

TESİS VALİDASYONU

- Değişiklik talebi, incelenmesi ve onaylanması
- Kullanıcı istekleri
- Kullanıcı isteklerine uygun tasarım ve malzeme seçimi. Projenin hazırlanması, mühendislik hizmetleri
- Projenin kontrolü ve kabulü
- Tasarıma uygun inşaat. İnşaat sırasında projeye uygun malzemenin kullanımının ve yapımın kontrolü ve onayı (IQ)
- İnşaat tamamlandıktan sonra çalıştırılması ve kontrolü (OQ). Gerekli SOP'ların hazırlanması (önleyici bakım dahil)
- Tesisin, tüm personel ve ekipmanlar kullanılarak placebo üretilmesi ile kullanıcı gereksinimlerini sağladığının ispatı (PQ)
- Validasyon kapama raporunun kontrolü ve onayı

KULLANICI ÖN BİLGİLERİ

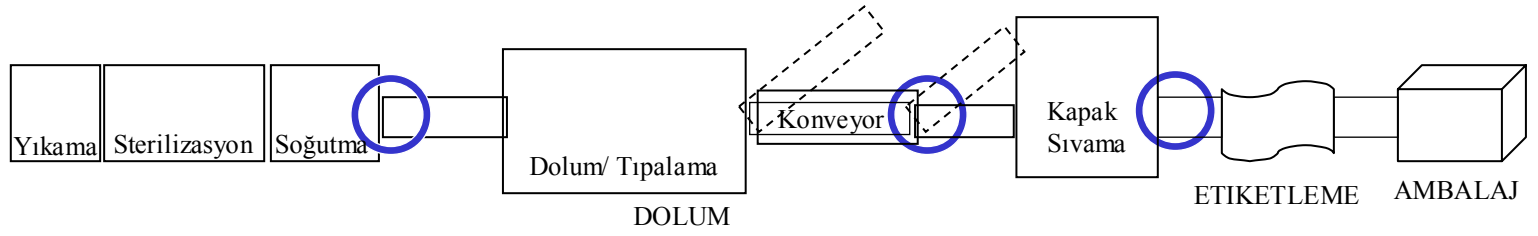
- Prosesin tarifi
- Ürünün karakteristiği, Düşük ısı, düşük nem, değişik atmosfer, v.b. gibi özel şartlar istiyor mu?
- Proseste kaç kişi nerede çalışacak. Mümkün olduğu oranda az eleman çalışması öngörülmelidir. Tasarım buna göre yapılacağı için en fazla sayı verilmeli ve bunun üzerine hiçbir şekilde çıkılmamalıdır.
- Hangi ekipmanlar kullanılacak. Ekipmanların elektrik , su, buhar, hava, diğer gazlar, gibi gereksinimleri ve miktarı verilmeli.
- Tesisatın nerelere çekileceği belirlenmeli.
- Validasyon için numune alınacak yerler belirlenmeli.

EKİPMANLAR

- DOLUM MAKİNASI
- ŞİŞE YIKAMA ve STERİLİZASYON TÜNELİ
- OTOKLAV
- TIPALAMA MAKİNASI
- METAL KAPAK SIVAMA MAKİNASI
- ETİKETLEME MAKİNASI
- AMBALAJ MAKİNASI

Yıkama

OTOKLAV



ASEPTİK PREPARATLARIN HAZIRLANACAĞI ALANLAR

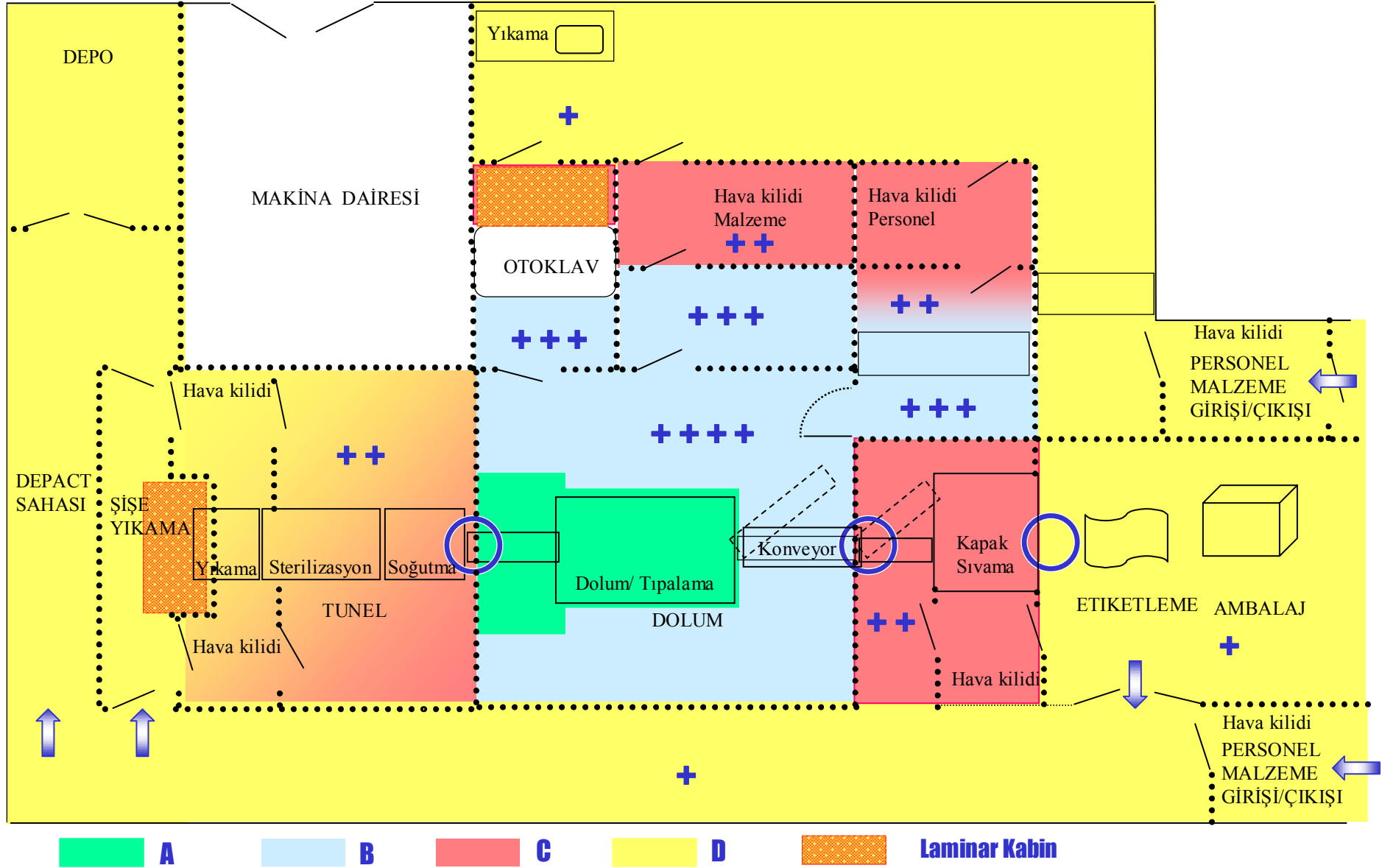
1994 İTİMİY Uygulama Kılavuzu Madde 6

- Başlangıç maddeleri, imalat sırasında steril olarak filtre edilecek ise, C sınıfı bir ortamda işlem görmelidirler. Eğer steril filtrasyon söz konusu değilse, başlangıç maddeleri B sınıfı bir çevre içerisinde yerleştirilmiş olan A sınıfı bir bölge içerisinde işlem görmelidirler.
- Çözeltiler, proses sırasında filtreden geçilerek sterilize edilecek ise, C sınıfı bir ortamda hazırlanmalıdır. Eğer steril filtrasyon söz konusu değilse, çözeltilerin hazırlanması, arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortam içerisinde yapılmalıdır.
- Küçük ve büyük hacimli parenteral preparatlar da dahil olmak üzere, aseptik olarak hazırlanan ürünlerin dolum ve diğer işlemleri, arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortamda yapılmalıdır.
- Pomadlar, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, çevre ile temas ediyor ve müteakiben filtreden geçirilmiyorsa, arka planı B sınıfı olan, A sınıfındaki alanlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

STERİL ÜRÜNLERİN İMALATI İÇİN HAVA SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

1994 İTİMİY Uygulama Kılavuzu Madde 3

KALİTE SINIFI	Bir m ³ havada izin partikül sayısı	Verilen maksimum	Bir m ³ havada izin verilen maksimum canlı mikroorganizma sayısı
	0,5 Mikron veya üstü	5 mikron veya üstü	
A Laminar hava akımlı çalışma yeri	3 500	Yok	1 den az
B	3 500	Yok	5
C	350 000	2 000	100
D	3 500 000	20 000	500



PARTİKÜL KAYNAKLARI

- İNSAN ve KIYAFETİ
- MAKİNE ve EKİPMAN YÜZEYLERİ
- TEMİZ ODA YAPI MALZEMELERİ
- PROSES

İNSAN AKTİVİTESİNDEN KAYNAKLANAN PARTİKÜL MİKTARI

- **AKTİVİTE**
 - **0.3 Mikrondon büyük**
 - **Partikül sayısı/dakika**
- Hareketsiz oturma pozisyonunda
 - 100 000
 - 500 000
- Oturarak yapılan hafif baş, kol, el hareketleri
 - 1 000 000
- Oturarak normal vücut hareketleri, ayakla tempo tutma
 - 2 500 000
- Pozisyon değiştirme-Oturma/Kalkma
 - 5 000 000
- Yavaş yürüme
 - 7 500 000
- Normal yürüme
 - 15 000 000
- Hızlı Yürüme
 - 30 000 000
- Kültür-Fizik Hareketleri

HAVA ŞARTLANDIRMA HVAC

- HEATING
- VENTILATION
- AIR CONDITIONING
- ISITMA
- HAVALANDIRMA
- KLİMATİZE ETME

HAVA ŐARTLANDIRMADA DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR

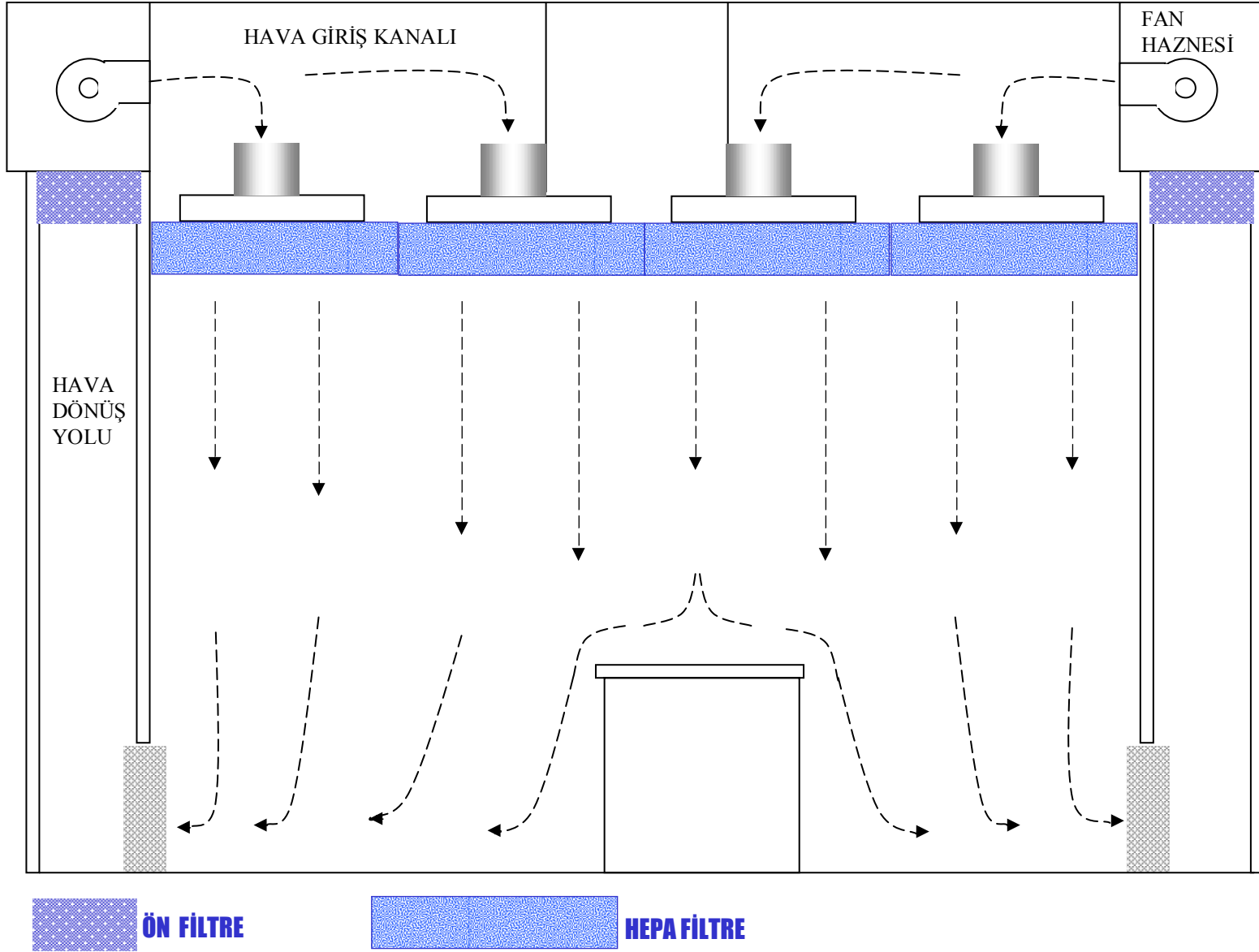
- Ürünün karakteristiği
- Personelin rahatı
- Tesisin ısısı ürünü tehlikeye atmayacak ve personelin rahat çalışabileceği düzeyde olmalı (20°- 24° C)
- Tesisin nemi ürünün gerektirdiği ve personelin rahat çalışabileceği düzeyde olmalı.
- Tasarım sırasında şartlandırma için baz alınan en üst ve en düşük ısı ve nem oranına dikkat edilmeli.
- Katılacak taze hava oranı tesbit edilmeli.

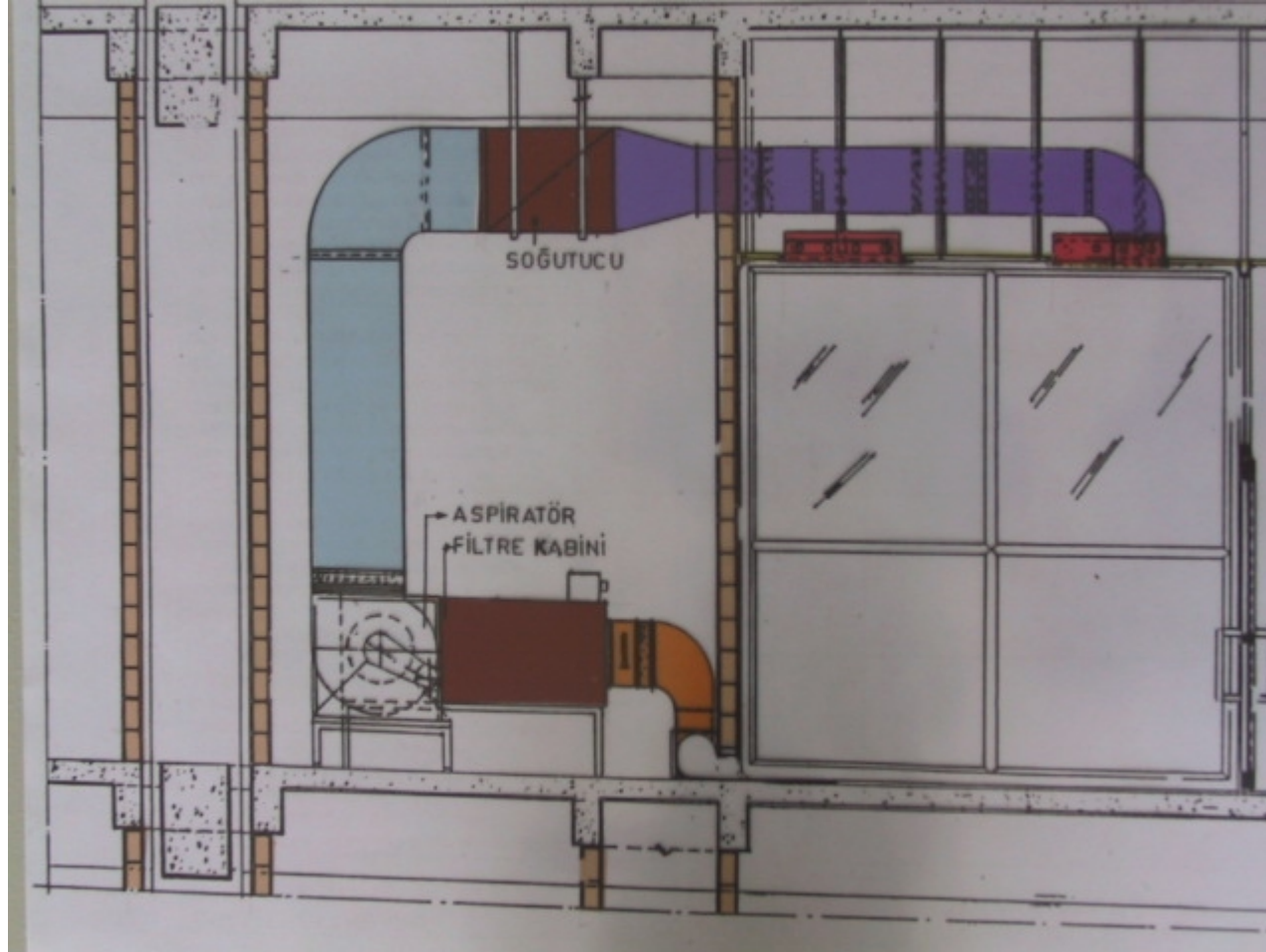
HVAC - TOZ TOPLAMA

- **HAVALANDIRMA SİSTEMİ PROSES KAYNAKLI TOZ TOPLAMA SİSTEMİ DEĞİLDİR.**
- **TOZ TOPLAMA SİSTEMİ AYRI DÜŞÜNÜLMELİDİR.**
- **ÜRÜN KARAKTERİNE BAĞLI OLARAK EMİLEN TOZLARIN ÇEVREYE NASIL ATILMASI GEREKTİĞİ DÜŞÜNÜLMELİ VE GEREKEN ÖNLEMLER ALINMALIDIR.**

HAVALANDIRMA HEPA FİLTRELER

- Laminar akım, proses aksini gerektirmiyorsa dikey tasarlanmalı
- HEPA filitreler tercihan tavana monte edilmeli.
- Emiş Kanalları duvarların tabana yakın yerlerinden olmalı.
- Emiş kanalları toz birikmesine engel olacak şekilde tasarlanmalı ve kolay temizlenebilmeli.
- Validasyon sırasında % 100 ayarı yapılabilmesi için hava kanallarına giriş yerleri düşünölmeli
- HEPA filitrelerin partiköl tutma yeteneği bu filitrelerden geöen hava hızına ters orantılıdır.





ODALAR ARASI HAVA BASINÇLARI

- Hava temiz odadan daha kirli odaya akmalıdır.
- Odalar arası basınç farkı en az 12 - 15 Pa olarak önerilmektedir
- Bu farklılık devamlı ölçülmeli ve kaydedilmelidir.
- Odalar arasındaki kapı açılıp kapandığında belli bir süre (kısa) içinde basınç farkı tekrar tesis edilmelidir.
- Basınç farkı öngörülen süre içinde sağlanamıyorsa sesli ve görsel alarm verecek bir sistem olmalı. Havalandırma sistemi gerekli ayarlamaları otomatik olarak yapabilmelidir (emiş klapalarını kapamak, hava verişini hızlandırmak gibi).

KOMPONENTLER

1994 İTMIY Uygulama Kılavuzu Madde 46

- Aseptik çalışmaların yürütülmekte olduğu temiz alanlarda kullanılacak gerekli komponentler, kaplar, ekipman veya herhangi bir başka materyal sterilize edilmeli ve duvara gömülmüş ve sızdırmazlığı sağlanmış çift kapılı sterilizatörlerden geçirilerek içeriye alınmalıdır. Bulaşmayı önlediği sonucuna ulaşan bir başka prosedür de aynı amaçla kullanılabilir.

ÜRÜN ve ÜRÜNLE TEMAS EDEN MALZEMELER

- DOLDURULACAK STERİL TOZ
- ŞİŞE
- TIPA
- DOLUM MAKİNASI KOMPONENTLERİ

KOMPONENTLER

- ÜRÜNLE TEMAS EDEN MALZEMELER ÜRÜNÜN SAHİP OLDUĞU KALİTEYE SAHİP OLMALIDIRLAR.
- BİRİNCİL AMBALAJ MALZEMELERİ ve ÜRÜNLE TEMAS EDEN DİĞER ÜRETİM EKİPMAN KOMPONENTLERİ ve ALETLER STERİL OLMALI ve ÇEVREYE AÇIK OLDUKLARI MAHELLER ARKA PLANI B OLAN A SINIFI OLMALIDIR.

HAVA KİLİTLERİ

- AYNİ ANDA SADECE BİRİ AÇILABİLEN İKİ VEYA DAHA FAZLA KAPISI OLABİLİR
- TEMİZ ALANLARA PERSONEL VE MALZEME GİRİŞİ HAVA KİLİTLERİ ÜZERİNDEN YAPILABİLİR.
- PERSONEL VE MALZEMELER İÇİN AYRI HAVA KİLİTLERİ KULLANILMALIDIR.
- A VE B SINIF GEÇİŞLERİ HARİÇ DEĞİŞİK HAVA SINIFLARI ARASINDA GEÇİŞ HAVA KİLİDİ İLE YAPILMALIDIR.
- HAVA KİLİTLERİNDE TEMİZLENMESİ ZOR KAPILAR KULLANILMAMALIDIR. SÜRGÜLÜ KAPI KULLANIMI UYGUN DEĞİLDİR.

TEMİZ ALAN KIYAFETLERİ

1994 İTMIY Uygulama Kılavuzu Madde 16

- Temiz alan kıyafetleri, bulaşmaya neden olacak partikülleri üzerinde toplamayacak ve bu partikülleri daha sonra ortama vermeyecek şekilde yıkanmalı veya temizlenmelidir. **Bu tür kıyafetler için ayrı bir yıkama tesisi kullanılması tercih edilir.** Uygun olmayan temizlik ve sterilizasyon işlemleri ile kıyafetlerin liflerinin zedelenmesi, kıyafetlerin partikül verme riskini arttırabilir. Yıkama ve sterilizasyon işlemleri yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.

LAVABO ve DRENAJ

1994 İTMİY Uygulama Kılavuzu Madde 20

- Mümkün olduğu her yerde lavabo ve drenajlardan kaçınılmalı, aseptik işlemlerin yapıldığı alanlarda bunlar bulunmamalıdır. Eğer bunlar alanda bulunuyorsa, mikrobik bulaşma riskini en aza indirecek şekilde tasarlanmış ve yerleştirilmiş olmalı ve bakımı yapılmalıdır. Bunlar kolay temizlenebilir ve etkin kapanlar (trap) ile bağlanmış olmalı ve geri tepmeyi önleyecek şekilde hava kesintisi (air breaks) ile donanmalıdır. Tabandaki herhangi bir yüzey kanalı açık ve sığ olmalı, kolay temizlenebilmeli ve alan dışındaki drenajlara bağlantısı mikrobiyal bulaşıkların içeriye sızmasını önleyecek tarzda olmalıdır.

YAPI MALZEMELERİ

1994 İTİMİY Uygulama Kılavuzu Madde 17

- Temiz alanlarda tüm yüzeyler, partikül veya mikroorganizmaların birikmesini veya çevreye saçılmasını en aza indirmek ve temizleme ajanları ve dezenfektanların kullanıldığı yerlerde tekrarlanan uygulamalarına imkan vermek için, düzgün, geçirgen ve çatlak olmayan şekilde olmalıdır

YAPI MALZEMELERİ SEÇİMİNDE DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR

- Partikül meydana getirmesi ve tutması düşük olmalı
- Darbeye dayanıklı olmalı
- Gerekli yükü taşıyabilmeli
- Kırılgan olmamalı, makinaların ve binanın titreşiminden etkilenmemeli
- Mikroorganizma çoğalmasına yardımcı olmamalı, mümkünse antibakteriel karakter taşımalı
- Düzgün ve kesiksiz bir satıh meydana getirecek şekilde ve kolaylıkla işlenebilmeli
- Elektrostatik karakteristiği düşük olmalı. Statik elektrik yüklenmemeli. Laminar hava akımıyla elektriklenmemeli
- Defalarca su ve dezenfektanlarla temizlenmeye uygun olmalı
- Yangın riski düşük olmalı
- Kolaylıkla bulunabilmeli

YAPI MALZEMELERİ

DUVAR, YER, TAVAN KAPLAMA MALZEMELERİ

- PVC KAPLI GALVANİZE ÇELİK
- YÜZEYİ VİNİL KAPLI ALÇI TABAKA
- YÜZEYİ MELAMİN KAPLI SUNTA
- BEYAZ CAM TAKVİYELİ PLASTİK (FİBERGLAS)
- YEŞİL CAM TAKVİYELİ PLASTİK (FİBERGLAS)
- POLİÜRATAN
- ÜZERİ JEL-KOT KAPLANMIŞ FİBERGLAS

YAPI MALZEMELERİ

HAVALANDIRMA KANALI

- PASLANMAZ ÇELİK
- ALUMİNYUM
- PLASTİK (POLİPROPİLEN)
- GALVANİZ SAÇ

KAPILAR

- Kapı adedi en az düzeyde tutulmalıdır.
- Sadece bir kapı açılabilmelidir.
- Otoklav, hava kilitleri, kuru hava fırınlarının kapılarından bir seferde sadece biri açılabilmelidir.
- Hava kilitlerinde tek kapının açılması elektronik olarak sağlanmalıdır.
- Kapılar kendiliğinden kapanabilir olmalı ve işlemi için yeterli ebada sahip olmalıdır.
- Üzerlerinde etkisiz kişi, uygun olmayan malzeme, ekipman v.b. girmesini engelleyecek uyarı levhaları olmalıdır.
- Kapılar basınç farklarını sağlayacak şekilde olmalıdır. Çevresi ile olan açıklık en düşük düzeyde olmalıdır.

ELEKTRİK KOMPONENTLERİ

- Prizler girinti ve çıkıntı yapmayacak şekilde düzgün yerleştirilmeli.
- Kolayca temizlenebilmesi için su geçirmez olmalı ve malzemesi suya ve dezenfektanlara dayanıklı olmalı.
- Ekipmanlara bağlantı kabloları üstten gelmeli. Temizlenebilir olmalı. Kablolar, panolar, borular aseptik üretim alanının duvarlarında olmamalı (FDA)
- Tercihan tesisin elektrik dağıtımını tek bir panodan yapılmalı ve bu pano kolaylıkla servis yapılabilmesi için tesisin dışında olmalı.
- Tesis devamlı çalışır olacağı için seçilen elektrik komponentleri buna dayanıklı olmalı.
- Elektronik aletler bir Kesintisiz Güç Kaynağı ile beslenmeli.
- Elektrik kesintisine önlem olarak bir jenerator düşünölmeli.

PENCERELER

- Isı kaybı, nemlenme, ve gürültüye engel olmak için bina dışına açılan pencerelerden kaçınılmalı.
- Pencereler açılabilir olmamalı. Duvarla düz satıh meydana getirmeli. Bulaşmayı engelleyecek şekilde sızdırmazlığı sağlanmalı.
- Ses geçirmemeli.
- Isı kaybını en aza idirecek tarzda tasarlanmalı.

VAKUM TEMİZLİĞİ

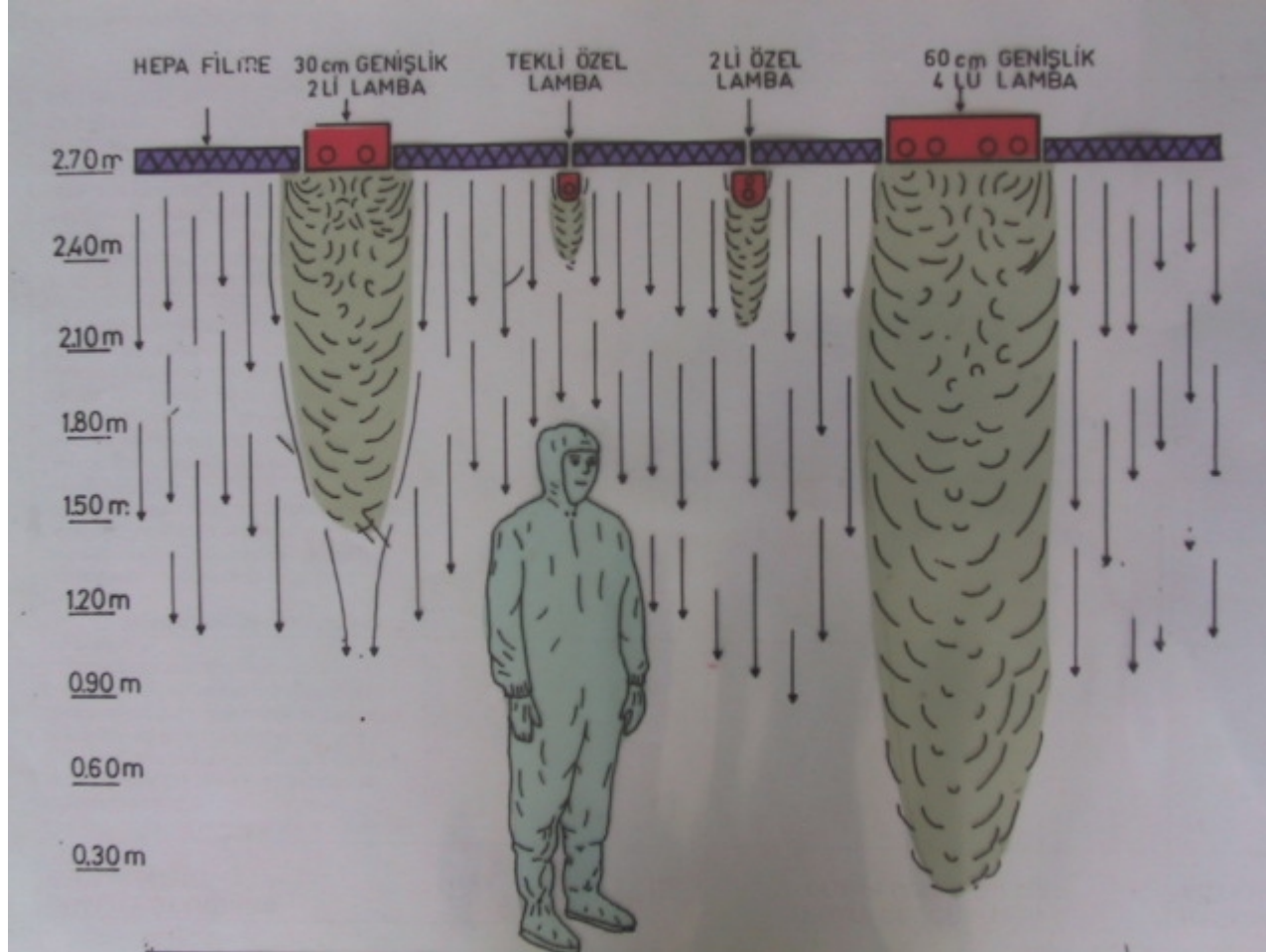
- Sistemin uzaklaştıramadığı yere çökmüş tozları periyodik olarak temizleyebilmek için sabit veya hareketli, vakumla temizlik yapabilen ekipman düşünülmeli.
- Fanı ve diğer aksamaları temiz saha dışında olan, kullanılmadığı zaman temiz sahaya girişi örtülebilen sabit bir sistem tercih edilmeli.
- Sistem kuru ve yaş çalışabilmeli.
- Atışı HEPA filitreli olmalı.

YANGIN RİSKİ

- Temiz odalarda kullanılacak malzemelerin yanıcı özelliği ve yangın sırasında meydana getirebilecekleri olumsuz durumlar düşünölmeli ve malzemeler bu riskleri en alt düzeyde olanlardan seçilmeli
- Ekipmanlar mutlaka topraklanmalı.
- Tesis bir sprinkler sistemi ile donatılmalı.
- Sprinkler sistemi partiköl meydana getirmeyecek ve tutmayacak şekilde tasarlanmalı.

AYDINLATMA

- Rahat çalışmaya imkan verecek aydınlatma sistemi olmalı.
- Aydınlatma gölge yaratmayacak ve göz almayacak şekilde tasarlanmalı.
- Tavan yüksekliği yeteri kadar alçaksa tavana girinti ve çıkıntı yapmayacak şekilde düz monte edilmeli.
- Kapalı olmalı ve temizlenebilir olmalı.
- Laminar hava akımına yeleştirilecek aydınlatma sistemlerinin laminar akımı bozacağı ve ne hadar büyükse bu problemin o kadar büyük olacağı unutulmamalı.



HABERLEŞME

- Personel hareketlerini en az düzeye indirmek için uygun yerlere haberleşme düzeni yerleştirilmelidir.
- Sese duyarlı sistemler tercih edilmelidir. Personelin haberleşmek için basması gereken tuşlar veya çevirmesi gereken düğmeler olmamalıdır.
- Kullanılan malzemelerde partikül veya mikroorganizma tutabilecek girinti veya çıkıntılar olmamalıdır.
- Su geçirmez ve dezenfekte edilebilen malzemelerden yapılmalıdır.

DEĞİŞİKLİKLERİN KONTROL ALTINA ALINMASI

- Tasarım ve buna uygun teknik çizim, malzeme, ve parametreler tamamlandıktan sonra kullanıcılar, sorumlu mühendisler, birimler ve Kalite Kontrol Bölümü kontrol edip onaylarlar.
- Onaylanmış projede habersiz değişiklik yapılamaz.
- Değişiklikler gerekçesi belirtilerek, projeyi kontrol edip onaylayan tüm birimlerin görüş ve onayına açılmalı.
- ONAYLANMAMIŞ HİÇBİR DEĞİŞİKLİK NE KADAR UFAK OLSA DA YAPILMAMALI.
- Var olan bir üretim yerinde yeni bir aseptik tesisin inşası bir değişiklik olarak algılanmalı ve projeye başlamadan tüm ilgili birimlere haber verilerek olur alınmalıdır.

İYİ BİR ASEPTİK TESİS İÇİN

- Eksiksiz kullanıcı istekleri
- İyi bir tasarım ve projelendirme/mühendislik
- Uygun malzeme seçimi
- İyi işçilik
- Her safhada kontrol ve onay
- Değişikliklerin kontrolü

