

## İlaçların depolanması ve taşınması sırasında iç mekan ikliminin izlenmesi.



**İlaç ve tıbbi ürünler söz konusu olduğunda insanların sağlığı ve hayatı tehlikededir. Geliştirme aşamasından teslimata kadar proses zincirindeki her şey doğru olmalıdır. Depolama ve nakliye sırasındaki en küçük iklim düzensizlikleri bile risk oluşturur. Bu nedenle teknik olarak karmaşık izleme mekanizmalarına çok ihtiyaç duyulmaktadır.**

Diğer birçok ürünün aksine, tıbbi ürünlerin kısmi veya tam fonksiyonel bozukluğu hemen fark edilmez. Çok basit bir ifadeyle: “Ambalajı açma - çalıştırma / kontrol etme ve çalışmıyorsa geri gönderme” ilkesi ilaç ve birçok tıbbi cihaz için uygulanabilir değildir.

Bu nedenle, farmasötikler ve tıbbi ürünler için kalite yönetiminin, geliştirme, üretim ve depolamadan lojistiğe kadar

diğer ürünlere kıyasla tüm sürece çok daha fazla entegre edilmesi gerekmektedir.

Bu ürünlerin tüm yaşam döngüsünün sürekli olarak izlenmesi gerekir. Sürecin herhangi bir noktasında herhangi bir uygunsuz kullanım etkinliği tehlikeye atabilir ve ilaçlara bağımlı olan kişiler için ciddi sonuçlar doğurabilir.

Uzun süredir yeterince dikkate alınmayan özellikle hassas bir nokta depolamadır. Farmasötik ürünler, neredeyse istisnasız olarak, sıcaklık ve neme karşı son derece hassastır. Bu, özellikle daha büyük moleküler yapılara veya biyo-teknolojik üretime sahip modern ilaçlar için geçerlidir.



### Ölçüm noktalarının gerekli olduğu yerler

Bir ilacın tüm proses zinciri boyunca, sürekli iç mekan ikliminin izlenmesi kesinlikle gereklidir. Uygun gereksinimler artık tüm dünyadaki kılavuz yayınlarda, kar amacı gütmeyen özel kuruluş United States Pharmacopeia'nın (USP) veya ABD'deki eyalet Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) kılavuzlarında, ilgili kılavuzlarda bulunabilir. AB Komisyonu veya Federal Almanya Cumhuriyeti Tıbbi Ürünlerin ve Aktif Farmasötik İçeriklerin (AMWHV) İmalatı Yönetmeliğinin yönergeleri, bunlardan sadece birkaçı.



Şekil 1

Tüm bu (yasal) düzenlemeler, nihayetinde farmasötik ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönergelerinin ilkelerini uygular. GMP, sadece imalatı ("M") değil, tüm süreç zincirini kapsadığından, zaman içinde güvenlik testi ve risk değerlendirmesi ("İyi Laboratuvar Uygulaması", GLP), dağıtım, lojistik ("İyi Dağıtım Uygulaması", GDP) ve dokümantasyon alanlarından alt kılavuzları içerecek şekilde genişletilmiştir

("İyi Dokümantasyon Uygulaması", GDocP). "x" değişkeni genellikle sembolik temsildeki farklı özellikleri genel olarak tasvir etmek için kullanılır.

GxP uyumlu izleme için bir ön koşul, yüksek düzeyde veri güvenliğine sahip güvenilir ölçüm teknolojisi iken, bir diğeri, önemli ölçüm noktalarında yeterli sayıda ölçüm sensörünün ve yerinde veri işlemenin yerleştirilmesidir.

Örneğin, mevcut koşullar nedeniyle sıcaklık dalgalanmalarının beklenebileceği tüm noktalar izlenmelidir. Bu nedenle, yüksek raflı raflarda, zemindeki daha soğuk hava ile tavana yakın daha sıcak hava arasında genellikle bir sıcaklık düşüşü olur. Dar geçitlerde ve köşelerde hava sirkülasyonu yetersiz olabilir. Dış hava, yükleme bölmesi kapılarından kolayca ve sıklıkla girer. Fanlı ısıtıcılar, lambalar veya fanlar, soğuk veya sıcak hava birikimi oluşturur. Çatı, pencere veya dış duvarların yakınında, dış ortam sıcaklığına bağlı olarak iç ortam havası ısıtılır veya soğutulur (Şekil 1).

Sıcaklık dalgalanmalarına ek olarak, çeşitli sıcaklık seviyelerinde nem izleme (yaklaşık artı 25 °C'ye kadar normal ortam sıcaklığı, -18 °C'ye kadar soğuk depolama aralığı, yaklaşık -80 °C'ye kadar derin dondurma aralığı) aynı zamanda önemlidir, çünkü sıcaklık dalgalanmaları, örneğin, kalitede kabul edilemez düşüşlere neden olan ve hatta depolanan farmasötiklerin tamamen kullanılamaz hale gelmesine neden olan yoğunlaşma ile sonuçlanabilen, çiğlenme noktası üzerinde bir etkiye sahiptir.

**Yönergeler, yönetmelikler, yasal düzenlemeler**

İlgili buzdolabında, depolama odasında, kutuda veya kaptaki sıcaklık ve nem dağılımı analizi ("haritalandırma"), ölçüm noktalarının tanımlanmasını ve entegre sensörlere (datalogger'ler) sahip veri toplama cihazlarıyla donatılmasını sağlar. İlgili yönergeler, örneğin AB GSYİH Yönergesi, Bölüm 3.2.1'de veya ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "Depolama Alanlarının Sıcaklık Haritalandırması" başlıklı belgede tanımlanmıştır: DSÖ Teknik Rapor Serisine teknik ek, No 961, 2011", Mayıs 2015 [1].

Bu kritik kontrol noktalarının (CCP'ler) belirlenmesi, sonraki uzun vadeli izleme ve ayrıca başarılı denetim için temel sağlar.



Yönergeler, yalnızca ilgili yasalarda veya yasal düzenlemelerde kabul edildikleri takdirde yasal olarak bağlayıcıdır. Örneğin, GMP yönergeleri, Tıbbi Ürünlerin ve Aktif Farmasötik İçerik Maddelerinin (AMWHV) İmalatına İlişkin Yönetmelikte yer almaktadır ve bu nedenle eczacılar için yasal olarak bağlayıcıdır ("Almanya'da ikamet eden bir ilaç üretim lisansı sahipleri"); ve tıbbi ürünlerin toptancıları ve komisyoncuları, Tıbbi Ürünlerin Ticaretine İlişkin Yönetmelik Madde 1a'ya göre AB GSYİH yönergelerine uymak zorundadır.

Bu yasal statü takdimlerinden bağımsız olarak, GxP yönergelerini, uyulması müşteri ve hasta odaklı hareket etmenizi ve her zaman daha üst düzey yasalara uymanızı sağlayabilecek yasal düzenlemeler olarak kabul etmeniz önerilir.

**Haritalandırma tasarımında kapsam**

Sıcaklık haritalandırması açısından, kılavuzlar yalnızca bireysel tasarım için yer bırakan ancak aynı zamanda saklanan veya taşınan tıbbi ürünlerin kalitesi zarar görmeyecekse formüle edilmesi gereken niteliksel bir ifade sağlar.

Kılavuzlar, özelleştirilmiş bir risk değerlendirmesi için yeterli kapsam bırakmaktadır. Yelpazenin her iki ucundaki uç noktaları belirtmek için: Çevresel koşullar açısından, bir baş ağrısı tableti, eksi 80 °C'de kalıcı olarak saklanmazsa etkisiz hale gelen bir aşı kadar kritik değildir.

Kılavuzların bıraktığı boşluk da makul çünkü depolama odaları ve taşıma konteynırları çok farklı ve her mekansal durumun kendi özel düzeni ve dolayısıyla kendi gereksinimleri var.

Bu nedenle ilgili kılavuzlar, yalnızca, ölçüm noktalarının sayısının ve düzeninin, iç mekamlardaki sıcaklık farklılıklarını ve nem değerlerini yeterince iyi algılayabileceğini şart koşar. Uygun önlemler tekrarlanabilir olmalı ve belgelenmelidir.

Soğuk odanın veya depolama alanının boyutuna bağlı olarak, yerleştirilen datalogger'lerin sayısı ve aralarındaki boşluk doğal olarak değişecektir. Genel olarak konuşursak, ilk adım, eşit mesafelerde üç boyutlu bir datalogger ızgarası kurmaktır. Mesafelerin uzunluğu ve sensörlerin sayısı, boyuta ve öncelikle ilgili kapalı alanın geçerli koşullarına göre makul bir şekilde ayarlanacaktır. Odadaki hassas noktalara (dar koridorlar, yükleme kapakları, elektrikli ekipmanların neden olduğu sıcak veya soğuk hava konsantrasyonları vb.) ek sensörler yerleştirilmelidir. Aynı prensibi daha soyut terimlerle ifade etmek gerekirse: Odanın özelliklerinden kaynaklanan ölçüm sapmaları olasılığına ve depolanan ürünün bireysel risk faktörüne dayalı olarak her zaman sensörlerin odadaki tek tip dağılımı ile ilgilidir.

[1]'de nicel mesafe spesifikasyonları da verilmektedir – örneğin, bireysel datalogger'ler arasındaki mesafe "5 ile 10 metre arasında", daha büyük depolarda muhtemelen 20 ile 30 metre arasında olmalıdır, ancak aynı zamanda tartışmanın genel bağlamı, bunların nihai olarak örnekler olduğu ve katı spesifikasyonlar olmadığıdır.

**Harici bir metrolojik hizmet olarak haritalandırma**

Belirli koşullar altında, mevcut datalogger'lerin olmaması durumunda, sıcaklık ve nem dağılımının bölüm bölüm kontrolüne başvurmak da mümkündür. Ancak bu durumda, tüm projenin tamamlanması gecikir, bu nedenle malzemelerdeki tasarruflar genellikle ek süre pahasına satın alınır.

Sonuç olarak, yalnızca tüm haritalandırma alıştırmaları boyunca yeterli ölçüm ve depolama kapasitesine sahip entegre sensörlere sahip elektronik datalogger'ler, sıcaklık ve nem haritalandırması için gerçekten faydalıdır.

Yeterli miktarda kalibre edilmiş ölçüm teknolojisi ve yeterli bir belge formatı ile standarda uygun, verimli ve güvenilir haritalandırma, az miktarda uzmanlık ve zaman gerektirmediğinden, tüm metroloji hizmetini sağlama konusunda uzmanlaşmış ve özellikle standartlar, yasal düzenlemeler ve genel mevzuat konusunda güncel olan dış hizmet şirketlerine de fason olarak verilebilir.

Çoğu durumda, harici bir hizmet sağlayıcı kullanmak, yatırım maliyetlerinden kaçındığı için paradan da tasarruf sağlar. Örneğin, dahili kapasiteye sahip yüksek raflı bir deponun haritasını çıkarmak istiyorsanız, bu yalnızca yüksek eğitimli uzman personeli bağlamakla kalmaz, aynı zamanda yalnızca bu haritalandırma için ihtiyaç duyabileceğiniz datalogger'lere de yatırım gerektirir.

**Haritalandırmadan uzun vadeli İHK izlemeye**

Haritalandırmanın sonuçları ve bulguları, doğrulanmış bir İHK izleme sisteminin temelini oluşturur. Örneğin, sırasıyla  $\pm 0,5$  °C ve  $\pm 2$  %RH ölçüm doğruluğu ve 1 milyona kadar okuma hafızası ile testo 175 T1 ve testo 175 H1 profesyonel datalogger'ler, ilgili direktiflerin özelliklerine göre depolardaki sıcaklık ve nemin uzun süreli izlenmesi için idealdir. Her iki cihaz da piller tamamen boşalsa bile okunabilen ve böylece verilerin kaybolmasını önleyen kalıcı bir belleğe sahiptir. Logger ayarlarını yapan ve verileri analiz eden yazılımın, FDA yönergelerinin 21 CFR Bölüm 11'in özel

gereksinimlerini dikkate alan bir sürümü de mevcuttur.

Bununla birlikte, geleceğe dönük bir iç mekan iklim izleme sistemi, haritalandırmadan uzun vadeli çalışmaya geçişi sorunsuz ve uygun maliyetli hale getiren datalogger'ler sağlamanın yanı sıra, ani eşik ihlallerini otomatik olarak algılayan ve uygun alarm mesajlarını anında veren otomatik mekanizmalara sahip olmalıdır.

Bu tür sistemler, örneğin testo Saveris (Şekil 2), tepkiden sabit zaman aralıklarında sınır değer ihlallerine ve tüm alıcı gruplarının zaman kademeli alarm bildirimine kadar değişen farklı alarm seviyelerine sahiptir. Sistem yapılandırmasına bağlı olarak, bildirim sesli ve görsel sinyaller yoluyla iletilebilir, ayrıca SMS veya e-posta yoluyla da iletilebilir.



Şekil 2

**DSÖ, haritalandırma raporunun denetlenmesini istiyor**

[1]'de verilen spesifikasyonlardan, tavsiyelerden ve örneklerden, DSÖ haritalandırma uzmanlarının kullanılan datalogger'lerin kalitesine ve hassasiyetine özellikle vurgu yaptığı açıktır - örneğin, kalibrasyon kılavuzları, sıkı toleranslı değerleri ve haritalama metodolojisi, süreci ve haritalama çalışmasının sonuçlarının doğru bir şekilde belgelenmesini belirtir.

Bu gereklilik, haritalandırma raporunun bağımsız, yetkin bir kişi tarafından kontrol edilmesi ve gerçeğe uygun olarak belgelenmesi gerçeğiyle daha da vurgulanmaktadır.

DSÖ belgesi şöyle devam ediyor: "Değerlendirici, değerlendirme bulgularını ve ortaya çıkan önerileri doğrulamalı, onaylamalı ve imzalamalıdır. Rapor nitelikli bir üçüncü kişi tarafından hazırlanmışsa, çalışmayı yaptıran kişi tarafından onaylanmalıdır." Bu nedenle, haritalandırma raporu kendi adına denetlenmelidir. İlaç üretiminde iç mekan ikliminin izlenmesinin büyük önemi, bu DSÖ gerekliliği tarafından bir kez daha vurgulanmaktadır.

**Kaynakça**

[1] *Temperature Mapping of Storage Areas: Technical supplement to WHO Technical Report Series, No 961, 2011 May 2015*



B. Eng. Nicolai Denzel,  
Ürün Yöneticisi,  
Testo SE & Co. KGaA



Dipl. Wirt.-Ing. (BA) Stefan  
Prothmann, Müşteri Yöneticisi,  
Testo SE & Co. KGaA

**Daha fazla bilgi.**

Testo hakkında daha fazla bilgi ve sıcaklık ve nem izleme ile ilgili sorularınızın cevapları için lütfen **0212 217 01 55 numaralı telefonu arayarak veya infotesto@testo.com.tr adresine e-posta göndererek** uzmanlarımızla iletişime geçin.