



Ece Erbeyen

Satış Mühendisi
Kimya Mühendisi
Ant Teknik Cihazlar

İlaç Endüstrisinde GMP Alanlarda Temizlik ve Dezenfeksiyon Uygulamaları

Bilindiği üzere GMP (Good Manufacturing Practice) – İyi Üretim Uygulamaları; ilaç firmaları tarafından takip edilen ve uyulması zorunlu olan regülasyonlar bütünüdür. GMP'nin amacı, her partide aynı kalitede ürün üretilmesini ve sürekliliği sağlamaktır. GMP'nin en önemli gerekliliklerinden biri, her uygulamanın kayıt altına alınması ve dokümantasyondur.

GMP regülasyonları da kendini yenileyen ve yaşanan her vakadan sonra güncellenen kurallardan oluşmaktadır. Bu sebeple güncel olarak takip edilen bu regülasyonlara, cGMP "current GMP (güncel-İyi Üretim Uygulamaları)" denmektedir.

GMP alanlardaki kritik uygulamalardan biri de temizlik ve dezenfeksiyon süreçleri olmuştur. GMP ANNEX 1 "MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS", Madde 62'nin içeriği, "Disinfectants and detergents used in Grade A and B areas must be sterile prior to use." "A ve B klas alanlarda kullanılan dezenfektan ve deterjanlar, kullanım öncesi steril olmalıdır." şeklindedir.

Dezenfektanlarla ilgili kafalarda en çok oluşan soru; sterilizasyon amaçlı kullanılan bu kimyasalların neden steril olması gerektiğidir. Sanılanın aksine, dezenfektanlar da kontaminasyon kaynaklarından bir tanesidir. FDA tarafından hazırlanan 483 bulgu raporlarının 2010 yılı verilerine göre, bulguların yaklaşık %20'si temizlik ve dezenfeksiyon sistemleri ile ilgilidir.

Buna göre steril sahalarda içeriye alınacak dezenfektanlar ya steril olarak hazır alınmalı, ya da kullanıcılar tarafından in-house olarak steril edilmelidir. In-house dezenfektan sterilizasyonu, günümüzde maliyetli ve uzun süreçler alan bir yöntem olduğu için, genellikle hazır sistemler tercih edilmektedir.

Steril Dezenfektan Denince...

Dezenfektanların steril olarak kabul edilebilmesi için, 0.2 mikrondan filtre edildikten sonra 14 gün süren sterilite test sonucunun beklenmesi gerekmektedir. Bununla beraber filtre edilen ürünün doldurulduğu kabın sterilitesi de göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdendir. Bazı ürünler filtreden sonra gama-sterilizasyona gönderilmektedir, ancak ürün gama steril de olsa mutlaka sonrasında sterilite testi yapılmalıdır. Burada dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, standartlara göre gama sterilizasyon dozajı minimum 25 kGy olmalıdır.

GMP'ye göre kullanım öncesi steriliteyi sağlamak gerektiği için, hazırlanan steril ürünler kullanıma alındıktan sonra her kullanım öncesinde, yani aslında "kullanım boyunca" steril olmalıdır.

Tüm bu aşamalar firmalar tarafından dikkat edilmesi gereken birçok parametreyi ve dezenfektan hazırlık süreçlerini de beraberinde getirmektedir. Bu sebeple kullanıcılar ilaç üretimine odaklanmak istedikleri için daha risksiz ve ekonomik olan kapalı ya da tek kullanımlık sistemleri tercih etmektedirler.



*SDS, Shield Delivery System, Ecolab'ın patentli kapalı şişe sistemidir. Açıldıktan sonra en az 3 ay boyunca içerisine hava almamaktadır. Validasyon dokümanı ile birlikte temin edilmektedir.

Etkili Hijyen Planını Oluşturabilmek

Tüm mikroorganizmaları öldüren, durulama gerektirmeyen, kalıntı bırakmayan, insan ve çevre sağlığına zararlı olmayan, temizlik ve dezenfeksiyonu aynı anda yapan, kısacası "mükemmel dezenfektan" diyebileceğimiz bir kimyasal maalesef bulunmamaktadır. Etkili ve GMP'ye uygun bir hijyen planı hazırlarken, farklı etken maddelerin avantajlarını göz önünde bulundurarak, tüm mikroorganizma gruplarına karşı etkili olabilecek, insan ve çevre sağlığına zararlı olmayan (İş Sağlığı-Güvenliği'ne uygun), en doğru etkenlerden oluşan bir rotasyon tercih edilmelidir. "Rotasyon uygulamalı mıyız, ne sıklıkla uygulamalıyız, hangi etkenleri tercih etmeliyiz?" gibi oldukça karşılaşılan soruların ne yazık ki ortak bir yanıtı yoktur. Rotasyon yapılması zorunludur, ancak hangi etkenlerle ne sıklıkta uygulanacağına karar vermek için, her firmanın kendi üretim sahasının koşulları değerlendirilmelidir. Önemli olan tüm mikroorganizma gruplarına etki eden bir rotasyon oluşturabilmektir.

Uygulama Metotlarının Önemi

Dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta da doğru uygulamaları takip edebilmektir. İlaç üreticilerinin takip ettiği en zorlu süreçlerden biri de steril saha koşullarındaki temizlik uygulamalarının sürdürülebilirliğidir. Temiz odalar; partikül kontrollü alanlar olduğu için içerideki her uygulama olabildiğince yavaş ve kontrollü olmayı gerektirmektedir.



*Steril, tek kullanımlık 100 ml birim doz konsantre ürünler, ürünün kontamine olma riskini ortadan kaldırmaktadır.

Burada en önemli kriter, uygulamaların firma talimatlarında tanımlı olması ve tüm uygulayıcılar tarafından aynı prosedürün takip edilmesidir.

GMP'deki "süreklilik" şartını sağlayabilmenin en önemli basamaklarından biri de sürekli eğitimidir. Tüm personel, güncel uygulamalarla ilgili olarak belirli periyotlarda eğitime tabi tutulmalıdır.

Ecolab Kontaminasyon Kontrol ürünleri kullanıcıları, doğru uygulama ve silme tekniklerini içeren Kontaminasyon Kontrol ve Hijyen Eğitimi programlarını yıllık olarak ücretsiz tekrarlamaktadırlar.

"Transfer Dezenfeksiyonu" Nedir?

Steril sahalarda temizlik ve dezenfeksiyonda dikkat edilmesi gereken en önemli parametrelerden biri de transfer dezenfeksiyonudur.

GMP ANNEX 1 – MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS Madde 22'de transfer dezenfeksiyonunun önemi vurgulanmaktadır. "The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination." "Malzemelerin içeri ve dışarı transferi, en büyük kontaminasyon kaynaklarındandır." Son dönemlerde Türkiye'nin de yakından takip ettiği PIC/S ANNEX 1 GUIDELINES ON THE STANDARDS REQUIRED FOR THE STERILE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS Madde 61 fiziksel temizliği konu etmektedir.

"Spraying and wiping is considered more effective than only spraying to sanitise surfaces." "Yüzey dezenfeksiyonunda spreyleme ve silmenin, yalnızca spreylemeye göre çok daha etkili olduğu kabul edilmektedir."

Bu konu, sporlar üzerinde etkili olamayan alkolle yapılan çalışma ile de ispatlanmıştır. Alkolle yalnızca spreyleme

yapılan B.subtilis (sporlu m.o.) %27.6 oranında düşüş gösterirken, spreyleme ve silme yapıldığında bu oranın %96'lara çıktığı gözlenmiştir.

Transfer için genellikle tercih edilen ajan alkol iken, yeni trend sporisit etkili bir ajanın transfer noktalarında kullanılmasıdır.



Dezenfektan Tedarikçi Seçiminde Dikkat Edilecek Noktalar

GMP koşullarında üretim yapan beşeri ve veteriner ilaç firmalarının tedarikçilerine sorması gereken bazı sorular bulunmaktadır:

- Ürün hangi koşullarda üretilmektedir?
- Üretim süreçleri valide ediliyor mu?
- Validasyon teknik dokümanları sunuluyor mu?
- Ürünler sertifika ile mi temin ediliyor?
- Formülasyon garantisi var mı?

GMP'ye göre; yalnızca valide edilmiş ve SOP'lerde (Standart Operasyon Prosedürü) tanımlanmış ürünler üretim sahasına alınabilir. Formülasyon garantisi olmayan ürünler kullanıldığında, ürünün değişmesi ya da üretimden kaldırılması gibi durumlar söz konusu olduğunda, kullanıcı firma zor durumda kalabilmektedir. Yalnızca dezen-

fektan tedarikçisinde değil, bir ilaç firmasının tüm tedarikçilerinde GMP bilinci aranması gerekmektedir. Aksi halde firmalar tüm riski kendi sorumluluğuna almaktadır.

*Ecolab Kontaminasyon Kontrol ürünleri, İngiltere'deki tesisinde GMP koşullarında üretim yapmaktadır. Formülasyon garantili tüm ürünler, valide edilmiş üretim süreçlerinden geçerek teknik dokümanları ile birlikte temin edilmektedir.

Ant Teknik Cihazlar'ın Türkiye tek yetkili temsilcisi olduğu Ecolab Kontaminasyon Kontrol; Ecolab'ın yalnızca GMP alanlara hizmet veren birimi olarak steril ve non-steril sahalarla uygun farklı çözümler sunmaktadır. Alanında uzman olan birim, tüm temizlik ve dezenfeksiyon süreçlerinde GMP gerekliliklerinde hijyen planları hazırlamakta ve teknik anlamda kullanıcıya destek olmaktadır.