



# Tıbbi Ürünlerin Sterilizasyonu

## Sterilization of Pharmaceutical Products

Rümeysa KARAGÖZ<sup>1</sup>, Hande ERENŞOY<sup>1</sup>, Gönül KUNT KANDEMİR<sup>1</sup>

**RK:** 0000-0002-4174-1548 **HE:** 0000-0003-0643-9199 **GKK:** 0000-0002-4089-4139

<sup>1</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul-Türkiye

### Öz

Sterilizasyon, bir ürün üzerindeki canlı mikroorganizmaların çoğalabilen türlerini, patojenlerini ve spor şekillerini ortadan kaldıran ya da inaktive eden fiziksel veya kimyasal işlemlerdir. Sterilizasyon, hastalık yapıcı enfeksiyonların riskini ortadan kaldırmakla beraber bulaşıcı hastalıkların yayılma riskini de en aza indirir. Sterilizasyon işlemleri; sağlık sektöründe, gıda sanayinde, kozmetik ürün hazırlanmasında kullanılır. Steril tıbbi ürünlerin imalatı kontaminasyon risklerini en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Steril üretim işlemleri ikiye ayrılır. Bunlar; son ürünün sterilize edildiği işlemler ve bazı ya da tüm aşamaları aseptik olarak hazırlanan ürünlerin işlemleridir. Steril farmasötik ürünlerin üretimleri temiz alanlarda yapılmalıdır. Son ürünün sterilize edildiği terminal sterilizasyon işlemleri hastalar için gelişmiş güvenlik sağlamaktadır. Bu derlemenin amacı; ilaç üretiminde kullanılan sterilizasyon yöntemlerini açıklamak, temiz odalar hakkında ve sterilizasyon işlemi sırasında dikkat edilmesi gerekenler hakkında bilgi vermektir.

**Anahtar kelimeler:** Tıbbi ürünlerin sterilizasyonu, aseptik işleme, temiz oda

### Abstract

Sterilization is a physical or chemical process that eliminates or inactivates reproducible species, pathogens, and spore forms of living microorganisms on a product. Sterilization eliminates the risk of disease-causing infections and minimizes the risk of spreading infectious diseases. Sterilization processes are used in the health sector, food industry, and cosmetic product preparation. The manufacture of sterile medical products aims to minimize contamination risks. Sterile production processes are divided into two processes in which the final product is sterilized. Here, some or all its stages are the processes of aseptically prepared products. The production of sterile pharmaceutical products should be carried out in clean areas. Terminal sterilization processes in which the final product is sterilized improve patient safety. This review aims to explain the methods of drugs used in the production of sterilization and clean rooms and to give information about things that should be considered during the sterilization process.

**Keywords:** Sterilization of Pharmaceutical Products, Aseptic Processing, Cleanroom

Sterilizasyon tıbbi ürünlerin imalatında çok önemlidir ve üretim prosedürlere uygun olarak yapılmalıdır. Steril üretim işlemleri; son ürünün sterilize edildiği işlemler ve bazı veya tüm aşamaları aseptik hazırlanan ürünlerin işlemleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1). Sterilize edilmesi gereken preparatlar; parenteral preparatlar göze, kulak ve buruna uygulanan preparatlardır (2).

### 1. Steril Tıbbi Ürünlerin İmalatı

Steril tıbbi ürünlerin imalatında; mikrobiyolojik, partikül ve pirojenik kontaminasyonların risklerini en aza indirmeyi amaçlayan zorunluluklar vardır. Üretimin tüm aşamalarının; valide edilmesi, uygun hazırlama yöntemleri belirlenerek ve güncel farmakopede bulunan sterilite test-

lerine tabii tutularak belirtilen limitler arasında yürütülmesi gerekmektedir (1).

### 2. Temiz Oda

Steril bir ürün elde edebilmek için üretim yapılan çevrede, havada, duvarda, tavanda tüm yüzeylerde kirleticilerin standartlara uygun seviyede tutulması gerekmektedir. Gerek inşai işleri gerek iklimlendirme ve filtrasyon sistemi özel olarak tasarlanmış ve sürekli olarak basınç altında tutulan bu odalar temiz oda olarak tanımlanmış limitlere uygun olmalıdır.

Sağlık ve ilaç endüstrisinde Federal Standart FED-STD-209 iptalinden itibaren temiz odaların sınıflandırılması olarak Uluslararası Standart ISO-14644 ve



EU-GMP Guidelines'da yer alan kurallar ve uygulamalar dünya çapında yaygın kabul görmektedir. Temiz oda sınıflandırmaları ISO-14644 dereceler 5-6-7-8 ve EU-GMP Guidelines dokümanlarında yer alan (seviye, derece) Temizlik Sınıfı A, B, C ve D olarak yapılmaktadır. EU-GMP'de FED-STD-209'dan farklı olarak hacim olarak m<sup>3</sup> esas alınmıştır. Bu sınıflandırmada çalışma ortamındaki (in operation) veya çalışma zamanı dışındaki (at rest) temiz odalarda m<sup>3</sup> hacim içerisindeki 0,5 mikron ( $\mu\text{m}$ ) ve daha büyük boyuttaki parçacıkların sayısı da dikkate alınmaktadır (3). Tablo1'de hava sınıflandırmaları, Tablo2'de temiz oda sınıflandırmaları, Tablo3'te ise EU GMP, US FED-STD-209 ve ISO-14644 kriterlerinin karşılaştırılması değerleri verilmiştir.

**Tablo 1.** Hava Sınıflandırmaları a (US FDA) (4).

Temiz Alan Sınıflandırması (0.5 $\mu\text{m}$ partikül / ft <sup>3</sup> )	ISO Atama <sup>b</sup>	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ partikül/m <sup>3</sup>	Mikrobiyolojik Aktif Hava Hareketi Düzeyleri <sup>c</sup> (cfu/4 saat)	Mikrobiyolojik Yerleşme Plakaların Hareketi Seviyeleri <sup>c, d</sup> (diam. 90mm: cfu/4 saat)
100	5	3,520	1 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
1000	6	35,200	7	3
10,000	7	352,000	10	5
100,000	8	3,520,000	100	50

Hava sınıflandırmaları Tablo 1'de belirtilen;

- Tüm sınıflandırmalar, faaliyet süreleri boyunca maruz kalan malzemelerin/eşyaların yakınında ölçülen verilere dayanmaktadır.
- ISO 14644-1 tanımlamaları, birden fazla endüstrideki temiz odalar için tek tip partikül konsantrasyonu değerleri sağlar. ISO 5 parçacığı konsantrasyon Sınıf 100'e eşittir ve yaklaşık olarak EU Derece A'ya eşittir.
- Değerler, önerilen çevresel kalite seviyelerini temsil eder.
- Çökeltme plakalarının ilave kullanımı isteğe bağlıdır.
- Sınıf 100 (ISO 5) ortamlardan alınan numuneler normalde mikrobiyolojik kirletici madde vermemelidir (4).

**Tablo 2.** Temiz Oda Sınıflandırmalarıdır (5).

Temizlik Sınıfı	ISO 14644	Maksimum Partikül Sayısı (b)				Maksimum Mikroorganizma Sayısı (d)		
		Çalışma Zamanı Dışında		Çalışma Ortamında		Aktif Hava Testi	Açık Perit Testi	Yüzey Örnekleme Testi
		$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$			
A	5	3500	0	3500	0	<1	<1	<1
B(a)	5	3500	0	350000	2000	10	5	5
C(a)	7	350000	2000	3500000	20000	100	50	25
D(a)	8	3500000	20000	Belirlenmedi (c)	Belirlenmedi (c)	200	100	50

Temiz Oda Sınıflandırmaları Tablo 2'de belirtilen;

- Temizlik sınıfı B, C, ve D'ye ulaşmak için hava değişim katsayısı, odanın büyüklüğü ve personel sayısı ile orantılı olmalıdır. A, B ve C sınıfları için hava kalitesi sisteminde HEPA filtre kullanılmalıdır.
- ISO 14644-1'de istenilen partikül değerleri kabul edilebilir.
- Bu alanlarda belirlenecek sınır değerler yapılacak işe bağlıdır.

**Tablo 3.** EU GMP, US FED-STD-209 ve ISO-14644 Kriterleri Karşılaştırılmalı Değerleridir (6).

Eski Fed STD 209E	ISO EN14644	EU GMP EK 1	Maks. Tablodaki boyuta eşit veya daha büyük m <sup>3</sup> başına izin verilen parçacıklar	
			Çalışma Zamanı Dışında	Çalışma Ortamında
			0.5 $\mu\text{m}$	0.5 $\mu\text{m}$
100	ISO 5	A & B Sınıfı	3.520	3.520
1.000	ISO 6	---	35.200	---
10.000	ISO 7	C Sınıfı	352.000	3.520.000
100.000	ISO 8	D Sınıfı	3.520.000	Belirlenmedi



d) Üretim esnasındaki değerleri ifade etmektedir (5).

### 2.1. Temiz Odanın Durumları

Durgun hal (Çalışma zamanı dışında); İnşa tamamlanmış, tüm bağlantılar yapılmış, ekipman monte edilmiş çalışıyor durumda ancak içeride personel yok demektir. İşletme hali (Çalışma ortamında) ise; İnşa tamamlanmış, tüm bağlantılar yapılmış, ekipman monte edilmiş çalışıyor durumda ve içeride tanımlanmış sayıda personel çalışıyor demektir. Klas A: Sterilitenin en yüksek derecede olmasını gerektiren bölgeler; örneğin açık olarak dolum yapılan aseptik bölgelerdir. Yüksek riskli uygulamalar için bölgelere; dolum bölgesi, tıpa hazneleri, açık ampuller ve flakonların hazırlanması, aseptik bağlantı yapma örnek olarak verilebilir. Normalde, bu tür koşullar laminar hava akımı çalışma istasyonu ile sağlanır. Laminar hava akımı sistemleri, açık temiz oda uygulamalarında, çalışma konumunda 0.36 – 0.54m/s (kılavuz değeri) aralığında homojen bir hava hızı sağlanmalıdır. Laminaritenin korunduğu gösterilmeli ve valide edilmelidir. Kapalı izolatörlerde ve eldivenli kabinlerde tek yönlü hava akımı ile daha düşük hızlar kullanılabilir. Klas B: Aseptik hazırlama ve dolum için kullanılan, A derece bölgeyi çevreleyen steril alanlar ve arka plan ortamıdır. Klas C ve D: Steril ürünlerin üretiminden daha az kritik aşamaları gerçekleştirmeye yönelik temiz alanlardır. Ekipman yıkama, solüsyon hazırlama alanları örnek olarak verilebilir (7).

### 2.2. Temiz Oda Havalandırma Sistemleri

Temiz odalarda tek yönlü hava akımı ve tek yönlü olmayan hava akımı olmak üzere iki çeşit akım söz konusudur. Tek yönlü olmayan hava akımı, ortama belli bir değer üzerindeki basınçla verilen ve havanın karışık akışla ilerlediği hava akımıdır. Tek yönlü hava akımı ise ortama sabit hızda verilen ve düz bir doğrultuda ilerleyen hava akımıdır. Tek yönlü hava akımının uygulandığı temiz odalar yüksek temizlik düzeyi sağladığı için daha çok kullanılmaktadır (8, 9).

HEPA filtreler, yüksek verimli hava filtreleridir. Bu filtreler temizlik sınıfı 100-100.000 arası odalar için önerilmektedir. Bu filtrelerin 0,3µm çapındaki partiküller için verimliliği, %99,97'den %99,995'e kadar değişmektedir. Ultra düşük partikül hava (ULPA) filtreleri, çok yüksek verimli özel hava filtreleridir. Temizlik sınıfı 1-100 olan uygulamalar için geliştirilmişlerdir. Bu filtrelerin 0,3µm çapındaki partiküller için verimliliği %99,999'dan %99,99995'e kadar değişmektedir (3). HEPA filtreleri, en az 0,3µm ve üzeri boyuttaki toz ve partikül maddeler

rin %99,97'sini uzaklaştırmalıdır. ULPA filtreleri ise, en az 0,1µm ve üzeri boyuttaki toz ve partikül maddelerin %99,999'unu uzaklaştırmalıdır (10).

### 2.3. Temiz Oda Tasarımı

Temiz oda tasarımında dikkat edilmesi gereken detaylar ve uygulanması gereken testler ve kontroller 4 grupta incelenir. Bunlar; Tasarım Kalifikasyonu (DQ, Design Qualification) Kurulum Kalifikasyonu (IQ, Installation Qualification), İşletme Kalifikasyonu (OQ, Operational Qualification), Performans Kalifikasyonudur (PQ, Performans Qualification). Bu kalifikasyonların tamamlanmasıyla steril bir ürün elde edebilmek için üretim yapılan çevrenin gereklilikleri karşıladığı görülmekte ve belgelendirilerek kanıtlanmaktadır (3).

### 3. Aseptik Hazırlanan Preparatlar

Aseptik bir süreçte hammaddeler, ilaçlar, kaplar, kapaklar gibi ürün imalatına dahil olan tüm malzemeler ayrı ayrı sterilize edilir. Daha sonra ürünün sterilliğini koruyan ve mikrobiyal kontaminasyonu önleyen çalışma koşullarında bir araya getirilirler. Sterilize edilmiş ilacın, kapların veya kapakların aseptik doldurma ve montaj sırasında manuel ya da mekanik olarak manipüle edilmesi, mikrobiyal kontaminasyon riskini ortaya çıkartır. Aseptik hazırlanan ürünlerin dolum işlemleri arka planı B sınıfı olan A sınıfı ortamlarda yapılmalıdır (11, 12).

### 4. Son Kabında Sterilize Edilen Ürünlerin Dolumu

Son sterilizasyon işlemi hazırlanacak olan ürünün mikrobiyal ve partikül kontaminasyonunu en aza indirmek için tasarlanmış yüksek kaliteli çevresel koşullar altında ürün kaplarının doldurulmasını ve kapatılmasını içerir, hasta için gelişmiş güvenlik sağlar. Terminal sterilizasyonda dolum işlemleri en az C sınıfı ortamlarda yapılmalıdır (1, 12).

### 5. Sterilizasyon

Sterilizasyon; herhangi bir ürün üzerindeki canlı mikroorganizmaların çoğalabilecek türlerini, patojenlerini ve spor şekillerini ortadan kaldırır veya inaktive eder. Sterilizasyon fiziksel ve kimyasal işlemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sterilite; tüm steril maddeler, ürünler ve kaplar için kritik bir kalite özelliğidir. Sterilite test edilerek garanti edilemez, uygun şekilde tasarlanmış, doğrulanmış ve kontrollü bir üretim sürecinin kullanılmasıyla güvence altına alınması gerekmektedir (13-15). Sterilite Güvence Seviyesi (SAL),



geçerli sterilizasyon işlemi sonrasında, ürünün beklenen maksimum sterilitede olmama ihtimalidir. Steril ürünlerde sterilizasyon güvenlik sınırı olarak 1/106 oranı kabul edilmektedir. Son ürün parenteral kullanılacaksa SAL 10-6, parenteral kullanım dışı ürünlerde ise 10-3 tür (16-18).

Sterilizasyon yöntemlerinden birinin seçimi, sterilize edilecek malzemenin tipine, kullanım amacına, sterilizasyon yönteminin malzeme üzerindeki etkisine ve ürün ve ekipman ve işletme maliyetlerine bağlıdır. Farmasötik ve biyoteknoloji endüstrilerinde, farklı kimyasal bileşim ve fiziksel özelliklere sahip malzeme, ekipman ve ürünlere farklı sterilizasyon yöntemleri uygulanmaktadır. Malzeme veya sterilize edilecek ürüne karşılık gelen uygun sterilizasyon yöntemi, özellikle sterilizasyon yönteminin ürün üzerindeki etkisine bağlıdır (19).

### 5.1. Fiziksel Sterilizasyon

Yaygın olarak kullanılan fiziksel sterilizasyon yöntemleri; basınçlı buhar, kuru ısı, radyasyon ile sterilizasyondur (20).

#### 5.1.1. Basınçlı Buhar ile Sterilizasyon

Basınçlı buhar ile sterilizasyon, otoklav denilen aletlerde ısı ve basınç uygulanarak yapılan sterilizasyon işlemidir. Isı ve basınç altında bozunmayacak malzemelerin ve besiyerlerinin genellikle de sulu çözelti ve sulu süspansiyonların sterilizasyonunda kullanılmaktadır. 121°C'de doymuş su buharı ile genellikle 1-1,5 atmosfer basınç altında 15-45 dakika bekletilerek yapılan düşük maliyetli, güvenilir ve değişikliklere izin veren bir yöntemdir (21). Basınçlı buhar sterilizatörlerinin çalışma prensipleri; havanın boşaltılması, buhar enjeksiyonuyla enerji aktarımı, sterilizasyon, buharın boşaltılması ve kurutmadır (22, 23). Öldürücü etki, cerrahi malzemelerin otoklav ile sterilizasyonunda doğrudan gerçekleşirken ampul gibi ağız kapalı olan birimlerin sterilizasyonları ise dolaylı olarak gerçekleşmektedir (1, 15).

#### 5.1.2. Kuru Isı ile Sterilizasyon

Kuru ısı sterilizatörleri, elektrikle ısıtılmış hava ile beslenen yükü tutmak için bir fırın odasından oluşan basit tasarımlardır. Mikroorganizmaların deaktivasyonu, hücresel proteinlerin pıhtılaşmasıyla gerçekleşmektedir. Kuru ısı ile; susuz çözeltilerin, tozların, cerrahi bandajların, test tüplerinin, cam enjektörlerin, gazlı bezlerin, parafin, balmumu, yağ, gliserin, vazelin, merhem gibi yarı katı maddelerin sterilizasyonları ger-

çekleştirilmektedir. Tipik kuru hava sterilizasyonu, 160°C için 120 dakika, 170°C için 60 dakika gibi örnekler verilebilir. Yüksek sıcaklıklar ve uzun süreli işlem; stres çatlaması, bozunma, erime ve yanma gibi malzeme hasarına neden olabilmektedir (11, 14, 20).

### 5.1.3. Radyasyon ile Sterilizasyon

Radyasyon ile sterilizasyon bir terminal sterilizasyon yöntemidir (24). Radyasyon sterilizasyonu için, daha fazla penetrasyon ve antimikrobiyal etkinliği nedeniyle sadece yüksek enerjili veya iyonlaştırıcı radyasyon kaynakları kullanılır (20). Yüksek doz radyasyon, ilaçların kalitesinde bozulmaya yol açabilir. Mümkün olan en düşük radyasyon sterilizasyon dozunda SAL 10-6 elde etmek esastır (25).

#### a. Gama Radyasyonu

Gama ışınları, 60Co (kobalt) veya 137Cs'nin (seyum) kendiliğinden parçalanmasıyla oluşmaktadır (14, 24). Gama radyasyonu dozu genellikle 25 kGy (kilo gray) dozda uygulanmaktadır. Mikroorganizmaların radyasyon ile inaktivasyonları, aktif kimyasal radikaller ile olmakta, ölümleri ise DNA'da meydana gelen hasar sonucunda gerçekleşmektedir. Gama radyasyonu; sulu çözelti ve süspansiyonların, oftalmik pomatların, steril enjeksiyonluk tozların, mikrokürelerin, lipozomların, monoklonal antikorlar gibi taşıyıcı sistemlerin, flakon, şırınga, test tüpleri gibi malzemelerin sterilizasyon işlemlerinde kullanılmaktadır (26-28).

#### b. Elektron Işınları

Elektron ışını sterilizasyonu, yüzey mikroorganizmalarını devre dışı bırakmak için bir hızlandırılmış elektron akışı kullanır (14). Elektron ışınları nispeten düşük penetrasyon seviyelerine sahip olduğundan, plastik şırınga paketleri gibi düşük yoğunluklu malzemelerin (<0,30 g/cm<sup>3</sup>) sterilizasyonunda kullanılırlar (10). Uygulaması çok güvenli ve ileri teknoloji bir yöntemdir. Soğuk bir yöntemdir, sıcaklık artışı çok azdır. Yüksek SAL'a sahip olması avantajları arasındadır. Uygulaması için elektron hızlandırıcıya ihtiyacı olması ise dezavantajdır (24).

#### c. X Işınları

X ışınları herhangi bir kimyasal ya da radyoaktif madde gerektirmez. Derinlere ulaşma özellikleri bulunmaktadır. Protez, sentetik kalp kapakçıkları ve cerrahi malze-

me gibi özel malzemelerin sterilizasyonunda kullanılırlar. Radyasyona direnci düşük, hassasiyeti yüksek olan ürünlerin sterilizasyonunda X-ışınları kullanılabilir. Günümüzde ilaç ve tıbbi cihazlar için resmi bir sterilizasyon yöntemi değildir (14, 24).

#### d. Ultraviyole Işık

Aseptik çalışmalar yapılacak doku kültürleri, antibiyotik maddelerin hazırlanması ve düzenlenmesi, steril farmasötik ürünlerin dolum alanları vb. UV ışıklı lambalarla sterilize edilirler (26).

### 5.2. Kimyasal Sterilizasyon

Sterilizasyon işlemlerinden sonra kolayca ortamdan uzaklaştırılabildiği için genellikle gaz halindeki maddeler kullanılır (14).

#### 5.2.1. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit  $H_2O_2$ , geniş spektrumlu aktiviteye ve iyi güvenlik profiline sahip güçlü bir oksitleyici ajandır (20). Hidrojen peroksit  $H_2O_2$ , izolator sistemleri veya dolum hatları gibi başka türlü sterilize edilmesi zor olabilecek sistemler için sterilizasyon işlemlerinde de kullanılır. Avantajları; hidrojen peroksit çevre için güvenlidir ve aynı zamanda hidrojen peroksitle çalışmak birçok kimyasala göre daha az tehlikelidir, 28-74 dakika içerisinde sterilizasyon sağlanabilmektedir, çalışılırken havalandırmaya gerek yoktur ve sıcaklığa duyarlı malzemelerin sterilizasyonu için uygundur. Dezavantajları; Sıvıların sterilizasyonu için uygun bir yöntem değildir ve sterilizasyon döngüleri sırasında izolator içindeki hidrojen peroksit konsantrasyonunun gerçek zamanlı ölçülmesi sorun olabilir (24).

#### 5.2.2. Etilen Oksit

Etilen oksit ( $C_2H_4O$ ), gümüş bir katalizör üzerinde etilenin oksijen ile doğrudan oksidasyonu ile üretilen organik bir ajandır. Etilen oksit zehirli bir gazdır ve sterilizasyonu ancak başka bir sterilizasyon yönteminin uygulanması mümkün olmadığında kabul edilebilir. (13, 14). Etilen oksit ile; toz halindeki ilaçların, cerrahi bandajların, paslanmaz çelik malzemelerin, iğnelerin, parenteral ürün uygulama setlerinin sterilizasyon işlemleri gerçekleştirilmektedir. Solüsyon halindeki ilaçların ise yapısını bozacağından bu ürünlerin sterilizasyon işlemlerinde kullanımı uygun değildir (21).

#### 5.2.3. Ozon

Ozon ( $O_3$ ) gazı, oksijen bakımından zengin bir atmosfer yüksek enerjili bir elektrik alanına veya UV kaynağı gibi iyonlaştırıcı radyasyona maruz kaldığı zaman oluşmaktadır.  $O_3$  ayrıştığında bir oksijen molekülü ve oksijen radikali açığa çıkmaktadır. Oksijen radikali de mikroorganizmaların membran yapısına zarar vererek hücre ölümüne yol açmaktadır (14). Ozon yaygın olarak oksidan, dezenfektan ve sterilizasyon ajanı olarak kullanılır. Bazı endüstriyel uygulamalarda, doğrudan sterilizasyon haznesine ozon jeneratörü yerleştirilerek sterilizasyon yapılır (10).

#### 5.2.4. Klor Dioksit

Klor dioksit ( $ClO_2$ ) oda sıcaklığında bir gazdır ve reaktif doğası nedeniyle kullanım yerinde üretilmektedir (20).  $ClO_2$  gazı kimyasal tepkime sonucunda oluşur, yüksek basınçta saklanamaz ve depolanamaz. İlaç üretiminde kullanılan paslanmaz çelik kazan, reaktör vb. malzemelerin sterilizasyonunda kullanılabilir. Ayrıca belirgin bakterisit, virüs öldürücü ve spor öldürücü özelliklere sahiptir ve bu nedenle su arıtma ve sterilizasyon uygulamalarında kullanılır (10).

### 6. Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Tıbbi Ürünlerin Filtrasyonu

Ürün son kabında sterilize edilemiyorsa; çözeltiler ya da sıvılar, gözenek büyüklüğü 0.22 mikron ya da daha az olan, mikroorganizma tutma özelliği bulunan steril bir filtreden süzülerek önceden sterilize edilmiş kap içine alınabilir. Steril filtrasyon işlemi, dolum noktasına yakın bir noktadan gerçekleştirilmelidir (1).

### 7. Sterilizasyonun Kalite Kontrolü

Sterilizasyonun geçerliliğini test etmek için kimyasal ve biyolojik indikatörler kullanılır. Kimyasal indikatörler, kullanılacak olan sterilizasyon yöntemi için önemli değişkenleri ve istenen eşik değerlere ulaşıp ulaşılmadığını kontrol etmekte, sterilizasyon sonucunda faz değişimi veya renk değişimi göstermektedirler. Biyolojik indikatörler, sterilizasyon işlemiyle amaçlanan biyolojik ölümün gerçekleşip gerçekleşmediğini göstermektedir. Bunlar kullanılacak olan sterilizasyon yöntemine karşı en dayanıklı olan bakteri sporlarını içeren test şeritleridir. Biyolojik indikatör yüküyle beraber işleme girer, sterili-

zasyon işlemi sonrasında uygun sıcaklıkta besiyerine ekile- rek sonuç alınmaktadır (15, 29, 30). Sterilizasyonun kontro- lünde kullanılan indikatörler Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Sterilizasyon kontrolünde kullanılan indikatörler (22).

Basınçlı Buhar ile Sterilizasyon	Biyolojik İndikatör	<i>Bacillus stearothermophilus</i>
	Kimyasal İndikatör	Bowie-Dick Şeritleri; açık renkten koyu renge dönüşür
Kuru Isı ile Sterilizasyon	Biyolojik İndikatör	<i>Bacillus subtilis var. niger</i> ve <i>Clostridium sporogenes</i>
	Kimyasal İndikatör	Browne tüpleri; kırmızıdan yeşile dönüşür.
Gama Radyasyon ile Sterilizasyon	Biyolojik İndikatör	<i>Bacillus pumilus</i> ve <i>Bacillus sphaericus</i>
	Kimyasal İndikatör	Azo boyalı klorid şeritler; sarıdan kırmızıya dönüşür
Etilen Oksit ile Sterilizasyon	Biyolojik İndikatör	<i>Bacillus subtilis var. niger</i>
	Kimyasal İndikatör	Royce keseciği; sarıdan mora dönüşür.

## 9. Personel

Üreticinin sorumlu olduğu işi yürütebilmesi için yeterli sayı ve nitelikte personeli olmalıdır. Periyodik olarak sağ- lık kontrolü yapılmalıdır. Temiz alanlarda, özellikle aseptik işlemler sırasında personel sayısının olabildiğince az olması gerekmektedir. İncelemeler ve kontroller de mümkün ol- dukça bu alanların dışından yürütülmelidir (1, 25).

## 10. Ekipmanlar

Steril ilaç üretiminde kullanılan ekipmanlar: bilgisayar des- tekli ekipmanlar, kalite kontrol ekipmanları ve ilaç üretim ekipmanlarıdır. Ekipman kullanım kaydı; ekipmanın tem- izliği, sanitasyon ve/veya sterilizasyon ve bakım kayıtları, ekipmanda işlenen her partinin tarihini, ürünü ve parti numarasını, temizlik ve bakımı yapan kişiyi göstermektedir (31).

## Sonuç ve Öneriler

Sterilizasyonun bulaşıcı hastalıkların yayılmasını engelle- mesi, hastalık yapıcı enfeksiyon riskini ortadan kaldırması

sağlığımız için önemini açıkça ortaya koymaktadır. Temiz alanda kontaminasyon riskini azaltmak için; görevli per- sonel dışında bu alanlara giriş engellenmelidir. Üretim iş- lemleri önceden belirlenmiş olan prosedürlere uygun ve disipline bir şekilde yürütülmelidir. İlaç üretiminde termi- nal sterilizasyon hasta için gelişmiş güvenlik sağladığından aseptik işleme tercih edilmelidir. Sterilizasyon işlemi SALa uygun olmalı, kontrolleri yapılarak kayıt altına alınmalı ve sterilizasyon işlemlerinin validasyonu mutlaka yapılmalıdır.

Received Date/Geliş Tarihi: 26.07.2021

Accepted Date/Kabul Tarihi: 13.10.2022

## KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2018). Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu. Ek1, 87-99.
2. Karagöz, R., (2021). İlaç Üretiminde Sterilizasyon İşlemleri ve Sağlık Üzerine Önemi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, İstanbul.
3. Bilge, M. (2001). Bilge, D., Temiz Oda Tasarım Kriterleri ve Testleri. TTMD Dergisi. 20.2.2021 tarihinde <https://www.ttmd.org.tr/PdfDosyaları/TTMD-Dergisi-13.pdf> adresinden alındı.
4. Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Pharmaceutical CGMPs, 2004.
5. Kenter, H. M., Temiz ve Steril Üretim Alanları Planlama Kriterleri, VI. Ulusal Tesizat Mühendisliği Kongresi ve Sergisi, Tesizat Mühendisliği, 2003.
6. White, E., Cleanroom Design, Construction and Qualification Journal of Vali- dation Technology, 2009.
7. Manufacture of sterile medicinal products, Pharmaceutical Inspection Con- vention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme(PIC/S), Annex 1, 1-18,2013.
8. Whyte., W. Cleanroom Classification Standarts, Cleanroom Technology: Fun- damentals of Design, Testing and Operation. John Wiley&Sons Ltd, 2001, p. 21-37.
9. Yıldırım, F. Binark, A., K., Temizoda Uygulamaları. İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2020;2(2):8-15.
10. Armenante, P. M., Akatı, O., Sterilization Processes In The Pharmaceutical In- dustry. Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling, Second Edition, 2019; 14,311-379.
11. Galante, R., Pinto, T., J., A., Colaco, R., Serro, A., P. (2017). Sterilization of hyd- rogels for biomedical applications: A review, Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials.
12. Food and Drug Administration Compliance Program Guidance Manual. (2015). Chapter 56 – Drug Quality Assurance, Sterile Drug Process Inspecti- ons.



13. European Medicines Agency (EMA) Science Medicines Health. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. 16.7.202 tarihinde [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container_en.pdf), adresinden alındı.
14. Jildeh, Z., B., Wagner, P., H., Schöning, M., J. (2021). Sterilization of Objects, Products, and Packaging Surfaces and Their Characterization in Different Fields of Industry: The Status in 2020, *Physica Status Solidi A*.
15. Tırnaksız, F. Sterilizasyon, Modern Farmasötik Teknoloji. Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını. 2009: 63-89.
16. United States Pharmacopeia (2022). General Chapter, 71 Sterility Tests. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
17. C.B. Philips and W.S. Miller. Sterilization, Osol A (Ed), Rerningtoi.'s Pharmaceutical, Sciences, Easton, PA, Mack Publishing Co, pp. 1390-1402, 1980.
18. Gazsa LG. Selection of SAL and sterilizing dose, process and quality control-sterility assurance, National training course on industrial sterilization, Ankara, pp: 1-3, 2-13 November 1992.
19. Richards, J.W. (1968). Introduction to Industrial Sterilization. New York: Academic Press.
20. Mcdonnell, G., E. Antiseptis, Disinfectition and Sterilization Types, Action and Resistance. American Society for Microbiology Press. Washington DC: 2007; 165-253.
21. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı. Kimya Teknolojisi İlaç Üretiminde Sterilizasyon. 1.4.2021 tarihinde [http://megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/ilaç%20Üretiminde%20Sterilizasyon.pdf](http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/ilaç%20Üretiminde%20Sterilizasyon.pdf)
22. Gürgün, V., Halkman, A., K. Sterilizasyon, Mikrobiyolojide Sayım Yöntemleri. Gıda Teknolojisi Derneği Yayını. 1990;2(7), Ankara.
23. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Sterilizasyon, 6.4.2021 tarihinde [http://www.megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller/Sterilizasyon.pdf](http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller/Sterilizasyon.pdf) adresinden alındı.
24. Silindir, M., Özer, Y. (2009). Sterilization Methods and the Comparison of E-Beam Sterilization with Gamma Radiation Sterilization. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34, 43-53.
25. Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products Produced by Terminal Sterilization. 7.3.2021 tarihinde <https://www.pmda.go.jp/files/000160794.pdf> adresinden alındı.
26. Liman, V., Özer, A., Y. Türkiye'de Gama Radyasyonla Işınlama. 16.07.2021 tarihinde [http://www.eczaakademi.org/images/upld2/ecza\\_akademi/makale/20110113052044Gama\\_radyasyon.pdf](http://www.eczaakademi.org/images/upld2/ecza_akademi/makale/20110113052044Gama_radyasyon.pdf), adresinden alındı.
27. Olguner, G. Özer, A., Y. (2000). Radyasyonla Sterilizasyon:2 İlaçların Radyasyonla Sterilizasyonu. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25, 53-73.
28. Özer, A., Y. (2005). Gama Radyasyonla Sterilizasyon ve Tibbi Malzemeler. 4.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi.
29. Özinel, M., A. (2001). Sterilizasyonun Kontrolü ve Uluslararası Standartlar. 25.5.2021 tarihinde <https://www.das.org.tr/kitaplar/kitap2002/003.pdf> adresinden alındı.
30. Soylu, T. (2005). Sterilizasyon Kontrolü. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi.
31. Shintani, H. (2015). Validation Study on How to Avoid Microbial Contamination during Pharmaceutical Production. *Biocontrol Science*, 20, No.1, 1-10.