

farmafarm

TEMİZ ODA

CLEANROOM

Ruşen Eşref YAZGAN

TEMİZ ODA

TANIM

- Belirleyici olmamakla beraber, "Temiz Oda" tabirinin İngilizce yazılışındaki nüansa değinmek isterim:

Clean Room is what your mother always wants from you...

Clean Room, annenizin sizden hep istediği temiz odadır.

Cleanroom is a room in which the air supply, filtration and distribution, design and materials of construction, and operating procedures are regulated to control particle concentrations so that appropriate air cleanliness levels can be met.

Cleanroom, uygun hava temizliğinin elde edilmesi amacıyla havadaki parçacıkların kontrolünü sağlayacak şekilde hava besleme, filtrasyon ve dağılımı; inşa malzemesi, tasarım ve işletme prosedürlerinin düzenlendiği temiz ortamdır.

TEMİZ ODA

TANIM

- Temiz oda (cleanroom) uygulamaları yıllar önce nükleer ve elektronik imalatla ilgili olarak gündeme gelmiş olsa da, günümüzde sağlık ve ilaç endüstrisinde de sıklıkla kullanılmaktadır.
- İlk kez ABD Federal Standardı halinde düzenlenen temiz oda uygulamaları zamanla uluslararası standart olarak güncellenerek yaygınlaşmıştır.
- Federal Standart FED-STD-209 artık geçerli değil ve özellikle ABD haricinde kullanılmamaktadır; Uluslararası Standart ISO-14644 dünya çapında yaygın kabul görmektedir.

TEMİZ ODA

TANIM

- **FED-STD-209**

... a room in which the concentration of airborne particles is controlled. ...
havadaki parçacıkların yoğunluğunun denetlendiği oda.

- **ISO-14644**

... a room in which the concentration of airborne particles is controlled and which is constructed and used in a manner to minimize the introduction, generation and retention of particles inside the room, and which the relevant parameters, e.g. temperature, humidity and pressure are controlled as necessary.

... havadaki parçacık yoğunluğunun denetim altında tutulduğu ; girişinin, üretilmesinin ve tutulmasının en aza indirgendiği; sıcaklık, nem gibi alakalı parametrelerin gerektiğinde denetlendiği oda.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Not: Bu çalışmada, daha ziyade sağlık ve ilaç endüstrisinde kullanılan temiz oda tasarımı ve imalatı ile ilgili esaslara, değerlendirmelere ve uygulamalara yer verilmiştir.

Bu bağlamda tabii ki ISO ve FED standartlarında yer alan tanımlar ve kriterlerden de yararlanılmıştır; ancak, genel olarak Avrupa, EU GMP (Good Manufacturing Practice, yani İyi İmalat Uygulamaları - İİU) ile uyumlu sınıflandırmaların gerekleri göz önüne alınmıştır.

Uygulama örnekleri için ISPE Sağlık Bilimleri Derneği (TR) (International Society for Pharmaceutical Engineering - ISPE) dokümanlarından yararlanılmıştır.

Türkiye’de gerçekleştirilecek uygulamalarda T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayınlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu’nun veya T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından yayınlanan Veteriner Tıbbi Ürünler İçin İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Kılavuzu’nun belirlediği gerekler doğrultusunda hareket edilmesi önerilir.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- FED-STD-209, hacim olarak ft^3 esas almakta ve temiz odaları beher ft^3 hacim içerisindeki $\geq 0,5$ mikron (μm) parçacıkların sayısı ile Class-1'den Class-100,000'e kadar sınıflandırmaktadır.
(Ayrıca SI sisteminde, beher m^3 hacim içerisindeki $\geq 0,5$ mikron (μm) parçacıkların sayısı ile Class-M1'den Class-M7'ye kadar sınıflandırmaktadır.)

CLASS-	1	10	100	1000	10,000	100,000
/ft ³	1	10	100	1000	10,000	100,000

SI-	M1	M1.5	M2	M2.5	M3	M3.5	M4	M4.5	M5	M5.5	M6	M6.5	M7
/m ³	10		100		1000		10,000		100,000		1 mil		10 mil
	10 ¹		10 ²		10 ³		10 ⁴		10 ⁵		10 ⁶		10 ⁷

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- ISO-14644, hacim olarak m^3 esas almakta ve temiz odaları beher m^3 hacim içerisindeki 0,1 mikron (μm) veya daha büyük parçacıkların sayısı ile ISO-1'den ISO-9'a kadar sınıflandırmaktadır.

ISO- CLASS	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	100	1000	10,000	100,000	1 milyon	10 milyon	100 milyon	1 milyar
0,1 μm / m^3		10^1	10^2	10^3	10^4	10^5	10^6	10^7	10^8 10^9
0,5 μm / m^3	--	4	35	350	3,500	35,200	352,000	3,520,000	35,200,000
FED- CLASS									
0,5 μm / ft^3			1	10	100	1,000	10,000	100,000	(1,000,000)

Örneğin, ISO-5 temizlik seviyesinde, beher m^3 'te $\geq 0,1 \mu m$ büyüklüğündeki parçacıkların sayısı 10^5 , $\geq 0,5 \mu m$ büyüklüğündeki parçacıkların sayısı ise 100. (Bu yüzden, ISO-5 $\cong$ Class 100 diyebiliriz.)

ISO-7 ve sonrası içinse $\geq 0,5 \mu m$ parçacıkların sayısı dikkate alınır, $\geq 0,1 \mu m$ değil.

$1 m^3 \approx 35,3 ft^3$

- Normal yaşam odası genellikle ISO-9 temizlik seviyesinde olur (FED-STD-209'da tanımlanmamıştır);
- ISO-8 veya FED-CLASS 100,000 seviyesi "sınıflandırılmamış" alan sayılır.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- Sağlık ve ilaç endüstrisinde de ISO-14644 uygulamalarına riayet edilmektedir, ancak Temiz Oda sınıflandırması genellikle EU GMP Guidelines dokümanında belirtildiği şekilde (seviye, derece) Grade A, B, C ve D olarak yapılmaktadır. Bu derecelendirmede hacim olarak m³ esas alınmakta ve "işletme (*in-operation*)" veya "durgun (*at rest*)" haldeki temiz odalarda beher m³ hacim içerisindeki 0,5 mikron (µm) veya daha büyük parçacıkların yanı sıra 5 mikron (µm) daha büyük parçacıkların sayısı da dikkate alınmaktadır.

EU GMP	durgun	durgun	işletme	işletme	
SINIF	0,5 µm /m ³		5 µm /m ³	0,5 µm /m ³	5 µm/m ³
A	3,520	20	3,520	20	
B	3,520	29	352,000	2,900	
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000	
D	3,520,000	29,000	tanımlanmamış	tanımlanmamış	

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

EU GMP, PIC/S, TR GMP sınıflandırması

Grade Derece	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or greater than the tabulated size				Maksimum parçacık sayısı
	At rest durgun		In operation işletme		
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm	
A	3,520	20	3,520	20	
B	3,520	29	352,000	2,900	
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000	
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined	
			tanımlanmamış	tanımlanmamış	

GOOD MANUFACTURING PRACTICES (GMP) GUIDE FOR MANUFACTURING PLANTS OF HUMAN MEDICINAL PRODUCTS - ANNEX-1 MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS
 REPUBLIC OF TURKEY MINISTRY OF HEALTH TURKISH MEDICINES AND MEDICAL DEVICES AGENCY
 Version: 2017/01 Effective Date: 01/10/2017 (Compatible with PIC/S GMP Guide version: PE 009-13)

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS - ANNEXES
 PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME
 PE 009-13 (Annexes) 1 January 2017

Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version)
 EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Brussels, 25 November 2008 (rev.)

TEMİZ ODA

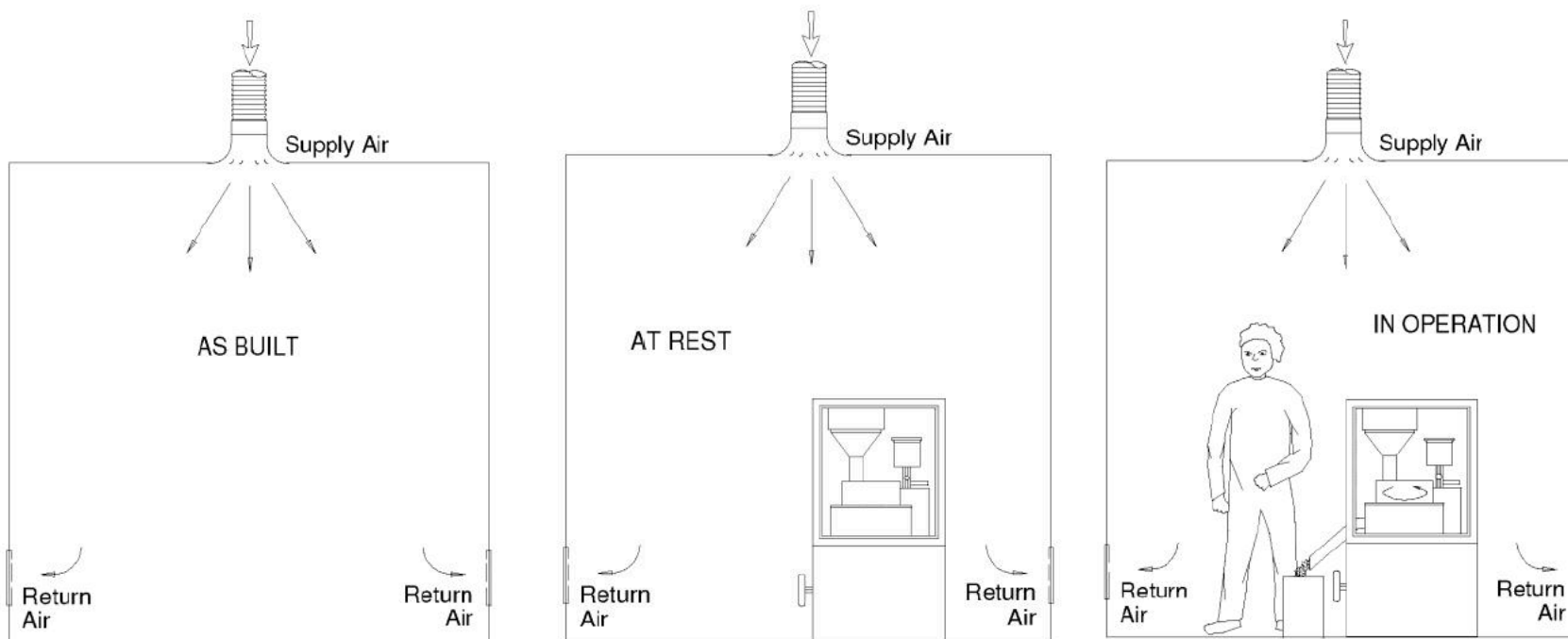
SINIFLANDIRMA

Temiz odanın durumları:

- inşa edildiği hali (as built): inşa tamamlanmış, tüm bağlantılar yapılmış, ancak ekipman monte edilmemiş, içeride malzeme ve personel yok.
- durgun hali (at rest) : inşa tamamlanmış, tüm bağlantılar yapılmış, ekipman monte edilmiş ve koşullar gereği çalışabilir veya çalışıyor durumda, ancak içeride personel yok.
- işletme hali (in-operation): inşa tamamlanmış, tüm bağlantılar yapılmış, ekipman monte edilmiş çalışıyor durumda, içeride tanımlanmış sayıda personel çalışıyor.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA



TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- EU GMP temiz oda derecelendirmesi (PIC/S)
- Grade A Derece:
Yüksek riskli operasyonlar için yerel bölge;
mesela: dolum bölgesi, tıpa hazneleri, açık ampuller ve flakonlar, aseptik bağlantı yapma. Normalde, bu tür koşullar laminar hava akımı çalışma istasyonu ile sağlanır. Laminar hava akımı sistemleri, açık temiz oda uygulamalarında, çalışma konumunda 0,36 – 0,54 m/s (kılavuz değeri) aralığında homojen bir hava hızı sağlamalıdır. Laminaritenin korunduğu gösterilmeli ve valide edilmelidir. (*)
Kapalı izolatörlerde ve eldivenli kabinlerde (glove box) tek yönlü (unidirectional) hava akımı ile daha düşük hızlar mümkün olabilir.

* `2018 Revision to Annex-1 (Draft)` müsvettesine PDA tarafından yapılan yorumda, “laminar” yerine “tek yönlü (unidirectional)” ifadesinin kullanılması önerilmiştir; zira, temiz odalarda laminar akış elde edilemeyebilir ve akışın laminar olduğunu göstermek hayli zordur.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- **EU GMP temiz oda derecelendirmesi (PIC/S)**
- **Grade B Derece:**
Aseptik hazırlama ve dolum için, Grade A Derece bölgenin arka plan ortamı.
- **Grade C ve D Derece:**
Steril ürünlerin üretimindeki daha az kritik aşamaları gerçekleştirmeye yönelik temiz alanlar.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- EU GMP temiz oda derecelendirmesi (PIC/S)

Grade / Derece	Terminal sterilizasyona tabi ürünler için
A	Yüksek risk altında dolum
C	Dolum / Yüksek risk altında çözelti hazırlama
D	Takip eden dolum için çözeltilerin ve bileşenlerin hazırlanması

Grade / Derece	Aseptik preparatlar için (bilahare steril filtrelenecekse)
A	Aseptik açık hazırlama ve dolum
B	Aseptik açık hazırlama ve dolum için arka plan bölge
C	Filtrelenecek çözeltilerin hazırlanması
D	Yıkandıktan sonra bileşenlerin elleçlenmesi

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- FDA

TABLE 1- Air Classifications^a

Clean Area Classification (0.5 μm particles/ ft^3)	ISO Designation ^b	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ particles/ m^3	Microbiological Active Air Action Levels ^c (cfu/ m^3)	Microbiological Settling Plates Action Levels ^{c,d} (diam. 90mm; cfu/4 hours)
100	5	3,520	1 ^e	1 ^e
1000	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 5 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.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- FDA

Esas üretimi destekleyen bir temiz alanda yürütülen işlemin özelliği o temiz alanın sınıflandırılmasında belirleyici olur.

Aseptik işleme hattına hemen bitişik temiz alanın dinamik koşullarda en az Class 10,000 [ISO-7] olması önerilir.

(Üreticiler bu alanı Class 1000 [ISO-6] olarak sınıflandırabilir veya tüm aseptik dolum odasını Class 100 [ISO-5] yapabilirler.)

Class 100,000 [ISO-8] olarak tanımlanmış alan daha az kritik işlemler için uygundur. (mesela ekipman temizleme, vb. gibi)

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- ISO-14644

ISO-5 aseptik işleme

ISO-7 aseptik işlemeyi doğrudan destekleyen diğer işleme alanları

ISO-8 aseptik işleminin destek alanları -kontrollü hazırlık alanı dahil-

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- EU GMP, FED-STD-209 ve ISO-14644 kıyaslandığında...

at rest	in-operation	Clean Area Classification (0.5 μm particles/ ft^3)	ISO Designation ^b	> 0.5 μm particles/ m^3
A, B	A	100	5	3,520
		1000	6	35,200
C	B	10,000	7	352,000
D	C	100,000	8	3,520,000

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- EU GMP, FED-STD-209 ve ISO-14644 kıyaslandığında...

Classification System	Classifications					
<i>ISO 14644-1</i>	Class 3	Class 4	Class 5	Class 6	Class 7	Class 8
<i>Federal Standard 209E</i>	1	10	100	1000	10,000	100,000
<i>EU GGMP</i>	-	-	A/B	-	C	D

! Bu tabloda belirtilen kıyaslama yanıltıcı olabilir. REY

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- Bir dakikada içerisinde üretilen parçacık miktarının
EU GMP, US FED-STD-209 ve ISO-14644 sınıflandırmaları ile kıyaslanması

Old Fed Std 209E	ISO EN14644	EU GMP Annex 1	Maximum permitted particles per m ³ equal to or greater than tabulated size	
			At rest	In operation
100	ISO 5	Class A & B*	0.5 µ	0.5 µ
1,000	ISO 6	---	3,520	3,520
10,000	ISO 7	Class C	35,200	---
100,000	ISO 8	Class D	352,000	3,520,000
			3,520,000	Not defined

- hareketsiz duruş
- yürüme 3 km/h
- koşuşturmaca

People Activity	Particles/Minute (≥0.3 µ)
Motionless (Standing or Seated)	100,000
Walking about 2 mph	5,000,000
Horseplay	100,000,000

! Bu tabloda belirtilen kıyaslama yanıltıcı olabilir. REY

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- EU GMP, US FED-STD-209 ve ISO-14644 kıyaslandığında...

	Imperial, English	1	10	100	1,000	10,000	100,000
Comparison of Major Cleanroom Standards							
US 209 E 1992	SI, Metric	M1.5	M2.5	M3.5	M4.5	M5.5	M6.5
ISO Class 14644-1 1999		3	4	5	6	7	8
EEC GGMP 1989		N/A		A & B	N/A	C	D
France AFNOR 1981		N/A		4000	N/A	400,000	4,000,000
Germany VDI 2083 1990		1	2	3	4	5	6
Britain BS 5295 1989		N/A		E or F	G or H	J	K
Japan JACA 1989		3	4	5	6	7	N/A

! Bu tabloda belirtilen kıyaslama yanıltıcı olabilir. REY

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Table 3 Requirements for Air Particles – USA and Europe

Room Class				Maximal Number of Particles / m ³ / ft ³				
US FDA ²⁴ / USP ¹³	ISO 14644-1 ²⁰	ISO 13408 ²⁸	EU ¹¹	USP ¹³	ISO 14644-2 ³⁰ / US FDA Draft ¹²	ISO 14644-2 ³⁰	EU guide ¹¹	EU guide ¹¹
in operation**				> 0,5 µm	> 0,5 µm	> 5 µm	in operation** (only EU) > 0.5 / 5 µm	at rest *** (only EU) > 0.5 / 5 µm
100 / critical / M 3.5	5	critical	A	3530 / 100	3 520 / 100	29	3 500/1****	3 500 / 1****
1 000* / M 4.5	6	not defined	not defined	35 300 / 1 000	35 200 / 1000	293	not defined	not defined
10 000* / M5.5	7	other	B	353 000 / 10 000	352 000 / 10 000	2930	350 000 / 2 000	3 500 / 1****
100 000 / controlled / M6.5	8	support area	C	3 530 000 / 100 000	3 520 000 / 100 000	29 300	3 500 000 / 20 000	350 000 / 2 000
not defined	9	support area	D		35 200 000	293 000	not defined	3 500 000 / 20 000

* introduced with FDA Draft Guidance¹²

** in operation / dynamic conditions: with personnel present, equipment in place, and operations ongoing
carried out at representative locations normally not more than 1 foot away from the work site, within the airflow, and during filling / closing operations, upstream of the airflow.

*** at rest: equipment in place, personnel absent

**** the areas are expected to be completely free from particles of size greater than 5 µm; for statistical reasons the value is set to 1 particle / m³.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- **EU GMP,
US FED-STD-209 ve
ISO-14644
kıyaslandığında...**

Table 4 Requirements for Viable Organisms (Air, Surfaces and Personnel) –
USA and Europe

class	a. air active CFU / 10 ft ³ b. settling plates (diameter 90 mm / CFU / 4 hours) c. US FDA 1987 ²⁴			air passive CFU / plate		surfaces CFU / contact plate		glove CFU / 5 finger		gowning CFU / contact plate	
ISO / US / EU	USP ¹³ CFU / m ³ air (CFU / ft ³ air)	a. / b. US FDA 2003 ¹²	EU ¹¹ CFU / m ³	US ¹²	EU ¹¹	US ¹² (USP ¹³)	EU ¹¹	US ¹² (USP ¹³)	EU ¹¹	US ¹² (USP ¹³)	EU ¹¹
5 / 100 / A	< 3 / (< 0.1)	a. < 1 b. < 1 c. < 1	< 1	-	< 1	3 (3 including floor)	< 1	3	< 1	5	
6 / 1000 / n.d.	n.d.	a. 7 b. 3 c. n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7 / 10 000 / B	< 20 / (< 0.5)	a. 10 b. 5 c. n.d.	10	n.d.	5	5 10 (floor)	5	10	5	20	n.d.
8 / 100 000 / C	< 100 / (< 2.5)	a. 100 b. 50 c. 25	100	n.d.	50	n.d.	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9 / n.d. / D	n.d.	n.d.	200	n.d.	100	n.d.	50	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. = not defined

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- EU GMP derecelendirmesi ISO-14644 ile kıyaslandığında...

Table: EU grades and equivalent ISO classes.

Activities	EU grade	ISO Class	Non-viable particulate (particles/m ³)			
			At rest		In operation	
			0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
The local zone for high-risk operations (e.g., filling zone), stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections.	A	4.8	3520	20	3520	20
For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.	B	5 at rest, 7 in operation	3520	29	352,000	2900
Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products.	C	7 at rest, 8 in operation	352,000	2900	3,520,000	29,000
Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products.	D	8 at rest, not defined in operation	3,520,000	29,000	Not defined	Not defined

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Karşılaştırmalı temiz oda kriterleri

EU GGMP		SI	FS 209	ISO 14644-1	≥ 0,1 µm		≥ 0,2 µm		≥ 0,3 µm		≥ 0,5 µm		≥ 1 µm		≥ 5 µm		≥ 10 µm		≥ 25 µm		British
grade	oper.				m³	ft³	m³	ft³	m³	ft³	m³	ft³	m³	ft³	m³	ft³	m³	ft³	m³	ft³	
rest	oper.																				BS 5295
				ISO-1	10		2		--		--		--		--						
				ISO-2	100		24		10		4		--		--						
M 1					350	9,91	75,7	2,1	30,9	0,88	10	0,283	--	--	--	--					
M 1.5			1	ISO-3	1.000	35	237	7,5	102		35	1	8	--	--	--	--				
M 2					1.240		265		106	3	35,3		--	--	--	--					
					3.500	99,1	757	21,4	309	8,75	100	2,83	--	--	--	--					
M 2.5			10	ISO-4	10.000		2.370		1.020		352		83	--	--	--	--				
M 3					12.400	350	2.650	75	1.060	30	353	10	--	--	--	--					
					35.000	991	7.570	214	3.090	87,50	1.000	28,3	--	--	--	--	0		0		BS class 1
A B A											3.000				20 , 29						
											3.520										
M 3.5			100	ISO-5	100.000	--	23.700		10.200		3.520		832		29						
M 4					--	--	26.500	750	10.600	300	3.530	100	--	--	--	--					
					--	--	75.700	2.140	30.900	875	10.000	283	--	--	--	--					
M 4.5			1.000	ISO-6	1.000.000	--	237.000		102.000		35.200		8.320		293						
M 5					--	--	--	--	--	--	35.300	1.000	--	--	247	7					
					--	--	--	--	--	--	100.000	2.830	--	--	618	17,5					
C B					--	--	--	--	--	--	300.000		--	--	2.000		30				BS class 2
					--	--	--	--	--	--	352.000		--	--	2.900						
M 5.5			10.000	ISO-7	--	--	--	--	--	--	352.000		83.200		2.930						
M 6					--	--	--	--	--	--	353.000	10.000	--	--	2.470	70					
					--	--	--	--	--	--	1.000.000	28.300	--	--	6.180	175					
					--	--	--	--	--	--	3.520.000		--	--	29.000						
M 6.5			100.000	ISO-8	--	--	--	--	--	--	3.520.000		832.000		29.300						
					--	--	--	--	--	--	3.530.000	100.000	--	--	24.700	700					
M 7					--	--	--	--	--	--	3.530.000		1.000.000		20.000		4.000		300		BS class 3
					--	--	--	--	--	--	10.000.000	283.000	--	--	61.800	1.750					
				ISO-9	--	--	--	--	--	--	35.200.000		8.320.000		293.000						

TEMİZ ODA

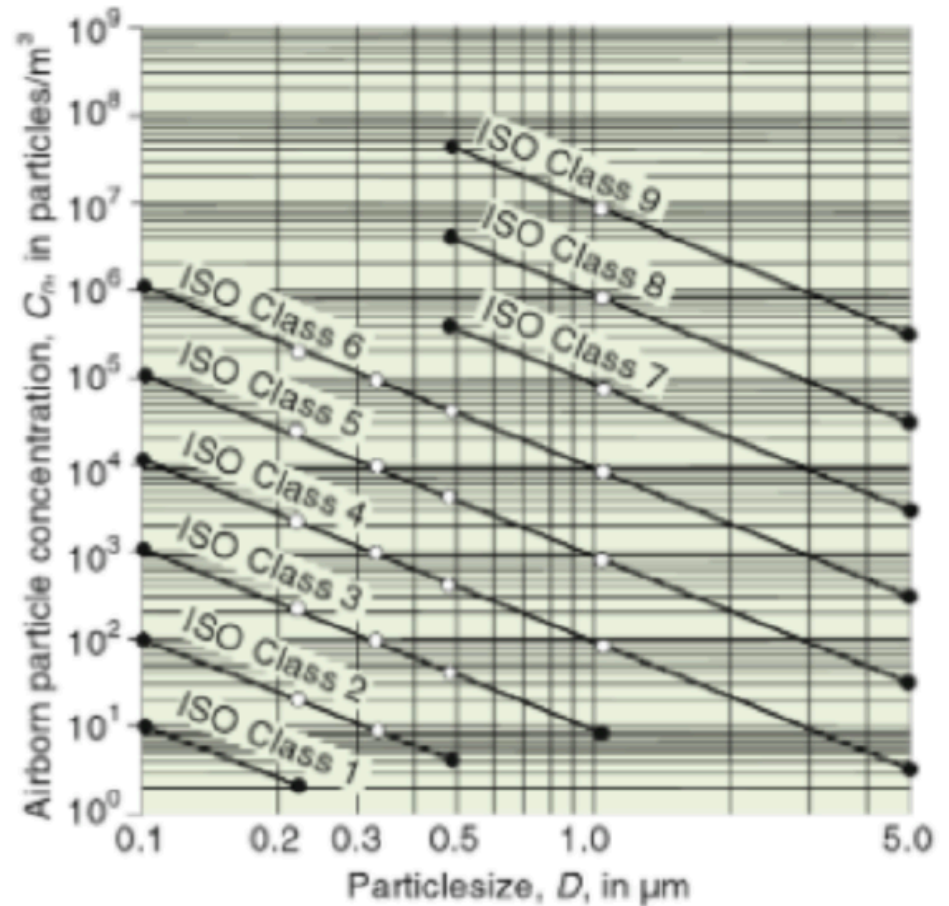
SINIFLANDIRMA

- ISO-14644

Daha az sayıda daha büyük parçacık olabileceği gibi daha çok sayıda daha küçük parçacık da olabilir.

Örneğin, ISO-5 için:

100,000	0,1 μm
23,700	0,2 μm
10,200	0,3 μm
3,520	0,5 μm
832	1 μm
29	5 μm



TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- Karşılaştırıldığında, FED-STD-209 ile ISO-14644 standartları birbirine denk olarak değerlendirilebilir; Class 100 $\cong$ ISO-5 veya Class 10,000 $\cong$ ISO-7 gibi. Ancak, EU GMP derecelendirmesi (Grade) ile FED veya ISO standardına göre sınıfları (Class) birebir eşleştirmek doğru olmaz; zira,
 - durgun (at rest) halde veya işletme (in-operation) halinde olmasına göre- bir EU GMP derecesi (Grade), FED veya ISO standardında farklı sınıflara (Class) denk gelebilir.
- işletme ve/veya durgun halde Grade A derece (1 m³ içerisindeki $\geq 5 \mu\text{m}$ parçacıklar dikkate alındığında) $\cong$ ISO-4.8 olarak değerlendirilebilir.
- Grade B Derece durgun halde $\cong$ ISO-5 sınıfı
işletme halinde $\cong$ ISO-7 sınıfı
- Grade C Derece durgun halde $\cong$ ISO-7 sınıfı
işletme halinde $\cong$ ISO-8 sınıfı
- Grade D Derece durgun halde $\cong$ ISO-8 sınıfı
işletme halinde $\cong$ tanımlanmamış

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- ISPE tarafından önerilen sınıflandırma

Temiz oda tasarımı, inşası, validasyonu veya işletmesi konusunda uzun zamandan beri tecrübe ve birikim sahibi çok sayıda uzmanı bünyesinde barındıran ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) bu hususa açıklık getirmek amacıyla şu sınıflandırmayı önermektedir:

Table 2.2: Suggested ISPE Environmental Classifications for Aseptic Filling and Terminal Sterilization, including a Comparison of US and EU Regulatory Requirements

Reference	Description			Classification				
ISPE Sterile Product Baseline® Guide (Second Edition)	Environmental Classification			Grade 5	Grade 7	Grade 8	Controlled Not Classified (with local monitoring)	Controlled Not Classified (CNC)
European Commission EU GMP, Annex 1, Vol. IV, Manufacture of Sterile Medicinal Products (effective 1 March 2009) (similar to PIC/S GMP Annex 1 2007)	Descriptive Grade			A	B	C	D	Not defined
	At Rest	Maximum no. particles permitted per m³ ≥ the stated size	0.5 µm	3,520	3,520	352,000	3,520,000	-
			5 µm	20 ("ISO 4.8")	29	2,900	29,000	-
	In Operation	Maximum no. particles permitted per m³ ≥ the stated size	0.5 µm	3,520	352,000	3,520,000	Not stated	-
			5 µm	20	2,900	29,000	Not stated	-
		Maximum permitted number of viable organisms cfu/m³		< 1	< 10	< 100	< 200	-
FDA, October 2004, Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing	In Operation	Maximum no. particles permitted ≥ the stated size	0.5 µm	ISO 5 (Class 100)	ISO 7 (Class 10,000)	ISO 8 (Class 100,000)	Not defined	See ISPE Biopharm Baseline® Guide
		Action level number of viable airborne organisms cfu/m³		1	10	100	Not defined	-

ISPE **EU GMP**
Grade 5 ≅ **Grade A**
Grade 7 ≅ **Grade B**
Grade 8 ≅ **Grade C**
CNC+ ≅ **Grade D**
CNC ≅ **tanımlanmamış**

CNC+ : monitored CNC : izlenen CNC
CNC : Controlled but Not Classified
Denetlenen ancak Sınıflandırılmamış
NC : Not Classified
Sınıflandırılmamış

• ISPE tarafından önerilen sınıflandırma

ISPE	EU GMP
Grade 5	≅ Grade A
Grade 7	≅ Grade B
Grade 8	≅ Grade C
CNC+	≅ Grade D
CNC	≅ tanımlanmamış

CNC+ : monitored CNC : izlenen CNC
CNC : Controlled but Not Classified
 Denetlen ancak Sınıflandırılmamış
NC : Not Classified
 Sınıflandırılmamış

Önemli Not:
 ISPE tarafından önerilen
 Grade 5, Grade 7, Grade 8 sınıflarını
 ISO 14644'deki ISO-5, ISO-7, ISO-8
 sınıflarıyla karıştırmayın.

Table 5.1: Airborne Environmental Requirements

ISPE Classification Grade	FDA, CDER September 2004 Guideline on Sterile Drug Products by Aseptic Processing		European Commission Annex 1, 2008 – Manufacture of Sterile Medicinal Products						
	In Operation ^(Note 1)		Descriptive	Descriptive/ Grade	At Rest ^(Note 4)		In Operation		
	Particulate limits per m ³ ISO class (part/ft ³)	Action Levels			Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than 0.5 µm and 5.0 µm, respectively		Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than 0.5 µm and 5.0 µm, respectively		Maximum permitted number of viable micro-organisms (CFU) per m ³
	0.5 µm and larger	CFU/m ³ (CFU/ 90 mm plate) ^(Note 7)			0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm	CFU/m ³
Grade 5	3,520 ^(Notes 2, 8) ISO 5 (100)	1 (1) ^(Note 1a)	Critical Areas	Grade A ^(Note 5)	3,520 ^(Note 6) ISO 5	20 ISO 4.8	3,520 ISO 5	20 ISO 4.8	< 1
Grade 6	35,200 ^(Note 3) ISO 6 (1,000)	7 (3)	Supporting Clean Area						
Grade 7	352,000 ^(Note 3) ISO 7 (10,000)	10 (5)	-	Grade B	3,520 ISO 5	29 ISO 5	352,000 ISO 7	2,900 ISO 7	10
Grade 8	3,520,000 ^(Note 3) ISO 8 (100,000)	100 (50)	Controlled Areas	Grade C	352,000 ISO 7	2,900 ISO 7	3,520,000 ISO 8	29,000 ISO 8	100
Monitored CNC	-	-	-	Grade D	3,520,000 ISO 8	29,000 ISO 8	Not defined	Not defined	200
CNC ^(Note 9)	-	-	-		-	-	-	-	-
Unclassified	-	-	-		-	-	-	-	-
Notes:									
1. US requirements are given only for the dynamic (in-operation) situation. Although no at-rest values are specified, such values should be periodically monitored for trending purposes.									
1a. Normally, zero microbial counts are expected in critical zones.									
2. When measured not more than one foot from the work site, and upstream of the airflow, during filling/closing operations. Product powder particulates, which, by their nature, do not pose a risk of product contamination, can be ignored. Background operational conditions without product should be qualified so that the true particulate contamination level is understood. Air should be supplied to the point of use by HEPA-filtered Unidirectional Airflow (UAF). Historically, a velocity of 0.45 m/s (90 ft/min), ±20% was considered adequate, although other velocities may create better airflow patterns. Rooms enclosing these areas should have a positive pressure differential, relative to adjacent, less clean areas.									
3. Conditions should be measured in the vicinity of exposed articles during periods of activity. The 2004 Aseptic Guideline suggests a minimum of 20 air changes per hour in "classified" areas, and, in general, a pressure differential of 10 to 15 Pa wg (with all doors closed) between air classifications. When doors are opened outwards, airflow or airlocks should minimize ingress of contamination.									
4. Particulate conditions given in Table 5.1 for the "at rest" state should be achieved throughout the environment where unmanned, and recovered after a short "clean up" period (usually between 15 to 20 minutes). Note that in the pharmaceutical industry, "at-rest" implies no people or product are present, and the process is not operating.									
5. Particulate condition given for grade A "in-operation" should be maintained in the zone immediately surrounding the product, whenever the product or an open container is exposed to the environment. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate conformity with particulate standards at the point of fill, when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.									
6. Such conditions normally are provided by a Unidirectional Airflow (UAF) work station, which operates at a homogeneous air speed of 0.45 m/sec (90 ft/min) ±20%.									
7. 90 mm settling plate for 4 hours. The use of settling plates is optional.									
8. Velocity appropriate to maintain UAF patterns at the critical area									
9. CNC (Controlled Not Classified as defined in the ISPE Baseline® Guide for Biopharmaceutical Manufacturing Facilities (Reference 12, Appendix 3)) requires HVAC airflow filtration, controlled access by personnel, and cleanliness of the area. Although periodic air particle monitoring is not required, CNC should meet EU grade D if manufacturing for both US and EU markets.									

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- ISPE tarafından önerilen sınıflandırma

ISPE	EU GMP	ISO	
		at rest	in-operation
Grade 5	Grade A	5	5
Grade 7	Grade B	5	7
Grade 8	Grade C	7	8
CNC+	Grade D	8	tanımlanmamış

CNC+: monitored CNC : izlenen CNC

CNC : Controlled but Not Classified
Denetlenen ancak Sınıflandırılmamış

NC : Not Classified
Sınıflandırılmamış

ISPE Classification Grade	FDA, CDER September 2004 Guideline on Sterile Drug Products by Aseptic Processing		European Commission Annex 1, 2008 – Manufacture of Sterile Medicinal Products						
	In Operation ^(Note 1)		Descriptive	Descriptive/ Grade	At Rest ^(Note 4)		In Operation		
	Particulate limits per m ³ ISO class (part/ft ³)	Action Levels			Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than 0.5 µm and 5.0 µm, respectively		Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than 0.5 µm and 5.0 µm, respectively		Maximum permitted number of viable micro-organisms (CFU) per m ³
	0.5 µm and larger	CFU/m ³ (CFU/ 90 mm plate) ^(Note 7)			0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm	CFU/m ³
Grade 5	3,520 ^(Notes 2, 8) ISO 5 (100)	1 (1) ^(Note 1a)	Critical Areas	Grade A ^(Note 5)	3,520 ^(Note 6) ISO 5	20 ISO 4.8	3,520 ISO 5	20 ISO 4.8	< 1
Grade 6	35,200 ^(Note 3) ISO 6 (1,000)	7 (3)	Supporting Clean Area						
Grade 7	352,000 ^(Note 3) ISO 7 (10,000)	10 (5)	-	Grade B	3,520 ISO 5	29 ISO 5	352,000 ISO 7	2,900 ISO 7	10
Grade 8	3,520,000 ^(Note 3) ISO 8 (100,000)	100 (50)	Controlled Areas	Grade C	352,000 ISO 7	2,900 ISO 7	3,520,000 ISO 8	29,000 ISO 8	100
Monitored CNC	-	-	-	Grade D	3,520,000 ISO 8	29,000 ISO 8	Not defined	Not defined	200
CNC ^(Note 9)	-	-	-		-	-	-	-	-
Unclassified	-	-	-		-	-	-	-	-

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- ISPE tarafından önerilen sınıflandırma

ISPE	EU GMP	ISO
		at rest in-operation
Grade 5 $\cong$ Grade A		5 5
Grade 7 $\cong$ Grade B		5 7
Grade 8 $\cong$ Grade C		7 8
CNC+ $\cong$ Grade D		8 tanımlanmamış

CNC+: monitored CNC : izlenen CNC

CNC : Controlled but Not Classified
Denetlenen ancak Sınıflandırılmamış

NC : Not Classified
Sınıflandırılmamış

Table 2.4: Baseline Airborne Environmental Classification for Different Process Steps
(Note: All air classifications refer to the "in operation" condition.)

	Aseptically Processed Products		Terminally Sterilized Products	
Typical Process Step	Background Environment	Product/Container/Closure Exposure	Background Environment	Product/Container/Closure Exposure
Raw Material Dispensing	"Grade 8" ^(Note 1)	Local Protection ^(Note 2)	"Grade 8"	"Grade 8"
Compounding and (Sterile) Filtration Feed	"Grade 8" ^(Note 1)	"Grade 7" ^(Notes 2 and 3)	"Grade 8"	"Grade 8"
(Sterile) Filtration	"Grade 7"	"Grade 5" ^(Note 7)	"Grade 8"	"Grade 5, 7, or 8" ^(Note 5)
Initial Prep/Washing Components	"Controlled Not Classified with local monitoring" ^(Note 6)	"Controlled Not Classified with local monitoring" ^(Note 6)	"Controlled Not Classified with local monitoring" ^(Note 6)	"Controlled Not Classified with local monitoring" ^(Note 6)
Final Rinse of Components	"Grade 8"	"Grade 8" ^(Note 2)	"Controlled Not Classified with local monitoring" ^(Note 6)	"Grade 8" ^(Note 2)
Sterilization/Depyrogenation of Components – Loading	"Grade 8"	"Grade 8" ^(Note 2)	"Controlled Not Classified with local monitoring" ^(Note 6)	"Grade 8" ^(Note 2)
Sterilization/Depyrogenation of Components – Unloading	"Grade 7"	"Grade 5" (or wrapped/sealed)	"Grade 8"	See Note 5
Aseptic Compounding and Formulation of Sterile Materials	"Grade 7"	"Grade 5" ^(Note 7)	N/A	N/A
Filling and Stoppering (for Open Aseptic Processing)	"Grade 7"	"Grade 5" ^(Note 7)	"Grade 8"	See Note 5
Filling and Stoppering (for Closed Aseptic Processing)	"Grade 8" (or in EU, may be Monitored CNC)	"Grade 5" ^(Note 7)	N/A	N/A
Lyophilization – Operation	-	Closed System	N/A	N/A

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- ISPE tarafından önerilen sınıflandırma

ISPE	EU GMP	ISO
		at rest in-operation
Grade 5 $\cong$ Grade A		5 5
Grade 7 $\cong$ Grade B		5 7
Grade 8 $\cong$ Grade C		7 8
CNC+ $\cong$ Grade D		8 tanımlanmamış

CNC+: monitored CNC : izlenen CNC

CNC : Controlled but Not Classified
Denetlenen ancak Sınıflandırılmamış

NC : Not Classified
Sınıflandırılmamış

Table 2.4: Baseline Airborne Environmental Classification for Different Process Steps (continued)
(Note: All air classifications refer to the “in operation” condition.)

Typical Process Step	Aseptically Processed Products		Terminally Sterilized Products	
	Background Environment	Product/Container/Closure Exposure	Background Environment	Product/Container/Closure Exposure
Transfer into and out of Lyophilizers (for Open Aseptic Processing)	“Grade 7”	“Grade 5”	N/A	N/A
Transfer into and out of Lyophilizers (for Closed Aseptic Processing)	“Grade 8” (or in EU, may be Monitored CNC)	“Grade 5”	N/A	N/A
Capping and Crimping (of Product Containers)	“Controlled Not Classified with local monitoring” (Notes 4, 6)	Local Protection (Notes 2, 4, and Figure 2.4)	“Controlled Not Classified”	Local Protection (Notes 2, 4 and Figure 2.4)
Terminal Sterilization	N/A	N/A	“Controlled Not Classified”	N/A
Inspection	“Controlled Not Classified”	N/A	“Controlled Not Classified”	N/A
Labeling and Packing	“Controlled Not Classified”	N/A	“Controlled Not Classified”	N/A

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- **ISPE tarafından önerilen (ancak EU GMP’de yer almayan) sınıflandırma tanımları ile ilgili notlar:**
 - **CNC** (Controlled Not Classified - denetlenen ancak sınıflandırılmamış): temizlenebilen, giriş-çıkış kontrollü, filtre edilmiş hava ile havalandırılan, denetlenen (kontrollü) ancak sınıflandırılmamış alan.
-- Bu alanda prosedürel kontroller ve kıyafet mecburiyeti işletmeyle alakalı tercih konusudur.
 - **CNC+**: Parçacık sayısı ve mikrobiyal izleme uygulanan **CNC** alan.
Arada bir parçacık sayımı ve mikrobiyolojik testler yapmak kaydıyla, **CNC+** (izlenen CNC) , dinlenme (at rest) halinde ISO-8 koşullarını karşılamaktadır.
-- GMP Grade D dereceye karşılık gelir.
 - Steril hammaddeler (toz, vs) kullanarak aseptik imal edilen ve bilahare steril filtreden geçirilmeyen veya son kabında sterilize edilmeyen ürünler için malzeme hazırlama ve karıştırma işlemleri, **Grade 7** (Grade B) arka plana sahip **Grade 5** (Grade A) alanda gerçekleştirilmesi gereken aseptik süreçlerdir.
 - Mikrobiyal üreme riskinin yüksek olduğu çözelti formundaki ürünler (protein ürünleri) gibi bazı durumlarda yerel **Grade 7** (Grade B)’den daha iyi temizlik sınıfı gerekir.

Not: sadece A, B, C harflerini 5, 6, 7 rakamlarıyla değiştirmekle ISPE’nin bu "yeni" derecelendirme sisteminin hangi pratik amaca hizmet ettiğini anlayabilmiş değilim.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- Terminal sterilizasyon öncesi kimyasal veya biyolojik kirlenme riskini azaltmak için, son kabında (terminal) sterilize edilecek ürünlerin hazırlama ve karıştırma, kapama ve işlemi **CNC+** (Grade D) ortamda yapılmalı.

[EU GMP'ye göre bu işlem Grade D (**CNC+**) ortamda gerçekleştirilmeli;

eğer olağandışı risk söz konusuysa, işlem Grade C (**Grade 8**) ortamda gerçekleştirilmeli.]

- Son kabında sterilize edilecek ürünlerin dolumu yerel **Grade 5** (Grade A) koruma altında **Grade 7** (Grade B) veya **Grade 8** (Grade C) arka plan alanda yapılır.

Ancak, bu tür işlemler için **Grade 8** (Grade C) değil, **Grade 7** (Grade B) alanın daha uygun olduğu görüşü mevcuttur.

[GMP, ürün eğer risk altında değilse, son kabında sterilize edilen ürünlerin **Grade 8** (Grade C) alanda doldurulmasına müsaade etmektedir. Ancak, ürün eğer yüksek risk içeriyorsa (mikrobiyal üremeye müsaitse, sterilize edilmeden önce uzun süre bekletiliyorsa, ağız açık kaplarda işleniyorsa, vb.) daha yüksek temizlik standartları, mesela **Grade 7** (Grade B) arka plan içerisinde **Grade 5** (Grade A) ortamda doldurulması gerekir.]

Not: Grade 5, 6, 7 ISPE tanımlamalarıdır; ISO-5, 6, 7 ile karıştırılmaması gerekir.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- Flakon kapaklarının kapatılması ve kelepçelenmesi işlemi ve ekipmanı genellikle ortama çok miktarda parçacık saldıdığı için, kapların henüz açık olduğu ortamda bu işlemin yapılmaması gerekir. Aseptik işlem söz konusu olduğunda, bu işlemin aseptik bölgenin veya odanın dışında yapılmasında yarar görülebilir. Aseptik dolum işlemi **Grade 5** (Grade A) koruma altında **Grade 7** (Grade B) arka plan ortamda yapılmalı. Eğer tıpaları kapatılmış flakonlar tamamen kapatılmadan önce aseptik bölgenin veya odanın dışına çıkıyorsa, son kapatma işlemi yapılana kadar **Grade 5** (Grade A) koruma altında olmalı. Son kapatma ve kelepçelemeye kadar transfer ve kapatma işlemi **Grade 5** (Grade A) hava koruması altında en az CNC+ (Grade D) arka plan ortamda yapılmalı. Flakonları aseptik dolum istasyonundan dışarıya taşıyan konveyör aseptik dolum odasının sınırını aşmamalı.
[GMP: Son kapatma ve kelepçeleme işleminin yapıldığı ekipman çok miktarda cansız parçacık üretebileceği için, bu ekipmanın aseptik işlemin yapıldığı istasyondan ayrı, yeterli hava tahliyesi olan bir iş istasyonunda bulunması gerekir.]
- [GMP: Flakon kapama işlemi, sterilize edilmiş kapaklar kullanılarak aseptik süreç şeklinde veya aseptik nüvesinin dışında temiz süreç (clean process) şeklinde gerçekleştirilebilir. İkinci yaklaşımın benimsendiği durumda, aseptik işlem alanından çıkana kadar flakonlar Grade A derece koşulları altında korunmalı ve tıpalanan flakonların kapakları takılıp kelepçelene kadar Grade A derece hava ile korunmalıdır.]
- Steril ekipman parçalarının sökülüp takılması benzeri elleçlemeler **Grade 5** (Grade A) koşullarında yapılmalı.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

- ISPE tarafından önerilen tanımlama

<u>ISPE</u>	<u>EU GMP</u>	<u>ISO</u>	
		<u>at rest</u>	<u>in-operation</u>
Grade 5 $\cong$ Grade A		5	5
Grade 7 $\cong$ Grade B		5	7
Grade 8 $\cong$ Grade C		7	8
CNC+ $\cong$ Grade D		8	tanımlanmamış

CNC+: monitored CNC : izlenen CNC

CNC : Controlled but Not Classified

Denetlenen ancak Sınıflandırılmamış

NC : Not Classified

Sınıflandırılmamış

Table 4.1:

ISPE Environmental Grade/Architectural Element	Controlled Not Classified (CNC)	Controlled Not Classified (with Local Monitoring) CNC+	Grade 8	Grade 7 and Grade 5
Nearest Equivalent in US FDA 2004 Aseptic Processing Guidance	Not Defined	Not Defined	ISO 8 (in operation) [Class 100,000]	(Grade 7) ISO 7 (in operation) [Class 10,000] (Grade 5) ISO 5 (in operation) [Class 100]
Nearest Equivalent in EU, PIC/S, and WHO GMPS	Not Defined	Grade D	Grade C	(Grade 7) Grade B (Grade 5) Grade A

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Sorun

Temiz oda tasarım kriterlerini her durumda geçerli, uyulması gereken mutlak kurallar kümesi olmaktan ziyade tasarımcıya yol gösterici olarak değerlendirmek gerekir. Bu kriterler, bugüne dek birçok başarılı tasarıma yol gösterici oldukları için genel kabul görmektedirler. Ancak, bu kriterlerin tanımlanma şekli, temiz oda sınıflarının tanımlanmasıyla alakalı birtakım sorulara yol açmaktadır.

Örneğin, GMP (A, B, C, D) temizlik dereceleri için "durgun (at rest)" ve "işletme (in-operation)" durumlarındaki parçacık sayıları, yani elde edilmesi gereken sonuç belirtilmekte ama bu sonucu elde etmek için gerekli olan teknik gereklerden, koşullardan* söz edilmemektedir.

- * sadece Grade A derece için düz (laminar) hava akışının hızının 0,36 - 0,54 m/s olması gereği haricinde herhangi bir teknik spesifikasyon belirtilmemekte;
(GMP Ek-1 Grade A)
havalandırma ile ilgili genel olarak ISO-14644'a referans verilmektedir.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Sorun

GMP’de belirtilen derecelerinin "durgun (at rest)" veya "işletme (in-operation)" durumları için farklı ISO sınıfları karşılık gelmektedir.

	0,5 µm	0,5 µm	0,5 µm	0,5 µm
	at rest		In-operation	
Grade A derece	3.520	20	3.520	20
	ISO-5		ISO-5	
Grade B derece	3.520	29	352.000	2.900
	ISO-5		ISO-7	
Grade C derece	352.000	2.900	3.520.000	29.000
	ISO-7		ISO-8	
Grade D derece	3.520.000	29.000	tanımlanmamış	tanımlanmamış
	ISO-8		tanımlanmamış, CNC+, ISO-9 ?..	

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Soru

- Pratik bir soru:

Örneğin, Grade B derece temiz oda için tasarım ve inşa aşamasında hangi teknik kriterler dikkate alınmalı;

ISO-7 mi yoksa ISO-5 mi?..

[Bu sunum içerisinde referans olarak gösterilen tabloların bazılarında Grade B derece için ISO-7 sınıfı, bazılarında ise ISO-5 sınıfı karşılık olarak gösterilmiştir. Uygulayıcılar arasında bu hususta bir mutabakat söz konusu değildir.]

Aynı mekânda hem ISO-7 hem de ISO-5 koşullarını* yerine getirmek mühendislik bakımından uygun olmayacağı** için, hangisine uyulacağı kararının önceden verilmiş ve temiz oda tanımının ona göre yapılmış olması gerekir.

Ama nasıl?..

*, ** →

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Sorun

* ISO-7 temiz oda kriterlerini sağlayabilmek için tavan alanının sadece %15-25'inin HEPA filtre ile kaplanmış, havanın saatte 60 kez değişiyor, hava hızının 0,1 m/s'den büyük olması yeterli ama akışın düz (tek yönlü) olması gerekmezken; ISO-5 kriterlerinin sağlanabilmesi için tavan alanının %40-80'inin HEPA filtre ile kaplı, havanın saate en az 300 kez değişiyor, hava hızının $0,45 \pm \%20$ m/s ve en önemlisi akışının düz (tek yönlü - unidirectional) olması gerekmektedir.

** İşletme (in-operation) halindeki Grade B Derece için ISO-7 teknik gerekleri sağlanmışken, "durgun (at rest)" durumuna geçildiğinde "durgun (at rest)" haldeki Grade B Derece için gereken ISO-5 teknik gereklerinin de sağlanabileceği söylenebilir mi? Veya tam tersi, "durgun (at rest)" halde Grade B Derece için ISO-5 teknik gereklerine göre tasarlanmış ve inşa edilmiş bir temiz oda "işletme (in-operation)" halinde Grade B Derece için ISO-7 koşullarında işletilebilir mi?..

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Soru

- Esasında, GMP Ek-1'de şöyle deniyor:
Çalışır durum (in operation) koşullarını karşılamak için bu alanlar dinlenme (at rest) durumunda belirtilen belirli hava temizliği düzeylerine ulaşacak şekilde tasarlanmalıdır.
Bu, hayli muğlak bir ifadedir... neler o "belirli" düzeyler?..
- Ayrıca bu, uygun (veya doğru) bir mühendislik çözümü de olamaz.
Havalandırma santrali eğer havayı 0,45 m/s hızda saatte 300 kez, değiştirecek şekilde tasarlanmış ve inşa edilmişse ve tavanın %40'ı HEPA filtre ile kaplanmışsa artık o maliyet ödenmiş demektir. Bir tesisi, çalışma süresinin ekseriyetinde, kapasitesinin üçte birinde çalıştırmak iyi bir mühendislik çözümü olmadığı gibi maliyet etkin de değildir.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Soru

- Soru şu:
GMP derecelendirmesine (Grade A, B, C, D) göre bir temiz oda tasarlar veya inşa ederken hangi standardı sağlayacak teknik spesifikasyonlar belirlenmeli ve uygulanmalı?
... ISO-4, -5, -6, -7, -8, -9 ... hangisi?..

[Mesela, bir önceki Grade B Derece temiz oda örneğinde ISO-7 mi, yoksa ISO-5 mi uygulanmalı?]

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Çözüme doğru...

- Bu sorunun makul cevabı için birkaç dokümanı birlikte değerlendirmek ve uygulamada yaygın kabul gören bir sonuca ulaşmak gerekir.

1. FDA Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice (September 2004) Table-1. note b.

Birçok endüstri için ISO 14644-1 tanımları, temiz odalardaki üniform parçacık yoğunluğu değerlerini belirler. ISO-5 parçacık yoğunluğu Class 100 ile eşdeğer, EU Grade A Derece ile yaklaşık olarak eşdeğerdir.

Burada, (durgun halde) GMP A Derece -yaklaşık olarak- ISO-5 ile eşleştirilmekte.

2. EU GMP Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (November 2008) Annex 1. paragraph 4.

Temiz odalar ve temiz hava ekipmanı EN ISO 14644-1'e göre sınıflandırılmalı.

paragraph 5.

Grade A için havadaki parçacık sınıflandırması, $\geq 5.0 \mu m$ parçacıkların sınırı dikkate alındığında ISO-4.8 olur.

Grade B (durgun hal) için, her iki parçacık büyüklüğü için de havadaki parçacık sınıflandırması ISO-5 olur.

Grade C (durgun hal veya işletme hali) için havadaki parçacık sınıflandırması, ISO-7 veya ISO-8 olur.

Grade D (durgun hal) için havadaki parçacık sınıflandırması ISO-8.

Burada, teknik spesifikasyonlar için ISO 14644 standardına referans veriliyor ve GMP A Derece için $5 \mu m$ ve daha büyük parçacıklar için ISO-4.8 tanımı yapılıyor ve ilaveten diğer dereceler için durgun (at rest) ve işletme (in-operation) ayırımına gidiliyor.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Çözümüne doğru...

3. 2004 tarihli FDA kılavuzu, destek alanlarını tanımlarken;
aseptik işlem yürütülen alanlara bitişik destek alanlarının, dinamik koşullar altında en az Class 10,000 (ISO-7) standardına uygun olması gerektiğini söylemekte.

GMP Grade B derece tanımı ile burada sözü edilen destek alan benzeşmekte:

... aseptik hazırlama ve dolum için (aseptik işlem yapılan) Grade A bölgesine yönelik arka plan ortamı ...

Dolayısıyla, burada GMP Grade B Derece ile ISO-7 (Class 10,000) eşleştirilmektedir.

4. ISO-14644-4 Çizelge B.1 - Sağlık ürünlerinin aseptik şartlarda işlenmesi için temiz oda örnekleri

ISO-5 (> 5 µm için) aseptik işleme

ISO-7 (> 5 µm için) aseptik işlemeyi doğrudan destekleyen diğer işleme alanları

ISO-8 (> 5 µm için) kontrollü hazırlık alanları dahil, aseptik işlemin destek alanları

Burada da yine ISO-7 ile GMP Grade B Derece tanımları benzeşmektedir.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Çözüme doğru...

5. ISO-14644-4 Çizelge B.1 - Sağlık ürünlerinin aseptik şartlarda işlenmesi için temiz oda örnekleri
Not a: **ISO sınıflarıyla ilişkili doluluk durumları en iyi tasarım şartları belirlenmeden önce tarif edilmeli ve üzerinde anlaşma sağlanmalıdır.**

Burada önemli olan, ISO sınıfı üzerinde "anlaşma sağlanmış" olması gereğidir.

6. International Society for Pharmaceutical Engineering - ISPE de bu sorun için çözüm arayışına gitmiş ve ISO sınıflandırmasıyla uyumlu yeni bir ISPE derecelendirmesi yapmıştır:

Grade -5, -7, -8 ve CNC+ ve CNC.

CNC+ : monitored CNC: izlenen CNC

CNC : Controlled but Not Classified : denetlenen ancak sınıflandırılmamış

Bu derecelendirme sisteminde; **GMP Grade A $\cong$ ISPE Grade 5 $\cong$ işletme (in-operation) halinde ISO-5**
($\geq 5\mu\text{m}$ parçacık adedi 29 değil, 20 olduğu için ISO-4.8)

GMP Grade B $\cong$ ISPE Grade 7 $\cong$ işletme (in-operation) halinde ISO-7

GMP Grade C $\cong$ ISPE Grade 8 $\cong$ işletme (in-operation) halinde ISO-8

GMP Grade D $\cong$ ISPE CNC+ $\cong$ tanımlanmamış

Not: Gerçekten, bu “yeni” derecelendirme sisteminin hangi pratik amaca hizmet ettiğini anlayabilmiş değilim.
(sadece A,B,C harflerini 5,6,7 rakamlarıyla değiştirmekle...)

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Çözüme doğru...

- Dolayısıyla, tasarlanacak ve inşa edilecek temiz odayı sadece GMP'ye göre (örn. Grade B Derece veya Grade C Derece) temiz oda şeklinde tanımlamak yeterli değil.
- İşin sahibi ile temiz oda üstlenicisi (tasarımcısı ve imalatçı) arasında işin hangi standartlara (ISO, FED, vs.) göre yapılacağı hususunda mutabakat sağlanmış olmalı. Örneğin, sadece Grade B Derece veya ISPE **Grade 7** temiz oda demek yeterli olmaz...
veya "durgun (at rest)" halde 3.520, işletme (in-operation) halinde 352.000 parçacık veya "durgun (at rest)" halde ISO-5, işletme (in-operation) halinde ISO-7 sınıf olarak tanımlamak da uygun değil.
- Aynı mekânda hem ISO-5, hem de ISO-7 (veya hem ISO-7, hem de ISO-8) koşullarını sağlayacak teknik gereklilikleri yerine getirmek mühendislik bakımından uygun -hatta mümkün- olmayacağı için, hangisi olacağı kararının önceden verilmiş ve temiz oda tanımının buna göre yapılmış olması gerekir.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Çözüme doğru...

- Durgun hal (at rest) kriterleri söz konusu olduğunda

	0,5 $\mu\text{m} / \text{m}^3$	5 $\mu\text{m} / \text{m}^3$	
		<u>EU GMP</u>	
<u>EU GMP</u>			<u>ISO</u>
- durgun (at rest) halde Grade A Derece için -> ISO-5	3.520	20	29
- durgun (at rest) halde Grade B Derece için -> ISO-5	3.520	20	29
- durgun (at rest) halde Grade C Derece için -> ISO-7	352.000	2.900	2.930
- durgun (at rest) halde Grade D Derece için -> ISO-8	3.520.000	29.000	29.300

kriterleri göz önüne alınır.

Bu durumda:

	<u>GMP</u>	<u>ISPE</u>	<u>ISO</u>
Açık aseptik dolum alanı	Grade A	≅ Grade 5	≅ ISO-5
Açık aseptik dolum için arka plan	Grade B	≅ Grade 5	≅ ISO-5
Son kabında sterilize edilen dolum için arka plan	Grade C	≅ Grade 7	≅ ISO-7
İzlenen ve denetlenen ancak sınıflandırılmamış alan	Grade D	≅ Grade 8	≅ ISO-8

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Çözüme doğru...

- İşletme hali (in-operation) kriterleri söz konusu olduğunda

	0,5 µm /m ³	5 µm/m ³	
		<u>EU GMP</u>	
<u>EU GMP</u>	<u>ISO</u>		
- işletme (in-operation) halinde Grade A Derece için -> ISO-5	3.520	20	29
- işletme (in-operation) halinde Grade B Derece için -> ISO-7	352.000	2.900	2.930
- işletme (in-operation) halinde Grade C Derece için -> ISO-8	3.520.000	29.000	29.300

kriterleri göz önüne alınır.

- işletme (in-operation) halinde Grade D Derece için kriterler tanımlanmamıştır.

Bu durumda:

	<u>GMP</u>	<u>ISPE</u>	<u>ISO</u>
Açık aseptik dolum alanı	Grade A	≅ Grade 5	≅ ISO-5
Açık aseptik dolum için arka plan	Grade B	≅ Grade 7	≅ ISO-7
Son kabında sterilize edilen dolum için arka plan	Grade C	≅ Grade 8	≅ ISO-8
İzlenen ve denetlenen ancak sınıflandırılmamış alan	Grade D	≅ CNC+	≅

tanımlanmamış

CNC+: monitored CNC: izlenen CNC

CNC : Controlled but Not Classified

Denetlenen ancak Sınıflandırılmamış

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Örnekler

Tipik farmasötik uygulama alanları	ISPE	ISO	FED-209	GMP
Açık aseptik işlemlerin yapıldığı alan	Grade 5	ISO-5	Class 100	Grade A
Son kabında sterilize edilen açık dolum için arka plan alanı	Grade 7	ISO-7	Class 10.000	Grade B in-operation
Aseptik işlem için hammadde hazırlama arka planı	Grade 8	ISO-8	Class 100.000	Grade C in-operation
Steril olmayan ürün ve malzemenin açık bulunabileceği paketlenme ve depolama	CNC+			Grade D in-operation
Laboratuvar, koridor, genel paketlenme, depolama	CNC			
Açık alan, ofis, kantin, vs.	genel alan			

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** : ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Örnekler

TERMİNAL STERİLİZASYON	havadaki partiküllerin maksimum sayısı			
	(non-operating) durgun hal		(in-operation) işletme hali	
	$\geq 0,5 \mu\text{m} / \text{m}^3$	$\geq 5 \mu\text{m} / \text{m}^3$	$\geq 0,5 \mu\text{m} / \text{m}^3$	$\geq 5 \mu\text{m} / \text{m}^3$
hava temizlik seviyesi (*)				
Grade A (ISO-5)	3.520	20	3.520	20
Grade B (ISO-7)	3.520	29	352.000	2.900
Grade C (ISO-8)	352.000	2.900	3.520.000	29.000
Grade D	3.520.000	29.000	sürecin özelliğine bağlı (**)	

* parantez içerisindeki ISO sınıflandırması işletme (in-operation) halindeki partikül sayımına göre dir.

** izin verilen maksimum sayının belirtilemediği durumlar olabilir.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Örnekler

ASEPTİK İŞLEM		hava temizlik seviyesi (*)	havadaki partiküllerin maksimum sayısı			
			(non-operating) durgun hal		(in-operation) işletme hali	
			$\geq 0,5 \mu\text{m} / \text{m}^3$	$\geq 5 \mu\text{m} / \text{m}^3$	$\geq 0,5 \mu\text{m} / \text{m}^3$	$\geq 5 \mu\text{m} / \text{m}^3$
aseptik işlem bölgesi	kritik bölge	Grade A (ISO-5)	3.520	20	3.520	20
	doğrudan destek	Grade B (ISO-7)	3.520	29	352.000	2.900
(indirect) dolaylı destek bölgesi		Grade C (ISO-8)	352.000	2.900	3.520.000	29.000
		Grade D	3.520.000	29.000	sürecin özelliğine bağlı (**)	

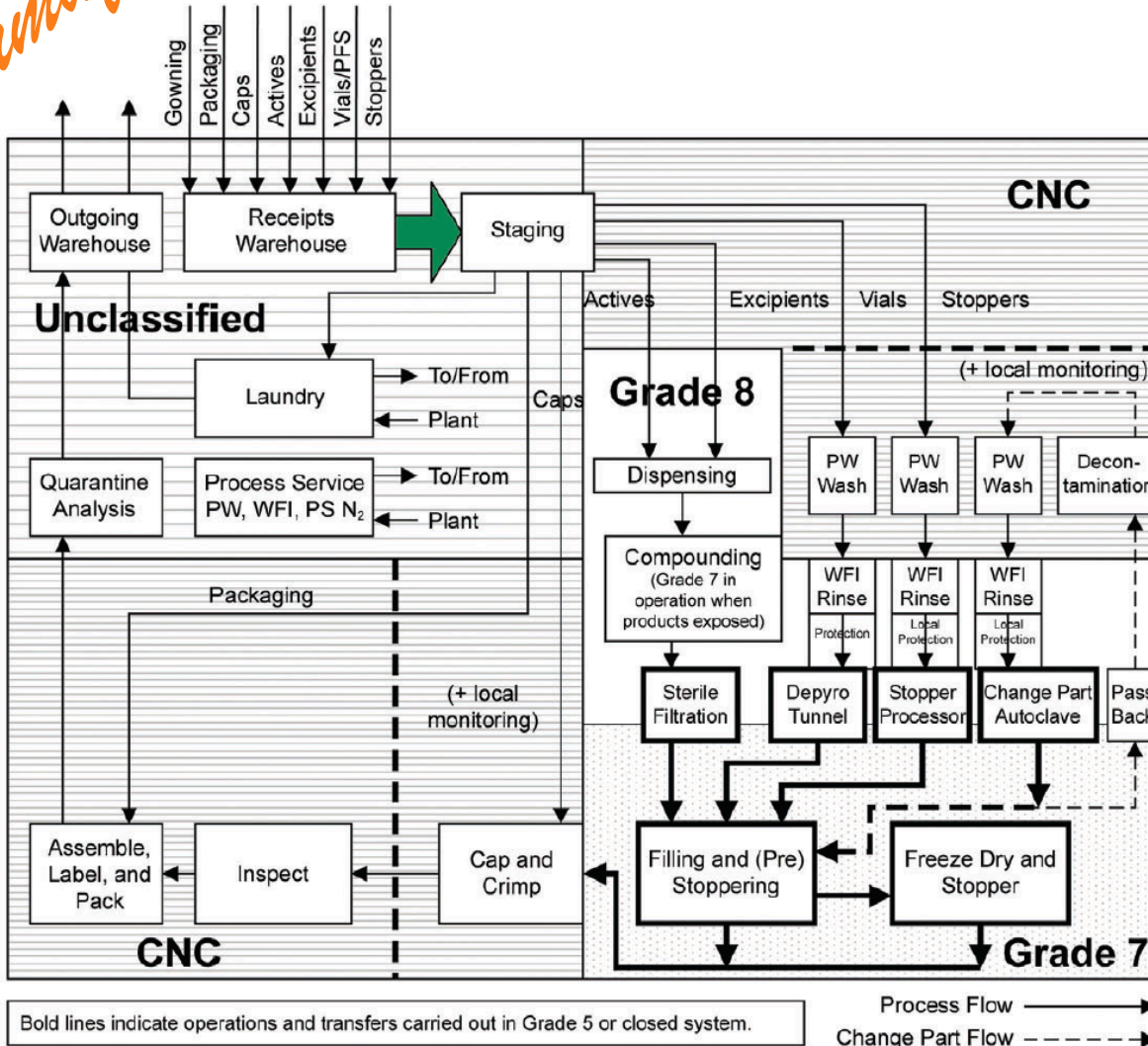
* parantez içerisindeki ISO sınıflandırması işletme (in-operation) halindeki partikül sayımına göreidir.

** izin verilen maksimum sayının belirtilemediği durumlar olabilir.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Örnekler



- GMP Grade B olması gereken aseptik işlemler arka planı ISPE Grade 7 (bir başka ifadeyle ISO-7) olarak gösterilmekte.
- GMP Grade C olması gereken aseptik dolum için yıkama ve depirojenasyon bölümleri ISPE Grade 8 (bir başka ifadeyle ISO-8) olarak gösterilmekte.

* Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC:
ISPE derecelendirme
sistemine göre ISPE Grade

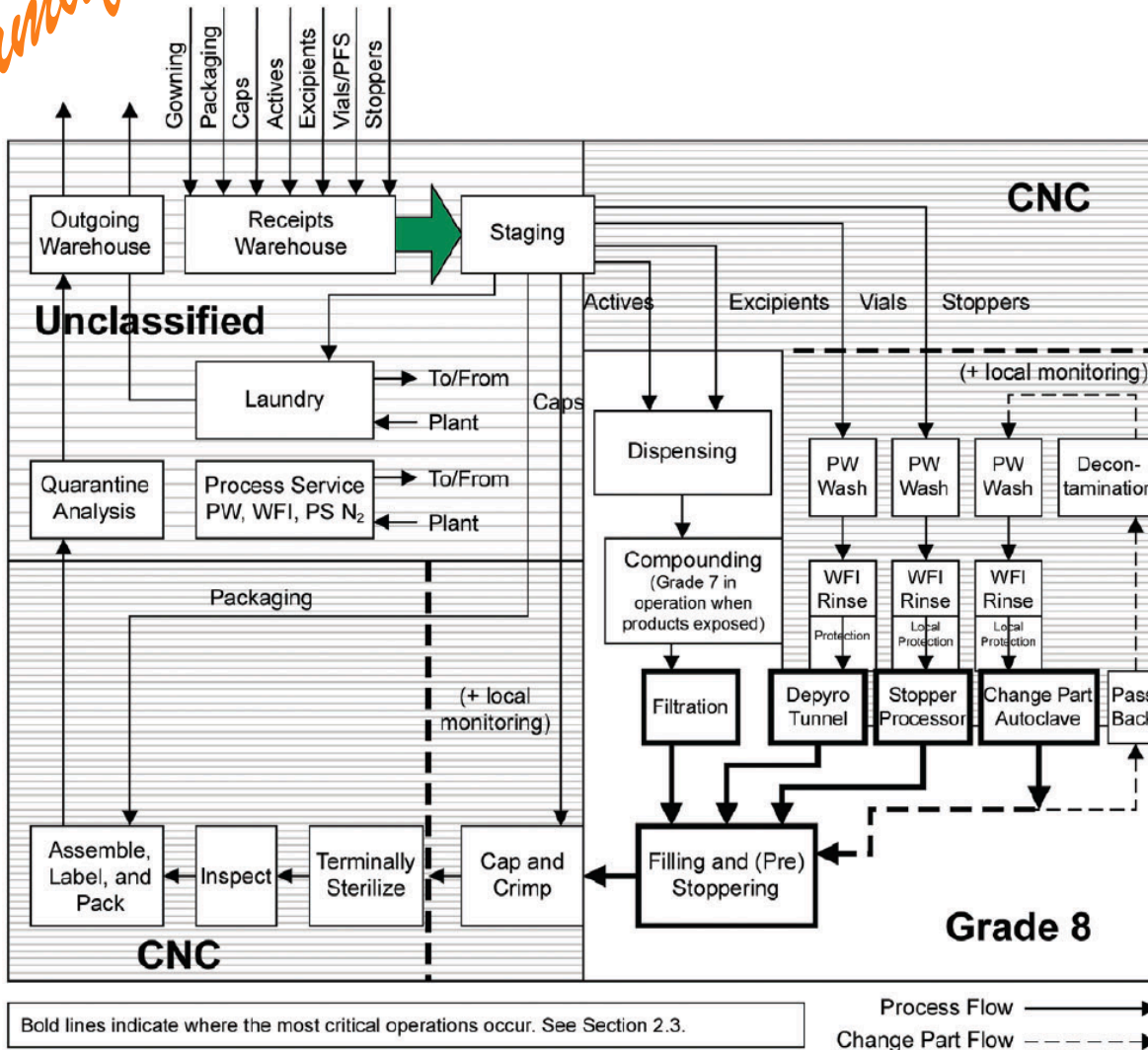
TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Örnekler

- GMP Grade C olması gereken, son kabında (terminal) sterilize edilen dolum arka planı alan, ISPE **Grade 8** ($\cong$ ISO-8) olarak gösterilmekte.
- Son kabında (terminal) sterilize edilen dolum için yıkama ve depirojenasyon bölümleri ise ISPE **CNC+** olarak gösterilmekte ki GMP Grade D derecesine karşılık gelmektedir.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC:**
ISPE derecelendirme
sistemine göre ISPE Grade



*As appropriate.

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

(A) Argüman...

- Birçok uygulama örneği göstermektedir ki mesela aseptik dolum arka planında ISO-5 veya terminal sterilize edilen dolum alanının arka planında ISO-7 teknik gerekleri sağlanmamaktadır.
- Demek ki 'durgun (at rest)' halinin değil, 'işletme (in-operation)' halinin göz önüne alınması pratik ve yaygın uygulamadır.

Yani:

Açık aseptik işlem alanı

Açık aseptik işlem için arka plan, doğrudan destek alanı

Son kabında sterilize edilen dolum için arka plan, dolaylı destek

izlenen ve denetlenen ancak sınıflandırılmamış alan

<u>GMP</u>		<u>ISPE</u>		<u>ISO</u>
Grade A	≅	Grade 5	≅	ISO-5
Grade B	≅	Grade 7	≅	ISO-7
Grade C	≅	Grade 8	≅	ISO-8
Grade D	≅	CNC+	≅	
tanımlanmamış				

CNC+: monitored CNC: izlenen CNC

CNC : Controlled but Not Classified

Denetlenen ancak Sınıflandırılmamış

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

(B) Karşı argüman

- Öte yandan,
PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS Annex 1 dokümanının hem 2017, hem de 2018 versiyonlarında, yani EU GMP kılavuzlarının ilgili bölümlerinde, steril ürünlerin üretimi için kullanılan temiz alanlarının 'işletme hali (in-operation)' koşullarını karşılamak için 'durgun hal (at rest)' için belirtilen belirli hava temizliği düzeyine ulaşacak şekilde tasarlanması gerektiği ifade edilmektedir.

Yani:

	<u>GMP</u>		<u>ISPE</u>		<u>ISO</u>
Açık aseptik işlem alanı	Grade A	≅	Grade 5	≅	ISO-5
Açık aseptik işlem için arka plan, doğrudan destek alanı	Grade B	≅	Grade 5	≅	ISO-5
Son kabında sterilize edilen dolum için arka plan, dolaylı destek	Grade C	≅	Grade 7	≅	ISO-7
izlenen ve denetlenen ancak sınıflandırılmamış alan	Grade D	≅	Grade 8	≅	ISO-8

TEMİZ ODA

SINIFLANDIRMA

Tekrar başa döndük...

- Hangisi geçerli?.. Temiz odalar hangisine göre tasarlanıp inşa edilmeli?

'A' yaygın uygulama mı?..

Açık aseptik işlem alanı

Açık aseptik işlem için arka plan, doğrudan destek alanı

Son kabında sterilize edilen dolum için arka plan, dolaylı destek

izlenen ve denetlenen ancak sınıflandırılmamış alan

<u>GMP</u>	<u>ISPE</u>	<u>ISO</u>
Grade A $\cong$	Grade 5 $\cong$	ISO-5
Grade B $\cong$	Grade 7 $\cong$	ISO-7
Grade C $\cong$	Grade 8 $\cong$	ISO-8
Grade D $\cong$	CNC+ $\cong$	tanımlanmamış

'B' EU GMP'de talep edilen mi?..

Açık aseptik işlem alanı

Açık aseptik işlem için arka plan, doğrudan destek alanı

Son kabında sterilize edilen dolum için arka plan, dolaylı destek

izlenen ve denetlenen ancak sınıflandırılmamış alan

<u>GMP</u>	<u>ISPE</u>	<u>ISO</u>
Grade A $\cong$	Grade 5 $\cong$	ISO-5
Grade B $\cong$	Grade 5 $\cong$	ISO-5
Grade C $\cong$	Grade 7 $\cong$	ISO-7
Grade D $\cong$	Grade 8 $\cong$	ISO-8

- *Bu, açık bir sorudur, hâlâ...*

Eğer 'B' geçerli ise, 'A'ya göre tasarlanıp inşa edilmiş olan birçok temiz oda ıskartaya çıkacak demektir.

TEMİZ ODA

TASARIM

- Temiz oda tasarım sürecinde mimari, havalandırma ve iklimlendirme, malzeme, inşaat ve işletme disiplinleri, standartları ve gereklilikleri hep birlikte göz önüne alınır.
- Temiz oda tasarımı, oldukça sıkı temizlik, sıcaklık ve nem ve hava akış kontrolü, işletmede yüksek güvenilirlik, bakım kolaylığı, güvenlik (safety/security) gibi bağlayıcı koşulların yanı sıra -her mühendislik tasarımda olduğu gibi- enerji verimliliği ve maliyet etkin işletme kolaylığının da göz önüne alınması gereken bir mühendislik uğraşıdır.
- Temiz oda tasarımı ve inşasında uygulanan teknik kriterleri her durumda geçerli, uyulması gereken mutlak kurallar kümesi olmaktan ziyade tasarımcıya yol gösterici olarak değerlendirmek gerekir. Bu kriterler, bugüne dek birçok başarılı uygulamaya yol gösterici oldukları için genel kabul görmektedirler.

TEMİZ ODA

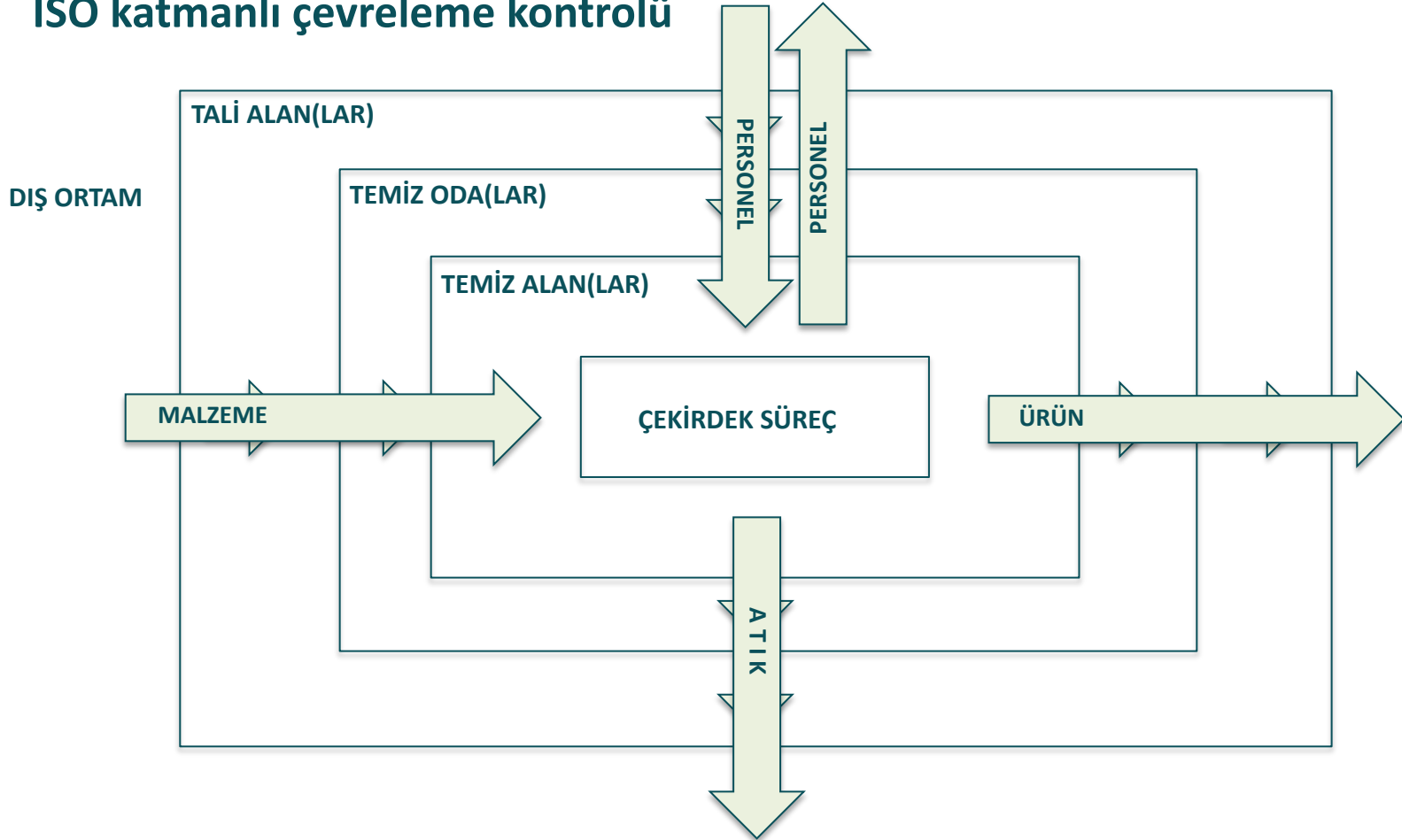
TASARIM

- (duvar ve tavan panelleri ve döşeme için) malzeme seçimi ile birlikte (temiz hava temini için) havalandırma (ve yanı sıra iklimlendirme - HVAC), temiz oda tasarımının en önemli unsurlarını teşkil ederler.
- Muhakkak ki temiz odada yürütülen işlem, işletme koşulları, mimari yerleşim, otomasyon, güvenlik ve yangın ihbar ve önleme sistemi, ürün, solüsyon, su, hava, gaz, vs. dağıtımı, temiz oda içerisinde yer alan ekipmanın türü ve yerleşimi, montaj ve bakım kolaylığı gibi unsurlar da temiz oda tasarımda önemli yer tutmaktadır. ... ve tabii ki bütçe ve takvim kısıtları...

TEMİZ ODA

TESİS

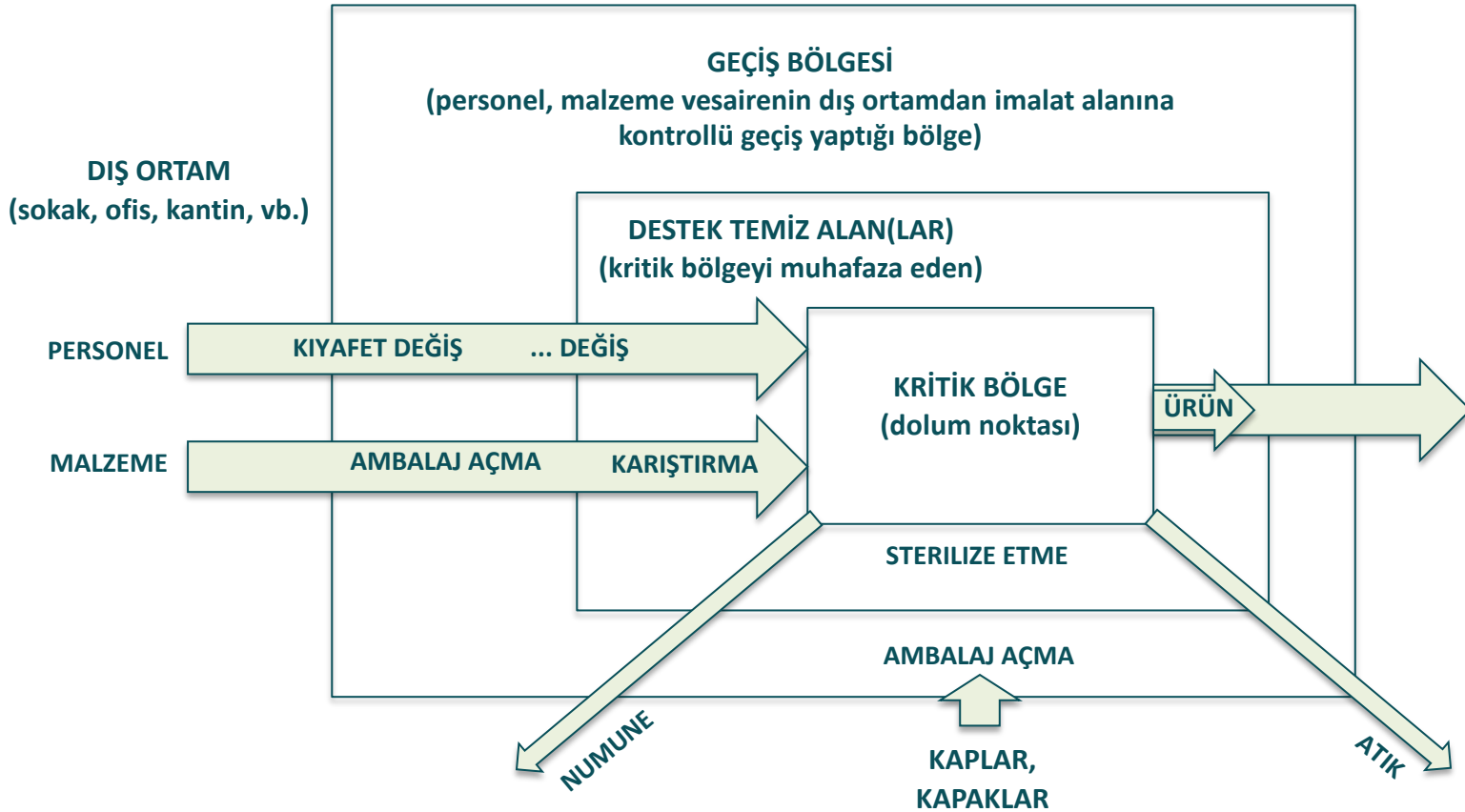
- ISO katmanlı çevreleme kontrolü



TEMİZ ODA

TESİS

- ISPE iç içe imalat bölgeleri



TEMİZ ODA

TESİS

Temel kurallar

- **Temiz oda yerleşiminde ve geçişlerinde güncel GMP(*) gereği riayet edilmesi gereken koşulların belirleyicileri:**
 - (*) -- 1 Ağustos 2018 Versiyon 2018/01 **T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İMALATHANELERİ İYİ İMALAT UYGULAMALARI (GMP) KILAVUZU**
(Uyumlu olduğu PIC/S GMP kılavuzu versiyonu: PE 009-14)
 - 2 Mart 2017 Rev. 02 **Türkiye Cumhuriyeti Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI (GMP)**
 - 1 July 2018 PE 009-14 **PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR MEDICINAL PRODUCTS**
- **Ayrıca yararlanılanlar:**
 - 2015 ISO-14644 **Cleanrooms and Associated Controlled Environments**
 - 2011 WHO TRS 961 **Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations**
 - September 2004 FDA Guidance for Industry **Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice**
- **Çelişki olması durumunda güncel GMP(*) kriterleri geçerli olur.**

TEMİZ ODA

TESİS

Temel kurallar

- Sınıflandırılmış temiz alanlar mümkün olduğunca düzayak olmalı.
- Binalar ve tesisler, karışıklığı ve kirlenmeyi önlemek için ekipman ve malzemenin düzenli yerleştirileceği yeterli alana sahip olmalı; personel ve malzeme akışı karmaşayı ve kirlenmeyi önleyecek şekilde tasarlanmalı.
- Temiz odalar arasında personel, malzeme, ekipman, bileşen veya ürün geçişleri, interlock mekanizmalı hava kilitleri (airlock) ve transfer kutuları (transfer box, pass box, pass-thru hatch) vasıtasıyla yapılmalı.
Farklı temizlik dereceleri arasındaki geçişlerde temiz hava süpürmeli dinamik transfer kutuları kullanılmalı; aynı temizlik dereceleri arasındaki geçişlerde ise statik transfer kutuları kullanılabilir.
- Aseptik işlemlerin yürütüldüğü temiz alanda ihtiyaç duyulan bileşenler, kaplar, donanım ve diğer tüm malzeme sterilize edilmeli ve duvara gömülü çift kapılı sterilizatörler vasıtasıyla ve kirlenme oluşturmama hedefine ulaşan bir prosedür yoluyla temiz alana geçirilmeli.

TEMİZ ODA

TESİS

Temel kurallar

- Taşıma bantları (konveyör) -sürekli olarak sterilize edilmedikçe- Grade A veya B Derece bir temiz alan ile daha düşük sınıftaki alan arasındaki bölmeden geçmemeli.
- Aseptik üretim için kullanılan Grade A veya B Derece temiz alanlarda lavabo ve/veya gider bulunmamalı.
Diğer alanlarda, makine veya lavabo ile drenaj sistemi arasında hava kesiciler yerleştirilmeli. Yer giderleri, geri akışı önlemek için kapanlar veya su kesicilerle donatılmış olmalı.

TEMİZ ODA

TESİS

Temel kurallar

- Her bir temiz odanın ebadı amaçlanan işi yapmaya yetecek kadar (belki biraz daha büyük) tasarlanmalı; gereksiz büyüklükten kaçınmalı.

Havalandırma ve iklimlendirme temiz odanın işletilmesinde en büyük maliyet unsurunu oluşturduğu için, gerekli olmayan hacimlerin havalandırılması ve iklimlendirilmesi işletme maliyetini hayli artırır.

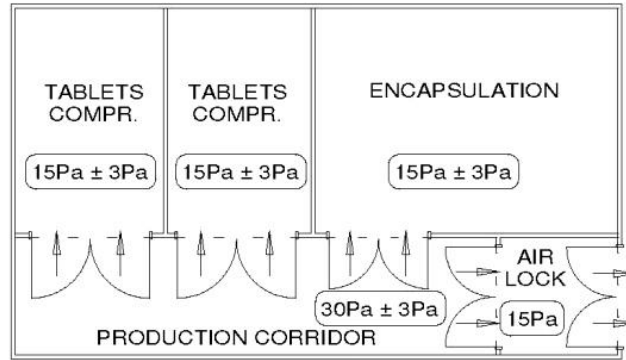
Bunun yanı sıra, büyük hacimlerde arzu edilen hava akış paternini elde etmek zorlaşır ki özellikle ISO-5 ve daha temiz sınıflardaki temiz odalarda hava akışının olduğunca düz olması gerekir.

- Filtre edilmiş bir hava kaynağı, bitişindeki farklı temizlik derecesindeki alanlara nazaran pozitif (veya negatif) basınç ve hava akışı sağlamalı ve temiz hava ile alanı etkin şekilde süpürmeli.
- Birbirine bitişik, farklı sınıflardaki temiz odalar arasında 10-15 Pascal basınç farkı olmalı. (kılavuz değerler)

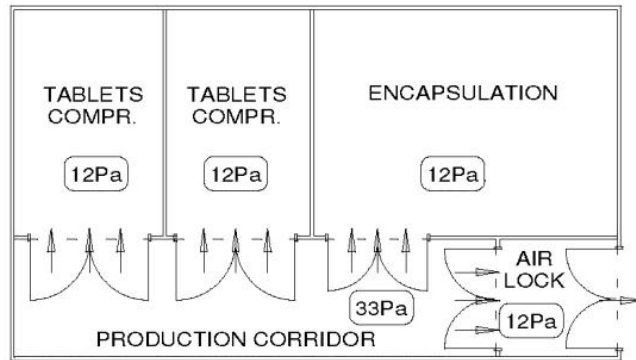
TEMİZ ODA

TESİS

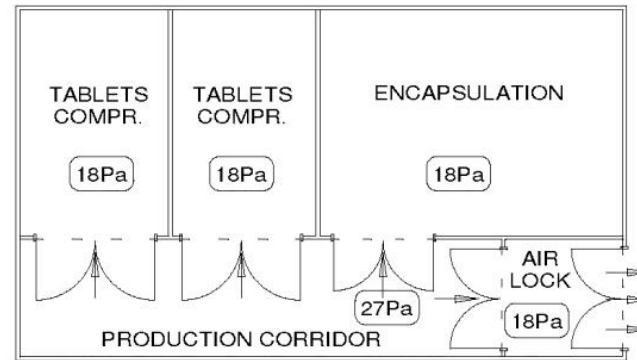
Basınç farkı



tasarım kriterleri



maksimum fark



minimum fark

* tablet üretimi söz konusu olduğu için daha temiz üretim alanlarında daha düşük basınç var

TEMİZ ODA

TESİS

Temel kurallar

- Steril ürünlerin üretimi, personel ve/veya donanım ve malzeme girişlerinin hava kilitleri içinden geçerek sağlandığı temiz alanlarda yürütülmeli.
- Sınıflandırılmış temiz alanlara giriş çıkış ve aralarındaki geçişlerde personel ve malzeme transferi için hava kilitleri (airlock) ve kıyafet değiştirme alanları olmalı.
- Hava kilidi ya insan, ya da malzeme ve ekipman için tasarlanmalı ve kullanılmalı.
- Hava kilidinin birden fazla kapısı aynı anda açılmamalı.
Birden fazla kapının aynı anda açılmasını önlemek amacıyla birbiriyle bağlantılı bir kilitleme mekanizması veya görüntülü ve/veya sesli uyarı sistemi olmalı.
- Aralarında basınç farkı olan iki alan (mesela hava kilidi ve temiz oda) arasındaki kapı basıncın daha yüksek olduğu tarafa doğru açılmalı. Ancak, kapının kapanmasını ve tamamen kapalı kalmasını sağlayan bir mekanizma varsa daha düşük basınç olan tarafa doğru açılabilir.

TEMİZ ODA

TESİS

Temel kurallar

- El yıkama düzeneği kıyafet değişim odalarının sadece ilk aşamasında bulunmalı.
- Temiz alanlara giriş ve çıkışlar için bazen ayrı kıyafet değişim odalarının kullanılması istenebilir.
- Elbise değişim odaları hava kilitli (airlock) olarak tasarlanmalı ve kıyafet değişiminin farklı aşamalarının fiziksel ayrımını sağlayacak şekilde kullanılmalı.
- Bu alanlar (kıyafet değişim odaları, hava kilitleri) filtrelenmiş hava ile etkin bir şekilde temizlenmeli.
- Kıyafet değişim odasının (hava kilidinin) son aşamasının temizlik sınıfı, durgun (at rest) halindeyken, çıkılacak temiz alanla aynı sınıfta olmalı.
 - Örneğin, aseptik işlem alanının arka planı olan Grade B Derece temiz odaya açılan hava kilidi ISO-5 standardında olmalı.
 - Benzer şekilde, Grade C Derece temiz odaya açılan hava kilidi ISO-7 standardında olmalı.

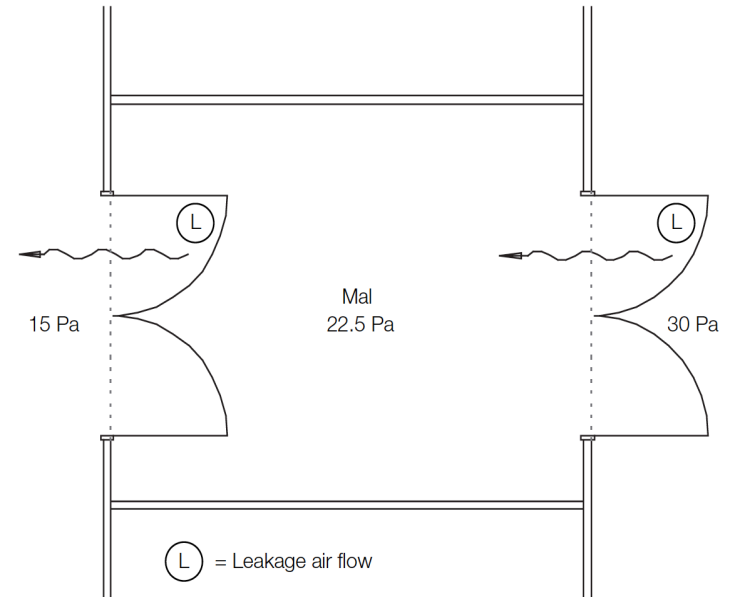
TEMİZ ODA

TESİS

Hava kilidi

- Hava kilitleri üç türlü olabilir:

(cascade) ardışık hava kilidinin bir tarafında daha yüksek basınç, diğer tarafında daha düşük basınç vardır.

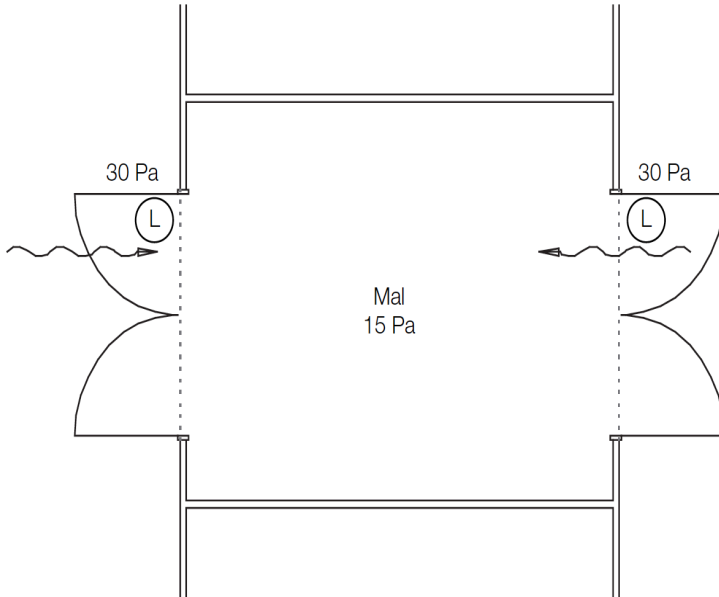


TEMİZ ODA

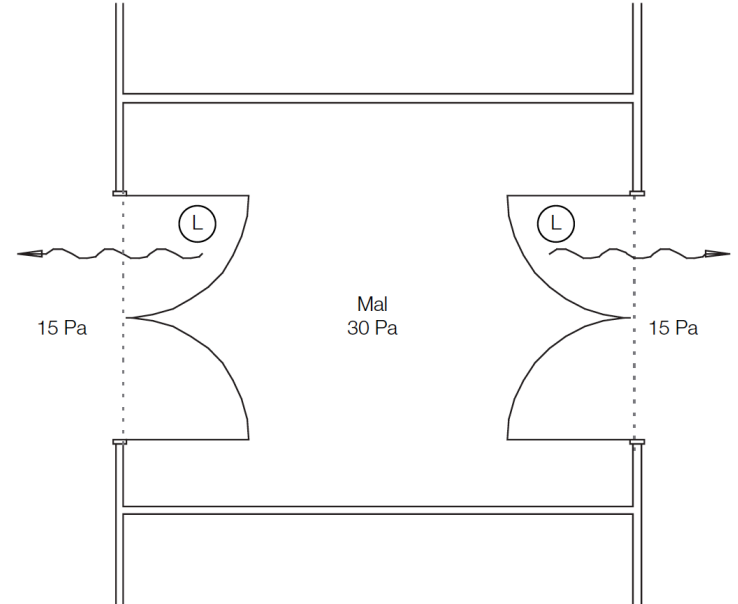
TESİS

Hava kilidi

(sink) yutak hava kilidinin içinde daha düşük basınç, her iki tarafında daha yüksek basınç vardır.



(bubble) habbe hava kilidinin içinde daha yüksek basınç, her iki tarafında daha düşük basınç vardır.

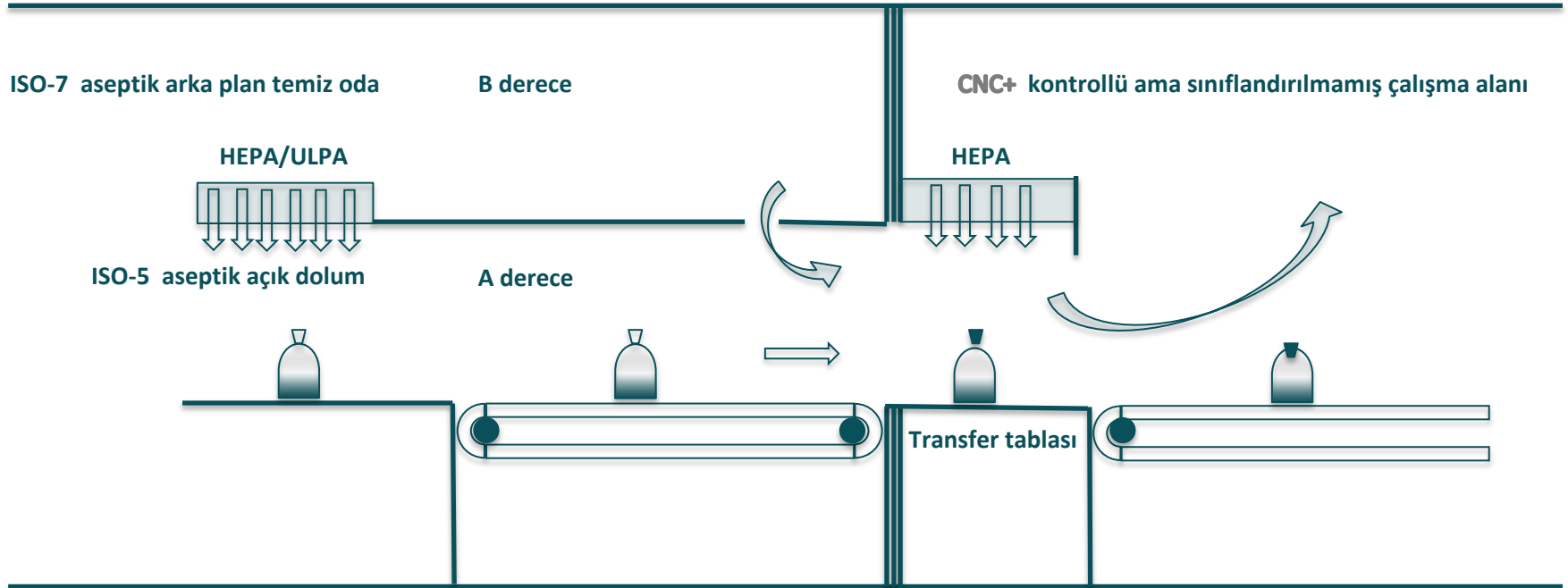


TEMİZ ODA

TESİS

Konveyör geçişi

- Taşıma bandı (konveyör) -sürekli olarak sterilize edilmedikçe- A veya B derece bir temiz alan ile daha düşük sınıftaki alan arasındaki bölmeden geçmemeli.



TEMİZ ODA

MALZEME

- Temiz odalar -tanım gereği- temiz hava dağılımının yanı sıra, kirlilik üretmeyen ve oluşan kirliliğin tutunmasına mahal vermeyen ortamlar olmak zorundadır.
- Kirliliğin üretilmemesi ve tutunmaması için temiz odayı meydana getiren duvar ve tavan panellerinin, döşeme, kapı ve pencerelerin malzeme seçimi önemlidir. Kapı, pencere ve panellerin ve döşemenin kaplaması genellikle şu malzemeden oluşur:
 - eloksal veya fırın boyalı veya kaplamalı alüminyum
 - galvanize veya fırın boyalı veya kaplamalı sac
 - pasive edilmiş paslanmaz çelik
 - kaplamalı alçıpan
 - kompozit (FRP, GRP) panel
 - kırılmaz (temperli) cam
 - epoksi, akrilik veya vinil kaplama

TEMİZ ODA

MALZEME

- Kapılar, pencereler, tavan ve duvar panellerinin yüzeyi kir yaratmayan, tutmayan ve kolayca temizlenebilen malzemedен imal edilmiş olmalı.
- Döşeme kirlilik yaratmayan, tutmayan ve kolayca temizlenebilen malzeme ile kaplanmış olmalı.
- Panellerin bağlantı yerleri ve kullanılan bağlantı elemanları kirlilik yaratmamalı ve barındırmamalı.
- Kapı kolları, menteşeler, havalandırma ve aydınlatma armatürleri ve benzeri aksam kirlilik yaratmamalı ve barındırmamalı.
- Duvar ve tavan panelleri, döşeme, kapılar, pencereler ve diğer aksam kullanılan temizlik yöntemi ve kimyasallardan zarar görmemeli.
- Temiz odanın kullanımı esnasında meydana gelebilecek mekanik ve kimyasal etkilerden ötürü kaplama aşınmamalı, çizilmemeli, dolayısıyla kirlilik yaratmamalı ve barındırmamalı.

TEMİZ ODA

MALZEME

- Kaplamanın ve altındaki yapısal sağlamlık ve/veya izolasyon sağlayan malzemenin temiz odanın kullanım ömrü boyunca dayanıklılığını yitirmemesi, kirlilik yaratmaması ve barındırmaması gerekir.
İçerisinde taş yünü, cam yünü, plastik köpük, ağaç talaşı, alçı ve benzeri izolasyon malzemesi bulunan paneller, nemli ortamda zamanla kirlilik kaynağı olma ihtimali taşır.
- Duvar panellerinin tavan ve döşeme ile birleşme yerleri (coving) iç bükey kıvrımlı ve mümkün olduğunca yekpare olmalı.
- Döşeme, üzerindeki makinaların ve çalışan personelin ağırlığından ve hareketinden zarar görmeyecek dayanıklılıkta olmalı.

TEMİZ ODA

MALZEME

- Havalandırma, aydınlatma, elektrik dağıtım, yangın algılama ve söndürme ile ilgili armatürlerin ve diğer aksamın mümkün olduğunca kir tutmayan özellikte olması gerekir.
- Panel ve kapıların yapısal bütünlüğü ve sağlamlığı önemlidir.
- Paneller, kapılar ve diğer aksamın aleve almaya ve yangına karşı geciktirici ve/veya dayanıklı olması gerekir.
- Paneller ve kapılar ve diğer giriş/çıkışların, menfezlerin, armatür bağlantılarının mümkün olduğunca yerinde değiştirilebilir ve tamir edilebilir olması tercih edilir.
- Paneller ve kapıların ve diğer aksamın statik elektrik yükü oluşturmaması ve oluşanı yükü kolay tahliye edebilir özellikte olması tercih edilir.

TEMİZ ODA

MALZEME

- **Boya**

✓ farklı renkleri mevcut

✓ yangına dayanıklı özellikte olabilir

X altında destekleyici panel olmalı

X birçok temizlik malzemesine karşı dayanıklı değil

X çarpmaya karşı dayanıklı değil

X çizilmeye karşı dayanıklı değil

X çarpılması veya çizilmesi halinde, kirlenebilecek bir malzeme olan alttaki panel açığa çıkar

- **Epoxy kaplama**

✓ farklı renkleri mevcut

✓ yangına dayanıklı özellikte olabilir

✓ birçok temizlik malzemesine karşı dayanıklı

X altında destekleyici panel olmalı

X çarpmaya karşı dayanıklı değil

X çizilmeye karşı dayanıklı değil

X çarpılması çizilmesi halinde, kirlenebilecek bir malzeme olan alttaki panel açığa çıkar

- **Vinyl laminat kaplama**

- ✓ farklı renkleri mevcut
- ✓ birçok temizlik malzemesine karşı dayanıklı
- ✓ resistant against scratches
- X altında destekleyici panel olmalı
- X çarpmaya karşı dayanıklı değil
- X derin çizik veya yırtılma durumunda kirlenebilecek bir malzeme olan alttaki panel açığa çıkar
- X bağlantı yerleri kimyasal olarak birleştirildiği için bilahare sökülmesi zor olur

✓ yangına dayanıklı özellikte olabilir

- **Fenolik laminat kaplama**

- ✓ farklı renkleri mevcut
- ✓ birçok temizlik malzemesine karşı dayanıklı
- ✓ birkaç mm kalınlıkta kendini destekleyen laminat panel olabilir (veya destek gerekebilir)
- ✓ çizilmeye karşı dayanıklı
- X çarpmaya karşı dayanıklı değil
- X

✓ yangına dayanıklı özellikte olabilir (!)

TEMİZ ODA

MALZEME

- **Galvanize çelik**
 - ✓ yangına dayanıklı
 - ✓ statik elektrik oluşturmaz
 - ✓ birçok temizlik malzemesine karşı dayanıklı
 - ✓ birkaç mm kalınlıkta kendini destekleyen panel olabilir (veya destek gerekebilir)
 - X tek renk (gri)
 - X çizilmesi halinde kirlenebilecek (paslanabilecek) malzeme açığa çıkar
- **Paslanmaz çelik (AISI 304 veya AISI 316)**
 - ✓ birçok temizlik malzemesine karşı dayanıklı
 - ✓ çizilmesi halinde kendini yeniler, kirlenebilecek bir malzeme açığa çıkmaz
 - ✓ yangına dayanıklı
 - ✓ statik elektrik oluşturmaz
 - ✓ birkaç mm kalınlıkta kendini destekleyen panel olabilir (veya destek gerekebilir)
 - X tek renk (gri)
 - X yüksek maliyet
 - X işlenmesi zor
 - X bağlantı yerleri sorun olabilir
 - X çarpmaya karşı dayanıklı değil

TEMİZ ODA

MALZEME

- **Polystyrene (Styropor, Styrofoam) Poliüretan dolgu izolasyon**
 - ✓ çok ucuz
 - ✓ işlenmesi kolay
 - ✗ yangına dayanıklı değil
 - ✗ nemli ortamda kir tutmaya yatkın
- **Taşyünü, Camyünü dolgu izolasyon**
 - ✓ iyi ses ve ısı izolasyonu
 - ✓ alev almaz ve yangına dayanıklı
 - ✗ nemli ortamda kir tutmaya yatkın
- **Alüminyum balpeteği (honeycomb) dolgu**
 - ✓ iyi ses ve ısı izolasyonu
 - ✓ alev almaz ve yangına dayanıklı
 - ✓ hafif ve sağlam

TEMİZ ODA

MALZEME

- **FRP (Fiber Reinforced Plastic) veya GRP (Glass Reinforced Plastic)**
Fiberglass Reinforced Polymer, Glass Reinforced Polymer, Glass Reinforced Polyester
 - ✓ birçok temizlik malzemesine karşı dayanıklı
 - ✓ çizilmeye karşı dayanıklı
 - ✓ çarpmaya karşı dayanıklı
 - ✓ kendini taşıyan panel (destekleyici yapı gerektirmez)
 - ✓ yürünebilen tavan için uygun
 - ✓ izolasyon gerektirmez
 - ✓ işlenmesi kolay
 - ✓ farklı renkleri mevcut
 - ✓ alev almaya ve yangına dayanıklı
 - ✓ statik elektrik oluşturmaz
 - ✓ kolaylıkla tamir veya modifiye edilebilir
 - ✗ yüksek yatırım maliyeti
 - ✓ düşük toplam mülkiyet maliyeti (düşük TOC), yatırımın getirisi iyi (iyi ROI)

TEMİZ ODA

MALZEME

Genel olarak FRP (Fiber Reinforced Plastic) malzeme grubu içerisinde yer alan GRP (Glass Reinforced Polyester) kompozit paneller;

- kimyasal ve mekanik dayanıklılığı (temizlik amacıyla su [H₂O] ve hidrojen peroksit [H₂O₂] kullanımına dayanıklılığı);
- ek yapma gereğini en aza indiren büyük ebatta paneller oluşu;
- hava kanalları ve armatür yerlerinin kalıpla önceden yekpare imal edilebilir oluşu;
- yapısal bütünlüğü ve sağlamlığı;
- izolasyon gerektirmeyişi;
- boya veya kaplama gerektirmeyişi;
- yerinde tamir ve modifiye edilebilirliği;
- uzun yıllar boyu tekrar kullanılabilirliği;
- modüler yapısı;
- alev ve yangına mukavemeti;
- elektrostatik yük tutmayışı

gibi avantajları göz önüne alındığında, temiz oda imalatında tercih edilen malzeme olarak öne çıkmaktadır.

TEMİZ ODA

MALZEME

Kompozit, metalik ve fenolik kıyaslama

- Temiz odaların duvar ve tavan panellerinin ve diğer aksamının kompozit malzemeden imal edilmiş olması -metalik veya fenolik malzemeye nazaran bir miktar daha pahalı olmakla beraber- işlevsel birçok avantajın yanı sıra uzun vadede daha maliyet etkin bir çözüm sunmaktadır.
Kompozit ≈ FRP Fiber Reinforced Plastic CTP Cam Takviyeli Polyester
CRP Carbon-Fiber Reinforced Plastic GRP Glass Reinforced Polyester
- İlaç üretim tesislerinde kullanılan temizlik kimyasalları ve dezenfektanlar özellikle metalik panellerin çarpılan veya çizilen yerlerinde, kesilen açıklıkların kenarlarında, kapı pervazlarında paslanmaya yol açabilir.
 - GRP malzeme kesinlikle paslanmaz. Hidrojen peroksit H_2O_2 dahil birçok kimyasala karşı dirençlidir.
- Boyanmış metalik paneller kolayca zedelenebildiği veya çizilebildiği için boyanın altından çıkan metal paslanmaya açık olur.
 - GRP malzeme boya gerektirmez (kendinden renklidir) ve kolaylıkla zedelenmez, çizilmez. (ve tabii paslanmaz da...)

TEMİZ ODA

MALZEME

Kompozit, metalik ve fenolik kıyaslama

- Üretim hattında kullanılan taşıma arabalarının hafif çarpmalarında dahi metalik veya fenolik paneller zedelenebilir, çökme olabilir, boyası aşınabilir; (≤ 4 mm) ince fenolik paneller çatlayabilir veya kırılabilir, daha kalın fenolik paneller zedelenebilir. Metalik ve fenolik panellerdeki vurma izleri, zedelenmeler kolayca tamir edilemez. Onarım gerektiğinde temiz odadaki faaliyet aksar.
 - GRP paneller kolaylıkla zedelenmediğinden bu tür onarım gerekli olmaz pek. Zedelendiğinde ise -eğer onarım elzemse- hasarlı bölge kolaylıkla ve yerinde onarılabilir. (Kullanıcının bakım ekibi bu onarımı yapabilir.)
- Metalik veya fenolik panelleri monte ettikten sonra tasarım değişikliği yapmak, zarar vermeden panelleri söküp tekrar takmak pratik değildir, hasara yol açabilir. Değişiklikten sonra meydana gelen hasarı veya açıklıkları kapatmak çok zordur ve kötü görünür. Panellerde yeni kesiler yapıldığında panel kenarları ve içerideki yalıtım malzemesi açığa çıkar ki bu da ileride paslanma ve bozulmaya yol açar.
 - GRP panellerde montaj veya kullanım esnasında değişiklikler yapılabilir.

TEMİZ ODA

MALZEME

Kompozit, metalik ve fenolik kıyaslama

- Metalik veya (≤ 4 mm) ince fenolik panellerde arada yalıtım malzemesi bulunmaktadır ki bu (Styropor, cam yünü, taş yünü, vs) zamanla nem alabilir ve mikrobiyal kirliliğe veya (metalik panellerde) paslanmaya neden olabilir.
 - GRP paneller -özel ihtiyaç olmadıkça- ayrıca yalıtım gerektirmez.
- Metalik veya fenolik sistemde duvar ve tavan panelleri arasındaki bağlantı ilave bir parça (coving) ile yapılır ki bu da kirlilik barındıran ortam oluşturur.
 - GRP panellerde duvar-tavan ve duvar-döşeme bağlantısı kendiliğinde kavisli, yekpare yapılabilir ki bu hem kurulumda hem de kullanımda (temizlik bakımından) avantaj sağlar.
 - GRP panellerde yekpare dip menfezler olabilir.
 - Kapı ve pencere pervazları yekpare olabilir.
 - Transfer kutuları, temiz oda ve hava kilidi (airlock) mobilyaları GRP olabilir.

TEMİZ ODA

MALZEME

Kompozit, metalik ve fenolik kıyaslama

- **GRP paneller**
 - mekanik dayanıklılığı yüksek
 - kimyasal dayanıklılığı yüksek
 - yangın dayanıklılığı yüksek
 - yangına tepki sınıfı: 0 (BS 476) - B (Euroclass)
 - 4 m'nin hayli üzerinde yekpare imal edilebilir
 - yürünebilir tavan için uygun
 - kolay ve çabuk kurulabilir
 - sökülüp başka yerde kurulabilir
 - çok uzun (> 30 yıl) ömürlü
 - (çok uzun kullanım ömründen ötürü) çevre dostu
 - çok az bağlantı içerdiği ve çoğu unsuru önceden test edilmiş olduğu için validasyonda kolaylık sağlar

TEMİZ ODA

MALZEME

Kompozit



TEMİZ ODA

MALZEME

Kompozit



TEMİZ ODA

MALZEME Kompozit



TEMİZ ODA

MALZEME

			Döşeme
ISPE Grade 5 ISPE Grade 7	ISO 5 Class 100 ISO 7 Class 10.000 (in-operation - işletme durumu)	GMP Grade A GMP Grade B	Sert, gözeneksiz, temizlenebilir ve sterilize edilebilir olmalı. Mikrobiyal üreme yaratabilecek ek yerleri olmamalı. İçbükey duvar dibi ile birleştirilmiş olmalı. Gider(drain) ve yutak (sink) bulunmamalı. Acrylic kaplama, epoxy kaplama, kimyasallara dayanıklı kaplama, kaynak dikişli vinyl döşeme, mozaik.
ISPE Grade 8	ISO 8 Class 100.000	GMP Grade C	Düz ve temizlenebilir olmalı. Giderler (drain) kapaklı olmalı. Acrylic, epoxy, kimyasallara dayanıklı kaplama, kaynak dikişli vinyl, vinyl karo, mozaik, şap beton.
ISPE CNC+	tanımlanmamış	GMP Grade D	Standart inşaat uygulamaları genellikle kabul görür. Kolaylıkla temizlenebilir olmalı. Epoxy, kimyasallara dayanıklı kaplama, kaynak dikişli vinyl, vinyl karo, mozaik, şap beton.
ISPE CNC	tanımlanmamış	tanımlanmamış	Standart inşaat uygulamaları genellikle kabul görür. Mozaik, şap beton veya toz çıkarmayan, aşınmaya dayanıklı kaplama.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

MALZEME

			İç duvarlar
ISPE Grade 5 ISPE Grade 7	ISO 5 Class 100 ISO 7 Class 10.000 (in-operation - işletme durumu)	GMP Grade A GMP Grade B	Üzerinde çatlak bulunmayan, düz, gözeneksiz, sağlam bir duvar olmalı. Mikrobiyal üreme yaratabilecek bağlantı veya dikiş yerleri olmamalı. Temizliği kolaylaştırmak amacıyla, döşeme ve tavanla birleşme yeri içbükey şekillendirilmiş, kenarlar, köşeler yuvarlatılmış olmalı. Aseptik işlem alanları titiz ve kuvvetli temizlemeye ve biyodekontaminasyona tabi olur. Duvar yüzeyi bu tür işlemlerde kullanılan temizlik ajanlarının sebep olabileceği korozyon ve bozulmaya karşı dayanıklı olmalı. Kimyasallara dayanıklı boya veya kaplamalı alçıpan, kaynak dikişli vinyl, sprey kaplama, metal veya vinyl yüzeyli panel, cam takviyeli plastik kompozit panel.
ISPE Grade 8	ISO 8 Class 100.000	GMP Grade C	Üzerinde çatlak bulunmayan, düz, gözeneksiz, sağlam bir duvar olmalı. Duvar yüzeyi sağlamlık ve temizlenebilirlik gereklerini karşılayan malzemeyle kaplanmış olmalı. Taşıyıcı olarak beton, alçıpan, metal panel kullanılabilir.
ISPE CNC+	tanımlanmamış	GMP Grade D	Standart inşaat uygulamaları genellikle kabul görür. Duvar yüzeyi sağlamlık ve temizlenebilirlik gereklerini karşılayan malzemeyle kaplanmış olmalı. Beton, alçıpan, metal, fayans.
ISPE CNC	tanımlanmamış	tanımlanmamış	Standart inşaat uygulamaları genellikle kabul görür. İşlemleri birbirinden ayırmak için duvar şart değil. Gerekli tanımlama önlemleri alındığı takdirde depolanmış malzemeyi ayırmak için zincir veya benzeri portatif araçlar kullanılabilir.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

MALZEME

			Tavan
ISPE Grade 5 ISPE Grade 7	ISO 5 Class 100 ISO 7 Class 10.000 (in-operation - işletme durumu)	GMP Grade A GMP Grade B	Üzerinde çatlak bulunmayan, düz, gözeneksiz, sağlam bir duvar yapısı olmalı. Mikrobiyal üreme yaratabilecek bağlantı veya dikiş yerleri olmamalı. Temizliği kolaylaştırmak amacıyla duvarla birleşme yeri içbükey şekillendirilmiş, kenarlar, köşeler yuvarlatılmış olmalı. Aseptik işlem alanları titiz ve kuvvetli temizlemeye ve biyodekontaminasyona tabi olur. Yüzey, bu tür işlemlerde kullanılan temizleme ajanlarının sebep olabileceği korozyon ve bozulmaya karşı dayanıklı olmalı. Grade 5 (Grade A) aseptik işlem alanlarında genellikle tek yönlü (unidirectional) hava akışı sağlanmış olmalı. Bu amaçla tavan, gereken sayıda HEPA filtreleri tutacak şekilde bir ızgara (grid) yapıda olmalı. (Bu filtrelerden belirli hızda akan hava sayesinde istenen tek yönlü hava akışı sağlanır.) Armatürler tavan ile eş yüzey (gömme) olmalı, tavanın altında bir yatay yüzey oluşturmamalı. Temiz odanın dışından tamir ve bakım yapabilme imkânı değerlendirilmeli. Mümkünse, yangın söndürme fışkiyeleri tavana gömülü, temizlenebilir eriyen kapaklı olmalı. Kimyasallara dayanıklı boya veya kaplamalı alçıpan, kaynak dikişli vinyl, spreyci kaplama, metal veya vinyl yüzeyli panel, cam takviyeli plastik kompozit panel.
ISPE Grade 8	ISO 8 Class 100.000	GMP Grade C	Tavanın yukarısındaki kontrol edilmeyen alanlardan gelebilecek kirliliği engellemeli. Yerinde kalafatlanmış, ek yerleri kapatılmış asma tavan (Mylar, fiber/cam takviyeli plastik kompozit, metal veya benzeri, gözeneksiz, kolay temizlenebilen yüzey).
ISPE CNC+	tanımlanmamış	GMP Grade D	Bu alanlarda genellikle tavan gereklidir. Asma tavan olabilir. (Mylar, fiber/cam takviyeli plastik kompozit, metal veya benzeri, gözeneksiz, kolay temizlenebilen yüzey)
ISPE CNC	tanımlanmamış	tanımlanmamış	Malzeme veya ürün eğer açık değilse, ambalajındaysa bu alanlarda tavan olmayabilir.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

MALZEME

			Birleşme detayları (tavan-duvar duvar-duvar duvar-döşeme)
ISPE Grade 5 ISPE Grade 7	ISO 5 Class 100 ISO 7 Class 10.000 (in-operation - işletme durumu)	GMP Grade A GMP Grade B	Yuvarlatılmış ve meyil verilmiş, (silikonla) kalafatlı duvar dipleri gerekir. Ayrıca, duvar-duvar ve duvar-tavan birleşmeleri de yuvarlatılmış olmalı.
ISPE Grade 8	ISO 8 Class 100.000	GMP Grade C	İçbükey yuvarlatılmış veya meyil verilmiş birleştirme yerleri genellikle gerekli değil ama temizleme kolaylığı ve duvar dibinin sağlamlaştırılması amacıyla tercih edilir. (özellikle alçıpan kullanıldığında) Duvar-duvar veya duvar-tavan birleşimlerinde kenarların ve köşelerin yuvarlatılması gerekli değil ama temizlik bakımından tercih edilir.
ISPE CNC+	tanımlanmamış	GMP Grade D	İçbükey yuvarlatılmış veya meyil verilmiş birleştirme yerleri genellikle gerekli değil ama duvar dibinin sağlamlaştırılması amacıyla tercih edilir. (özellikle alçıpan kullanıldığında) Duvar-duvar veya duvar-tavan birleşimlerinde kenarların ve köşelerin yuvarlatılması gerekli değil.
ISPE CNC	tanımlanmamış	tanımlanmamış	Standart inşaat usulleri genellikle uygundur.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

MALZEME

			Kapılar, pencereler
ISPE Grade 5 ISPE Grade 7	ISO 5 Class 100 ISO 7 Class 10.000 (in-operation - işletme durumu)	GMP Grade A GMP Grade B	Kapılar ve çerçeveler: metal*, vinyl, PVC, sıkça yıkanan ve korozif alanlarda fiber/cam takviyeli plastik kompozit; Pencereler: normal veya kırılmaz (temperli) cam, Plexiglas, Lexan veya benzeri malzeme. *Kapılar paslanmaz çelikten imal edilmiş olabilir ama şart değil. Tüm yüzeylere temizlik amacıyla kolayca erişilebilmeli. Kapı ve pencere aksamı gömme ve gizli ama temizlemek için kolay erişilebilen; kaplamalı metal veya paslanmaz çelikten mamul, kolay temizlenebilir olmalı.
ISPE Grade 8	ISO 8 Class 100.000	GMP Grade C	Kapılar ve çerçeveler boyanmış metal, sıkça yıkanan ve korozif alanlarda fiber/cam takviyeli plastik kompozit; pencereler normal veya kırılmaz (temperli) cam, pleksiglas, Lexan veya eşdeğer malzemeden yapılmış olmalı. Yatay yüzeylere temizlik amacıyla kolayca erişilebilmeli. Sıfır cam gerekmez ama kolay temizleme bakımından tercih edilir. Havalandırma sistemi kaçan havayı telafi ediyorsa kapıda eşik gerekmez. Kapı ve pencere aksamı mümkün olduğunca gömülü, gizli ancak temizlik amacıyla kolay erişilebilir; kaplamalı metal veya paslanmaz çelikten mamul olmalı.
ISPE CNC+	tanımlanmamış	GMP Grade D	Genel inşaat standartlarına uyulmuş olması yeterlidir. Kapı ve pencere aksamı, genel yapı standartlarına göre ve mümkünse endüstriyel kullanıma uygun olmalı.
ISPE CNC	tanımlanmamış	tanımlanmamış	Genel inşaat standartlarına uyulmuş olması yeterlidir. Kapı ve pencere aksamı, genel yapı standartlarına göre ve mümkünse endüstriyel kullanıma uygun olmalı.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

MALZEME

			Aydınlatma armatürleri
ISPE Grade 5 ISPE Grade 7	ISO 5 Class 100 ISO 7 Class 10.000 (in-operation - işletme durumu)	GMP Grade A GMP Grade B	Armatürler, kirlenmeyi önleyecek şekilde sızdırmaz olmalı. Temiz odanın dışından tamir ve bakım yapabilme imkânı değerlendirilmeli. Grade 5 (Grade A) bölgede olması gereken tek yönlü (unidirectional) hava akışını engellemeyecek şekilde yerleştirilmeli.
ISPE Grade 8	ISO 8 Class 100.000	GMP Grade C	Armatürler, tavanın altında yatay yüzey oluşturmayacak şekilde, tavanla eş yüzey (gömme) veya tavan yüzeyine monte edilmiş olabilir.
ISPE CNC+	tanımlanmamış	GMP Grade D	Armatürler, tavanın altında yatay yüzey oluşturmayacak şekilde, tavanla eş yüzey (gömme) veya tavan yüzeyine monte edilmiş olabilir.
ISPE CNC	tanımlanmamış	tanımlanmamış	Asılı, endüstriyel armatürler kullanılabilir.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

MALZEME

			Yangın söndürme fışkiyeleri (sprinkler)
ISPE Grade 5 ISPE Grade 7	ISO 5 Class 100 ISO 7 Class 10.000 (in-operation - işletme durumu)	GMP Grade A GMP Grade B	Sprinkler sistemi yaş ya da kuru sistem olabilir. Borular gizli (ankastre) olmalı. Sprinklerler, kolay temizlenebilmeleri için, gömme veya çıkıntı yapmayan tip olmalı. Grade 5 (Grade A) bölgede, olması gereken tek yönlü (unidirectional) hava akışını engellemeyen özel sprinklerler kullanılmalı.
ISPE Grade 8	ISO 8 Class 100.000	GMP Grade C	Sprinkler sistemi yaş ya da kuru sistem olabilir. Borular gizli (ankastre) olmalı. Sprinkler kafaları tavanı delip geçen konvansiyonel tip olabilir. Temizleyebilme kaygısı varsa, sprinklerler gömme veya çıkıntı yapmayan tip olmalı.
ISPE CNC+	tanımlanmamış	GMP Grade D	Sprinkler sistemi yaş ya da kuru sistem olabilir. Borular gizli (ankastre) olmalı. Sprinkler kafaları tavanı delip geçen konvansiyonel tip olabilir.
ISPE CNC	tanımlanmamış	tanımlanmamış	Sprinkler sistemi yaş ya da kuru sistem olabilir. Borular açıkta olabilir. Sprinkler kafaları açıkta, konvansiyonel tip olabilir.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

MALZEME

			Delikler, geçişler
ISPE Grade 5 ISPE Grade 7	ISO 5 Class 100 ISO 7 Class 10.000 (in-operation - işletme durumu)	GMP Grade A GMP Grade B	Bölgeler arası bulaşmayı önlemek için (genellikle) silikon ile kalafatlanmış olmalı. Yangına dirençli sızdırmazlık malzemesi düzgün bir yüzey oluşturmuyorsa üzeri silikonla kalafatlanmalı veya geçişin etrafında koruyucu plaka (aynalık) olmalı.
ISPE Grade 8	ISO 8 Class 100.000	GMP Grade C	Bölgeler arası bulaşmayı önlemek için (genellikle) silikon ile kalafatlanmış olmalı. Yangına dirençli sızdırmazlık malzemesi düzgün bir yüzey oluşturmuyorsa üzeri silikonla kalafatlanmalı veya geçişin etrafında koruyucu plaka (aynalık) olmalı.
ISPE CNC+	tanımlanmamış	GMP Grade D	Silikon ile kalafatlanmış olmalı. Geçişin etrafında koruyucu plaka (aynalık) olması tercih edilir.
ISPE CNC	tanımlanmamış	tanımlanmamış	Yangına karşı veya termal gereklerin haricinde sızdırmazlık genellikle gerekmez.

* **Grade 5, 7, 8, CNC+, CNC** ISPE derecelendirme sistemine göre ISPE Grade

TEMİZ ODA

MONTAJ

- Duvarları ve tavanı oluşturan paneller mümkün olduğunca yekpare, en az sayıda ek ile birleştirilmiş olmalı.
- Duvarların döşeme ve tavan ile birleşimi içbükey yuvarlatılmış şekilde olmalı.
- Temiz oda içerisindeki ekipman ve mobilyanın yerleşimi, tasarlanan hava akışını bozmayacak şekilde olmalı.
- Pencerele içeriyeye çıkıntı yapmamalı; denizlik, süpürgelik, kablo kanalı gibi aksam kullanılmamalı.
- Panellerin üzerinden kablo çekilmemeli; yüzeye anahtar, priz ve benzeri aksam monte edilmemeli.
- Transfer kutuları, kapı kolları, tezgâh raf ve benzeri aksam paslanmaz çelik veya FRP/GRP olmalı; kirlilik barındıracak girinti ve ek yerleri olmamalı; mümkün olduğunca yekpare imal edilmiş olmalı.
- Havalandırma menfezleri, aydınlatma armatürleri ve benzeri aksamın montajı mümkün olduğunca duvar veya tavan panelleri ile eş yüzey (gömme) olmalı.

TEMİZ ODA

MONTAJ

- Perçin başı, yuvarlak başlı vida, somun ve benzeri bağlantı elemanları kullanılmamalı.
- Transfer kutuları daha düşük temizlik sınıfındaki alana doğru monte edilmeli.
- Aseptik işlem yapılan Grade A veya B Derece temiz alanlarda lavabo veya gider bulunmamalı.
- İmalat ve montajda kirlilik üretebilecek veya barındırabilecek yöntemler tercih edilmemeli.

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Isıtma , havalandırma ve iklimlendirme tasarımında önemli unsurlar:
 - temiz hava temini (HEPA filtre cinsi ve miktarı)
 - hava değişim sayısı
 - hava akış yönü ve hızı
 - hava basınç farkı
- Bunlara ek olarak -temiz odada yürütülen işlemin özelliğine göre- sıcaklık ve nem de dikkate alınmalı.
- Birbirine geçişli, farklı sınıflarda temiz odalar arasında (kapı kapalıyken) en az 10-15 Pascal basınç farkı olmalı.

5 Pa = 0,02 inch H₂O = 0,51 mm H₂O = 0,038 mm Hg
10 Pa = 0,04 inch H₂O = 1,02 mm H₂O = 0,075 mm Hg
12 Pa = 0,05 inch H₂O = 1,22 mm H₂O = 0,09 mm Hg
15 Pa = 0,06 inch H₂O = 1,53 mm H₂O = 0,11 mm Hg
10 Pa = 0,08 inch H₂O = 2,04 mm H₂O = 0,15 mm Hg

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Aynı temizlik sınıflandırmasını (derecelendirmesini) haiz temiz odalar arasındaki geçişlerde de -yürütülen işlemin niteliğine göre- bir miktar basınç farkı olması genellikle tercih edilir.
- Aseptik işlem yürütülen bir temiz odanın bitişiğinde sınıflandırılmamış bir alan olması halinde arada daima en az 12,5 Pa basınç farkı sağlanmış olmalı. Farkın bu değerin altına düşmesi halinde aseptik koşulların tekrar tesis edildiğinden emin olunmalı.
- Her vardiya başlangıcında temiz odalar arasındaki basınç fark değerlerinin uygunluğundan emin olunması önerilir. Bu bağlamda, değerler sürekli kaydedilmeli, belirlenmiş limitlerden sapmalar araştırılmalı.
- ISO-8 (Class 100,000) sınıf temiz odadaki hava saatte en az 20 kez değişiyor olmalı. (Daha temiz sınıflardaki temiz odalar için genellikle çok daha fazla olması gerekir.)

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- EU GMP, PIC/S GUIDE TO GMP

Grade A Derece: Yüksek risk içeren işlemler (dolum, tıpalanmış şişe, açık ampul veya flakon, aseptik geçişler, vs) için yerel çalışma alanı

- Çalışılan bölgede 0,36 - 0,54 m/s (kılavuz değer) hızda, düz (laminar) hava akışı sağlanmalı.

- Kapalı izolatör veya eldiven kutularında (glove-box) tek yönlü (unidirectional) hava akışı daha düşük hızlar olabilir.

Grade B Derece: Aseptik hazırlama ve dolum için Grade A Derece bölgenin arka plan ortamı

Grade C veya D Derece : Steril ürünlerin üretimindeki daha az kritik aşamaların gerçekleştirildiği temiz alanlar

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- **ISO-14644-4**

Sağlık ürünlerinin aseptik koşullarda işlenmesi için temiz oda örnekleri			
ISO temizlik sınıfı (işletme durumu) (in operation)	Hava akışı	Ortalama hava hızı m/s	Örnek uygulama
ISO-5 ($\geq 0,5 \mu\text{m}$)	tek yönlü (unidirectional - U)	$> 0,2$	aseptik işleme
ISO-7 ($\geq 0,5 \mu\text{m}$)	tek yönlü değil (N veya M)	uygulanmaz	aseptik işlemeyi doğrudan destekleyen diğer alanlar
ISO-8 ($\geq 0,5 \mu\text{m}$)	tek yönlü değil (N veya M)	uygulanmaz	kontrollü hazırlık alanları dahil, aseptik işlemenin destek alanları

Not a. Optimum tasarım koşulları belirlenmeden önce ISO sınıflarıyla ilişkili doluluk (occupancy) durumları tanımlanmış ve üzerinde anlaşmaya varılmış olmalı.

Not b. Hava akış tipleri: U = tek yönlü, N = tek yönlü değil, M = karışık (U ve N)

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- ISO-14644-4

Mikroelektronik ile alakalı temiz oda örnekleri				
ISO temizlik sınıfı	Hava akışı	Ortalama hava hızı m/s	Saatteki hava değişim sayısı h^{-1}	
ISO-4	tek yönlü (unidirectional - U)	0,2 – 0,5	uygulanmaz	
ISO-5	tek yönlü (unidirectional - U)	0,2 – 0,5	uygulanmaz	
ISO-6	tek yönlü değil (N veya M)	uygulanmaz	70 - 160	
ISO-7	tek yönlü değil (N veya M)	uygulanmaz	30 - 70	
ISO-8	tek yönlü değil (N veya M)	uygulanmaz	10 - 20	

Not a. Optimum tasarım koşulları belirlenmeden önce ISO sınıflarıyla ilişkili doluluk (occupancy) durumları tanımlanmış ve üzerinde anlaşmaya varılmış olmalı.

Not b. Hava akış tipleri: U = tek yönlü, N = tek yönlü değil, M = karışık (U ve N)

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Hava akış modelleri ile ilgili ISO-14644-4 tanımları:
 - Tek yönlü hava akışı: Temiz bölgenin tüm kesitinde düzgün hız ile ve yaklaşık paralel hatlar halinde kontrollü hava akışı.
Not: Bu tip hava akışı temiz bölgeden parçacıkların belirli bir yönde taşınması sonucuna yol açar.
 - Tek yönlü olmayan hava akışı: Temiz bölgeye giren hava ile dahili havanın indüklemeye yolu ile karıştığı hava dağılımı.
 - Karışık hava akışlı temiz odalar aynı odada tek yönlü olan ve olmayan hava akışlarını birleştirir.

TEMİZ ODA

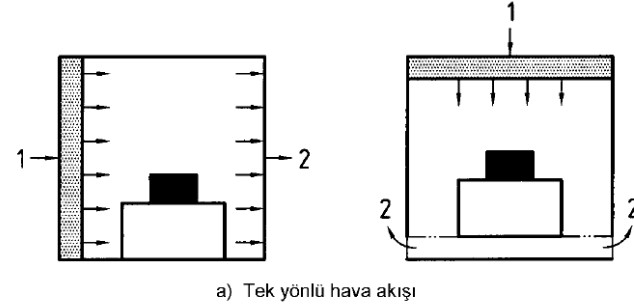
HAVALANDIRMA

- İşletme durumunda (in-operation) ISO-5 ve daha temiz sınıftaki temiz odalar için hava akış modelleri çoğunlukla tek yönlüdür.
- Tek yönlü olmayan veya karışık akış modeli, işletme durumunda (in-operation) ISO-6 ve daha düşük seviyede temiz odalar için tipik modeldir.
- Tek yönlü hava akışı dikey veya yatay olabilir.
- Tek yönlü hava akışı -mümkün olduğunca düz bir akış sağlamak amacıyla mümkün olduğunca birbirinin karşısına gelen- son filtre edilmiş hava besleme ve dönüş menfezlerine dayanır.
- Sürecin nüvesindeki (process core) hava akış paterninin mümkün olduğunca az bozulması gerek dikey, gerekse yatay tek yönlü hava akışında önemli olan tasarım özelliğidir.

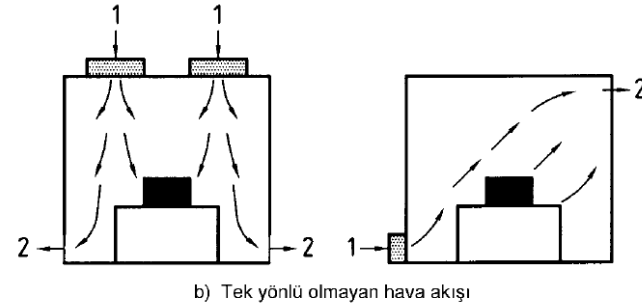
TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

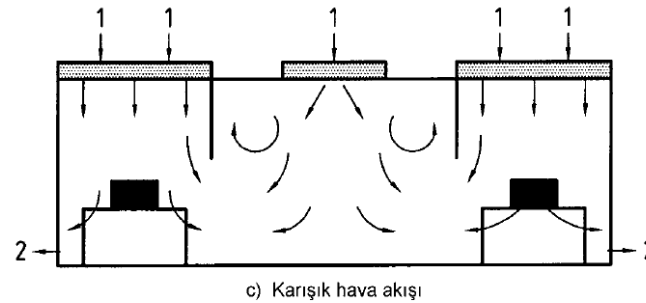
- Tek yönlü hava akışı



- Tek yönlü olmayan hava akışı



- Karışık hava akışı

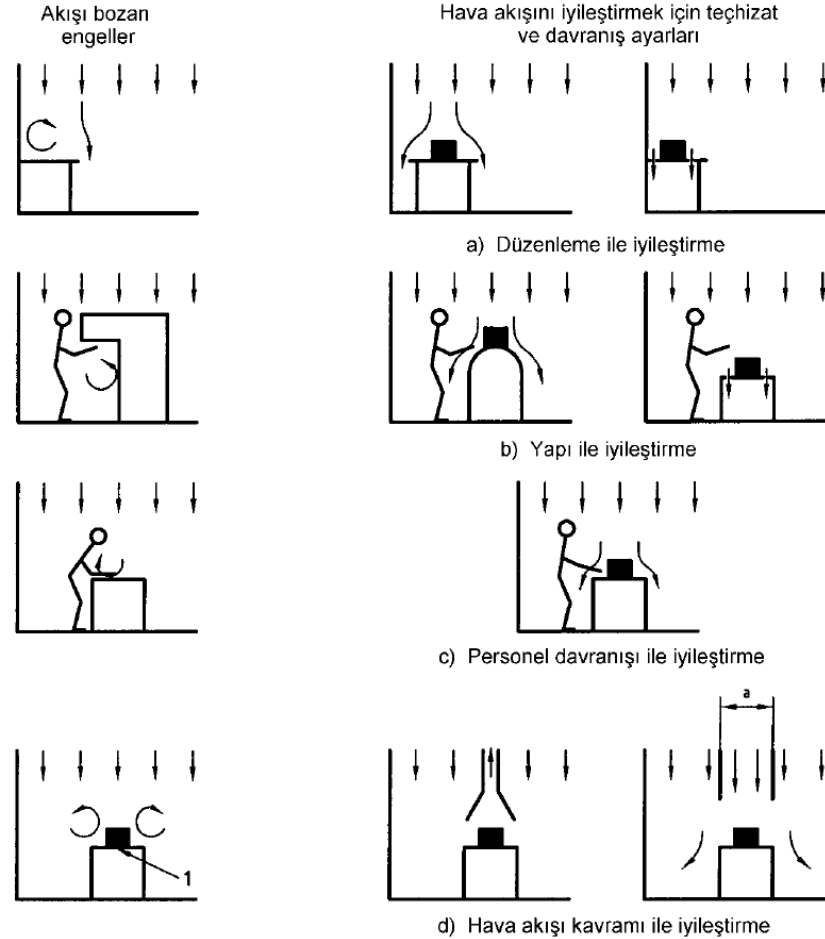


Şekil A.2 - Temiz odalarda hava akış düzenleri

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Tek yönlü hava akışında personel ve malzemenin etkisi

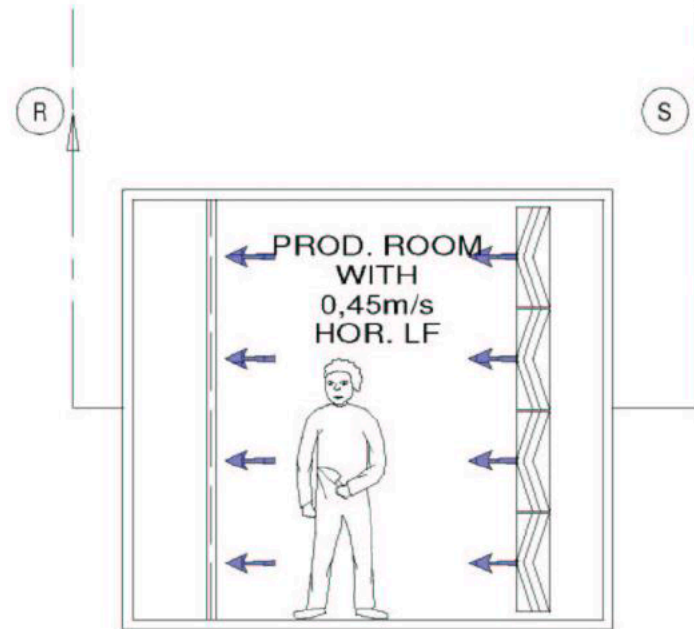
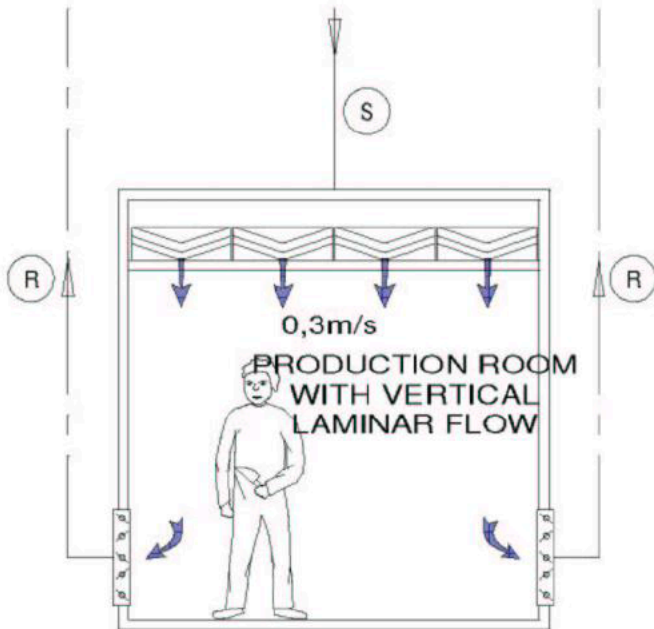


Şekil A.3 - Tek yönlü hava akışında personelin ve malzemelerin etkisi

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Tek yönlü (unidirectional - U) dikey ve yatay hava akış modelleri

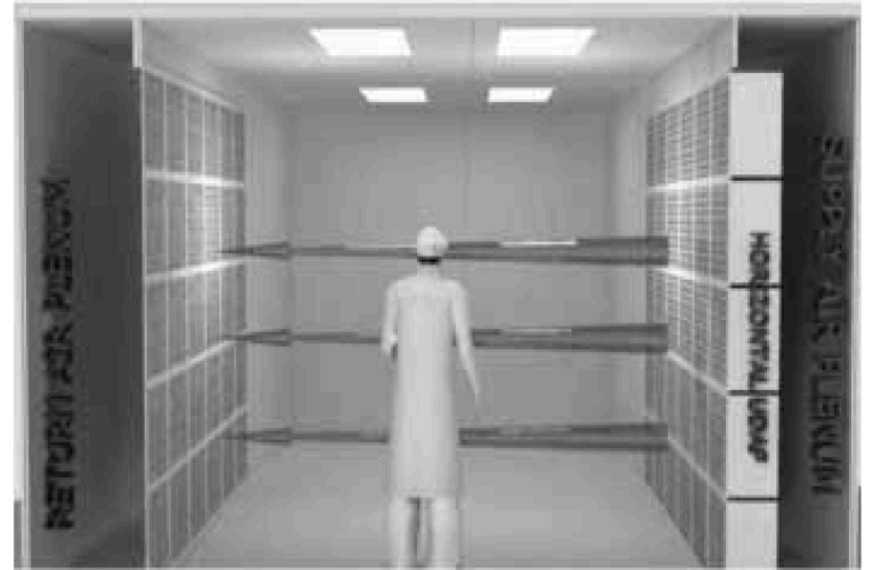


TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Tek yönlü (unidirectional - U) dikey ve yatay hava akış modelleri

Diagram indicating horizontal and vertical unidirectional flow



TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

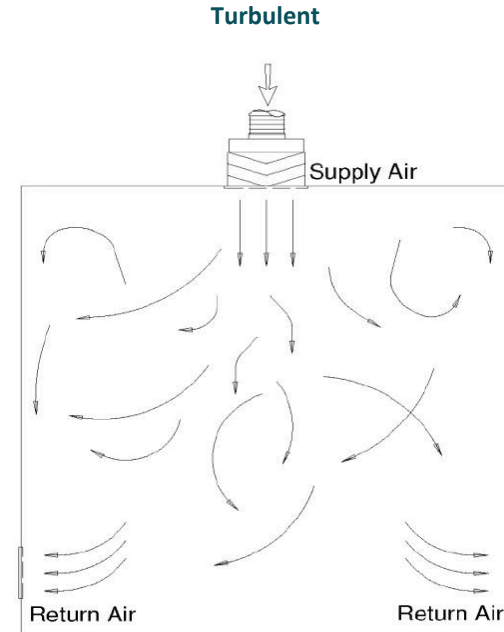
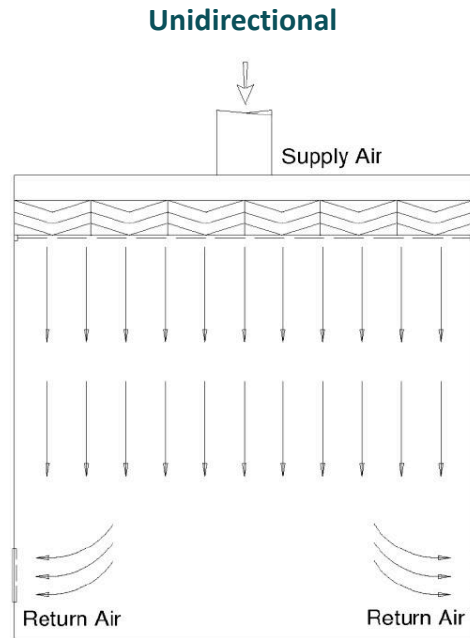
- Tek yönlü (unidirectional - U) ve tek yönlü olmayan (not unidirectional - N) hava akış modelleri



TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

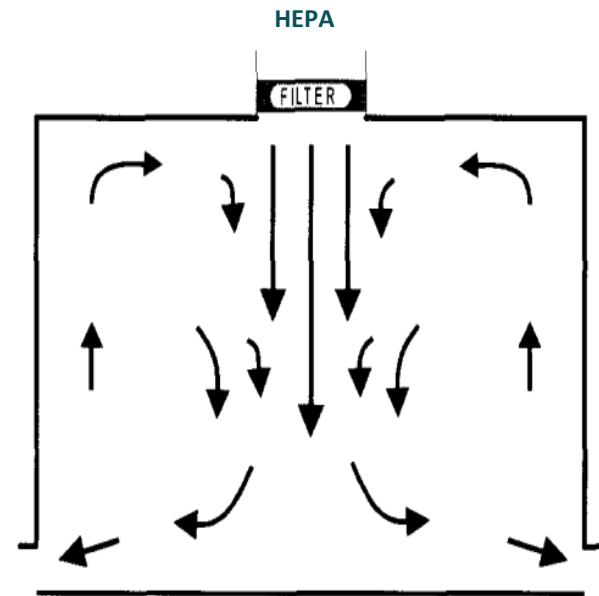
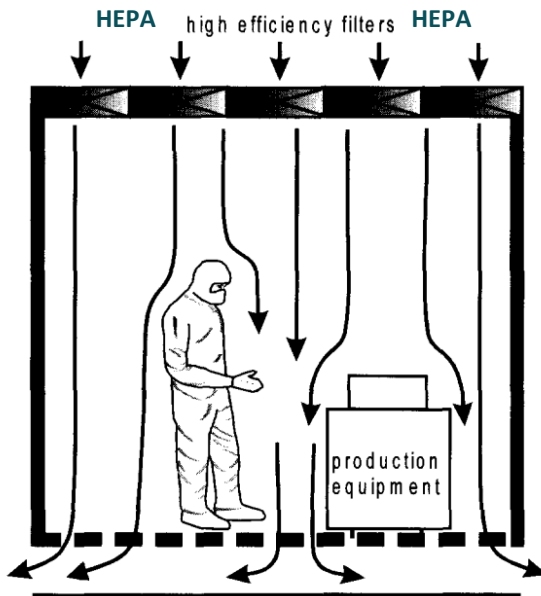
- Tek yönlü (unidirectional - U) ve tek yönlü olmayan (not unidirectional - N) hava akış modelleri



TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Tek yönlü (unidirectional - U) ve tek yönlü olmayan (not unidirectional - N) hava akış modelleri:



TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- ISO-14644-4 tanımları:

Temiz alanlar birbirinden şu yöntemlerle ayrıştırılabilir:

- Düşük basınç farkı, yüksek hava akımlı $v \geq 0,2 \text{ m/s}$
- Yüksek basınç farkı, düşük hava akımlı $\Delta P = 5 - 20 \text{ Pa}$
- Fiziki engel (duvar, perde, vb.)

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Temiz odalar için önerilen hava akış şekilleri ve hızları ve değişim sayıları

Class of cleanroom	Airflow type	Average velocity (ft/min)	Air changes/hr	hava hızı m/s
ISO 8 (100,000)	N/M	1-8	5-48	0,005 - 0,04
ISO 7 (10,000)	N/M	10-15	60-90	0,05 - 0,075
ISO 6 (1,000)	N/M	25-40	150-240	0,127 - 0,2
ISO 5 (100)	U/N/M	40-80	240-480	0,2 - 0,4
ISO 4 (10)	U	50-90	300-540	0,25 - 0,45
ISO 3 (1)	U	60-90	360-540	0,3 - 0,45
better than ISO 3	U	60-100	360-600	0,3 - 0,5

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Temiz odalar için önerilen hava akış hızları ve hava değişim sayıları ve HEPA kaplaması

Air Change Rates / Ceiling HEPA Coverage

Class ISO 146144-1 (Federal Standard 209E)	Average Airflow Velocity m/s (ft/min)	Air Changes Per Hour	Ceiling Coverage
ISO 8 (Class 100,000)	0.005 – 0.041 (1 – 8)	5 – 48	5 – 15%
ISO 7 (Class 10,000)	0.051 – 0.076 (10 – 15)	60 – 90	15 – 20%
ISO 6 (Class 1,000)	0.127 – 0.203 (25 – 40)	150 – 240	25 – 40%
ISO 5 (Class 100)	0.203 – 0.406 (40 – 80)	240 – 480	35 – 70%
ISO 4 (Class 10)	0.254 – 0.457 (50 – 90)	300 – 540	50 – 90%
ISO 3 (Class 1)	0.305 – 0.457 (60 – 90)	360 – 540	60 – 100%
ISO 1 – 2	0.305 – 0.508 (60 – 100)	360 – 600	80 – 100%

Uni-directional air flow
in cleanroom applies to
~~ISO 5 and above~~ **ISO 5 ve daha temiz**

300 ACH = 45 CFM/SF in
a cleanroom with a 9'
ceiling

% of cleanroom
ceiling area occupied
by filter modules

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Temiz odalar için önerilen hava değişim sayıları ve HEPA kaplaması

Recommended Air Changes and Ceiling Coverage

ISO
Class

Air Changes
Per Hour

Ceiling
Coverage

ISO 1

500-750

80-100%

ISO 2

500-750

80-100%

ISO 3

500-750

60-100%

ISO 4

400-750

50-90%

ISO 5

240-600

35-70%

ISO 6

150-240

25-40%

ISO 7

60-150

15-25%

ISO 8

5-60

5-15%

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Temiz odalar için önerilen hava akış hızları ve hava değişim sayıları ve HEPA kaplaması

CLEAN ROOM DESIGN CRITERIA (Mechanical Practices)					
Criteria	Class Limits				
	ISO-4	ISO-5	ISO-6	ISO-7	ISO-8
FED-209 CLASS	10	100	1000	10000	100000
Air Changes Per hr	600	300-480	150-250	60-120	10- 40
HEPA Filter Coverage %	100	70-100%	30-60%	10 - 30%	5-10%
CFM per Sq. Ft.	90	65 - 36	32 -18	16- 9	8 - 5
Typical Filter Efficiency	99.9997	99.997	99.997	99.997	99.97
Typical Filter Velocity	60-110 FPM m/s 0,3-0,55	50-90 FPM 0,25-0,45	40-90 FPM 0,2-0,45	25-40 FPM 0,13-0,2	10-30 FPM 0,05-0,15
Air Flow Type	Unidirectional	Unidirectional	Mixed	Mixed	Mixed

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Temiz odalar için önerilen hava akış hızları ve hava değişim sayıları

Class per ISO 14644 (Old FS 209 e)	Average Airflow (Across Entire Room)	Air Changes (per hour)
ISO 8 (Class 100,000)	0.005 – 0.041 m/sec (1 – 8 ft/min)	5 – 48
ISO 7 (Class 10,000)	0.051 – 0.076 m/sec (10 – 15 ft/min)	60 – 90
ISO 6 (Class 1,000)	0.127 – 0.203 m/sec (25 – 40 ft/min)	150 – 240
ISO 5 (Class 100)	0.203 – 0.406 m/sec (40 – 80 ft/min)	240 – 480
ISO 4 (Class 10)	0.254 – 0.457 m/sec (50 – 90 ft/min)	300 – 540
ISO 3 (Class 1)	0.305 – 0.457 m/sec (60 – 90 ft/min)	360 – 540
ISO 2 and cleaner	0.305 – 0.508 m/sec (60 – 100 ft/min)	360 – 600
Note: Actual average velocity and air changes required may vary depending on the application, floor plan and number of personnel. Typical face velocity from the filter is 90 feet per minute. Average airflow is determined by airflow readings from several interior points.		

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Temiz odalar için önerilen HEPA kaplaması

Class – ISO 14644 (per Fed. Stnd 209e)	Ceiling Coverage
ISO 8 (Class 100,000)	5 – 15%
ISO 7 (Class 10,000)	15 – 20%
ISO 6 (Class 1,000)	25 – 40%
ISO 5 (Class 100)	50 – 100%
ISO 4 (Class 10)	100% *
ISO 3 (Class 1)	100% *
ISO 2 and cleaner	100%*
*ULPA filters required in Class 10 – 1 and cleaner applications. HEPA filters used in all others.	

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

temiz oda tasarımında,

- hava akış hızı,
- hava değişim sayısı,
- HEPA filtre miktarı

önemli parametrelerdir.

endüstri uygulamaları ->

Table 1: Cleanroom HVAC requirements						
(Recommended to meet and exceed Federal Standard 209 E, 209 Class 1 VLF, and ISO 14644-1)						
ISO 14644-1 per cubic meter	209 E Intern. (SI)	209 E English (USA) per cubic ft.	Suggested minimum ceiling coverage	Suggested filter type	Suggested minimum air velocity @ ceiling level	Suggested minimum cleanroom air changes
Class 3 Particle counts ≥ 0.1 µm – 1,000 ≥ 0.5 µm – 35	Class M	Class 1 Particle counts ≥ 0.1 µm – 35 ≥ 0.5 µm – 1	100% ceiling coverage	ULPA filters providing efficiency of 99.99995% at 0.12 µm	75 to 90 fpm (0.38 to 0.46 m/sec)	500 to 640 ach
	Class M 1.5	Class 1 Particle counts ≥ 0.1 µm – 35 ≥ 0.5 µm – 1	100% ceiling coverage	ULPA filters providing efficiency of 99.99995% at 0.12 µm	75 to 90 fpm (0.38 to 0.46 m/sec)	450 to 640 ach
	Class M 2	Class 10 Particle counts ≥ 0.1 µm – 99.1 ≥ 0.5 µm – 2.83	100% ceiling coverage	ULPA filters providing efficiency of 99.99995% at 0.12 µm	70 to 80 fpm (0.36 to 0.41 m/sec)	420 to 600 ach
Class 4 Particle counts ≥ 0.1 µm – 10,000 ≥ 0.5 µm – 352	Class M 2.5	Class 10 Particle counts ≥ 0.1 µm – 345 ≥ 0.5 µm – 10	100% ceiling coverage	ULPA filters providing efficiency of 99.99995% at 0.12 µm	70 to 80 fpm (0.36 to 0.41 m/sec)	420 to 600 ach
	Class M 3	Class 100 Particle counts ≥ 0.1 µm – 991 ≥ 0.5 µm – 28.3	80% ceiling coverage	HEPA filters providing efficiency of 99.999% at 0.12 µm	50 to 70 fpm (0.26 to 0.36 m/sec)	300 to 480 ach
Class 5 Particle counts ≥ 0.1 µm – 100,000 ≥ 0.5 µm – 3,520	Class M 3.5	Class 100 Particle counts ≥ 0.1 µm – 3,450 ≥ 0.5 µm – 100	75% ceiling coverage	HEPA filters providing efficiency of 99.999% at 0.12 µm	50 to 70 fpm (0.26 to 0.36 m/sec)	300 to 480 ach
Class 6 Particle counts ≥ 0.1 µm – 1,000,000 ≥ 0.5 µm – 35,200	Class M 4.5	Class 1000 Particle counts ≥ 0.1 µm – 34,500 ≥ 0.5 µm – 1,000	40% ceiling coverage	HEPA filters providing efficiency of 99.999% at 0.12 µm	30 to 50 fpm (0.15 to 0.25 m/sec)	180 to 300 ach
Class 7 Particle counts ≥ 0.5 µm – 352,000	Class M 5.5	Class 10,000 Particle counts ≥ 0.1 µm – 345,000 ≥ 0.5 µm – 10,000	30% ceiling coverage	HEPA filters providing efficiency of 99.99% at 0.3 to 0.5 µm	20 to 30 fpm (0.10 to 0.15 m/sec)	60 to 100 ach
Class 8 Particle counts ≥ 0.5 µm – 3,520,000	Class M 6.5	Class 100,000 Particle counts ≥ 0.1 µm – 3,450,000 ≥ 0.5 µm – 100,000	15% ceiling coverage	HEPA filters providing efficiency of 99.99% at 0.3 to 0.5 µm	15 to 20 fpm (0.08 to 0.10 m/sec)	36 to 90 ach
Note: Air changes developed for cleanroom heights 9' to 16'						

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Temiz Oda tasarımında temel kılavuz değerler

Basic Guide to Clean Room Design						
Classes (Fed 209 D)	1	10	100	1,000	10,000	100,000
Particles per m3 > 0.5 micron	35.3	353	3,530	35,300	353,000	3,530,000
Air Changes Per Hour	600	500	500	40-120	20-40	10-20
Room Pressure	15 Pa	15 Pa	15 Pa	10-15 Pa	10-15 Pa	5-10 Pa
Clean air inlets Cover as % of ceiling area	100%	100%	90%	20-50%	10-20%	5-10%
Clean air inlets Locations	Ceiling					Ceiling/High Wall
Filter Location	Ceiling					Ceiling/AHU
Return Locations	Floor		Low Level or Floor		Low Sidewall	Sidewall
Velocity at clean air inlets (m/s)	0.45			0.15-0.45		
Velocity at return air (m/s)	n/a			0.5-1	1-2.5	2.5
Airlock (required)	Yes					None
Area per occupant (m2)	40		30	20	10	5
Equipment in room	Minimum				30% Floor	50% Floor
Room Height	n/a			Minimum 3	Minimum 2.75	Minimum 2.25

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Temiz Oda tasarımında temel kılavuz değerler

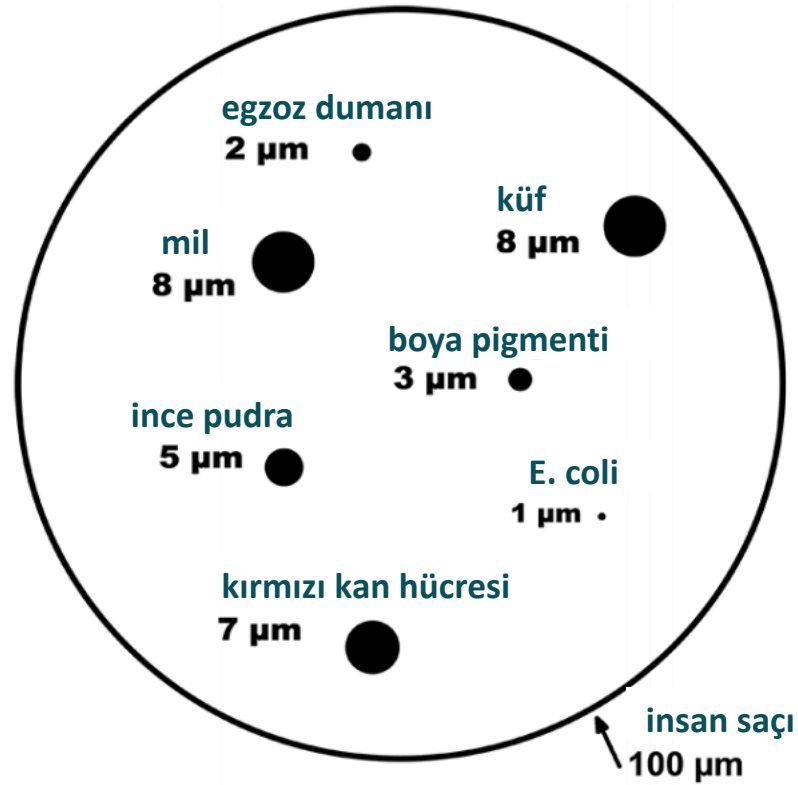
Classification of various cleanroom classes according to ISO 14644-1, U.S.F.S. 209 E and EU GMP standards:

Purity class by ISO 14644-1 standard		8	7	6	5	4	3
Purity class by U.S.Federal Standard 209 E		100 000	10 000	1 000	100	10	1
Purity class by EU GMP standard		D	C	B	A		
Maximum permitted number of particles (particle/m ³) equal to or greater than	5.0 µm	29 300	2 930	293	29	-	-
	1.0 µm	832 000	83 200	8 320	832	83	8
	0.5 µm	3 520 000	352 000	35 200	3 520	352	35
	0.3 µm	-	-	102 000	10 200	1 020	102
	0.2 µm	-	-	237 000	23 700	2 370	237
	0.1 µm	-	-	1 000 000	100 000	10 000	1 000
Type of flow		Turbulent	Turbulent	Transition	Unidirectional	Unidirectional	Unidirectional
Maximum number of air changes i/h		36-90	60-100	180-300	300-480	420-600	500-640
Minimum velocity m/s		0.08-0.10	0.10-0.15	0.15-0.25	0.26-0.36	0.36-0.41	0.38-0.46
Minimum ceiling coverage by filters %		15	30	40	75	100	100
Filter type		H12	H12	H13	H14	U16	U16
Air diffusers		Ceiling swirl diffuser	Ceiling swirl diffuser	Ceiling filter diffuser	Ceiling filter diffuser	Ceiling filter diffuser	Ceiling filter diffuser
Exhaust air openings		Side wall	Low wall-mounted sideways	Low mounted sideways	Floor or low mounted sideways	Floor mounted	Floor mounted
Positive pressure in cleanroom Pa		10-15	10-15	10-15	10-15	1.5	1.5

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Parçacık büyüklükleri



TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Standartlar ve endüstri uygulamalarında tavsiye edilen

ISO - 4 Class 10	Hava akış şekli U, N, M	Hava akış hızı m/s ft/m	Hava değişim sayısı h ⁻¹	Filtre miktarı %	Filtre etkinliği %	
	U	0,3 - 0,5 60 - 100	uygulanmaz			ISO 14644-4 Çizelge B2 Mikroelektronik için
	U	0,25 - 0,45 50 - 90	300 - 540			IENT Recommended Practice RP CC012
		0,25 - 0,45 50 - 90	300 - 540	50 - 90		ASHRAE
		0,25 - 0,45 50 - 90	300 - 540	50 - 90		Terra Universal
	U	0,36 - 0,41 70 - 80	420 - 600	100	U 16	Klima Oprema
			400 - 750	50 - 90		How to Select a Cleanroom, Clean Air Products
	U	0,3 - 0,55 60 - 110	600	100	99,9997	ULPA U15
		0,25 - 0,45 50 - 90	300 - 540	100		ULPA
		0,35 - 0,4 70 - 80	420 - 600	100	99,99995	ULPA U16
			600	100		Kişi başına düşen alan = 40 m2 Cafmil Farr

U: Unidirectional - Tek yönlü
N: Not unidirectional - Tek yönlü değil
M: Mixed - Karışık

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

ISO – 5 Class 100	Hava akış şekli U, N, M	Hava akış hızı m/s ft/m	Hava değişim sayısı h ⁻¹	Filtre miktarı %	Filtre etkinliği %	
	U	> 0,2 > 40				ISO 14644-4 Çizelge B1 Sağlık ürünlerinin aseptik şartlarda ...
	U	0,2 - 0,5 40 - 100	uygulanmaz			ISO 14644-4 Çizelge B2 Mikroelektronik için
		0,36 - 0,54 70 - 105				
	U / N / M	0,2 - 0,4 40 - 80	240 - 480			IENT Recommended Practice RP CC012
		0,2 - 0,4 40 - 80	240 - 480	35 - 70		ASHRAE
		0,2 - 0,4 40 - 80	240 - 480	35 - 70		Terra Universal
	U	0,25 - 0,45 50 - 90	300 - 480	75	H14	Klima Opera
			240 - 600	35 - 70		How to Select a Cleanroom, Clean Air Products
	U	0,25 - 0,45 50 - 90	300 - 480	70 - 100	99,997	HEPA H14
		0,2 - 0,4 40 - 80	240 - 480	50 - 100		HEPA
		0,25 - 0,35 50 - 70	300 - 480	75	99,999	HEPA
U: Unidirectional - Tek yönlü N: Not unidirectional - Tek yönlü değil M: Mixed - Karışık			500	90		Kişi başına düşen alan = 30 m2 Cafmil Farr

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

ISO – 6 Class 1,000	Hava akış şekli U, N, M	Hava akış hızı m/s ft/m	Hava değişim sayısı h ⁻¹	Filtre miktarı %	Filtre etkinliği %	
	N / M	uygulanmaz	70 - 160			ISO 14644-4 Çizelge B2 Mikroelektronik için
	N / M	0,125 - 0,2 25 - 40	150 - 240			IENT Recommended Practice RP CC012
		0,125 - 0,2 25 - 40	150 - 240	25 - 40		ASHRAE
		0,125 - 0,2 25 - 40	150 - 240	25 - 40		Terra Universal
	N	0,15 - 0,25 30 - 50	180 - 300	40	H13	Klima Opera
			150 - 240	25 - 40		How to Select a Cleanroom, Clean Air Products
	M	0,2 - 0,45 40 - 90	150 - 250	30 - 60	99,997	HEPA
		0,125 - 0,2 25 - 40	150 - 240	25 - 40		HEPA
		0,15 - 0,25 30 - 50	180 - 300	40	99,999	HEPA
			40 - 120	20 - 50		Kişi başına düşen alan = 20 m2 Cafmil Farr

U: Unidirectional - Tek yönlü

N: Not unidirectional - Tek yönlü değil

M: Mixed - Karışık

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

ISO – 7 Class 10,000	Hava akış şekli U, N, M	Hava akış hızı m/s ft/m	Hava değişim sayısı h ⁻¹	Filtre miktarı %	Filtre etkinliği %	
	N / M	uygulanmaz				ISO 14644-4 Çizelge B1 Sağlık ürünlerinin aseptik şartlarda ...
	N / M	uygulanmaz	30 - 70			ISO 14644-4 Çizelge B2 Mikroelektronik için
	N / M	0,05 - 0,075 10 - 15	60 - 90			IEST Recommended Practice RP CC012
		0,05 - 0,075 10 - 15	60 - 90	15 - 20		ASHRAE
		0,05 - 0,075 10 - 15	60 - 90	15 - 20		Terra Universal
	N / M	0,1 - 0,15 20 - 30	60 - 100	30	H12	Klima Opera
			60- 150	15 - 25		How to Select a Cleanroom, Clean Air Products
	M	0,125 - 0,2 25 - 40	60 - 120	10 - 30	99,997	HEPA H14
		0,05 - 0,075 10 - 15	60 - 90	15 - 20		HEPA
		0,1 - 0,15 20 - 30	60 - 100	30	99,99	HEPA
			20 - 40	10 - 20		Kişi başına düşen alan = 10 m2 Cafmil Farr

U: Unidirectional - Tek yönlü

N: Not unidirectional - Tek yönlü değil

M: Mixed - Karışık

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

ISO – 8 Class 100,000	Hava akış şekli U, N, M	Hava akış hızı m/s ft/m	Hava değişim sayısı h ⁻¹	Filtre miktarı %	Filtre etkinliği %	
	N / M	uygulanmaz				ISO 14644-4 Çizelge B1 Sağlık ürünlerinin aseptik şartlarda ...
	N / M	uygulanmaz	10 - 20			ISO 14644-4 Çizelge B2 Mikroelektronik için
	N / M	0,005 - 0,04 1 - 8	5 - 48			IEST Recommended Practice RP CC012
		0,005 - 0,04 1 - 8	5 - 48	5 - 15		ASHRAE
		0,005 - 0,04 1 - 8	5 - 48	5 - 15		Terra Universal
	N / M	0,08 - 0,1 16 - 20	36 - 90	15	H12	Klima Optima
			5 - 60	5 - 15		How to Select a Cleanroom, Clean Air Products
	M	0,05 - 0,15 10 - 30	10 - 40	5 - 10	99,97	HEPA
		0,005 - 0,04 1 - 8	5 - 48	5 - 15		HEPA
		0,075 - 0,1 15 - 20	36 - 90	15	99,99	HEPA
			> 20 FDA GMP Kılavuzu 2004	5 - 10		Kişi başına düşen alan = 5 m2 Cafmil Farr

U: Unidirectional - Tek yönlü

N: Not unidirectional - Tek yönlü değil

M: Mixed - Karışık

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

- Standartlar ve endüstri uygulamalarında genellikle tavsiye edilen değerlerin özeti

ISO-5 temiz oda

- hava akışı: tek yönlü (unidirectional) olmalı (GMP, ISO)
- hava akış hızı: 0,36 - 0,54 m/s, 70 - 105 ft/m (GMP)
- hava değişimi: > saate 300 kez
- filtre alanı: %40 - 80 tavan alanı
- filtre etkinliği: ULPA U15, HEPA H14
- kişi başı alan: 30 m²

ISO-7 temiz oda

- hava akışı: tek yönlü değil (not unidirectional)
- hava akış hızı: > 0,1 m/s, > 20 ft/m
- hava değişimi: > saate 60 kez
- filtre alanı: %15 - 25 tavan alanı
- filtre etkinliği: HEPA H14
- kişi başı alan: 10 m²

ISO-6 temiz oda

- hava akışı: tek yönlü değil (not unidirectional)
- hava akış hızı: > 0,15 m/s, > 30 ft/m
- hava değişimi: > saate 200 kez
- filtre alanı: %30 - 40 tavan alanı
- filtre etkinliği: HEPA H14
- kişi başı alan: 20 m²

ISO-8 temiz oda

- hava akışı: tek yönlü değil (not unidirectional)
- hava akış hızı: 0,05 - 0,1 m/s, 10 - 20 ft/m
- hava değişimi: > saate 20 kez (FDA)
- filtre alanı: %5 - 10 tavan alanı
- filtre etkinliği: HEPA H13, EPA E12
- kişi başı alan: 5 m²

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

HEPA

- Temiz odalar için tavsiye edilen filtre cinsleri:

SPECIFICATION		TYPICAL APPLICATIONS	Efficiency to EN1822
Grade	EN		
G2	EN779	Prefilter for fresh air,	
G3	EN779	Filters for electrical equipment, cooker hood medias, prefilter for solder fumes	
G4	EN779	Good general purpose prefilter for fresh air, minimum standard for air intakes to food areas	
F5	EN779	Prefilter for Activated Carbon Filters, Above average prefilter for fresh air.	
F6	EN779	Secondary filter to glass panel for low grade offices	
F7	EN779	Secondary filter to pleated panel filters in offices and shopping malls where décor cleanliness is importa	
F8	EN779	As F7 , low grade operating theatres	
F9	EN779	As F8, low grade clean rooms for storage or simila	
E10	H10	For removal of smoke (not 100%) low grade cleanroom Class 8 to EN1464	85
E11	H11	Start of HEPA range not often used HEPA başlangıcı (pek kullanılmamaktadır)	95
E12	H12	Lower grade cleanrooms Düşük temizlik dereceli temiz odalar	99.5
	H13	Cleanrooms, or asbestos removal - start of ensuring air is breathable quality, when used in industrial applicatic	99.95
	H14	Cleanrooms, or asbestos removal - ensures air is breathable quality, when used in industrial applicatic	99.995
	U15	Not often requester	99.9995
	U16	Cleanroom to Class 4 to EN1464:	99.99995

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

HEPA

- HEPA ve ULPA filtre kıyaslama

HEPA / ULPA	Integral efficiency* for MPPS	EN 1822	Filter Class to DIN 24183	DIN 24184	BS 3928	US Mil. Std. 292
E10	≥ 85 %	H 10	EU 10	Q	EU 10	–
E11	≥ 95 %	H 11	EU 11	R	EU 11	≥ 95 %
E12	≥ 99.5 %	H 12	EU 12	–	EU 12	≥ 99.97 %
H13	≥ 99.95 %	H 13	EU 13	S	EU 13	≥ 99.99 %
H14	≥ 99.995 %	H 14	EU 14	–	EU 14	≥ 99.999 %
U15	≥ 99.9995 %	U 15	EU 15	–	–	–
U16	≥ 99.99995 %	U 16	EU 16	–	–	–
U17	≥ 99.999995 %	U 17	EU 17	–	–	–

* The integral efficiency is the mean value of all local efficiencies measured over the filter's face area.

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

HEPA

- EN-1822 standardında HEPA ve ULPA filtre kıyaslama

EN-1822 High Efficiency Air Filters (EPA, HEPA and ULPA)

E10 - E12 EPA Efficiency Particulate Air Filter

H13 - H14 HEPA High Efficiency Particulate Air Filter

U15 - U17 ULPA Ultra Low Penetration Air Filter

Lokal Penetrasyon $\leq 5 \times$ Entegral Penetrasyon

Yerel (local) geçiş, entegre (integral) geçişin en fazla beş misli olmalı
(U17 için 20 misli)

Filter Group Filter Class	Integral value		Local value ^{a b}	
	Efficiency (%)	Penetration (%)	Efficiency (%)	Penetration (%)
E 10	≥ 85	≤ 15	--- ^c	--- ^c
E 11	≥ 95	≤ 5	--- ^c	--- ^c
E 12	$\geq 99,5$	$\leq 0,5$	--- ^c	--- ^c
H 13	$\geq 99,95$	$\leq 0,05$	$\geq 99,75$	$\leq 0,25$
H 14	$\geq 99,995$	$\leq 0,005$	$\geq 99,975$	$\leq 0,025$
U 15	$\geq 99,9995$	$\leq 0,0005$	$\geq 99,9975$	$\leq 0,0025$
U 16	$\geq 99,99995$	$\leq 0,00005$	$\geq 99,99975$	$\leq 0,00025$
U 17	$\geq 99,999995$	$\leq 0,000005$	$\geq 99,9999$	$\leq 0,0001$
^a See 7.5.2 and FprEN 1822-4. ^b Local penetration values lower than those given in the table may be agreed between supplier and purchaser. ^c Group E filters (classes E10, E11 and E12) cannot and must not be leak tested for classification purposes.				

CLEANROOM

HVAC

HEPA

EN-1822 ve ISO-29463 çerçevesinde EPA, HEPA ve ULPA filtrelerin kıyaslanması

GROUP	FILTER CLASS		INTEGRAL VALUE		LOCAL VALUE	
	DIN EN 1822	ISO 29463	Filtration efficiency in the MPPS in %	Penetration in the MPPS in %	Filtration efficiency in the MPPS in %	Penetration in the MPPS in %
EPA @ 0.3 µm	E 10	—	≥ 85	≤ 15	—	—
	E 11	ISO 15 E	≥ 95	≤ 5	—	—
	—	ISO 20 E	≥ 99	≤ 1	Lokal Penetrasyon ≤ 5 x Entegral Penetrasyon	
	E 12	ISO 25 E	≥ 95.5	≤ 0.5		
	—	ISO 30 E	≥ 95.9	≤ 0.1	—	—
HEPA @ 0.3 µm	H 13	ISO 35 H	≥ 99.95	≤ 0.05	≥ 99.75	≤ 0.25
	—	ISO 40 H	≥ 99.99	≤ 0.01	≥ 99.95	≤ 0.05
	H 14	ISO 45 H	≥ 99.995	≤ 0.005	≥ 99.975	≤ 0.025
	—	ISO 50 H	≥ 99.999	≤ 0.001	≥ 99.995	≤ 0.005
ULPA @ 0.12 µm	U 15	ISO 55 U	≥ 99.9995	≤ 0.0005	≥ 99.9975	≤ 0.0025
	—	ISO 60 U	≥ 99.9999	≤ 0.0001	≥ 99.9995	≤ 0.0005
	U 16	ISO 65 U	≥ 99.99995	≤ 0.00005	≥ 99.99975	≤ 0.00025
	—	ISO 70 U	≥ 99.99999	≤ 0.00001	≥ 99.9999	≤ 0.0001
	U 17	ISO 75 U	≥ 99.999995	≤ 0.000005	≥ 99.9999	≤ 0.0001

Classification of EPA/HEPA/ULPA filters according to DIN EN 1822 and ISO 29463

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

HEPA

- ISO-5 için tipik bir HEPA filtre adedi gerekliliği hesabı

filtre cephe alanı: 61 cm x 61 cm = 0,372 m²

filtre çıkış hava hızı: 0,45 m/s

0,37 x 0,45 = 0,167 m³/s = 600 m³/h

24"x 24" = 4 sqf

89 fpm

353 cfm

beher HEPA filtre saatte 600 m³ temiz hava sağlıyor

21,180 ft³/h

temiz oda hacmi: 50 m² x 3 m = 150 m³

5,296 ft³

600 ÷ 150 = 4 hava değişimi/saat

21,180 ÷ 5296 = 4 /h

saatte 300 hava değişimi için en az 75 adet HEPA filtre gerekir

75 x 0,372 m² = 28 m² => tavan alanının %56'sı

81 adet H14 HEPA filtre kullanılması halinde %60 kaplama sağlanmış olur.

Böylece ISO-5 ✓

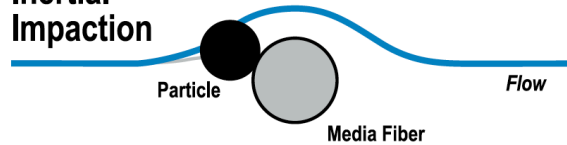
TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

HEPA

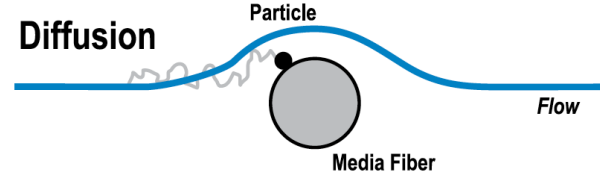
- HEPA filtre mekanizmaları

Inertial Impaction

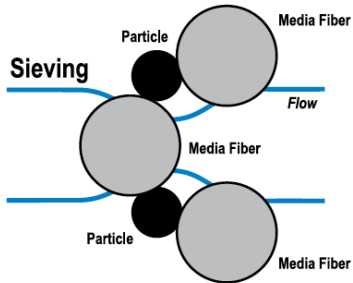


atalet: (büyük) ağır parçacıklar

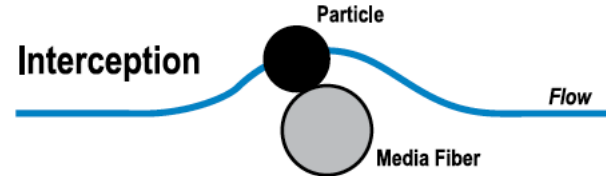
Diffusion



dağılma: çok küçük parçacıklar
(difüzyon)



eleme: lifler arasındaki boşluktan
geçemeyen parçacıklar



kesişme: orta büyüklükte parçacıklar
(yakalama)

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

HEPA

- HEPA filtre mekanizmaları

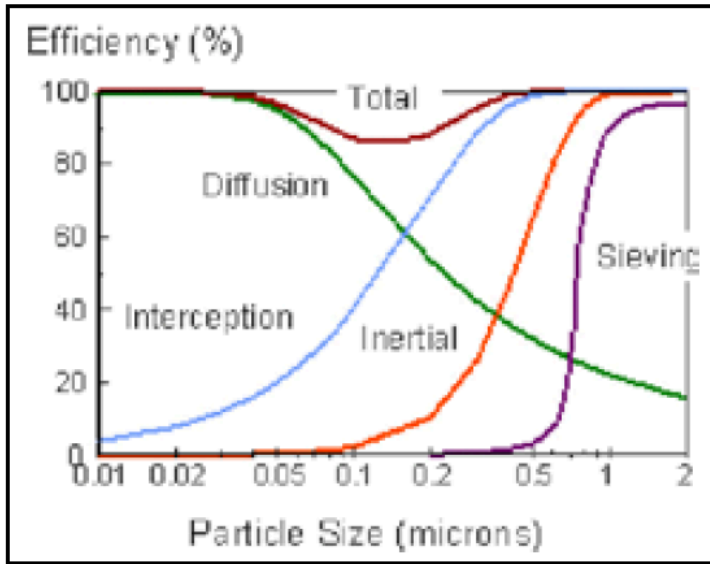


Figure 1 - Filter Efficiency vs. Particle Size

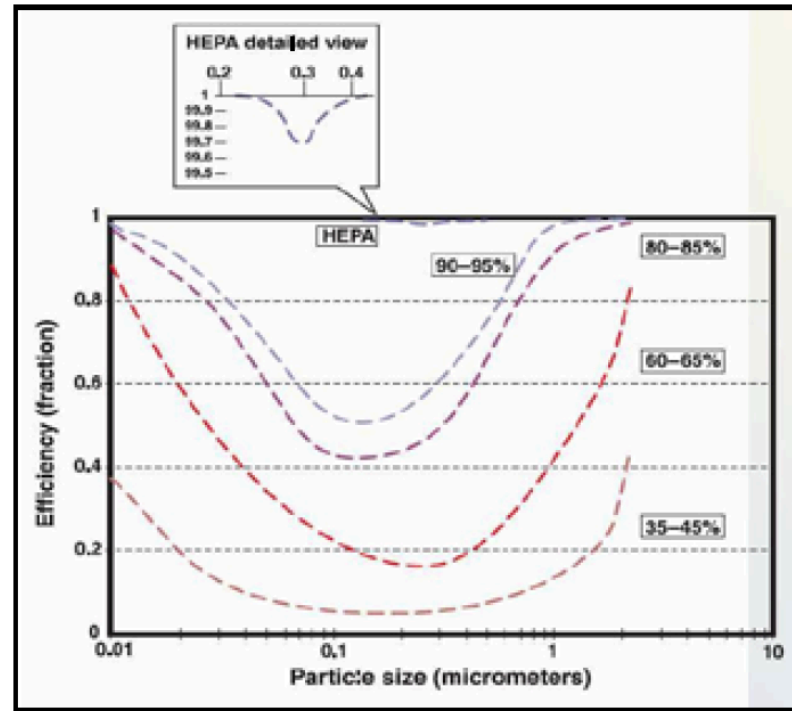


Figure 2 - Detail of HEPA Filter Efficiency vs. Particle Size

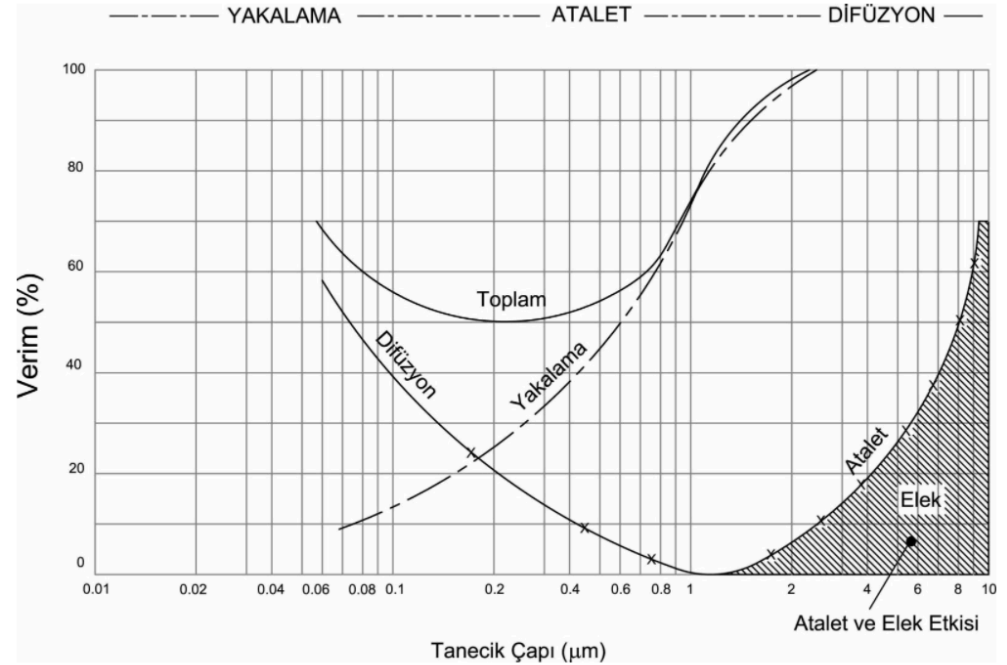
MMPS Most Penetrating Particle Size - En çok nüfuz eden (geçen) parçacık büyüklüğü
HEPA: 0,3 μ m ULPA: 0,12 μ m
En zor yakalanabilen parçacık büyüklüğü

TEMİZ ODA

HAVALANDIRMA

HEPA

- HEPA filtre mekanizmaları



Şekil – 1
Çeşitli filtrasyon mekanizmalarının tanecik çapına göre verime etkisi ve MPPS.

MMPS Most Penetrating Particle Size - En çok nüfuz eden (geçen) parçacık büyüklüğü
HEPA: 0,3 μm ULPA: 0,12 μm
En zor yakalanabilen parçacık büyüklüğü

TEMİZ ODA

NOTLAR

Not 1

- WHO WHO TRS 961 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations,
 - Annex 3 WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles
 - Annex 5 Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices for Heating, Ventilation and Airconditioning Systems for Non-sterile Pharmaceutical Dosage Forms
- PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products - Annexes
- T.C. Sağlık Bakanlığı Good Manufacturing Practices (GMP) Guide for Manufacturing Plants of Human Medicinal Products

dokümanlarında hava kilidi (airlock) şu şekilde tanımlanmaktadır:

Airlock: An enclosed space with two or more doors, and which is interposed between two or more rooms, e.g. of differing class of cleanliness, for the purpose of controlling the airflow between those rooms when they need to be entered. An airlock is designed for and used by either people or goods.

- ***Tercüme hatası: Bu tanımlarda yer alan ‘either... or...’ bağlacı Türkçe’ye mutlaka ‘ya... ya da ...’ olarak tercüme edilmeli ve uygulamada personel hava kilidi (Personnel Airlock - PAL) ve malzeme hava kilidi (Material Airlock - MAL) ayrı olmalı. Uygulama çoğunlukla doğru olmakla birlikte Türkçe GMP kılavuzunun yazımı hatalıdır.***

TEMİZ ODA

NOTLAR

Not 2

- Yaygın uygulama, arasında iki temizlik sınıfı (veya temizlik derecesi) olan temiz odalar arasında geçiş yaparken art arda iki hava kilidinden (ve kıyafet değiştirme odasından) geçilmesi gerektiği şeklindedir. (CNC > D > C > B > C > D > CNC)
- Ancak, böyle olması gerektiğine dair FED veya ISO standartlarında, FDA veya EU GMP kılavuzlarında herhangi bir koşul bulunmamaktadır.
- Sadece, 2011'de yayınlanmış olan WHO TRS 961 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Annex 6 WHO Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products **başlıklı dokümanda**, 11. Premises **başlığı altında yer alan 11.7 numaralı paragrafın hemen altına numarasız bir paragraf eklenmiş:**
There should not be a change of more than one grade between airlocks or passages and changing rooms, i.e. a Grade D passage can lead to a Grade C airlock, which leads to a Grade B changing room, which leads to a Grade B clean room.
- Yani, 2011 tarihli WHO TRS 961 dokümanındaki ilave paragrafta, D derece temiz alandan B derece temiz alana geçerken arada bir C derece temiz alandan (temiz alan, temiz oda, kıyafet değişme, hava kilidi) geçilmesi gerektiği ifade edilmekte.

TEMİZ ODA

NOTLAR

Not 2

- Sözü edilen bu ilave paragraf, daha sonraki bir tarihte (2017) yayınlanan -ve muhakkak ki yayınlanmadan önce ilgili uzmanların görüşü alınan- PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products - Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products dokümanında yine Premises başlığı altında yer alan 51. numaralı paragraftan bu ifade kaldırılmıştır.
- T.C. Sağlık Bakanlığı ve T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından 2017 yılında yayınlanan GMP kılavuzlarının İngilizce ve Türkçe versiyonlarında da bu ifadeye rastlanmamaktadır.
- İlaç endüstrisindeki mühendislik uygulamalarının derlendiği ISPE dokümanlarında da böylesi bir zorunluluk bulunmamaktadır.
- *Yaygın kabul gören bu uygulama (CNC > D > C > B > C > D > CNC) herhangi bir güncel düzenleyici dokümana dayandırılmadan ilave tedbir olarak sürdürülmekte ve denetlemelerde bu hususa dikkat edilmektedir.*

TEMİZ ODA

- **Temiz oda ... devam edecek...**
- ✓ *Denetimlerde dikkat edilen, personel geçişinin (CNC > D > C > B > C > D > CNC) kademeli yapılması kuralı, GMP Kılavuzunun (PIC/S PE 009-13 Annex 1) Şubat 2018 taslağında yer almış olmasına rağmen Temmuz 2018'de yayınlanan halinde (PIC/S PE 009-14 Annex 1) yer almamıştır. Şimdi ise 2020 taslağında bunu görmek memnuniyet vericidir; yine de Annex 1'e yapılan bazı yorumlarda, bu kademeli geçişin çıkışta gerekmediği dile getirilmektedir.*
- *Bu hususun güncel GMP kılavuzunda açıkça belirtilmiş olması gerekmektedir.*
- ✓ *Denetimlerde dikkat edilen, personel ve malzeme hava kilitlerinin ayrı olması kuralı GMP kılavuzunun İngilizce versiyonunda "either ..., or ..." ("ya ..., ya da ...») şeklinde belirtilmiş olmasına rağmen, Türkçe versiyonunda "veya" şeklinde hatalı tercüme edildiği için aynı hava kilidinden personel veya malzeme geçebileceği şeklinde yanlış anlamaya sebep olmaktadır.*
- *Bu tercüme hatasının düzeltilmesi gerekmektedir.*

- ISO-14644 Cleanrooms and Associated Controlled Environments
- FED-STD-209 (cancelled)
- FDA Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice September 2004
- EU GMP Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use 25 November 2008
- WHO TRS 961 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2011
- PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PE 009-13 1 January 2017
- PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PE 009-14 1 July 2018
- Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu Ver. 2017/01 (Uyumlu olduğu PIC/S GMP Kılavuzu versiyonu PE 009-13) 01/10/2017
- Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu Ver. 2018/02 (Uyumlu olduğu PIC/S GMP Kılavuzu versiyonu PE 009-14) 01/08/2018
- Veteriner Tıbbi Uygulamaları İçin İyi Üretim (GMP) Kılavuzu Rev.02 02.03.2017

CLEANROOM

REFERENCES

GOOD MANUFACTURING PRACTICES (GMP) GUIDE FOR MANUFACTURING PLANTS OF HUMAN MEDICINAL PRODUCTS - ANNEX-1 MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS
 REPUBLIC OF TURKEY MINISTRY OF HEALTH TURKISH MEDICINES AND MEDICAL DEVICES AGENCY
 Version: 2017/01 Effective Date: 01/10/2017 (Compatible with PIC/S GMP Guide version: PE 009-13)
 Version: 2018/02 Effective Date: 01/08/2018 (Compatible with PIC/S GMP Guide version: PE 009-14)

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS - ANNEXES
 PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME
 PE 009-13 (Annexes) 1 January 2017
 PE 009-14 (Annexes) 1 July 2018

EU GMP ANNEX 1 REVISION: MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS
 (DRAFT)
 Annex 1 Consultation Document December 2017

SUBMISSION OF COMMENTS ON REVISION OF
 ANNEX-1: MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS
 PDA - Parenteral Drug Association letter to EC/EMA March 20, 2018

WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
 WHO Technical Report Series 961 2011

Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version)
 EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Brussels, 25 November 2008 (rev.)

Sterile Product Manufacturing Facilities
 ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide Volume 3
 Second Edition / September 2011

Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice
 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA)
 Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Office of Regulatory Affairs (ORA)
 September 2004 Pharmaceutical CGMPs

Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing
 Task Force on Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing
 with the support of a Grant for Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan
 Initially issued in July 2006, and totally revised and issued in April 2011 by the Compliance and Narcotics Division, PMSB, MHLW as an official communication

Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products Produced by Terminal Sterilization
 Task Force on Sterile Pharmaceutical Products Produced by Terminal Sterilization
 with the support of a Grant for Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan
 version 1 on June 4, 2007, and overall revision on November 9, 2012 by Office Communication of the Compliance and Narcotics Division, PMSB, MHLW

CLEANROOM

REFERENCES

Basic Requirements for Aseptic Manufacturing of Sterile Medicinal Products, A Comparison Between Europe and USA
"Master of Drug Regulatory Affairs" Dr. Gisela Greger aus Mannheim - Bonn 2004
der Mathematisch Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

TEMİZ ODALARDA KULLANILAN HEPA FİLTRELER VE BUNLARLA İLGİLİ TEST STANDARTLARI
Prof. Dr. Taner ÖZKAYNAK
TETİSAN

Cleanroom Design, Construction and Qualification
Ed White
Journal of Validation Technology Autumn 2009

Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation
W. Whyte, University of Glasgow, UK
John Wiley & Sons, Ltd 2001

IEST Recommended Practice RP CC012

How to Select a Cleanroom, Clean Air Products

HEPA Filtration Facts
Donaldson Filtration Solutions, Donaldson Aerospace and Defense

Clean Room Design Standards and Energy Optimization 2012
Camfil Farr

AIRCLEAN LTD.
airclean crib sheet1.xls 25/07/2005

Test Methods for EPA/HEPA/ULPA Filters – EN 1822 and ISO 29463
FREUDENBERG FILTRATION TECHNOLOGIES

<http://www.cleanroomswest.com/air-flow-rates/>
<http://www.cleanroomswest.com/ceiling-filter-coverage/>

GUIDANCE NOTES ON HEATING, VENTILATION AND AIR-CONDITIONING (HVAC) SYSTEMS
FOR MANUFACTURERS OF ORAL SOLID DOSAGE FORMS
Health Sciences Authority Regulatory Guidance January 2003

Health Products and Food Branch Inspectorate
Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines – 2009 Edition, Version 2 GUI-0001
March 2011

USPAS Course: SRF Technology: Cleanroom Design and Operations
Philip J. Denny Jefferson Lab January 2015

Clean Spaces
National Air Filtration Association 2006 Rev. 2

A Design Guidelines Sourcebook
Pacific Gas and Electric Company January 2006

CASE STUDY – CLEANROOM DESIGN Microelectronics Manufacturing Facility
Rocky Mountain ASHRAE 25th Annual Technical Conference April 28, 2017

MRC Cleanroom Systems FZE
miscellaneous whitepapers
Comparison between GRP and painted metallic cleanroom systems
Comparison between GRP and phenolic cleanroom systems

TEMİZ ODA

TEŞEKKÜR EDERİM

Ruşen Eşref YAZGAN

www.farmafarm.com