

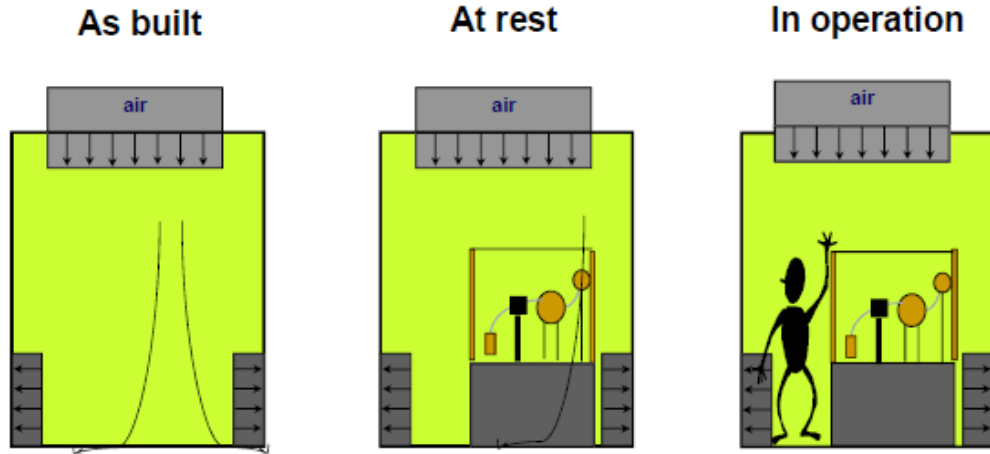
HVAC



# สภาวะภายในห้อง

Clean up period 15 – 20 นาที

- สถานะ “ไม่มีการปฏิบัติงาน” เป็นสถานะที่มีการติดตั้งระบบและเปิดใช้งาน พร้อมทั้งมีการทำงาน ของเครื่องมือผลิต แต่ไม่มีผู้ปฏิบัติงานอยู่ในบริเวณนั้น
- สถานะ “กำลังปฏิบัติงาน” เป็นสถานะที่มีการเปิดใช้งานระบบที่ติดตั้งไว้ตามวิธีการใช้ที่กำหนด พร้อมทั้งมีผู้ปฏิบัติงานกำลังปฏิบัติงานตามจำนวนที่ระบุ



# Cleanroom

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grade A :       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Local zone for high-risk operation, e.g. filling, open ampoules</li> <li>- Need a laminar-airflow workstation with a homogeneous air speed of approximately (guidance value) 0.36 - 0.54 m/s (<i>PIC/S</i>) or 0.45 m/s <math>\pm</math> 20% (<i>WHO</i>)</li> <li>- A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes (<i>PIC/S</i>)</li> </ul> |
| Grade B :       | Background environment for grade A zone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Grade C and D : | Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



# Cleanroom

**Grade A:** Laminar air flow ระดับความสะอาดเป็น 100 เท่าของ Grade B

**Grade B:** Background ของเกรด A ในกรณีที่ใช้ Aseptic technique

โดยปกติเกรด A จะมี Background เป็นเกรด C ก็ได้ในกรณีที่เราผลิตผลิตภัณฑ์ที่ไม่ค่อยมีความเสี่ยงปนเปื้อนมาก เช่น Terminal sterilization

**Grade C:** อาจเป็นบริเวณเตรียมอุปกรณ์ เตรียม Solution สำหรับเกรด A/B บางครั้งการผลิตยาครีมหรือยาน้ำบางชนิด เช่น ยาลดกรด ที่เชื่อง่าย ก็อาจจะกำหนดเป็นเกรด C ได้

**Grade D:** ห้องสำหรับ non-sterile product หรือบริเวณโดยรอบของเกรด A/B/C

ห้องสำหรับ Micro ตาม GMP จะแบ่งเป็น 3 ห้อง โดยห้อง Sterility test จะเป็น A in B ส่วนห้อง Microbial limit กับ Microbial assay จะใช้เกรด D

For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished.

**Grade A:** The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated. A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.

**Grade B:** For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.

**Grade C and D:** Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products

| Grade | Examples of operations for terminally sterilised products (see para. 28-30) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
| A     | Filling of products, when unusually at risk                                 |
| C     | Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products       |
| D     | Preparation of solutions and components for subsequent filling              |

| Grade | Examples of operations for aseptic preparations (see para. 31-35) |
|-------|-------------------------------------------------------------------|
| A     | Aseptic preparation and filling                                   |
| C     | Preparation of solutions to be filtered                           |
| D     | Handling of components after washing                              |

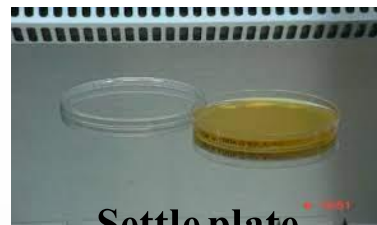
# Clean Room Classification

## CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION

4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table:

| Grade | Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup><br>equal to or greater than the tabulated size |        |              |             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|-------------|
|       | At rest                                                                                             |        | In operation |             |
|       | 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 |

# Clean Room Classification



Settle plate

19. Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation:

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

**Notes:** (a) These are average values.

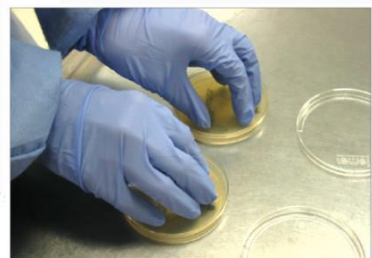
(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.



Air sample



Contact plate



Glove print

ที่มา: PE 009-15 Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products



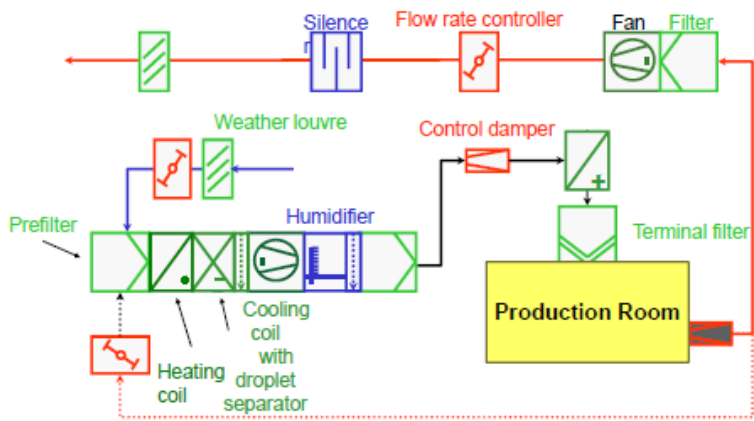
# HVAC

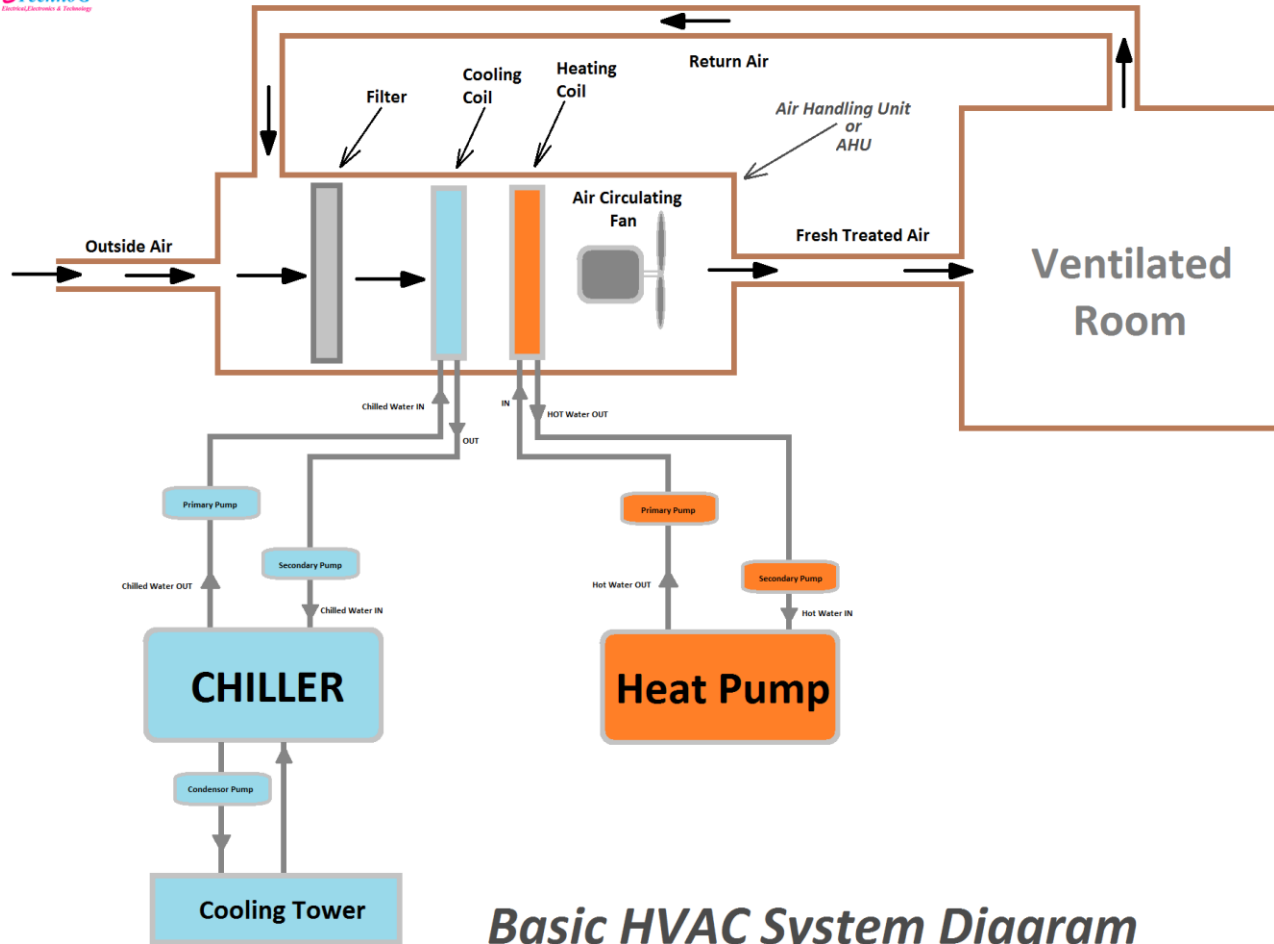


■ HVAC ประกอบไปด้วยตัวห้อง,  
supply air (SA), returned air (RA),  
outlet air และ AHU ที่อยู่ตรงกลางเป็น  
ตัวจัดการอากาศ

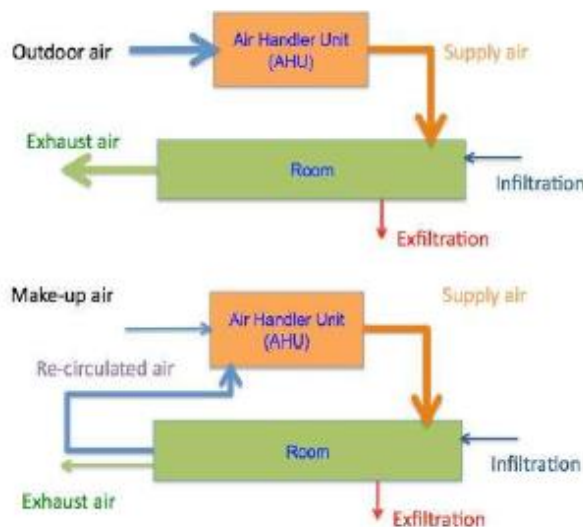
■ โดยในระบบ AHU จะมี outdoor air (OA) เป็น  
ตัวดูดอากาศจากภายนอกเข้ามาผ่าน AHU ที่  
ประกอบด้วยตัวกรองต่างๆ (Air filter), ตัว  
ควบคุมความชื้นอากาศ (Temperature and  
Relative humidity) แล้วก็จะส่งอากาศเข้าห้อง  
จากนั้นก็โดนดูดกลับอาจจะเกิดการrecirculate  
มาที่ AHU เป็น returned air หรือทิ้งไปนอก  
อาคารก็ได้ขึ้นอยู่กับกรออกแบบ

## Overview components





# ลักษณะการออกแบบของ HVAC



- Full fresh air (Once-Through air): no return air การผลิตยาที่มีพิษที่ไม่สามารถ recirculate ได้ เนื่องจากจะเกิดการปนเปื้อน แต่ก็มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง
- Recirculate air: return air อากาศที่ออกจากห้อง จะมีทั้งส่วนที่ถูกทิ้ง และถูกดูดกลับเพื่อนำกลับมาใช้ใหม่ (return air) ข้อดีคือประหยัดค่าใช้จ่าย ไม่ต้องทำการกรองอากาศมาก ควบคุมอุณหภูมิและความชื้นได้ง่าย แต่ต้องมีการประเมินความเสี่ยงว่าจะไม่เกิดการปนเปื้อนข้าม จึงมีการทำ zoning มีการใช้ AHU เป็นโซนๆ

## Single Skin



ที่มา: <https://envirotechindustrialproductsdelhi.com/2017/12/16/single-skin-horizontal-floor-mounted-air-handling-unit/>

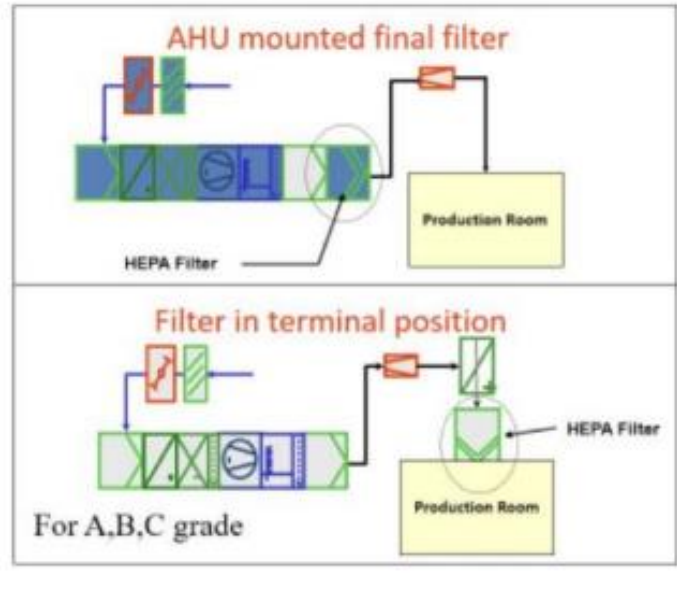


ที่มา: <https://www.indiamart.com/proddetail/air-handling-unit-ahu-22075393562.html>

## Double Skin



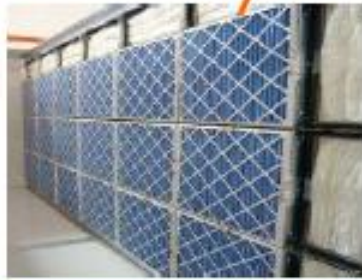
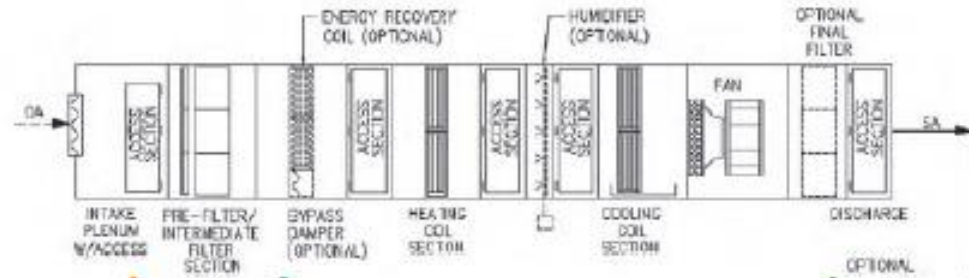
# ตำแหน่งของ Filter



- ห้องสะอาด Grade D จะออกแบบ HEPA filter ให้ติดอยู่กับ AHU แล้วจ่ายไปหลายห้องได้
- ส่วน Grade A, B, C ที่มี Terminal filter จะติด HEPA filter ถัดจาก Terminal filter บริเวณจุดที่อากาศออก

# ประเภทของ Filter

Figure 3.7: Potent OSD System Schematic (Sample)



Pre-Filter



Medium Filter

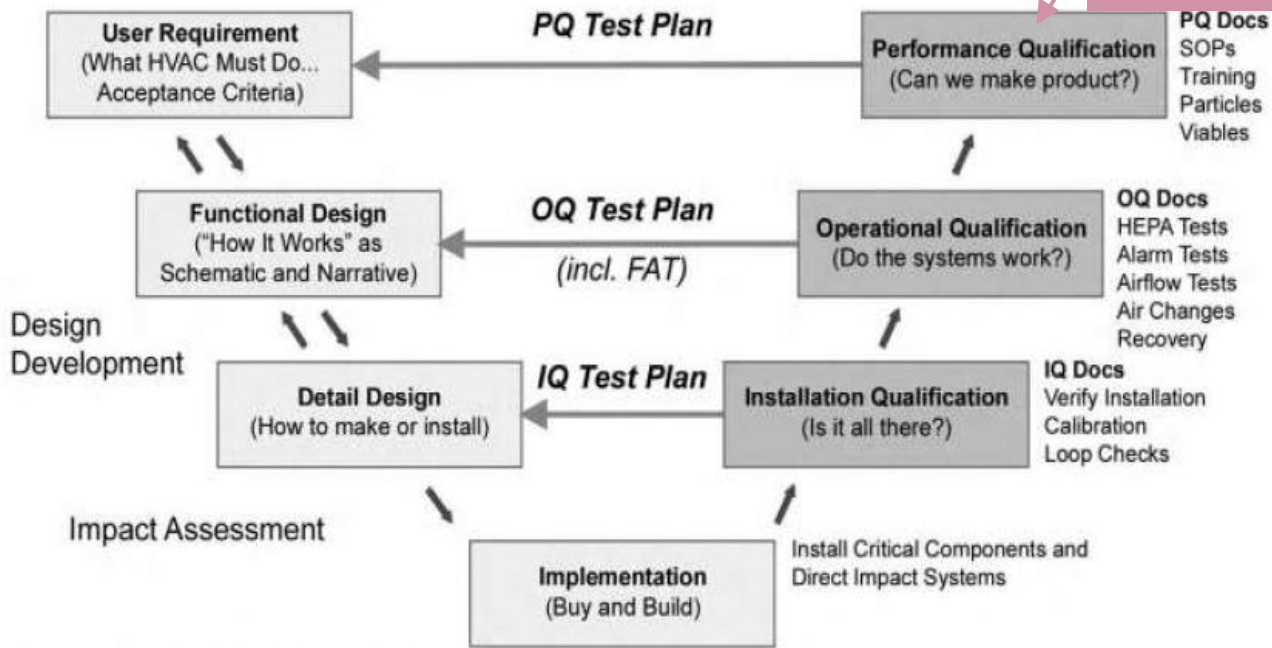


HEPA Filter



# Qualification V-Diagram for HVAC

Figure 5.9: Qualification V-Diagram for HVAC



Enhanced Design Review occurs all through design for Q7A facilities, this is "Design Qualification."



# Qualification

## DQ – Design of the system, URS

ตัวอย่าง components, type of air treatment needed, materials of construction

## IQ – Verify installation

ตัวอย่าง relevant components, ducting, filters controls, monitors, sensors, etc.

Includes calibration where relevant



# Qualification

Typical parameters to be included in qualification (based on risk assessment):

- Temperature
- Relative humidity
- Air velocity
- Supply, return and exhaust air quantities
- Room air change rates
- Room pressures (pressure differentials)
- Room clean-up rate
- Particulate matter, microbial matter (viable and non-viable)
- HEPA filter penetration tests
- Containment system velocity
- Warning/alarm systems



# Qualification

In addition to the general tests (e.g. power failure and recovery tests, verification of functions and sequences, verification of alarms and interlocks...) specific tests have to be performed.

| Test:                                   | Unidirectional airflow / LAF: | Turbulent / mixed airflow: |
|-----------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Differential pressure on filters        | 1                             | 1                          |
| Room differential pressure              | N/A                           | 2, 3                       |
| Airflow velocity / uniformity           | 2, 3                          | Optional                   |
| Airflow volume / rate                   | 2                             | 2                          |
| Parallelism                             | 2                             | N/A                        |
| Air flow patterns                       | Optional                      | Optional                   |
| Filter leak test / challenge test       | 2                             | 2                          |
| Recovery                                | N/A                           | 2                          |
| Room classification (airborne particle) | 2                             | 2                          |
| Particle fall out                       | Optional                      | Optional                   |
| Temperature, humidity                   | N/A                           | 2, 3                       |

1 := As built (Ideally used to perform IQ); 2:= At rest (Ideally used to perform OQ); 3:= Operational (Ideally used to perform PQ)



# เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ



Differential Pressure Indicators



Anemometers

# เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ



Air Speed Monitoring

Air changes measurement



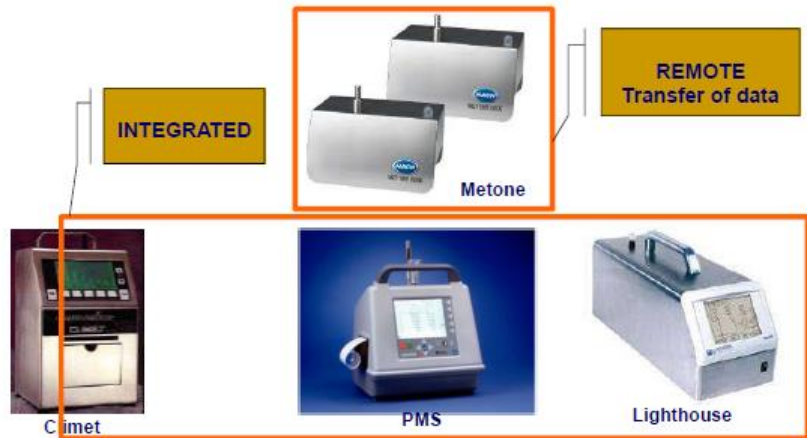
Balinometers



# เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ

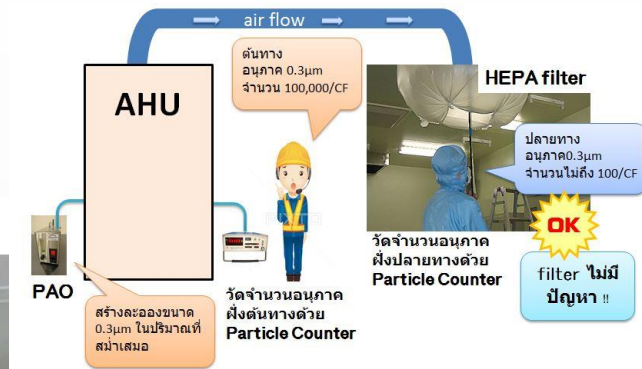


Airflow visualization



Particle counters

# เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ



ที่มา: [https://www.csc-biz.com/thai/service\(pao\).html](https://www.csc-biz.com/thai/service(pao).html)

Filter Integrity Test (Leak Testing)



# Air Change Rate (ACH)

- Air Change Rate คือ อัตราการแลกเปลี่ยนของอากาศภายในห้อง เป็นการเอาอากาศทั้งหมดในห้องไปผ่านการกรองอากาศเป็นจำนวนรอบต่อชั่วโมง (AC/hr)
- ยิ่ง ACH มาก จะทำให้อากาศในห้องสะอาดมากกว่า

Common understanding in the Pharmaceutical Industry – typically a rate of 20 per hour for classified areas.

US-FDA

“For Class 100,000 (ISO8) supporting rooms, air flow sufficient to achieve **at least 20 air changes per hour** is typically acceptable. Significantly higher air change rates are normally needed for Class 10,000 and Class 100 areas.

$$ACH = CFM \times 60 / V$$

CFM = Total supply airflow to space

V = space volume

## ISPE Guideline

- Grade D: 6 – 20 AC/hr
- Grade C: 20 – 40 AC/hr
- Grade B: 40 – 60 AC/hr
- Grade A: For unidirectional flow, changes do not matter; air flow velocity and pattern are important

# Air flow rate

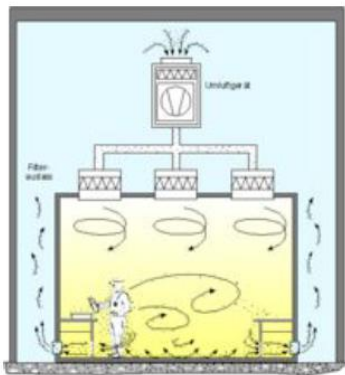
อัตราการไหลของปริมาตรอากาศต่อหนึ่งชั่วโมง ( $\text{m}^3/\text{hr}$ )

ACH  $\uparrow$  Cleanliness Class  $\uparrow$

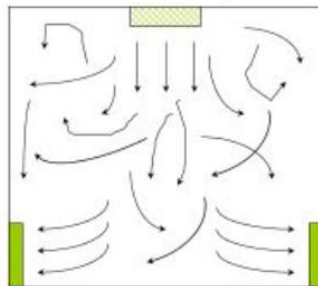
โดยมีการกำหนด recovery time ว่าควรน้อยกว่า 20 นาที ต้องเพิ่ม air change ให้มากขึ้น



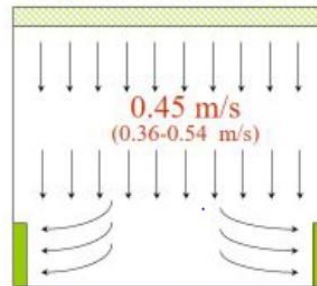
# Air flow pattern



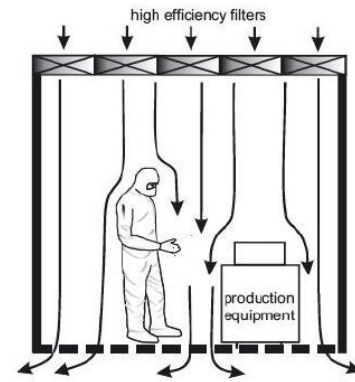
Turbulent  
dilution of dirty air



Unidirectional/laminar  
displacement of dirty air



Required in Grade A

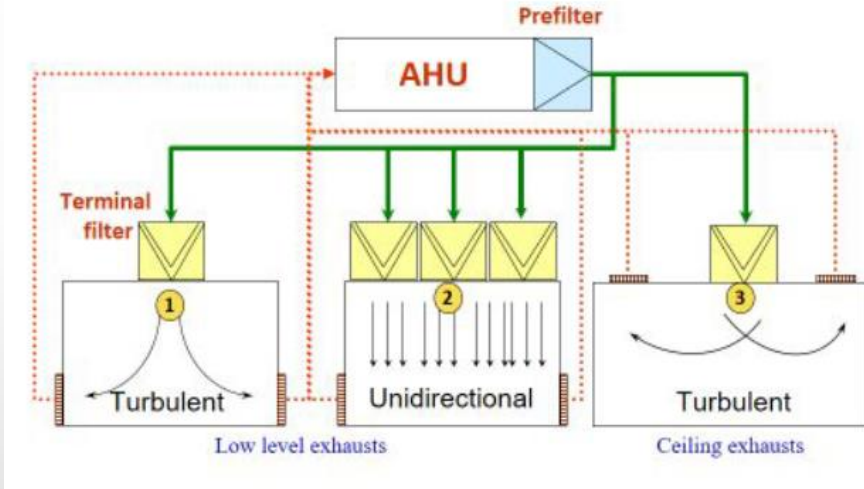


- ใช้ในห้อง grade B, C, D
- ไม่ได้กำหนด air flow velocity แต่ควรระวังให้น้อยกว่า 2.5 m/s

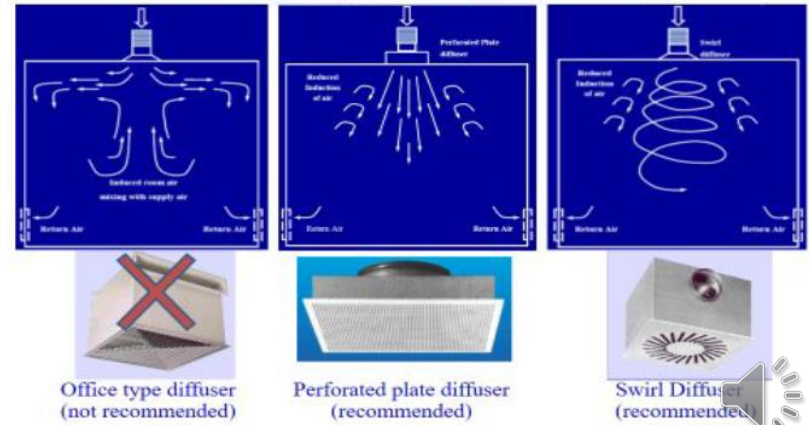
- ใช้ในห้อง Grade A
- ใช้ใน weighing, sampling booths
- กำหนด air flow velocity 0.36 – 0.54 m/s
- ทดสอบด้วยวิธี air flow visualization



สำหรับจุดอากาศออก (Exhaust) ควรจะต้องอยู่ในจุดต่ำสุดของห้อง (Low level exhausts) เนื่องจากจะเกิดการแทนที่อากาศได้ดี แต่ในห้องเกรด B หรือ non-sterile มีข้อยกเว้นได้ เช่น ในทางเดิน อาจจะเป็น ceiling exhausts ได้ ถ้าสามารถพิสูจน์หรือประเมินความเสี่ยงแล้วพบว่าไม่มีความเสี่ยง



หัวจ่ายอากาศ (Diffuser) ปัจจุบันที่เราใช้จะเป็น swirl type เพราะลักษณะอากาศที่ออกมา สามารถ Dilute อากาศในห้องได้ดีกว่าแบบ Office ที่ทำให้เกิด Dead spot ได้ ส่วน Perforated plate ทำความสะอาดได้ยาก



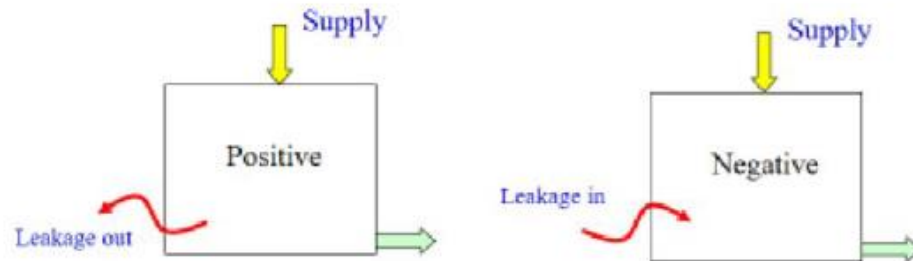
# Room pressure

PIC/S GMP PE 009-9 (Annex 1) - Manufacture of Sterile Medicinal Products

Adjacent rooms of different grades should  
have a pressure differential of  
**10-15 pascals**  
(guidance values).

1" W.G. = 254 Pa

0.05" W.G. = 12.5 Pa



# Temperature and Relative Humidity

โดยปกติ เหนืออยู่ที่  $T = 22 \pm 3 ^\circ\text{C}$ ,  $\text{RH} = 50 \pm 10 \%$

แต่ขึ้นกับ product ที่ผลิตด้วย ซึ่งอาจจะเป็น  $25 \pm 2 ^\circ\text{C}$  หรือปรับความชื้นให้เข้ากับผลิตภัณฑ์ โดยปัจจัยที่นำมาใช้กำหนดรวมด้วยคือ

- Comfort for operator
- Prevent the equipment from rust
- Retard the growth of microbial



# ข้อสอบ

■ ชุด C ข้อ 115

