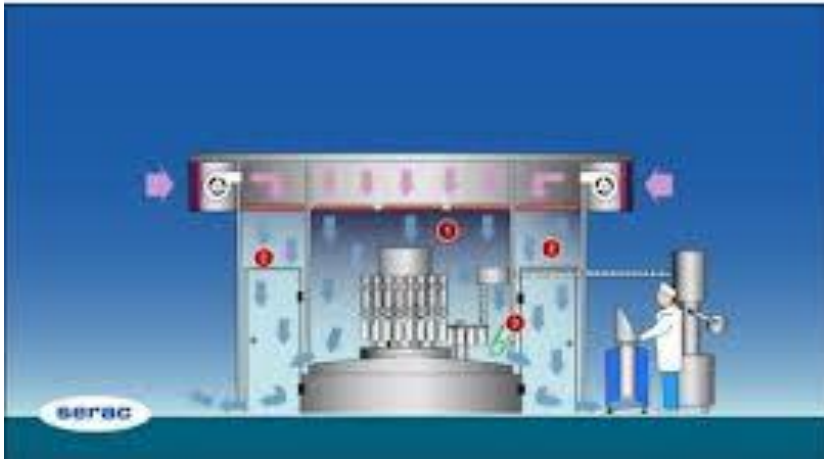


Figure 1 Macroenvironments involve the whole manufacturing room environment, which includes the air-handling system, HEPA filtration, and laminar flow units.

Havalandırma

High

Efficiency

Particulate

Air (HEPA)

Heating

Ventilation and

Air

Conditioning (HVAC)

Havalandırma

Heating

Ventilation and

Air

Conditioning **(HVAC)**

- HVAC ile kontrollü alanda havanın filtrasyonu, gereken temizlik seviyesinin sağlanması için elektrik elektronik gereklilikler, sıcaklık, nem, basınç farklılıklarının kontrol edilmesini sağlar.