

## TEMİZLİK VE DEZENFEKSİYON PROSEDÜRLERİNDEKİ DEĞERLENDİRMELER

Uzun süredir beklenen Annex 1 (Steril İlaç Üretimi için EudraLex İyi Üretim Uygulamaları gereklilikleri) revizyonu yorumlamalara kapandı. İlk duyurudan itibaren yaklaşık üç yıl ve bir önceki revizyonun üzerinden on yıldan fazla bir zaman geçmesinin ardından; bir güncelleme gerekli olmuştur. Bu yeni doküman Annex-1'e ciddi bir derinlik ve detaylandırma getirmektedir.

JAMES TUCKER  
UZMAN PAZARLAMA MÜDÜRÜ,  
ECOLAB LIFE SCIENCES

ÇEVİREN: KİM. MÜH. R. DİLARA ALTAŞ  
ECOLAB ÜRÜN SORUMLUSU,  
ANT TEKNİK



Annex 1'in yayımlanma zamanı, etkileri ve yapılan çıkarımlar hakkındaki tartışmalar hala devam ederken; bu makalede yeni Annex 1'in özellikle temizlik ve dezenfeksiyon uygulamaları üzerindeki potansiyel etkilere bakış açısı incelenmektedir.

### Temizlik ve Dezenfeksiyon

Değerlendirilmesi gereken ilk husus temizlik ve dezenfeksiyondur. Temizodalardaki temizlik ve dezenfeksiyon prosedürünün birbirinden ayrı işlemler olduğu uzun zamandır kabul görmektedir. Bu iki uygulama Annex'te ilk kez birbirinden farklı olarak tanımlanmıştır.

### Temizlik

Temizliğin amacı, kontaminasyon riski oluşturabilecek fiziksel kirlilikleri uzaklaştırmaktır. Genellikle vakumlar, deterjanlar, WFI ya da alkolle ıslak olarak veya bezlerle kuru olarak yapılır.

### Dezenfeksiyon

Mikroorganizmaları öldürmek için yapılmaktadır. Her organizmaya karşı farklı etkileri olan genellikle sporisidal ve geniş spektrumlu olmak üzere gruplara ayrılabilen dezenfektanların ortak amacı, hedef mikroorganizmaların üremesini engellemektir. Dezenfektanlarda rotasyon gerekliliği, bir sporisidal ajanın periyodik kullanımı da dahil olmak üzere birden fazla ürünün kullanılması gerektiği ifadesiyle açıklığa kavuşturulmuştur. Buna göre, geniş spektrumlu bir dezenfektan ile birlikte bir sporisidal ajanın temizoda kontaminasyon kontrolünde yeterli olduğu sonucuna varılmaktadır. Aynı zamanda kullanım süresindeki raf ömrü etkinliğinin gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu durum, kullanıma hazır ürünler yerine konsantre ürün kullanan firmalarda personele ek yük getirecektir. Çünkü kullanılacak

son ürünü desteklemek için gerekli veriler çok daha detaylı olacaktır.

Yeni Annex; orijinal ifadelerin de çoğunu içermektedir. Örneğin, mikrobiyal büyümeye göre deterjan ve dezenfektanların izlenmesi, A ve B sınıf alanlarda kullanılan ürünlerin steril olması, seyrelmiş çözeltilerin daha önce temizlenmiş kaplarda ve tanımlanmış sürelerde muhafaza edilmesi vs. vb. orijinal ifadelerin de çoğunu içermektedir. Diğer önemli konu ise uygulamadaki etkinliğin pratikte gösterilmesini sağlayan çevresel izleme (Environmental Monitoring - EM) olacaktır.

Annex'te belirtildiği üzere A ve B Sınıf alanlardaki mikropların tanımlamaları tür düzeyinde yapılmalı ve bu tanımlamanın uygulamalar üzerindeki etkisi değerlendirilmelidir. Bu durum, doğru ürünlerin kullanıldığından emin olmayı kolaylaştırır ve hangi düzeltici faaliyetin takip edilmesi gerektiğini gösterir.

### Kalıntılar

Yeni Annex bu kalıntıları kontrol etmenin yanı sıra, kalıntıların potansiyel gizli etkileri konusundaki endişeleri de vurgulamaktadır. Bölüm 6.5 A-B'de de belirttiği üzere dezenfektan kaynaklı kalıntıların bir bariyer oluşturması ve/veya üretilen ürün üzerinde partikül riski olması gibi durumların altı çizilmiştir. Kalıntıların uzaklaştırılmasının kimyasal ve partikül kontaminasyonu önlemek amacıyla yapılması vurgulanırken, bu konu aynı zamanda temizlik basamağının dezenfeksiyondan ayrılması gerekliliği ile bağlantılıdır.

Dezenfektan kalıntılarının giderilmesinde etkili olması gereken temizlik programları hakkında yeni bir ifade bulunmaktadır. Bu, düşük kalıntı gereklilikleri ile bağlantılıdır ve kalıntıların yüzeylerde kontrolsüz bir şekilde

birikmesine izin vermenin artık kabul edilebilir bir uygulama olmadığını açıkça göstermektedir.

### Konsantre formatlardan ürünlerin hazırlanması

Alan içerisinde konsantre formatlardaki dezenfektanlar hazırlanırken; filtrasyon alanında artan gereklilikler ve artan validasyon beklentileri gibi konuların dikkate alınması gerekmektedir. Tek bir lotun üretiminden sonra sıvı sterilizasyon filtreleri atılmalıdır (valide edilmedikçe).

Ek olarak konsantre ürünlerden dezenfektan yapanlar bunu yapmak için kendi sistemlerinden su kullanıyorsa, Annex'teki su sisteminin 'worst case' noktasından her uygulamada bir örnek alınması gerekliliğini göz önünde bulundurulmalıdır. Bu, operatörler ve kaynakları ile üzerinde önemli bir yük oluşturacaktır.

### Kalite Risk Yönetimi

Kalite Risk Yönetimi (QRM) kavramı daha önce hiç olmadığı kadar yeni dökümana dâhil edilmiştir. Su kalitesi sistemi dizaynı ve uygulaması Annex taslağının yayımlanmasının gecikmesindeki önemli bir sebep olarak ortaya çıkarken bu durum üzerinde durulması gereken diğer bir önemli noktadır. Dezenfektan seyreltme, durulama, CIP proseleri gibi uygulamaların tamamını etkileyen su, biyofilm kontrolü ve filtrasyon konularına olan vurgu artmıştır. Personelle ilgili olarak, temizoda içerisindeki minimum ve maksimum personel sayısının valide edilebilir; kalifikasyon, değerlendirme gibi konular da içeren düzenli eğitim ihtiyaçlarının karşılanması gerekmektedir.

**Malzeme transferi/Transfer dezenfeksiyonu**  
Transfer dezenfeksiyonu Annex'te ele alınan

bir diğer önemli alandır. Yeni gerekliliklere göre, temizoda içindeki farklı alanlar arasında transfer edilen ürün ve prosesler önceden belirlenmelidir. Belirlenenler haricindeki malzemeler için de özel izleme prosedürleri belirlenmelidir. CNC'den (Kontrollü Sınıfsız Alanlar) C sınıf alanlara malzeme transferi QRM'ye göre değerlendirilerek, içeri alınan malzemedeki biyolojik yükün seviye ve türüne bağlı olacak şekilde sporisit ajan kullanımı ile desteklenebilir. Bu, özellikle üretim süreçlerinin erken aşamalarında, riski anlamak ve kontrol etmek için firmaların ihtiyacını karşılayacaktır.

Ambalajlanmamış tüm ürünler; valide edilen bir prosesle dezenfekte edilmeli, yeniden kontamine olmayı önleyecek şekilde depolanmalı ve çevresel izlemenin bir parçası olarak dahil edilmelidir. Tüm bu süreç, transfer dezenfeksiyonunda kullanılacak kimyasalın gerekliliklerini arttırmaktadır.

Yeni Annex 1, önceki versiyonun steril üretimde QRM ve Farmasötik Kalite Sistemi (PQS) uygulamalarına odaklanan kapsamlı bir incelemevidir.

### YAZAR HAKKINDA

*Temizoda alanında 10 yılı aşkın bir süredir deneyimi bulunmaktadır. James Tucker'in geçmişi mikrobiyoloji ve moleküler biyoloji alanındadır. Biyoinformatik alanında yüksek lisans yapmıştır. Uygulamalı biyoloji alanında da birinci derece tecrübeye sahip olmasının yanında, "Yeşil Kuşak Sertifikası" da bulunmaktadır.*

*James; temizoda endüstrisinde teknik destek, temizlik ve dezenfeksiyon, pazarlama stratejilerinin yönlendirilmesi ve ticari faaliyetlerin yönetilmesi gibi konularda 10 yıllık bir deneyime sahiptir. Halen CEN TC216 bünyesinde yönetici olarak görev yapmaktadır.*