

İlaç Üretiminde Kullanılan Saf Su

Erol BALI*

Özet

Formül geliştirme, proses ve imalat aşamalarında ana madde, ham madde, reaksiyon elemanı ve temizleme maddesi olarak ilaç sanayinde yaygın bir şekilde su kullanılmaktadır. Saf suyun elde edilmesi, depolanması, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyel niteliklerinin korunarak kullanımı ilaç üretiminin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bu makalede ilaç üretiminde kullanılan saf su türleri kısaca tanıtılmış, ABD ve Avrupa İlaç Standartları'nda yer alan saf su kalite kriterleri ve birimleri açıklanmıştır. Ayrıca ilaç üretiminde kullanılan saf su tesislerinin işletilmesi sırasında elde edilen deneyimler işletme ve dizayn konusunda çalışmaya yapacaklara bir fikir vermesi açısından özetlenmiştir. İlaç üretiminde zorunlu olması nedeniyle saf su sistemlerinin kabul kriterlerinin belirlenmesi ve yeterliliklerinin doğrulanması (validasyon) çalışması anlatılmıştır.

AnahtarKelimeler: Saf Su, İletkenlik, TOC, Sanitizasyon, Validasyon

1. Giriş

Suyun mikrobiyolojik kalitesi, saflaştırma, depolama, taşıma ve kullanım sırasında mikroorganizmaların hızla çoğalabilmesi nedeniyle önemlidir. Bitmiş ürün aşamasında kullanılan suyun içerdiği mikroorganizmalar veya metabolik ürünler istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir.

İlaç yapımının ilk safhalarında ya da değişik türlerdeki saf suyun hazırlanmasında kaynak olarak kullanılan suyun da içme suyu kalitesinden daha düşük kalitede olmaması zorunludur. İçme suyu standartları ile suda koliformların mevcut olmaması garanti altına alınmaktadır. Koliformlar dışkı veya dışkıdan kaynaklanan diğer mikroorganizmaların habercisi ya da bunların varlığını ortaya koyan bulgulardır ve vi-

rüslerle birlikte insanlarda hastalık yapıcı sonuçlar doğurabilmektedirler. İçme suyu standartları diğer tür mikroorganizmalar için bir kural içermemektedir. Ancak suda bulunabilecek her tür mikroorganizmanın büyük bir halk sağlığı tehlikesini içereceği, ayrıca ilaç veya formül üründe istenmeyen etkilere neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç sanayinde çok farklı kalitelere su mevcut olup ilaç üretiminin değişik safhalarında bu sular kullanılmaktadır.

2. İlaçta Kullanılan Su Türleri

Kullanım amaçlarına bağlı olarak suyun kalite özellikleri değişmesine karşın, ilaç imalatındaki suları içme suyu, saf su ve şırınga edilebilir su olarak üç ana gruba ayırmak mümkündür. Kullanım amacına uygun su kalitesinin belirlenmesi için yapılacak ça-

* Makina Yüksek Müh., APS Ambalaj Paketleme Sanayi ve Dış Tic. A.Ş.

koşulları ve dezenfeksiyon şartlarının da dikkate alınması gerekmektedir.

2.1 İçme suyu:

İçme suyu; şehir şebeke suyundan, kuyu vb. özel kaynak yada bu kaynakların birleşmesinden elde edilebilir. İçme suyu kalitesi konusunda Türkiye'nin TSE 266 (1997), Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) (1999), ABD Çevre Koruma Ajansının(EPA) (2002) ve Avrupa Birliği'nin (EC) (1998) tarihli standartları mevcuttur. Esas olarak 100 m l'de koliform bakteri içermemesi ve pH'nın 6,5-9,5 aralığında olması istenen içme suyunun ayrıntılı kalite parametreleri standartlarda tanımlanmaktadır. İçme suyu kimyasal sentezlerin ilk basamaklarında ve ilaç üretim ekipmanlarının temizlenmesinin ön safhalarında kullanılabilir. İçme suyu ayrıca ilaç sanayinde kullanılan saf suların üretiminde kullanılmaktadır.

2.2 Saf su:

İlaç üretiminde saf su; ara madde olarak ya da üretiminde değişik safhalarında belirli ekipmanların temizlenmesinde veya yarı mamul kapsamındaki bazı ilaç kimyasalların yapımında kullanılmaktadır. Bu amaçlar için kullanılan su iyonik ve organik olarak istenilen saflıkta olmalı ve mikrobiyel üremeye karşı korunmalıdır. İlaç üretiminin temel kurallarını içeren dokümanlarda saf suyun kalite özellikleri verilmektedir. Türkiyede de uygulanan Avrupa İlaç Standartlarında (European Pharmacopoeia) ve ABD İlaç Standartlarında (US Pharmacopoeia) berrak, renksiz, kokusuz tatsız olarak tanımlanan saf su kalite özellikleri aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Saf sudaki nitrat ve ağır metaller uygun yöntemlerle

metall tayininde kullanılacak yöntemler Avrupa İlaç Standartında (European Pharmacopoeia) tanımlanmaktadır.

Saf suda bulunabilecek organik moleküllerin dolaylı yoldan miktarını karbon olarak belirlemek için toplam organik karbon ölçümü yapılmaktadır. Bu ölçüm sırasında sudaki organikler UV lamba aracılığıyla karbon dioksit'e dönüştürülmektedir. Organiklerin karbon dioksit'e dönüştürülmesi sonrasında suyun iletkenliği artmaktadır. Suyun başlangıçtaki iletkenliğinden bu son iletkenlik değeri çıkarılarak organiklerin miktarı belirlenmektedir. Suyun doğal kaynağından, saflaştırma ve dağıtım sistemlerinin malzemelerinden ya da sistemde oluşabilecek biyofilm tabakasından gelebilecek organik maddelerin miktarı bu standartlar ile sınırlandırılmaktadır.

Bilindiği gibi iletkenlik elektron akımının varlığının bir göstergesidir. Suda elektronlar yalnızca iyonlar tarafından taşınmaktadır. Sudaki iyonların artması elektron akımının da artmasına neden olmaktadır. Su molekülleri pH değeri ve sıcaklığın bir fonksiyonu olarak iyonlara ayrışmaktadır. Oda sıcaklığında teorik olarak her on milyon su molekülüne karşılık bir su molekülü iyonlarına ayrışmış ve su molekülüne tutunmuş olarak bulunmaktadır. Artı yüklü hidrojen ve eksi yüklü hidroksit iyonlarından dolayı saf suyun da bir iletkenliği vardır. Saf suyun iletkenlik değeri 0,055 µS/cm (25°C) veya elektrik direnci 18,2 Megaohm-cm olarak hesaplanmaktadır.[1] Suyun iyonik saflığı mikro siemen/cm [µS/cm] biriminden elektriksel iletkenlik veya tersi olan megaohm-cm biriminden elektriksel direnç şeklinde de ifade

İLAÇ STANDARTLARINDA BELİRTİLEN SAF SUYUN ÖZELLİKLERİ		
Kalite Kriteri	Avrupa İlaç Standartları(EP)	ABD İlaç Standartları(USP)
Nitrat	□200 ppb	-
Ağır Metaller	□100 ppb	-
Toplam Organik Karbonlar(TOC)	□0,5 mg/L	□0,5 mg/L
İletkenlik	□4,3 µS/cm (20°C)	□1,3 µS/cm (25°C)
pH	5-7	5-7
Bakteri	□100 CFU/mL	□100 CFU/mL

edilebilmektedir. İletkenlik ve direnç değerleri sıcaklığı bağlı değişeceğinden bu birimlere ilave olarak sıcaklık değerleri de parantez içerisinde verilmektedir. Suda çözülmüş halde bulunan tuzlar da artı ve eksi yüklü iyon oluşumuna yol açarak iletkenlik de

oluşumuna engel olacak şekilde dizayn edilmesi gerekmektedir.

3. Su depolama tankları:

Su arıtma ekipmanlarının çalışmalarını optimum hale getirmek için dağıtım sistemindeki suyu depo

Örneğin klor iyon bağlanma yeti artırarak bakteriyel ü-
ğeri arttırmaktadır. Klorit ve sodyum iyonları da bu
nedenle benzer etkiye sahiptir. Ayrıca bazı gazlar da
örneğin karbon dioksit iyon oluşumunu pH kadar et-
kilemektedir. Daha önceleri suyun saflığını bozan
maddelerin miktarları için ayrı ayrı sınır değerler ta-
nımlanırken[2] artık suyun iyon bakımından saflığı -
nın esas ölçüsü olarak toplam iletkenlik değeri bir s-
nır değeri belirtilmektedir.

İçme suyu kaynak olarak alındığında deiyonizasyon, damıtma, iyon değişimi, ters ozmoz, filtreleme ve diğer uygun metotlar kullanılarak saf su üretilmektedir. Dış ortam koşullarına açık saf su üretim, depolama ve taşıma sistemleri inatçı biofilm tabakaları oluşmasını kolaylaştırmaktadır. Biofilm tabakaları ise canlı mikroorganizmaların veya endotoksinlerin istenilmeyen seviyelere ulaşmasına olanak sağlayabilmektedir. Steril koşullarda alınan saf su numunelerinin 100 ml'lik kısmı 0,45 mikron kağıt filtrede süzöldükten sonra filtre mikrop üreme koşullarının oluşturulduğu etüvlerde 2 gün bekletilerek oluşan mikroorganizma sayıları belirlenmektedir. Saf su sistemlerinde kullanım noktalarındaki suyun mikrobiyolojik kalitesinin korunması için yeterli sıklıkta sanitizasyon işlemi, mikrobiyolojik kontrol ve izleme gerekmektedir.

2.3 Şırınga Edilebilir Su:

Vücuda şırınga ile verilecek ilaçların yapımında taşıyıcı olarak, kritik ekipmanların temizliğinde ve yarı mamul kapsamındaki bazı ilaç bileşenlerinin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Bu amaç için ön arıtma sonrasında damıtma veya ters ozmoz yöntemi ile su, daha da saf hale getirilmektedir. İlaç Standartlarında saf su için aranan fiziksel ve kimyasal koşullara ilave olarak bakteriyolojik endotoksin testindeki koşulları da karşılaması gerekmektedir. Bu tür suyun arıtım, depolama ve dağıtım sistemleri mikrobiyel kirlenmeye ve mikrobiyel endotoksinlerin

oluşmasını önlemek için depolama tankları seçilir. Depolama tankı periyodik bakımlar sırasında ilaç üretiminin ihtiyaç duyacağı suyu karşılayacak kapasitede olmalıdır. Biofilm oluşumunun önlenmesi için iç yüzeyler çok düzgün, olmalı ve tüm iç yüzeylere suyu püskürtülecek yıkama topu bulunmalı ve tank tamamen kapalı olmalıdır. Korozyon etkisinin en aza indirilmesi için AISI 316 L kalitede paslanmaz çelik tanklar seçilmesi durumunda kimyasal veya ısısal sanitizasyon için de yeterli olmaktadır. Depolama tanklarında su seviyesinin sürekli değişmesi nedeniyle ihtiyaç olan hava hareketinin sağlanması için havalık (nefeslik) kullanılmaktadır. Bu amaçla dış ortam havasına açık su tutmayan 0,2 mikron filtreler tank üzerine bağlanmaktadır. Depolama tanklarında su seviyesinin azalmasına bağlı olarak tanka giren havadaki karbon dioksitin suya karışması ile suyun pH değeri azalmakta ve iletkenliği artmaktadır. Depolama tanklarında seviye kontrol ayarlarının iyi yapılması yada aşırı hava girişinden kaçınılmasıyla iletkenliğin standartları bu nedenle aşması durumunda havadaki karbon dioksitin suya karışmasını engelleyici önlemlerin alınması gerekmektedir. Tankların üst ve alt kısımlarının ısısal genleşmelerden dolayı deforme olmaması için bombeli yapılması önerilmektedir.

Bazen suyun son saflaştırma işlemi öncesinde depolanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Depolama sırasında klor konsantrasyonu 0,1-0,3 ppm de tutularak suyun mikrobiyel olarak korunması mümkün olmaktadır[3]. Böyle bir klorlama işleminin otomatik olarak yapılabilmesi için klor miktarının sürekli ölçülmesi ve bir kontrol ünitesi ile pompanın çalıştırılarak klor ilavesi yapılması gerekmektedir. Gözönünde tutulması gereken diğer bir konu da suya klor ilavesi ile suyun iletkenliği ve klorun sodyum hidroksit ile birlikte verilmesi sonucu pH değeri artmaktadır. İletkenliğin 50 µS/cm den daha az olması durumunda klor ölçme sensörleri hassas olarak ölçüm yapamamaktadırlar.

Piyasada silifoz filtre denilen, sodyum, kalsiyum magnezyum ve silikat içeren cam görünümündeki çakıl şeklindeki polifosfat tanelerinin bulunduğu bir haznedeki suyun geçirilerek klor ölçme sensörüne gönderilmesi durumunda ölçüm öncesi iletkenliğin 1,5-2 µS/cm'den 50-60 µS/cm yükselmesi ile klor ölçümünün doğru yapılmasının mümkün olduğu gözlemlenmiştir. Klor konsantrasyonunu ölçmek amacıyla iletkenliği yükselen 35-40 l/saat debideki suyun kum

Ana su borusundan branşman ile alınan su sisteme tekrar geri dönmemelidir. Depolama konusunda tek tanklı ve çift tanklı olmak üzere iki yaklaşım mevcuttur. Çift tanklı çözümlerde tanklardan birine test edilmiş ve kullanım için onay verilmiş su doldurulurken, ikinci tank dağıtım hattını beslemektedir. Çift tanklı depolamanın yatırım maliyetleri yüksek ve boru donanımı daha karmaşıktır. Buna karşılık suyun hammadde gibi seri no verilerek kullanılmasına

mekanlığı, yankıların su ile iletildiği durumda suyun kum filtresine gönderilmesi işlem basamaklarında hata ya yol açmamak açısından uygun olmaktadır.

4. Dağıtım sistemi:

Dağıtım sistemi boru donanımı içindeki tüm suyun sürekli dolaşımına ve periyodik olarak boşaltımına olanak verecek biçimde yapılmalıdır. Suyun sürekli türbülanslı dolaşımı sağlandığında sistemler mikrobiyel bakımdan daha problemsiz işletilmektedir. Bu nedenle pompalar biofilm tabakası oluşumunu yavaşlatmak üzere tam türbülanslı akış koşullarını sağlamalıdır. Biofilm oluşumunu azaltıcı hız değerine ilişkin olarak 50 mm çapındaki hatlarda en az su sirkülasyon hızının 1,5-2 m/s, en fazla sirkülasyon hızının da 2,5 m/s olması önerilmektedir[4]. Ancak su gidiş hızının 1,5-3 m/s aralığında kalması, dönüş hızının ise 0,9 m/s den küçük olmamasının yeterli olduğu gözlenmiştir. Su gidiş hızı olarak nominal değer 1,8 m/s alınması uygun olmaktadır. Dağıtım boruları ve elemanları sistemdeki suyu tam olarak boşaltabilecek eğimde bağlanmalıdır. Suyun kullanıma sunulduğu dağıtım hatlarında durgun su branşmanı ve yavaş akış koşulları oluşumundan kaçınılmalıdır. Vana ile su alınan noktalarda durgun su branşmanının uzunluğu ana su borusu ekseninden ölçüldüğünde branşman iç çapının 6 katını geçmemelidir.

Suyun oda sıcaklığında sürekli dolaşımı sırasında sürtünmelerin oluşturduğu ısınmaların bertaraf edilmesi için soğutucu eşanjör kullanılması gerekmektedir. $3/4$ " çapında 30 m'lik bir paslanmaz saf su sirkülasyon hattında 3 m/s hızla 24 saat dolaştırılan suyun sürtünme sonucunda sıcaklığının 20°C 'tan 45°C çıktığı gözlenmiştir.

Temas süresi önemli olduğundan akış hızı önem kazanmaktadır.

Isısal yöntemle sanitizasyonda periyodik veya sürekli, su sıcak olarak dolaştırılmakta ve ısıtma amacıyla genellikle buhar kullanılmaktadır. Bu yöntemin kullanılabilmesi için sistemin, paslanmaz çelik veya bazı polimerler gibi yüksek sıcaklıklara dayanıklı malzemedan yapılmış olması gerekir. Isısal yöntem her ne kadar biofilm tabakası oluşumunu kontrol altında tutuyorsa da mevcut biofilm tabakalarının ortadan kaldırılmasında etkili olmamaktadır. Sıcaklığı $65-80^{\circ}\text{C}$ 'de tutularak dağıtım sisteminde

yanı sıra suyun sürekli olarak dolaştırılmakta ve suyun kalitesinde yüzde yüz emin olmak için çift tank kullanılmaktadır. Tek tanklı sistemde su dağıtım hattında sürekli dolaştırılmakta olup tank seviyesi otomatik olarak kontrol edilerek kullanılan su tamamlanmaktadır. Depolama tankı, su dönüş borusu ve diğer gerekli noktalar dahil olmak üzere su dağıtım sistemi yeterli numune alma vanaları ile donatılmalıdır. Başlıca numune alınacak yerler suyun kullanım noktalarındaki vanalar olmalıdır. Proses ve yardımcı ekipmanların su dağıtım hattına doğrudan bağlanmaları durumunda ters akış önlenmelidir. Mikroorganizmaları kontrol altında tutabilmek için dağıtım sistemi sanitizasyon yapılmasına olanak vermelidir. Sistem ya sürekli sanitizasyon koşullarında işletilmeli veya periyodik olarak sanitizasyon yapılmalıdır. Suyun kullanım miktarının günlük su üretiminden çok az olması durumunda daha sık periyodlarla sanitizasyon gerekeceği unutulmamalıdır.

5. Sanitizasyon:

Su sistemlerinde mikrobiyel seviye esas olarak sanitizasyon işlemleri ile kontrol altında tutulmaktadır. Dalga boyu 254 nm olan morötesi (UV) ışınların temas etmesi durumunda mikroorganizmaları öldürme yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle su sistemlerinin sürekli dolaşım halindeki dağıtım hattına bağlanan morötesi ışın yayan lambalar yardımcı sanitizasyon elemanı olarak kullanılmaktadır. Bu lambalar alçak basınçlı cıva buharı sayesinde dalga boyu 254 nm olan morötesi ışın yayanlardır. Ancak bakterilerin ölümü sonucunda karbon dioksit açığa çıkmaktadır. Bakterilerin ölümü ile ayrıca endotoksinler de ortaya çıktığından morötesi lamba sistemi bir pirojen kaynağı olabilmektedir.

amaçla genellikle en soğuk kış aylarında üç sıcaklık dağılımı çalışması yapılarak sistemin en soğuk noktalarının bile sanitizasyon sıcaklığına eriştiği, sanitizasyon öncesi ve sonrası alınan numunelerde yapılan mikrobiyolojik analizler ile işlem basamaklarının yeterli olduğu ortaya konmaktadır. Kimyasal yöntemlerde sistemin her noktasında sanitizasyon için yeterli görülen kimyasal madde konsantrasyonuna ulaşıldığının ve sanitizasyon işlemi sonrasında da kimyasal maddelerin etkin bir şekilde sistemden uzaklaştırıldığı ortaya konması gerekmektedir.

Ortağı 30-35 °C de tutularak dağıtım sisteminde dolaştırılan suyun, kendi kendini sanitize ettiği ka - bul edilmektedir. 16 adet kullanım noktası olan 300 m'lik bir su dağıtım hattında iki haftada bir suyun 80 °C ta iki saat süreyle dolaştırılması ile sisteminin bakteriyolojik bakımdan standartlarda istenilen ko - şullarda tutulduğu gözlenmiştir.

Kimyasal yöntemler çok çeşitli tesisat malzemeleri ile kullanılabilir. Bu yöntemlerde halojen bileşikler, hidrojen peroksit, sodyum meta bisülfid, ozon veya perasetik asit gibi okside edici maddeler kullanılmaktadır.

Yeni bir boru donanımı sonrasında yapılacak sıcak su sanitizasyonundan önce serbest demir kirliliğinin ortadan kaldırması için sistem kimyasal olarak temizlenmesi gerekmektedir. Mevcut boru donanımında herhangi bir kesme veya kaynak işlemi yapıldığında ya da herhangi bir yeni kelepçeli boru bağlantısı imal edilecek olduğunda bu yeni kaynak ve boru bağlantılarına pasivasyon işlemi uygulanmalıdır. Pasivasyon işlemi ile paslanmaz yüzeylerdeki demir uzaklaştırılmakta ve ince bir tabaka halinde paslanmaya dayanıklı yüzey oluşturulmaktadır.

Sanitizasyon işleminin mikrop miktarını azalttığı ve mikrobiyel seviyeyi kabul sınırlarında tuttuğu yapılacak çalışmalar ile ortaya konmalı ve işlem basamaklarının yeterliliği doğrulanmalıdır. Isısal yöntemlerin yeterliliğinin doğrulanması raporu sistemin tüm noktalarının sanitizasyon sıcaklığına eriştiğini gösteren sıcaklık dağılımı çalışmalarını içermelidir. Bu

Sanitizasyon periyodu genellikle sistemin izlenmesi ile belirlenmektedir. Mikrobiyolojik testlerden (trend analizlerinden) elde edilen sonuçlardan işletme için gerekli uyarı ve eylem limitleri seçilmektedir. Bu sayede su sisteminin mikrobiyolojik olarak kontrol altında tutulması ve uyarı seviyelerinin aşılması için uygun bir sanitizasyon periyodu belirlenmektedir.

6. İşletme, Bakım ve İzleme

Su sisteminin kontrol altında tutmak için bir koruyucu bakım programı oluşturulmaktadır. Bu program sistemin işletim prosedürünü, kritik kalite değerlerini, kritik işletme koşullarını ve kritik ölçü aletlerinin kalibrasyonunu, periyodik sanitizasyon planını, cihazların ve sistem elemanlarının koruyucu bakımlarını, mekanik sistemlerde ve işletme koşullarında yapılacak değişikliklerinin sistematiğini içermektedir.

6.1. İşletme Prosedürü

Su sisteminin işletilmesinin ne şekilde olacağını, yapılacak rutin bakımların ve düzeltici eylemlerin yazılı olması gerekmektedir. Ayrıca işlemlerin ne zaman yapılacağı da işletme prosedüründe belirli olmaktadır. Prosedür anlaşılır şekilde yazılmalı, yapılacak her işlemde beklenen amacın ne olduğu detaylandırılmalı ve işlemlerden kimin sorumlu olduğu, işlemin nasıl kontrol edileceği/yönlendirileceği tanımlanmalıdır. Dizayn edilen sisteme ve seçilen cihaz ve elemanların çalışma şekline bağlı olarak rutin periyodik bir sanitizasyon işlemi, sistemin

mikrobiyel olarak kontrol altında tutulması için gereklidir. Fiziksel/mekaniksel değişiklikler ve işletme koşulları kontrol altında olmalıdır. Tasarlanan değişikliklerin tüm sisteme etkisi araştırılmalıdır. Değişikliklerden sonra sistemin ihtiyaç duyacağı yeterlilik testleri belirlenmelidir. Su sisteminde yapılacak değişiklikler için etkilenen tüm birimler haberdar edilmeli ve yazılı değerlendirmeler alınmalı, etkilenen çizimler, kullanım kılavuzu ve prosedürler revize edilmelidir.

6.2. İzleme Programı:

Suyun kritik kalite değerleri ve kritik işletim parametreleri yazılı olmalı ve izlenmelidir. İletkenlik ve TOC ölçümü, sıcaklık, basınç değerleri otomatik ve elle yazılan işletme parametrelerini içermelidir. Laboratuvar testleri (trend mikrobiyel sayım gibi) ile

lük, yoğun numune alma işlemini ve başlıca proses noktalarında test yapmayı kapsamaktadır. Validasyon ile ayrıca kritik proses parametreleri ve çalışma aralıkları doğrulanmaktadır. Validasyon çalışması, yapılan tasarımın, uygulamanın, işletimin ve kullanılan ekipmanın performansının yeterliliğini ortaya koymaktadır. Böyle bir çalışma sistemin tanıtımı ile başlamakta, uygulamanın, işletimin ve performansının yeterliliğinin doğrulanması ile devam etmektedir.

Validasyon planı sistemin tüm yeterliliklerini doğrulayacak şekilde hazırlanmaktadır. Sistemin işletme parametrelerinin aralığı, ihtiyaç duyulan ön arıtma işlemleri ve en çok karşılaşılabilecek hatalar bu planda yer almaktadır. Ayrıca izleme programının etkinliği ve validasyonun sürdürülmesi için gerekli

Laboratuvar testleri (toplam mikrobiyoloji sayımı gibi) ile bu izleme programı tamamlanmalıdır. Program ayrıca numune alma periyodunu, test sonuçlarının incelenmesini ve başlıca koruyucu/önleyici işlemleri de içermelidir. Ayrıca etkin bir koruyucu bakım programı bulunmalıdır. Bu programda ne gibi koruyucu bakımların yapılacağı, bakım periyotları, sistemin işletme değerlerinde sapma olduğunda yapılacak düzeltici faaliyetleri ve işlemlerin nasıl kaydedileceği belirtilmelidir.

7. Su Sistemlerinin Yeterliliğinin Doğrulanması (Validasyonu)

Bir ürüne yeterince güvenebilmek için, kullanılan yöntemin belirli, elde edilen kalitenin sürekli olduğunun doğrulanması ve yapılan işlemlerin de kaydediliyor olması gerekir. Bu sonucu elde etmek için yapılan çalışmalara validasyon denilmektedir. İlaç sanayinde güvenilir su arıtma, depolama ve dağıtım sisteminin kurulabilmesi için uygun periyotlarla izleme ve inceleme gerekmektedir. Bu itibarla yapılacak validasyon için sistemin işletmesini yapan, suyu kullanan ve kalite departmanlarının ortak bir çalışma yapması zorunlu olmaktadır. Genel olarak saf suyun iletkenlik, TOC ve pH değerlerinin korunabilmesinde daha az problemle karşılaşılmasına karşın mikrobiyel kalite değerlerini devamlı sağlamak daha zor olmaktadır. Bir validasyon programı, her numune alma noktası için en az bir ay süreyle gün-

etkinliği ve validasyonun sürdürülmesi için gerekli olan işlemler ortaya konulmaktadır. Bir su sisteminin yeterliliğini ortaya koyacak dizayn özelliklerinin ve işlem basamaklarının seçimi kaynak suyunun kalitesi, kullanılan arıtma basamaklarının tekniği, su dağıtım sisteminin uzunluğu ve karmaşıklığı ile uygun şekilde özetlenmiş ihtiyaçlar dikkate alınarak yapılmaktadır.

7.1 Kabul Kriterlerinin Belirlenmesi

Su sisteminin uygunluğunun doğrulanması için öncelikle aşağıda belirtilen konuların kabul sınırları belirlenmektedir.

1. İhtiyaç duyulan saf suyun kalitesine ait standartlar ve işletme koşulları,
2. İhtiyaç duyulan günlük saf su miktarı,
3. Seferde ihtiyaç duyulan en fazla saf su miktarı,
4. Mevcut işlenmemiş suyun yeterli sayıda analizi, istenilen kalitede su elde edebilmek için uygun ana arıtma sistemi ve alt sistemleri,
6. Cihazlar, kontrol ve izleme teknolojileri,
7. Sanitizasyon yöntemi ve kullanılacak malzeme kaliteleri,
8. Uygulama sırasında oluşan değişiklikler için onay sistemi,
9. Zorunlu değişikliklerde yapılan uygulamanın tasarımdan istenenlerle uyduğunun doğrulanması için özel testler, cihaz kalibrasyonları ve de-

- netimler,
10. Cihazların, uyarı ve kontrol sistemlerinin testi ile uyarı ve eylem limitleri,
11. Sistemin yeterliliğinin sürdürülebilmesi, kritik proses değerlerinin izlenme yöntemi ve düzeltici faaliyetlerin neler olacağı,
12. Cihazların ilk kalibrasyonları ve kalite sertifikalarının neleri kapsayacağı,
13. Numune alma noktaları,
14. Sistemin performansının ve yeterliliğinin hangi periyotlarla doğrulanacağı kararlaştırılmaktadır.

7.2. Saf Su Sistemlerinin Yeterliliğinin Belgelenmesi

İlaç üretiminde kullanılan saf su sistemleri için tespit edilen kabul kriterlerinin sağlandığını belgelemek üzere ölçülen, izlenen ve analiz edilen konuların değerlendirildiği yeterlilik raporları hazırlanmaktadır. Bu yeterlilik raporlarının içeriği ana başlıklar halinde aşağıda belirtilmiştir.

2. Ekipman özellikleri: Tanımı, üretici firma, malzemesi, teknik özellikleri(etiket bilgileri), kritik olan ve olmayan ölçüm/kontrol aletleri ve ilk kalibrasyon sertifikaları,
3. Yapı ihtiyaçları: elektrik (gerilim, amper, faz, kW), buhar, soğutma suyu ve basınçlı havaya ait basınç, debi ve tesisat kesitleri,
4. Ölçme ve kontrol yöntemleri,
5. Yedek parçaları,
6. Kullanım, ayar ve bakım talimatları,
7. Numune alma noktalarının çizimi,
8. Su üretim hattının ekipman, ölçüm kontrol cihazları, akış yönlerini belirten çizimi,
9. Su depolama ve kullanım hatlarının ekipman, ölçüm kontrol cihazları, akış yönlerini belirten çizimi,
10. Montajlara ait detay çizimler,
11. Boru tesisatları basınç testi raporları,
12. Boru tesisatları temizlik ve pasivasyon raporları,
13. Emniyet kontrol sonuçları, montajın sağlamlığı, ekipman ve kontrol cihazlarının kalibrasyon raporları.

de aşağıda verilmektedir.

7.2.1 Dizayn Yeterliliği

Bu çalışma için öncelikle mühendislik, kalite güven - ce ve üretim departmanları üretim için ihtiyaç duyulan suyun kalite kriterlerini değerlendirerek yeterli sayılacak dizayn şartlarını yazılı olarak ortaya koymaktadırlar. Bu çalışma yapılacak saf su sisteminin teknik şartnamesi olarak da değerlendirilebilir. Suyun sirkülasyon sıcaklığı, iletkenlik, pH, TOC, bakteri sınır dizayn değerleri, günlük ortalama su kullanım miktarı, bir seferde kullanılacak en fazla su miktarı ile tüm kullanım noktalarının gösterildiği kat planları bu çalışma ile onaylı hale getirilmektedir. Dizayn şartlarının sağlandığının takip ve kontrol işleminin bir proje ekibi tarafından yürütülmesi ve sonuçların değerlendirildiği bir raporun yazılması önerilmektedir.

7.2.2 Montaj Yeterliliği:

Dizayn yeterliliği, belirlenen ekipmanların montajlarının uygun ve yeterli olduğunu ortaya koyan bir çalışmadır. Böyle bir çalışma ile aşağıdaki konuların yeterli olduğu yazılı ve onaylı hale getirilmektedir.

1. Sistemin genel olarak tanımı,

cinazılara muadane için giriş çıkış koşulları, elektriksel tehlikelerin olup olmadığı, ısı izolasyon yolları, uyarı levhaları, tehlikeli maddeler için alınan önlemler, hareketli kısımlar için alınan önlemler.

7.2.3 İşletim Yeterliliği

Bu çalışma ile işletim yeterliliğini ortaya koyan testler belirlenmekte ve uygulanmaktadır. Böyle bir çalışma ile aşağıdaki konuların yeterli olduğu yazılı ve onaylı hale getirilmektedir.

1. Cihazların ilk çalıştırma testleri, motor dönüş yönleri, çekilen akımlar, gerilimler ölçülmesi ve katalog bilgileri ile karşılaştırılması
2. İşletme, kontrol testleri ve ayar değerleri,
3. Ölçme ve kontrol değerleri, Sirkülasyon hızları ve debilerinin ölçüm sonuçları,
5. Sanitizasyon prosedürünün uygulanması ve elde edilen sonuçları,
6. Ölçüm ve kontrol cihazlarının son kalibrasyon tarihleri ve yeniden kalibrasyon periyotları,
7. Saf su kalite sınır değerleri ve işletim parametrelerine ait uyarı ve eylem limitleri.

35
2006

TESİSAT MÜHENDİSLİĞİ DERGİSİ, Sayı 9 3,

7.2.4 Performans Yeterliliği

İşletme parametrelerinin uygulanması sonucunda kalite sınır değerlerinin aşılmayacağını doğrulanması için performans yeterliliği çalışması yapılmaktadır. Numune alma planı, numune alma yöntemi, yapılacak fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik analizler ile kabul kriterleri bir protokol ile tanımlanmaktadır. İlk performans yeterliliği çalışması, sistemin devreye alınmasından sonra bir ay süre ile kritik noktalardan alınan numunelerden elde edilen sirkülasyon sıcaklığı, iletkenlik, TOC, pH, mikrobiyolojik analizlerin iki haftalık periyotlarla değerlendirilmesi şeklinde yapılmaktadır. Genellikle ilk iki haftalık test sonuçlarının kabul kriterlerinde yer alan sınırlarda olması durumunda suyun ilaç üretiminde kullanılmasına karar verilebilmektedir. Daha sonra üç ayda bir aynı şekilde yapılan değerlendirme sonucunda düzenlenen raporlar ile sistemin performans yeterliliği ortaya konulmaktadır. En az haftada bir kez tüm kullanım noktalarından numune alınarak iletkenlik, TOC, pH, mikrobiyolojik analizlerin bir yıl boyunca yapılarak değerlerin belirlenen kabul kriterleri içinde olduğunun doğrulanması durumunda sistemin performansı yeterli kabul edilmektedir.

8. Sonuç

İlaç üretiminde saf su temel ürün bileşeni olarak değerlendirilmektedir. Saf su arıtma ve dağıtım hatlarından önceden belirlenen standartlara uygun su elde edildiği sürece ilaç üretimi yapmak mümkündür. Bu açıdan saf su arıtma ve dağıtım sistemlerinin ilaç üretimi kadar itinalı dizayn edilmesi ve işletilmesi bir zorunluluk olmaktadır. Ancak ülkemizde bu konuya özel mühendislik eğitimi verilmediğinden bilgi düzeyi sınırlı olmaktadır. Bundan dolayı Türkiye'deki bir çok ilaç firması saf su sistemlerinin dizayn ve işletilmesini yurtdışı mühendislik firmalarına yaptırmaktadır. Bir diğer konu ise su üretiminin suyun kalitesine bağlı olarak maliyeti değişen, sürekli, zorunlu bir masraf oluşturmasıdır. Bu konudaki bilgi seviyesinin artırılması ile dışa bağımlılığın azaltılması ve dolayısıyla ülke ekonomisine katkı sağlamak olanaklı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Water Line No1 June 1998, Measuring The Conductivity of Ultrapure Water, Millipore Technical Library PR027, France, 1998.

7.2.5 Değişiklikler ve Kontrolü

Saf su sistemlerinin yeterliliğinin doğrulanması sü - rekli ve güncel tutulan bir çalışma olmaktadır. Gün - cel tutma işlemi için sistemde yapılacak değişiklik - lerin tüm sisteme etkisi mühendislik, kalite ve üretim departmanları tarafından araştırılmakta ve yapıla - cak değişikliklerin olası etkilerinin ortaya çıkarılma - sı için gerektiğinde ilave testler yapılmaktadır. Deği - şiklik öncesinde etkilenen çizimler, kullanım kılavu - zu ve talimatlar revize edilmektedir.

2. BROWN J., ZELMANOVICH Y., Water Systems for Pharmaceutical Facilities, Pharmaceutical Engineering, July/August 1991, Vol.11, No.4
3. DEGREMONT Ets. Emile, Water Treatment Handbook, First English Edition, 1955.
4. McWilliam Alan J, The Design of High Purity Water Distribution Sytems, Pharmaceutical Engi - neering, September 1995.
5. BERRY Ira R., NASH Robert A., Pharmaceutical Process Validation Second Edition, Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc. 1993.

DÜZELTME

Dergimizin 92. sayısında yayınlanan Sayın Mak. Yük. Müh. Erol BALİ'ye ait olan "İlaç Üretim Alanlarının Havalandırma Sistemleri" adlı makalesinde yer alan 53'üncü sayfadaki "Steril Ürün İmalatında Ortam Havasında İzin Verilen Partikül Sayıları" başlığı "Temiz Alanların Çalışma Konumunda Mikrobiyel İzlenme Değerleri" olmalıdır. Dizgi hatasından dolayı okuyucularımızdan özür dileriz.