

İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE GMP ALANLARDA STERİLİZASYON DÖNGÜLERİ

YUVAL SHILDERMAN - ELRAN MELUL

Sterilizasyon işlemi ile mikropların eliminasyonu, üç temel parametreye dayanır: zaman, sıcaklık ve basınç. İyi bir sterilizasyon işleminde, tüm sterilizasyon hacmi üzerinde kontrol sağlanması için bu parametrelerin her birinin kontrolü esastır. Bu temel parametrelerin çıkış noktası İdeal Gaz Yasası'dır.

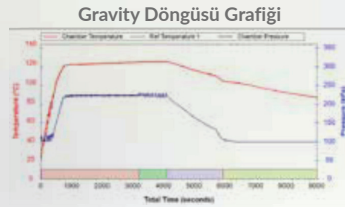
$$PV = nRT$$

P= Basınç
V= Hacim
R= Gaz sabiti
N= Gaz moleküllerinin sayısı
T= Sıcaklık

Bununla birlikte, her bir döngünün gereklilikleri yükün özelliğine göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu yazıda, üçü sterilizasyon, ikisi de test döngüsü olmak üzere, GMP alanlarda üretim yapan farmasötik firmaların en çok kullandığı beş farklı sterilizasyon döngüsü ele alınmaktadır:

- Sterilizasyon döngüleri: Gravity, Pre-vacuum ve Air Steam Mixture döngüleri,
- Test döngüleri: Bowie ve Dick ve Sızdırmazlık testleri

Gravity en basit döngülerdendir. Sıvılar, besiyerleri, cam ve plastik, kültür kapları ve paketsiz malzemelerin sterilizasyonu için en ideal yöntemdir.



Döngü, hazneye buhar verilerek (yukarıdaki grafikte de görüldüğü gibi yaklaşık 1000 saniye süren) kısa bir ısıtma fazı ile başlar. Buhar hazneyi doldurdukları içerideki hava da giderden dışarı çıkar. Havayı dışarı atan buhar, yük ile direkt olarak temas ederek sterilizasyona başlar. 208 kPa basınç ve 121°C sıcaklığa ulaşıldığında sterilizasyon gerçekleşir. Sterilizasyon fazı (3000.-4000.saniyeler arasında) yaklaşık 1000 saniye boyunca sürer. Sonrasında soğutma fazı başlar. Bu faz oldukça yavaştır ve bazen yükün durumuna göre 10 saate kadar sürebilmektedir. Soğutma sürecinin yavaş olması, sıvıların kaynayıp damlama yapmasını engeller. Döngü süresini %80'e kadar azaltmak için bir 'hızlı soğutma' opsiyonu da bulunmaktadır.

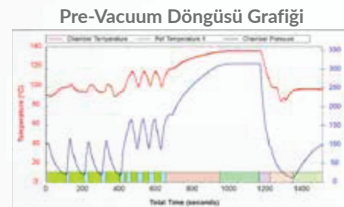
Steril edilen malzemeler

- Sıvılar
- Besiyerleri
- Düz yapılı cam ve plastik malzemeler
- Kültür kapları
- Paketsiz malzemeler

Avantajları:

- Sıvı sterilizasyonu için ideal
- Basit proses
- Düşük maliyet
- Dezavantajları:
- Tamamlanmamış buhar penetrasyonu
- Döngü sonunda nemli kalan yükler (yuvarlak ambalajlar için uygun değildir)
- Yüksek hacimli yüklerde sterilizasyon süresinin uzaması
- Gözenekli yükler için önerilmemektedir

Gözenekli yükler, katılar ve paketlenmiş malzemelerde daha etkili bir sterilizasyon elde edebilmek için sterilizasyon öncesinde mümkün olduğunca fazla havanın dışarı çıkartılması gerekmektedir. Bu gibi yükler için Pre-Vacuum döngüsü tasarlanmıştır.



Pre-vacuum döngüsünde, bir vakum pompası yardımıyla hazne içerisindeki hava sterilizasyon fazı öncesi tamamen dışarı çıkartılır. Gözenekli yüklerin ve paketlenmiş malzemelerin sterilizasyonunda bu döngü kullanılır. Döngü, hazneye 4 kez vakum verilmesi ile havanın kademeli olarak haznedeki çıkartılması ve yerine buhar doldurulması ile başlar. Sonuçta havanın % 99'u haznedeki çıkartılmış olur, geriye baştaki havanın yalnızca % 0.016'sı kalır.

(Yukarıdaki grafikte de görüldüğü gibi bu işlem 400 saniye sürmektedir.) Daha sonra (1000.-1200. saniyeler arasında) sterilizasyon işlemi gerçekleşir.

Sterilizasyondan sonra hazne ve yük için soğutma işlemi başlar. Basınç düştüğünde, kalan tüm su buharlaşır ve gaz fazına geçer. Tüm basıncın dışarı çıkması ve nemin de haznedeki uzaklaştırılması ile birlikte kuru ve steril yük elde edilmiş olur.

Steril edilen malzemeler

- Gözenekli yükler
- Delikli yükler
- Katı yükler
- Paketli malzemeler

Avantajları:

- Havanın %99'unun uzaklaştırılması
- Isı ve sıcaklığın homojen olarak dağılması

Dezavantajları:

- Sıvı sterilizasyonu için uygun değildir

Air steam mixture döngüsü, kontakt lens, cam şişe, ampul ve infüzyon setleri gibi sızdırmaz ambalajlardaki sıvıların sterilizasyonunda tercih edilir. Döngü, örnek olarak, 25.000 ampul, 20.000 infüzyon seti, 30.000 şırınga gibi yüksek adetlerdeki malzemelerin sterilizasyonu için tasarlanmıştır. Ambalajın bütünlüğü bozulmaz ve elastik paketlerde deformasyon olmaz.

İyi bir sonuç için
3 unsurun her biri
kritiktir.



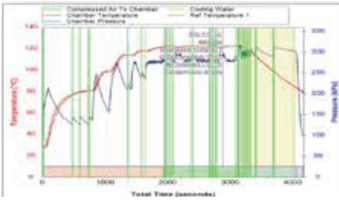


YAZARLAR HAKKINDA

Yuval Shilderman, Tuttnauer firmasında Ar-Ge Müdürü, Eng. Elran Melul ise Farmasötik Grubu Satış Müdürü olarak görev yapmaktadır. Tuttnauer, 90 yılı aşkın sterilizasyon deneyimi ve dünya çapındaki 350.000 kurulumuyla farmasötik, yaşam bilimleri ve sağlık sektörleri için sterilizasyon çözümleri üreten lider bir firmadır. Tuttnauer ilaç ve biyoteknoloji ile ilgili teknik gereklilikleri karşılamak için cGMP regülasyonlarına uygun farmasötik otoklavlar tasarlar. Tuttnauer farmasötik grubunun Türkiye yetkili temsilcisi Ant Teknik'tir.

Yazının çevirisi Ant Teknik Tuttnauer Ürün Sorumlusu Kim. Müh. Ece Erbeyen Kuralay tarafından yapılmıştır.

Air Steam Mixture (ASM) Döngüsü Grafiği



Bu döngüde, sterilizasyon hava ve buhar karışımıyla yapılmaktadır. Yükler kapalı pakette olduğu için (örneğin ampul) havanın çıkartılması gerekmemektedir. Döngü boyunca yüksek basınç korunur: Dış basınç, iç basınçtan daha yüksektir. Sıcaklık ise homojen sıcaklık elde edilene kadar yavaş yavaş artar. Yüksek basınç, sterilizasyon prosesi boyunca korunur. Sterilizasyon döngüsü bittiğinde, sıcaklık ceketten geçirilen su yardımıyla yavaşça düşürülür. Hava kullanılarak soğutma işlemi yapılırken, yüksek basıncın korunmasıyla kaynama önlenir (Düşük basınç düşük kaynama noktası anlamına gelmektedir). Sıcaklık 80°C'nin altına düşüğünde, hava serbest bırakılır ve yük kullanıma hazır olur. Sonuçta paketlenmeye hazır kuru ve steril yük elde edilmiş olur.

Steril edilen malzemeler:

- ▶ Kapalı kaplardaki sulu çözeltiler
- ▶ Cam şişeler
- ▶ Poşetler
- ▶ Vialler
- ▶ Ampuller
- ▶ Yüksek adetli şırıngalar
- ▶ Kullanıma hazır dolu şırıngalar
- ▶ Kontakt lensler

Avantajlar:

- ▶ Eşit ısı penetrasyonu (ısıtma/bekleme aşaması)
- ▶ Ambalajın bütünlüğünün bozulmaması
- ▶ Elastik paketlerde deformasyon olmaması
- ▶ Ürünün direk olarak buhara maruz kalması

Bowie & Dick test (B&D) Pre-vacuum

otoklavlarda havanın uygun şekilde hazneden çıkartılıp çıkartılmadığını belirleyen testtir. Tüm sterilizasyon parametrelerinin ve işlemlerinin sorunsuz bir biçimde çalıştığını garantiler. B&D test, test paketine konan kimyasal bir indikatördür. Test paketi boş bir hazneye konur ve pre-vacuum döngüsü başlatılır. Eğer otoklavda sızdırma problemi var ise, test başarısız sayılmaktadır.

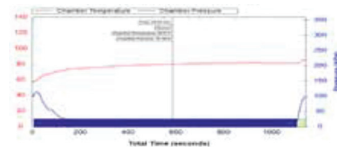


*Bowie ve Dick test indikatörleri

Yukarıdaki resimde de görüldüğü üzere:

- ▶ Geçersiz sonuç: Baştaki renk aynı kalır.
 - ▶ Başarılı sonuç: Homojen renk değişimi gözlenir.
 - ▶ Başarısız sonuç: Homojen olmayan renk değişimi gözlenir.
- Sızdırmazlık testi veya vakum testi, haznedeki ve borulardaki hava geçirgenliğini ve sızdırmazlığını incelemek için tasarlanmıştır.

Vacuum Test



Hazne, (yukarıdaki grafikte de görülebileceği gibi yaklaşık 200 saniye sonra) 7 kPa'daki vakum şartlarına getirilir. Basıncın sabit kalması için tüm valfler ve motorlar 5 dakika süresince kapatılır. Tipik bir Vakum Sızdırmazlık Testi Döngüsü, birbirini takip eden üç vakum ve basınç atımı ardından yüksek vakumda 15 dakikalık bir bekleme süresini kapsamaktadır. Bu işlemler sonrasındaki 10 dakika içerisinde en fazla 1.3 kPa'lık basınç değişimi olması beklenmektedir.

Yukarıda bahsedilen döngüler, temel sterilizasyon işlemleridir. Farklı yükler farklı sterilizasyon döngüleri gerektirmektedir.

Bu sebeple aşağıdaki gibi alternatif çözümler de önerilebilir:

1. Bio-Hazard döngüsü - atık sterilizasyonu için önerilir.
2. Sıcak Su Banyosu - Orta/büyük boyutlu kapalı sıvılar gibi bitmiş ürünlerin terminal

sterilizasyonu için önerilir. Su bazlı proses olduğu için temiz buhar gerekmemektedir.

3. İzotermal döngü - Yüksek sıcaklığını 80-105 °C arasında tutmaktadır.

