

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet (GYEMSZI-OGYI) módszertani levele	Parenterális készítmények előállítása
OGYI-P-68-2008/2012.	

A hatálybalépés időpontja: 2012. július 15.

A közforgalmú, fiók- és kézigyógyszertárak, továbbá intézeti gyógyszertárak működési, szolgálati és nyilvántartási rendjéről szóló 41/2007(IX. 19.) EüM rendelet (továbbiakban R.) 23.§ (4) bekezdésben kapott felhatalmazás alapján az Egészségügyi Szakmai Kollégium Kórházi Klinikai Gyógyszerész (Gyógyszerészeti) Tagozat és Tanács egyetértésében az alábbi módszertani levelet adjuk ki ugyanezen rendelet 23.§-a (2) b) bekezdés *ba)* albekezdésében megnevezett intézeti gyógyszertári tevékenység leírására.

Ezzel egyidejűleg hatályát veszti az OGYI-P-68-2008 sz. módszertani levél.

Bevezetés

A módszertani levél azokat az irányelveket rögzíti, amelyek figyelembe vételével elvárható a fekvőbeteg gyógyintézetekben a parenterális készítmények előállítása. Az itt ismertetett körülmények a fekvőbeteg gyógyintézetek gyógyszertárainak infúziós laboratóriumára érvényesek.

Előszó

A módszertani levél célja, hogy elősegítse a parenterális készítmények biztonságos, ellenőrzött előállítását és felhasználását az ezen szaktevékenységet végző intézeti gyógyszertárakban, ezért ajánlása kiterjed a parenterális oldatkészítés valamennyi lépésére, amíg az elkészített parenterális termék felhasználásra nem kerül.

Általános szabályok

A parenterális gyógyszerkészítés lehet:

- végsterilezett készítmény előállítása,
- zárt rendszerben aseptikusan történő készítés és/vagy,
- nyitott rendszerben aseptikusan történő előállítás.

Először az általános szabályok kerülnek ismertetésre, majd alfejezetek foglalkoznak a csupán egyes típusokra vonatkozó előírásokkal.

A parenterális készítmények előállítása nagy kockázatot jelent, hiszen közvetlenül a test külső barrierjeinek kiiktatásával kerülnek a szervezetbe, így hatásuk azonnali.

Jelentősen növeli a kontamináció (mikrobiológiai, részecske) veszélyét, ha például:

- a készítés ellenőrizetlen környezetben történik,

- nagy mennyiségű a kontamináló tényező a készítés környezetében,
- nem megfelelően történik a készítés.

A készítésnek ellenőrzött, megfelelő SZME-ban (szabvány műveleti előírás, SOP (standard operating procedure) rögzített módon kell történnie. Ez biztosítja a lehető legkevesebb hibát a készítés során.

Példaként egyes készítmény típusok, amelyek **önmagukban is nagy kockázatot** rejtenek:

- **citosztatikumok** (ezek előállításával az OGYI-P-64/2012 sz. módszertani levél foglalkozik részletesen),

- **radiofarmakonok**, melyek kockázatosak a készítőre nézve, de maga a készítés is több hibalehetőséget rejt magában.

- **TPT keverékek** (ezek előállításával az OGYI-P-63-2012 sz. módszertani levél foglalkozik részletesen) nagyon összetettek lehetnek, a környezet komoly veszélyforrás lehet, mint mikrobiológiai kontamináló tényező, és készítésük során több hiba is előfordulhat.

- **epidurális és cardioplegiás oldatok**: megnövekedett mikrobiológiai kontaminációs kockázat

- **infúzorok és applikátorok** (fájdalomcsillapítás a beteg által kontrollált módon): mivel alkalmazásuk testhőmérsékleten vagy ahhoz közeli hőmérsékleten történik, megnő a mikrobanövekedés kockázata, de túlzottan összetett voltak is jelenthet kockázatot.

- **infúziók, fecskendők és minizacsok**

hibalehetőség a készítés során és mikrobiológiai kontamináció lehetősége. Egyes készítmények elősegítik gombák vagy baktériumok megtelepedését is.

- **öblögetőszerek** (szemészetiek kivételével): kockázatot jelent az alkalmazás időtartam

- **szemészeti készítmények** (tartósító szerrel vagy anélkül): mikrobiológiai kontamináció veszélye, összetettség, készítési hibalehetőség.

Fogalmak

a) *aszéptikus előállítás*: célja, hogy fenntartsa a termék stabilitását, amely a kiindulási anyagok sterilitásából eredeztethető.

b) *végsterilizált készítmény előállítása*: a minél kisebb csíraszámú kiindulási anyagokból készített terméket végső tartályában, zárt állapotban sterilizzük.

c) *tiszta tér, tisztasági fokozat*: A parenterális készítmények előállítására szolgáló tiszta helyiségeket a környezettől megkívtant jellemzők szerint osztályozzák. Azt, hogy egy gyártási folyamat milyen tisztasági teret követel meg, az adott gyártási (rész)folyamat függvénye, mindenkor szem előtt tartva a termék részecske-, illetve mikrobiológiai szennyeződés kockázatának a minimalizálását.

1. Tisztasági fokozatok – tiszta terek

A munkafolyamat alatti feltételek teljesüléséhez ezeket a tereket úgy kell megtervezni, hogy „nyugalmi” (at rest) – az operátor személyzet nincs jelen – állapotban is elérjenek bizonyos előírt levegőtisztasági fokozatokat.

„Munkavégzés alatti” (in operational) az az állapot, amikor az előírt személyzet a berendezésekkel meghatározott módon dolgozik.

A steril gyógyszerkészítmények gyártásánál négy tisztasági fokozatú tér különböztethető meg:

Az „A” fokozat: legnagyobb kockázatú műveleti terület (például: infúzió töltési terület, edényzárás, aszeptikus csatlakozások létesítése). Általában lamináris légáramlású munkahelyek biztosítanak ilyen állapotokat. A lamináris levegőrendszerek a munkahelynél 0,45 m/s \pm 20% homogén légsebességet kell biztosítsanak.

A „B” fokozat: aszeptikus előkészítés és töltés esetén az „A” fokozatú zónához ez a környezeti háttér szükséges.

A „C” és „D” fokozat: a parenterális termékek kevésbé kritikus gyártási fázisainak elvégzésére rendelt tiszta helyiségek.

Fokozat	Nyugalmi állapot		Munkavégzés alatti állapot	
	Maximálisan megengedett részecskeszám/m ³			
	0,5 μ m	5 μ m	0,5 μ m	5 μ m
A	3500	20	3500	20
B	3500	20	350 000	2000
C	350 000	2000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	nem meghatározott	nem meghatározott

Táblázat 1 - Tisztatér besorolás GMP szerint

Látható, hogy a „C” és „D” besorolás tekintetében a munkavégzés alatti állapot részecskeszáma nem meghatározott, vagyis a részecskeszám limitet mindig ezekben az esetekben végzett műveletek természetének függvényében kell meghatározni.

Fokozat EN ISO 14644-1 szerint	Maximálisan megengedhető részecskeszám/ m ³						Fokozat US Federal Std. 209E
	0,1 μ m	0,2 μ m	0,3 μ m	0,5 μ m	1 μ m	5 μ m	
ISO 1	10	2					
ISO 2	100	24	10	4			0
ISO 3	1000	237	102	35	8		1
ISO 4	10 000	2370	1020	352	83	29	10
ISO 5	100 000	23 700	10 200	3520	832	293	100
ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8320	2930	1000
ISO 7				352 000	83 200	29 300	10 000
ISO 8				3 520 000	832 000	293 000	100 000

ISO 9				35 200 000	8 320 000	2 930 000	
-------	--	--	--	------------	-----------	-----------	--

Táblázat 2 - Tisztatér besorolás ISO és a US Federal Standard 209E szerint

GMP	US Federal Standard 209	ISO
A, B	100	ISO 5
C	10 000	ISO7
D	100 000	ISO8

Táblázat 3 - Tisztatér besorolás összehasonlítása nyugalmi állapotban 15-20 perces kitisztulási (clean up) – minden gyártási művelet vége – idő után

Mivel az „A” fokozatú térben végzett műveletek a legkritikusabbak és legkockázatosabbak a táblázatban megadott részecskeszám állapotot a termék közvetlen környezetében biztosítani kell egészen addig, amíg a termék a környezet hatásainak ki van téve, ám mindezt úgy kell értelmezni, hogy olyan esetekben amikor részecske vagy a termékből származó permetdúsulás léphet fel (pl: töltéskor), nem bizonyítható és biztosítható teljes körűen mindig a részecskeszám követelmények megfelelésége. Következésképpen a különböző fokozatok működés közbeni részecskeszám ellenőrzése érdekében a különböző fokozatú tiszta helyiségeket nyugalmi állapotban is kell ellenőrizni.

A gyártói helyek alapterülete és személyzeti létszáma jelentős variabilitást mutathat. Ahhoz, hogy biztosítva legyen a munkafolyamatoknak megfelelő tisztaságú környezet, mindig az adott gyártói hely körülményeinek függvényében kell a légcserék gyakoriságát meghatározni, melyet megfelelő szűrők – általában HEPA –alkalmazásával kell elérni. Nagyon fontos, hogy mindezt megfelelő zsilipezés előzze meg, mely mind a személyzetre, mind az anyagokra, illetve berendezésekre kiterjed. A tisztatérbe csak egyszer használatos steril ruházatba történő átöltözéssel szabad belépni, melyet mindig szintén zsilipezésnek kell megelőzni.

Fokozat	Légcsereszám óránként	Légáramlási sebesség (m/s)±20 %	Nyomáskülönbség a szomszédos helyiséghez képest (kPa)
A	nem alkalmazható	0,45 HLF 0,30 VLF	nem alkalmazható: LAF izolátor: >15
B	>20	nem alkalmazható	>10
C	>20	nem alkalmazható	>10
D	>10	nem alkalmazható	>10

Táblázat 4 - Különböző tisztasági terek fenntartásához szükséges követelmények

LAF=lamináris áramlású fülkék
HLF=horizontális lamináris áramlás
VLF=vertikális lamináris áramlás

Az EN ISO 14644-1 standard meghatározza a mintavételi helyek minimális számát – $NL=\sqrt{A}$, ahol NL: mintavételi helyek minimális száma, egész számra kerekítendő 'A' pedig a tiszta tér alapterülete m^2 -ben – és a mintavétel mértékét – $V_s=20/C_{n,m} \cdot 1000$, ahol V_s =minimális mintavételi térfogat literben, $C_{n,m}$ az osztálybesorolás függvényében a legnagyobb részecskeméretet véve a részecskeszám m^3 -ként – a meghatározott legnagyobb részecskeméretet alapul véve. Nyugalmi állapotot vizsgálva az „A” és „B” tisztasági fokozatú terekben az 5,0 μm -es részecskék megengedhető maximális száma $20/m^3$. Ahhoz, hogy a mintavétel a teljes szobára vonatkoztatva reprezentatív legyen, ezt a részecskeszámot kell alapul venni ahhoz, hogy meghatározzuk mekkora térfogatú mintát vegyünk és a mintavételezést mennyi ideig végezzük.

Fokozat	Nyugalomban	Működés közben
	Minimális minta térfogat (liter)	Minimális minta térfogat (liter)
A	1000	1000
B	690	7
C	7	2
D	2	nem meghatározott

Táblázat 5 - Minimális mintavételi térfogatok a tisztatér besorolások függvényében

Fontos, hogy minden egyes mintavételi helyen minimum 1 percig kell mintát venni, melynek térfogata nem lehet 2 liternél kevesebb.

A mintavételt a szabvány szerint rövid mintavételi csövű mobil számlálókkal kell végezni, elkerülve ezáltal a hosszú mintavételi csövű készülékek jelentősen nagyobb precipitáló hatását az 5,0 μm -es részecskékre. A meghatározott térfogat minimálisan $1 m^3$, ezáltal kiküszöbölhetők a külső mérést zavaró hatások, pl: elektronikus zaj, szórt fény.

Megjegyzendő, hogy az $1 m^3$ térfogatú mintavételezés 35 perccel megemeli minden irányban a mintavételezési időt, abban az esetben, ha 28,3 l/perces részecskeszámlálót használunk. Az egyirányú légáramlású rendszerekben izokinetikus mintavevő fejeket kell használni.

A vizsgálatokat nem éles letöltés, hanem ún „üres” (a gyártott termék felhasználásra nem kerül) letöltések közben kell végezni.

A részecskeszámlálás igen informatív, hiszen e mérések alapján fel tudunk állítani beavatkozási határértékeket, amikor felülvizsgálatot kell végezni. Ilyen esemény lehet egymás után kapott jelentősen alacsony 5,0 μm -es részecskeszám az összrészecske számon belül, mely mikrobiológiai kontaminációra utalhat. A „D” tisztasági fokozat esetében a részecskeszám előírások és határértékek a művelet természetétől függenek, de a nyugalmi értékeket be kell tartani.

Példák:

Végsterilizett termékek gyártása esetében

- „A” - Töltés rendkívüli kockázattal („C” fokozatú háttérrel)

- „C” - Töltés, oldatkészítés nagy kockázattal
- „D” - Oldatok, szerelékek előkészítése

Kockázatok: hosszú idejű tárolás, mikrobáknak kedvező környezet, termék, nyitott tartályok stb.

Aszeptikusan előállított készítmények, amelyek gyártása során az aszeptikus készítés őrzi meg a steril kiindulási anyagok sterilitását.

Attól a lépéstől kezdve „A” területen kell munkát végezni, ami után már nincs sterilszűrés.

- „A” - Aszeptikus előkészítés és töltés („B” fokozatú háttérrel)
- „C” - Szűrésre kerülő oldatok előkészítése
- „D” - Szerelékek kezelése mosás után

2. SZEMÉLYI ÉS TÁRGYI FELTÉTELEK

2.1. Személyi feltételek

2.1.1. A szakszemélyzet létszáma. Erre nézve a **41/2007. (IX. 19.) EüM rendelet**. 3. számú melléklete meghatározza a szükséges gyógyszerész és szakdolgozó létszámot, a készített infúziós oldatmennyiség függvényében.

2.1.2. Alkalmasság

Steril készítmények gyártásakor csak olyan személyzet alkalmazható, akik kellően tudatában vannak annak, hogy a legkisebb eltérés is a szabványműveleti előírásoktól súlyos, a beteg számára akár végzetes következményekkel járhat. Következésképpen a termelésért felelős szakembernek rendelkeznie kell a megfelelő szakmai ismeretekkel amellet, hogy mindezen ismereteit kellő gyakorlati tapasztalattal tudja alátámasztani a parenterális gyógyszerkészítés, továbbá a gyógyszerészeti mikrobiológia területén.

A felelős szakembernek ugyanakkor kötelessége megbizonyosodni arról, hogy a termelés közvetlen irányítója megfelelő gyakorlati tapasztalatokkal és elméleti ismeretekkel bír a gyártást illetően. Akkor és csak akkor engedélyezhető a gyártás a közvetlen termelésfelelősnek, ha a fenti kritériumok teljesülnek, továbbá ha a gyártás felelőse megbízta írásos formában történt.

2.1.3. Oktatás

Elsődleges, hogy a felelős vezető tisztában legyen a gyártás során alkalmazott összes berendezés működésével, ismerje a fokozatokat, legyen tisztában az esetleges meghibásodások, nem várt események során elvégzendő teendőkkal.

Továbbá folyamatosan hangsúlyoznia kell a folyamat kritikus mivoltát és erre SOP-ban meghatározott időközönként oktatni is kell a személyzetet, melyet dokumentálnia szükséges. Mielőtt a termelés megkezdődne, kötelező SOP, GMP – különös tekintettel a parenterális gyógyszerkészítésre –

gyógyszerészi mikrobiológia oktatást tartani, kiegészítve a helyi sterilizációs gyakorlat alapjaival, felhívva a figyelmet a hozzá kapcsolódó egészség és biztonságvédelmi kérdésekre és a gyártott termékekre. A munka megkezdése előtt be kell gyakoroltatni a személyzetet és ki kell jelölni a felelősségi köröket. Különösen a radiofarmakonokat előállító személyzet kell, hogy jól begyakorlott legyen és ismerje a vonatkozó előírásokat az izotópos munkavégzés területén.

A személyzetet folyamatosan dokumentáltan figyelni és értékelni szükséges, különös tekintettel a felelősségi körökre.

Alapvető a személyzet állandó ellenőrzése mikrobiológiai szempontból - a környezethigiénés monitorozás részeként -, vagyis a személyzetről folyamatosan, kifejezetten a kritikus területekről – kéz, száj – mintákat kell venni és mikrobiológiailag vizsgálni, hogy a személy milyen, esetleg patogén kórokozókat hordoz-e vagy sem, ezáltal milyen kockázatot jelent(het) a termékekre.

Természetesen az eredményeket dokumentálni kell, továbbá SOP-ban világosan kell közölni a mintavételek idejét, periodicitását és helyét.

Fel kell hívni a személyzet figyelmét, hogy a gyártói területre semmilyen, a gyártáshoz nem szükséges, kockázatos eszköz, úgymint: karóra, ékszer, smink nem vihető be.

2.2. Tárgyi feltételek

2.2.1. Helyiségek

Az alábbi helyiségeket kell biztosítani:

az eltérő munkafázisokat egymástól elválasztott terekben kell végrehajtani, elkerülendő az eltérő tisztasági fokú hátterek át-és keresztszennyeződése, következésképpen külön helyiségben kell történnie az alapanyagok bemérésének, beoldásának, a termék letöltésének, és végleges zárásának.

A gyártói területet el kell szigetelni légszilip rendszerrel a hozzá csatlakozó termektől, olyan módon, hogy amennyiben **egészségügyi kockázatot magában nem hordozó anyagok gyártása történik, akkor a légnyomás viszonyoknak mindig bentről kifelé tekintve csökkennie kell** (10-15 Pa 'A'/'B' besorolású területen kívül). A letöltés környezetét szolgáló térben lévő pozitív nyomás miatt a légáramlás iránya csak bentől kifelé valósulhat meg, így biztosítva a tisztatér besorolás fenntartását, a külső levegő bejutásának megakadályozásával. Logikus, hogy csak előzetes zsilip rendszeren keresztül lehessen bejutni a parenterális gyártóhelyiségbe, ugyanakkor fontos olyan kényszerzárak, felügyelő riasztó rendszerek alkalmazása, amelyek csak az illetékes személyzetet engedik be SZME-ben meghatározott késleltetési idővel a gyártó területre. A késleltetésre azért van szükség, hogy a beöltöző, előzsilipező részben a térnek, illetve az azt fenntartó rendszernek legyen ideje az ott előírt fokozatú környezet biztosítására. Az oldatkészítő helyiségben a biztonságos tisztítás és a fertőtlenítés érdekében sima,

résmentes, megfelelően mosható és a fertőtlenítőszernek ellenálló, részecskét le nem adó padozat, falfelület, és munkaasztal szükséges. Minden felületnek simának, áthatolhatatlannak kell lennie, hogy a részecskék, mikroorganizmusok megtapadása, leadása minimalizálhatóvá váljon. Figyelni kell az anyagválasztásra (speciális műanyag burkolatok – ellenálló fluorozott műanyagok, rozsdamentes acélcsővek – hiszen csak a rendszeres tisztítást, fertőtlenítést károsodás nélkül elviselő anyagokból készült berendezések, felszerelések használhatók. Amennyiben álmennyezetet használnak, azt légmentesen le kell szigetelni, annak érdekében, hogy a fölötte lévő részről szennyeződés ne juthasson be. A porlerakódás minimalizálásának érdekében nem lehetnek tisztíthatatlan zugok, ajtók – tolóajtók kerülendőek –, polcok, nem használt berendezések, csakis a gyártáshoz nélkülözhetetlen eszközök, lehetnek jelen.

Abban az esetben ha az oldatkészítő helyiségben az operátorra veszélytelen anyagokat használnak fel, olyan laminar air flow berendezést kell elhelyezni, ami „A” tisztasági fokozatú, pozitív nyomású munkateret biztosít.

Ha azonban a készítő **egészségét veszélyeztető alapanyagok** kerülnek felhasználásra (pl: citosztatikumok, radiofarmakonok, biológiai készítmények – vakcinák, toxoidok –) minden esetben **negatív nyomású, biohazard fülkét szabad csak használni** az operátor védelme érdekében. Ha a LAF fülkét nem működtetik folyamatosan, a készítés megkezdése előtt a berendezést SZME-ben előzetesen meghatározott ideig (általában min. 20 perc) kell működtetni - a lamináris áramlást biztosító beállított légsebességgel - az előírt levegőminőségi szint eléréséhez.

Abban az esetben, ha a gyártás háttéréül szolgáló, a környezetétől légszilip rendszerrel leválasztott tér levegő éllátása nem HEPA szűrő közbeiktatásával valósul meg, a kiindulási, nagyobb fokú bessenyeződési kockázat miatt a gyártás háttére nem lehet “csak” ‘D’, hanem minimálisan a ‘C’ besorolást el kell érnie.

A csöveket, vezetékeket és más szolgáltatásokat úgy kell telepíteni, hogy ne alakuljanak ki zugok, tömítetlen nyílások és nehezen tisztítható felületek. (A közművezetékeket lehetőleg szerelés idejére nyitható fedőfelületek mögé kell elhelyezni.) A csövezetéseken jelölni kell az áramlás irányát.

A csatornaszemek és mosogatók mikrobiológiai kontaminációs források lehetnek. Mosogatót és kézmosót tilos a steril készítés színhelyén elhelyezni. Ha a szomszédos helyiségben ilyen van, folyamatosan meg kell figyelni és fertőtleníteni.

2.2.2. Ruházat

A ruházatnak meg kell felelni a tisztasági fok előírásoknak és úgy kell viselni, hogy megvédje a terméket a szennyeződéstől. A viselés módját célszerű fényképes formában elhelyezni az adott zsilipben.

Külön arra a célra előírt öltözet szükséges a radiofarmakonok, vérkészítmények, ill. vírust tartalmazó készítmények előállításánál.

'A'/'B' fokozat: Ez a gyártás legkritikusabb területe, ezért itt kell leginkább törekedni a kontamináció minimalizálására, ennek megfelelően a lehető legtöbb testfelületet el kell takarni. A következő előírásokat kell az öltözködés tekintetében betartani:

- A fejevédő tökéletesen fedje a haját, és esetleg meglévő bajuszt, szakállat és nyaknál kapcsolódjon a ruhához.
- Szájmaszkot kell viselni a cseppszennyeződések elkerülésére.
- Megfelelően sterilizett, púdermentes gumi vagy plasztik kesztyűt kell viselni és sterilizett vagy fertőtlenített védőcipőt.
- A kesztyűt periodikusan fertőtleníteni kell SZME-ben meghatározott gyakorisággal, de alapvetés, hogy minden új munkafolyamat esetén, amennyiben új kesztyűt kell használni.

A nadrág szárának végét bokánál be kell gyűrni a védőcipőbe és a ruha mandzsettáját a védőkesztyűbe.

A védőöltözeteknek szabad szemmel láthatóan nem lehet szál és egyéb szennyeződést leadniuk, hiszen ebben az esetben nem a személyzet, hanem maga ruha szennyezi be a terméket.

'C' fokozat: A haját, esetleges bajuszt, szakállat, karokat be kell fedni az öltözetnek. Csuklónál zárt, nyaknál magasan záródó overall vagy két részes nadrágos öltözet és védőcipő szükséges. Az öltözet szálladó képessége elhanyagolható kell, hogy legyen.

'D' fokozat: A haját, karokat és szakállasoknál a szakállat is be kell fedni. Általános védőöltözet kell, és védőcipő vagy cipővédő. Meg kell tenni a szükséges intézkedéseket ahhoz, hogy ne kerüljön szennyeződés a tiszta térbe.

A 'B' vagy 'C' területre vezető öltözőben nem viselhető utcai ruházat. Az 'A'/'B' térben dolgozóknak steril védőruházatot kell viselni és minden munka kezdetekor cserélni, hacsak bizonyítottan nem megfelelő még a kesztyű tisztasága, de akkor is legalább naponta.

2.2.3. Berendezések

Mindig az adott gyártási folyamat határozza meg a szükséges eszközök milyenségét és mennyiségét.

Kulcsfontosságú elem a gyártás során az alapanyagok oldására felhasznált megfelelő minőségű víz-előállító berendezések állapota, SZME-ben előírt rendszeres karbantartása, illetve az adott termelési igényeknek való megfelelés, üzemeltetés. A rendszer megtervezése során figyelemmel kell lenni, hogy a keringető csőhálózat a mikroorganizmusok számára kiváló megtelepedési lehetőséget nyújthat. Ennek kivédésére olyan keringető rendszert kell tervezni, amely a biofilm kialakulását minimalizálja –speciális rozsdamentes fémötvözet, speciális műanyagcsövek – azáltal, hogy folyamatosan cirkuláltatja a vizet legalább 70 °C-os hőmérsékleten. Érdemes online vízellenőrzési berendezéseket telepíteni, melyek folyamatosan figyelik, regisztrálják a víz vezetőképességét, total organic carbon (TOC), pirogén tartalmát, hőmérsékletét, stb. így felállíthatóak riasztási, beavatkozási limitek.

A gyógyszeripar az anyagok transzferére gyakran használ szállítószalagot, mellyel az alapanyag és termék transzfer jelentős mértékben felgyorsul.

A tiszta terek esetében is lehet alkalmazni e szállítóberendezéseket, ám követelmény, hogy csak abban az esetben lépheti át a tisztaterek határait, ha folyamatosan sterilizik – sterilizáló alagútban, ezzel megelőzve a terek mikrobiológiai keresztzennyeződését, kiemelten figyelve az anyagokat légszilipen keresztüli bejuttatására.

A berendezést természetesen karban kell tartani. Lehetőség szerint mindent úgy kell kivitelezni, hogy a javítás, karbantartás a tiszta tereken kívül történjen. Ha ez nem lehetséges, beüzemelés előtt a berendezést / eszközt rendeltetésének megadott helyén sterilizálni/fertőtleníteni kell.

Minden egyes beavatkozás után - akár a tiszta téren kívül, akár belül történik -, mindig sterilizálni/fertőtleníteni szükséges a tisztatéri besorolás függvényében. A berendezés / eszköz státuszát jelölni kell az elvégzett művelet – sterilizálás/fertőtlenítés – dátumával, és végzőjének szignójával együtt.

A készítés során használt valamennyi berendezésre írásos minőségbiztosítási eljárást kell készíteni. mérőeszközöket, illetve műszereket – hőmérők, páratartalom és nyomásmérők, térfogatmérő eszközök – hitelesíteni, illetve kalibrálni, a berendezéseket pedig kvalifikálni kell

Minden egyes karbantartást, kvalifikálást, tervszerűen SZME-ban meghatározott módon és időközönként kell elvégezni, melyet mindig dokumentálni szükséges.

Az ismételt használatbavételt csak a felelős vezető írásos jóváhagyásával lehet megtenni, abban az esetben, ha a karbantartási dokumentumok és a vonatkozó SZME-ok egymással összhangban vannak és minden olyan művelet elvégzésre került, mely előírásként szerepelt.

Ahhoz, hogy a tisztaterekben a minimális szinten tarthassuk a mikrobiológiai kontamináció veszélyét, olyan **légcserélő és kondicionáló berendezéseket** kell üzemeltetni melyek megfelelő, állandó páratartalmat és hőmérsékletet képesek fenntartani. A légellátó rendszer kvalifikációja és rendszeres ellenőrzése kulcsfontosságú.

2.2.4. Higiénia

A tiszta terek takarítását, fertőtlenítését SZME-ban rögzített és validált terv szerint kell elvégezni a takarítással megbízott személyzetnek, akiket előzetesen a GMP ide vonatkozó rendelkezéseiről kioktattak, továbbá gyakorlati oktatásban részesítettek és elbírálták, hogy alkalmasak-e e tevékenység önálló elvégzésére és mindezt dokumentálták.

A takarítás során felhasznált eszközöket kontamináció mentesen kell tárolni – nem lehet benne hagyni a felmosó vízben, törekedni kell a vödörök és eszközök teljes száradására. Mellőzni kell a „mop”-os felmosófejeket, vagy minden takarítás után sterilizálni.

A tisztító és fertőtlenítő szereknek kórokozó mikroorganizmusoktól mentesnek, 'A' és 'B' tisztasági fokozatú helyen sterilizáltaknak és spóramenteseknek kell lenni. Validáltan sporocid készítményeket szabad csak felhasználni!

A takarítást SZME-ban előírt módon, rutinszerűen ellenőrizni kell mikrobiológiai szempontból táptalajra való leoltással vagy kenet vétellel. A mintázandó kritikus pontokról mintavételi térképet kell készíteni.

2.2.5. Műveletek

Minden egyes művelet elvégzése során, mely a sterilizálást megelőzi törekedni kell a beszennyeződés minimalizálására.

Az aszeptikus folyamatok validálását három párhuzamos táptalajtöltéssel kell szimulálni. A táptalajt úgy kell megválasztani, hogy tükrözze a gyártani kívánt termék összetételét, dózísát, koncentrációját és alkalmas legyen sterilizálásra.

Amennyire csak lehetséges, a szimulációnak elvben és gyakorlatban is a legközelebb kell állnia egy valós töltéshez, gyártáshoz, különös tekintettel a gyártási tétel mennyiségére.

A szimuláció során mindig a legrosszabb esetet kell alapul venni, külön figyelmet szentelve a kritikus lépésekre.

Ugyanannyi palacknyi táptalajt kell felhasználni, mint amennyi a tényleges töltött sarzs mennyiség lenne.

Bármilyen intermittáló mikrobiológiai kontaminációs incidenst ki kell vizsgálni, beavatkozások után újra validálni a folyamatot szimulációs teszttel, ám alapvető, hogy a validációnak ne legyen veszélyeztető hatása a folyamatokra.

Az anyag- és személyforgalmat folyamatosan felügyelni, ellenőrizni kell.

Egy termék előállításának sterilizációja vagy szűrése között eltelt ún. **állásidőket minimalizálni kell**, ugyanakkor a **felhasználási időket validálni kell**, így minden termék, illetve kiindulási anyag csak SZME-ben leírt ideig használható fel.

Folyamatvalidálást kell végezni, aminek részeként Bioburden limiteket kell meghatározni, mind az aszeptikusan készített, mind a végsterilizált termékek esetében, utóbbinál közvetlenül a sterilizálás előtti időre koncentrálva, hiszen így bizonyítható a sterilizációs módszer megfelelősége.

Minden egyes (új) folyamatot validálni és SZME-ban előírt időközönként felülvizsgálni kell, így biztosítható a változáskövetés és a folyamatok validitásának megőrzése.

A folyamat kritikus lépéseit érintő változások esetében újra kell validálni.

Tilos különböző összetételű termékeket egyidejűleg, egyazon munkaállomáson belül készíteni. A következő munka elkezdése előtt az egész területet ki kell takarítani, az ott levő alapanyagokat el kell távolítani.

Ha több, mint egy munkaállomás van a teremben, kockázatbecslést kell végezni, és megtenni a szükséges óvintézkedéseket, ha ugyanabban az időben egyszerre két különböző receptúra készül. Lehetőség szerint legalább időben el kell különíteni a folyamatokat.

3. A PARENTERÁLIS GYÓGYSZERKÉSZÍTÉS

A parenterális gyógyszerkészítés során alapvetően végsterilezett és végső tartályukban nem sterilizálható termékeket készítünk. Mindkét esetben létfontosságú, hogy a munkafolyamatok aszeptikus módon történjenek, aszeptikus körülmények között.

3.1. Aszeptikus gyártás

3.1.1. Általános követelmények

Aszeptikus gyártás során az alábbi szempontoknak minden esetben meg kell felelni

- A teljes aszeptikus munkafolyamatot csak olyan személyek végezhetik, akik arra alkalmasak és akiket írásban erre feljogosítottak.
- A kritikus folyamatokat SZME-ben előírt módon kell mindig elvégezni és ezt rendszeresen kell ellenőrizni a termelésvezetőnek.
- A gyártóhelyiségben a jelenlévő személyek számát az elegendő minimumon kell tartani, kivéve a táptalaj töltést amikor a legnagyobb létszám jelenléte szükséges, ahhoz, hogy szimulálható legyen a legrosszabb eset.
- **Csak steril kiindulási alapanyagokat szabad felhasználni, továbbá a gyártónak igazolni kell a pirogén és állati eredetű termékek esetében a TSE (transmissible spongiform encephalopathia) mentességet.**
- A kiindulási anyagoknak minden esetben meg kell felelnie a hatályos gyógyszerkönyv előírásainak, vagyis az egyedi és a vonatkozó általános cikkelyekben (pl: oldószer maradványok) közölt vizsgálatoknak és kritériumoknak, továbbá olyan alapanyag nem kerülhet be a termelési folyamatba, melyet nem GMP szerint gyártottak.
- A kiindulási anyagok sterilizációja csak a hivatalos gyógyszerkönyvi eljárással történhet, ami validált legyen.
- A gyártott termék alapjául szolgáló anyagokat minimális kontaminációs veszélyt jelentő környezetben kell tárolni, azonban potenciálisan veszélyt jelentő anyagok (pl:citosztatikumok, radiofarmakonok) esetében meg kell akadályozni a személyzet egészségkorosodását.

- Eszközök tekintetében (pl: mintavevő tamponok, szedimentációs lemezek) is követelmény a sterilitás. Ha a felhasználni kívánt eszközök nem sterilek, akkor az „A” és „B” területre való bejuttatásuk előtt azokat sterilizálni kell.
- Oldatok esetében, amelyek nem sterilek, a bejuttatás előtt sterilre kell szűrni.
- Az anyagokat csak a légszilipeken keresztül szabad bejuttatni a munkaterületre.
- Amennyiben lehetséges, érdemesebb 2-3-szorosan becsomagolt gamma besugárzott, vagy steril törzsoldatokat beszerezni, mint, hogy minden egyes komponenst (pl. fecskendő csomagok) fertőtlenítő permetezésnek kelljen alávetni az „A”/”B” tisztaságú térbe való bejuttatáskor
- A kritikus felületek megérintését kerülni kell, amennyiben ez mégis megtörténik, a fertőtlenítéséről gondoskodni kell.
- Az anyagokat, eszközöket előírás szerűen kell tárolni a helyiségben, felhasználásuk alkalmával pedig SZME-ban rögzített módon kell a LAF alatt elhelyezni.
- A kesztyűk integritását rendszeresen ellenőrizni kell, kifejezetten a forrasztások mentén, és mindezt dokumentálni.
- A kesztyűket rendszeresen kell fertőtleníteni és cserélni és mindezt dokumentálni.
- A steril egyszer használatos eszközöket pl. szűrők, tűk, fecskendők, stb. a munkafolyamat vagy a munkanap végén el kell távolítani.
- Az összetevőként használt már kész oldatok (Pl: steril 1 zsák törzsoldat vagy infúzió) lejáratí idejét validálni kell, hogy bizonyítható legyen, hogy a megadott időablakon belül semmiféle negatív hatással nincsenek a végtermékre – különös tekintettel a többször felhasználni kívánt, gumidugó átszúrásával való anyagkivételű oldatok esetében –, továbbá a nem konzervált termékeket a felnyitástól számított 24 órán belül fel kell használni.
- A termékeket a szabályzás szerinti útvonalon kell kivinni a munkaterületről és a hulladékokat haladéktalanul el kell távolítani.
- **A folyamat validálásnak** az eredeti folyamatot lépésről lépésre kell szimulálni, és a szimulációnak a folyamat összes kritikus lépését tartalmaznia kell. A táptalajt – általánosan bouillon táptalaj használandó – a termék gyógyszerformájának megfelelően kell kiválasztani, figyelembe véve a táptalaj szelektivitását, átlátszóságát, koncentrációját és sterilizálhatóságát.
- A táptalaj töltéshez használt üvegeket a hatályban lévő gyógyszerkönyvben előírt hőmérsékleten kell inkubálni (pl. 30-35 °C – tioglikolát táptalaj –) figyelve a kamra egyenletes hőpenetrációját. Bármely kontaminációt teljes mértékben ki kell vizsgálni, és jelentést kell róla készíteni.
- A munkalapon a készítési folyamat során előforduló összes beavatkozást jelölni kell. A beavatkozásokat a táptalaj töltés során is véghez kell vinni.
- Ha több tartályba történik a töltés, gyártási tételenként el kell végezni a szűrő integritásvizsgálatát és meg kell győződni arról, hogy a szűrő kapacitása nem merült ki nagy biokockázatot (pl: magas szénhidrát tartalmú oldatok) jelentő termékek miatt, vagy túl nagy térfogatok szűrése miatt. A szűrőnek a termékkel kompatibilisnek kell lennie.

- A **tisztítási folyamatnak** hatékonyan kell eltávolítani a termékmaradványokat a munkafelületekről. Lényeges, hogy validálni kell ezt a folyamatot is, például NaCl- oldatos bepermetezéssel – mivel a klorid ion argentometriásan rendkívül érzékenyen és egyszerűen, kellő szelektivitással kimutatható – amely demonstrálja a felületekről a mikroorganizmusok sikeres eltávolítását. A felületek fertőtlenítésénél a permetezéssel és törléssel eljárás hatékonyabbnak tűnik, mint csupán a permetezés.
- Fontos kiemelni, hogy a gyártás során szálszennyezést leadó anyagokat nem szabad használni, vagy ha ez elkerülhetetlen akkor törekedni kell a tiszta térben való alkalmazás minimalizálására.
- Kritikusan kell kezelni a takarítási folyamatokat. Minden használt eszközt megfelelő tisztítás után úgy kell tárolni, hogy megakadályozzuk az újra szennyeződést.

3.1.2. Speciális követelmények

1. Egészségre ártalmatlan anyagok esetében akár nyitott, akár zárt folyamatban történik az aszeptikus készítés, minden esetben „A” tisztasági fokú helyen, LAF berendezésben kell kivitelezni, pozitív nyomású helyiségben (15-20 Pa).
2. Egészségre ártalmas anyagok vonatkozásában (citotoxikus anyagok, radiofarmakonaok, izotóppal jelzett vérvérvételkészítmények) negatív nyomású helyen kell végezni a készítést, hogy a veszélyes anyaggal való szennyezés és a mikrobiológiai szennyezés egyaránt elkerülhető legyen. Mindez megfelelő tisztasági fokú háttérrel és pozitív nyomású légszilippel lehetséges. Ebben az esetben csak vertikális légáramlást biztosító biohazard fülke alkalmazható a LAF berendezés helyett.
3. **A nem végsterilizálható, aszeptikus készítmények előállításakor, a GMP ipari követelményeinek kell megfelelni, ha csak nem egészen rövid (<24 óra) a felhasználási időtartamuk.**

	LAF / Biohazard fülke	Negatív nyomású izolátor	Pozitív nyomású izolátor
Felhasználhatósági időtartam kisebb, mint 24 óra	„D” fokozat	„D” fokozat	„D” fokozat
Felhasználhatósági időtartam nagyobb, mint 24 óra	„B” fokozat	„C” fokozat	„D” fokozat

Táblázat 6 - Háttér előírások a felhasználhatósági időtartam függvényében

Típus				
Munkaterület	LAF/BHC „D” háttérben	LAF/BHC „C” háttérben	izolátor negatív nyomással „C” vagy „D” háttérben	izolátor pozitív nyomással „D” háttérben
Ruházat	„C” fokozatú ruházat+szájmaszk, steril kesztyű	„B” fokozatú ruházat	„C” fokozatú ruházat+szájmaszk, steril kesztyű	Szálmentes köpeny+steril kesztyű az anyagmozgatás idejére

Táblázat 7 - A minimálisan szükséges ruházat a munkaterület függvényében

4. A szennyeződések és a keresztszennyezések elkerülésére a különböző típusú parenterális készítményeknek külön helyiségben kell készülniük (pl. külön helyiség a citosztatikumok, külön a radiofarmakonok, vérkészítmények, külön az élő mikroorganizmust tartalmazó termékek készítéséhez) Előírás, hogy az öltöző is külön legyen.
5. Olyan készítmények, amelyek nem tartalmaznak élő organizmust (pl: monoklonális antitestek, génterápiás készítmények) előállításához nem kell külön helyiséget kialakítani.
6. Minden olyan alapanyagot, tartályt, amelyet a készítéshez fel akarunk használni, fertőtlenítés után légszilipen keresztül kell az oldatkészítő helyiségbe juttatni.

3.2. Végsterilezett termékek előállítása

3.2.1. Speciális követelmények a végsterilezett termékekkel kapcsolatban

Mint minden más folyamat esetében a sterilizációs folyamatot is validálni kell, meghatározott időközönként, de legalább évente pedig újrapvalidálni. Ha olyan sterilizációs módszert akarunk a gyakorlatban alkalmazni, mely nem szerepel a hatályos gyógyszerkönyvben, vagy ha nem egyszerű olajos, vagy vizes oldószerbázisú oldatokat készítünk, akkor a folyamatot szigorúbban kell kezelni, lépésről lépésre ellenőrizni (dokumentált és kiértékelt fizikai mérésekkel, és biológiai indikátorokkal) SZME-ban leírt módon validálni, majd elfogadtatni a hatósággal. Ugyanakkor ha lehetséges, minden esetben a legbiztonságosabb gőzsterilizációt válasszuk.

Mielőtt azonban alkalmaznánk a kiválasztott sterilizációs módszert, meg kell vizsgálni a rakományképzést, illetve validálni. Ennek módja hőmérséklet szondák elhelyezése hősterilizáció esetében a rakomány vélhetően leghidegebb helyeire: sarkok, autoklávnál alsó kondenzvíz lefolyó rész, hogy megbizonyosodjunk arról, hogy a szükséges hőhatást a rakomány kritikus területein is az elvárt szinten biztosítottuk.

Követelmény, hogy egyértelműen megkülönböztethetőnek kell lennie a sterilizáció előtti és utáni termék állapotoknak jól olvasható, nem lemosható címkék, kémiai indikátor papír ragasztószalagok, színváltó tinták (pl: hő hatására elszíneződik) használatával.

A sterilizációs ciklusokat, meneteket dokumentálni kell és minden egyes 'batch'-re vonatkozóan figyelembe kell venni a felszabadítás során – csak abban az esetben szabadítható fel a termék, ha a hozzá kapcsolódó sterilizációs menet az előírásoknak megfelelően futott le, még abban az esetben is, ha az utólagos, reprezentatív mikrobiológiai vizsgálat kontamináció mentesnek nyilvánította a terméket.

A mikrobiális és részecske szennyezés elkerülése végett a komponenseknek és a termékeknek „D” fokozatú térben kell lenniük.

Ha az adott készítmény *különös mikrobiológiai kockázatot* hordoz magában, mert pl. ha táptalajként viselkedik, elősegíti a mikroorganizmusok szaporodását, akkor „C” fokozatú térben történjen a készítés.

Végsterilizált készítmény letöltése legalább „C” fokozatú térben történjen.

Ha a letöltés alatt a termék a környezetből szokatlanul nagymértékű szennyezés lehetőségének van kitéve, **letöltés „A” fokozatú térben, „C” háttérrel történjék.**

3.2.2. Sterilizációs módszerek

A végső tartályban történő sterilizálásakor feltétlenül figyelembe kell venni, hogy a kamrán belül a fizikai-kémiai feltételek inhomogének.

A mikroorganizmusok fizikai és kémiai hatástalanítása exponenciális összefüggés szerint lezajló folyamat, tehát mindig lesz annak statisztikai valószínűsége, hogy a mikroorganizmusok túlélnek, mely a jelenlévő organizmusok számától, típusától, ellenállóképességétől és az alkalmazott környezettől függ.

3.2.2.1. Hősterilizálás

3.2.2.1.1. Sterilizálás nedves hővel

Követelmények:

A standard eljárás 15 perces legalább 121 °C hőmérsékletű behatást ír elő, de ettől el lehet térni abban az esetben ha a folyamat validált.

A teljes sterilizációs folyamat alatt regisztrálni kell a hőmérséklet és nyomás értékeket és időről-időre össze kell hasonlítani a gőz táblázattal. Automata berendezések esetén követelmény, hogy a regisztráló és működtető kezelőpanel egymástól függetlenül működjön.

A mérőszondákat évente egyszer felül kell vizsgáltatni, továbbá a kamra legkritikusabb helyeire kell őket elhelyezni – kamra alsó része – leghidegebb – bizonyítva ezzel, hogy az ott lévő körülmények is eleget tesznek a sterilizációs kritériumoknak.

Szükséges, hogy a rendszer a ciklushibákat lehetőség szerint regisztrálni legyen képes, lehetőleg automatikusan.

Minden sterilizációs folyamatról készüljön sterilizációs dokumentáció. Ez része kell, hogy legyen a felszabadítási folyamatnak.

A hatékony sterilizációhoz a folyamatot úgy kell megtervezni és validálni, hogy a termék egészének sterilizáltsága megvalósuljon.

A folyamatot évente és a berendezésen történő változtatás alkalmával kell validálni.

Fényképpel vagy részletes rajzzal meg kell határozni az optimális rakomány elhelyezést, hogy a rakományt megfelelő elrendezésben helyezték be a berendezésbe, hiszen a folyamat validitásának ez az egyik alapfeltétele.

A kamra légtelenítési és szivárgás tesztjét rendszeresen el kell végezni továbbá igazolni kell a megfelelő működést erre alkalmas biológiai indikátorokkal (Bacillus stearothermophilus spórák – pl: ATCC 7953, NCTC 10007, NCIMB 8157, CIP 52.81).

Várhatóan kritikus felületekkel való érintkezés esetén tiszta gőzt kell használni. A gőz minőségét időről-időre ellenőrizni kell, termék integritás problémáknál beszennyeződés integritás tesztek hangsúlyozottak, beleértve a túlhevítést, a szárazhő értékeket és a nem kondenzálódó gázok tesztjét is.

Hőmérsékleti indikátorokat kell használni annak jelzésére, hogy a teljes rakományt sterilizálták (a nem steril termékekkel való csere elkerülése végett), ugyanakkor biológiai indikátorok felhasználása lévén ügyelni kell, az esetleges kontaminációs veszély elkerülésére pl: az indikátort egy olyan légmentesen zárt egységben helyezük el, melyben ha a nyomás és hőmérséklet változása miatt esetlegesen eredeti csomagolásából kijutna, a másodlagos tartály megakadályozza a munka térbe jutását. Lényeges, hogy erre a célra olyan csomagolóanyagokat használjunk, melyek lehetővé teszik a levegő kiáramlását és a gőz bejutását.

3.2.2.1.2. Sterilizáció száraz hővel

Standard előírás a 2 órán át legalább 160 °C hőkezelés. Ha száraz hővel kívánunk sterilizálni akkor, csak olyan berendezést lehet használni, melyben pozitív nyomás uralkodik ezzel gátolva a külső nem steril levegő bejutását, továbbá a légkeringetése HEPA szűrőn keresztül valósul meg. A kamrában uralkodó hőmérsékleti viszonyokat hőmérsékleti-szondákkal kell bizonyítani. Hasonlóan az autoklávokhoz, itt is a korábban validált eljárás során megállapított kamra leghidegebb helyeire és a kiválasztott mintákba kell elhelyezni a szondákat. 220 °C feletti hőmérséklet alkalmazása esetén – mellyel már pirogénmentesítés végezhető –, nem szükséges biológiai indikátorokat használni. Biológiai indikátorként Bacillus subtilis spórák használandók (ATCC 9372, NCIMB 8058, CIP77,18)

3.2.3. Végső tartályukban nem sterilizálható termékek

3.2.3.1. Sterilszűrés

Szem előtt tartva a hősterilizációt, azokban az esetekben amikor a készítmény végső tartályában nem sterilizálható, vagy a termék (pl: hő hatására bomlik) vagy a csomagolóanyag (pl:hő hatására megolvad), akkor sterilszűrést kell alkalmazni.

Megjegyzendő továbbá, hogy végsterilizálás esetében is a gyártási folyamat kritikus lépései során kifejezetten a végső tartályba történő letöltés előtt érdemes **0,22 mikron** pórusátmérőjű szűrőt használni. Szem előtt kell tartani azonban a mikrobiológiai kontamináció mentességét, hiszen ezekkel a szűrőkkel a jóval kisebb vírus és mikoplazma partikulumok nem szűrhetők - szűrésükre a 0,1 mikron pórusátmérőjű szűrők alkalmasak. Ezért amennyiben mód van rá, ha alacsonyabb hőmérsékleten vagy rövidebb ideig – autokláv menettel összevetve – is, de érdemes megfontolni az adott termék összetételének és csomagolóanyagának függvényében mindezt a folyamatot valamilyen hőbehatással kiegészíteni.

Fontos, hogy csak olyan szűrőt használhatunk melyet előzőleg terhelési próbának (legalább 10^7 cfu/1 cm² alávetettek egy teszt-mikroorganizmus felhasználásával (Pseudomonas diminuta ATCC19146, NCIMB 11091, CIP 103020)

A sterilszűrés során azonban szigorúan kell validálni a folyamatot, különös tekintettel a szűrő felhasználhatóságára, a szálleadást és a szűrőben esetlegesen fennakadó mikrobák szaporodását kell figyelni. Ha többször használatos szűrőket alkalmazunk, akkor meg kell állapítani validáltan azt a limitet, ameddig a szűrő integritása megfelelő, szál és mikroorganizmus leadása nem megfigyelhető. Amennyiben lehetséges, egy sterilszűrőt csak egy szűrésre használjunk. Az integritás vizsgálatot validált folyamatokkal kell vizsgálni még a felhasználás előtt, melyekre a buborékpont, diffúzió és nyomástartási tesztek alkalmasak.

Továbbá ahogy a segéd- és csomagolóanyagok esetében is, de bizonyítani kell, hogy a termékre a szűrő nincs semmilyen hatással. Ez esetben jelentős segítséget, kiindulási alapot adhatnak a szűrőt gyártó vállalat által végzett kompatibilitási tesztek.

4. A gyártás befejezése

Kivételes előírás, hogy a liofilizált, félig dugózott terméket mindig „A” területen kell tartani.

Az olvasztással lezárt tartályokat (pl: üveg ampulla, műanyag zsák) 100%-ig, kivétel nélkül integritás vizsgálatnak kell alávetni valamilyen vizuálisan jól észlelhető, festékkoldatba merítve, meghatározott háttér, világítás mellett utólag vizuálisan ellenőrizni a festék bejutását. Mindezt a folyamatot validálni szükséges, csak így biztosítható, hogy a vizsgálati módszer megfelel az integritás tesztnek.

Egy termék tartályának – alumínium kupakos zárásnál – lezárása addig semmiképpen nem tekinthető befejezettnek míg a kupak rá nem peremeződött a palack nyakára.

Automata átnéző berendezések alkalmazásakor validálni kell az eszközt, melyhez SZME-ban meghatározott teszt kollektiókat használnak.

Ha a személyzet végzi az átnézést, akkor fontos, hogy csak olyan személy tegye ezt, akit előzetesen erre felkészítettek (milyen háttérben, milyen megvilágítással kell végezni, mit kell keresni, látni – a fölfelé szálló buborékok általában légbuborékok, stb.), rendszeres (félévenkénti) szemorvosi vizsgálatban részesül és látásromlást nem tapasztaltak, ha igen akkor megfelelő szemüveget írtak elő és azt az átnéző viseli is, továbbá mindezt a felettese írásban jóváhagyta.

A vákuum alatt lezárt tartályok külön kockázatot jelentenek, hiszen ha a gumidugó nem teljesen került bele a palack nyakába, a vákuum nem szívta bele teljesen, az utólagos alumínium kupakzárás sem képes akkora nyomást létrehozni a felületen, hogy a gumidugót belenyomja a tartályba, így nem biztosítható a zárás integritása.

Ezért a stabilitás vizsgálat alatt is ellenőrizni kell az integritást, elkerülendő a nem megfelelő zárás miatti degradációból következő téves adatokat.

Ha olyan nagy mennyiségű kupakzárás történik pl: alumínium kupakkal, melynek során nagy mennyiségű szerves partikulum pl: szabad szemmel nem látható alumínium por, szemcse kerül a kupakzáró egység körülötti légtérbe, akkor a berendezést és a kupakolást olyan helyre kell telepíteni, ahol biztosítható annak, a gyártóhely egyéb területeitől való környezet és levegő függetlensége. Természetesen validálni kell e folyamatokat is, még hozzá olyan módon, hogy a kupakolás során felszabaduló részecskék ne lépjék túl a megengedhető határértéket – gyógyszerkönyvi, ipari útmutatások.

Amennyiben valamely termék zárása, kupakolása elégtelen és ez bizonyítást is nyert, azt a darabot le kell selejtezni. Csakis olyan esetekben lehet a hibás zárású egységeket újra zárni, kupakolni, ha validáltan megfelelő az erre kidolgozott zárási, kupakolási eljárás.

A teljesen ledugózott termékeket vagy sterilizált kupakkal a steril területen kell kupakolni vagy a steril területen kívül, de „A” védelemmel ellátott helyen.

A mikrobiológiai és egyéb szennyeződések jelentős csökkentésére használhatóak RAB (restricted access barrier) és izolátor berendezések.

5. Minőségellenőrzés

5.1. Általános követelmények, folyamatellenőrzés

Mielőtt bármely kiindulási anyagot, csomagolóanyagot, eszközt bevinnének a gyártói helyre, és felhasználnák / alkalmaznánk, meg kell győződni vizuálisan a megadott specifikációnak való megfelelésről.

A kiindulási anyagokat teljes gyógyszerkönyvi vizsgálattal kell ellenőrizni, különös tekintettel a vízvizsgálatokra.

Minden gyártási tételt gyártásközi vizsgálatoknak kell alávetni.

A parenterális készítményeket teljes – kémiai és mikrobiológiai - végtermék vizsgálattal kell ellenőrizni.

A mikrobiológiai monitorozás létfontosságú szerepet játszik a termék biztonságosságának megítélésében.

Egy steril készítmény ellenőrzésének szintje a vele kapcsolatos kockázattól, illetve gyártásának a paramétereitől függ, melyek a következők:

A termék típusa, alkalmazásának módja, lejárat ideje, a gyártás gyakorisága, a gyártott mennyiség, berendezés amellyel készítik.

A validálást legcélszerűbb úgy végrehajtani, hogy SZME-ban meghatározott időközönként (pl: havonta) el kell végezni a táptalaj szimulációs vizsgálatot a munkanap végén, vagy mikrobiológiai vizsgálatra küldeni az anyag mintáját a meghatározott időközönként.

Ha bármely táptalajon telepnövekedés detektálható, azonnal ki kell vizsgálni és hibajelentésben dokumentálni, továbbá ha szükséges – bioburden limit túllépés – beavatkozni. Amennyiben beavatkozást nem igényel az esemény, szükséges továbbra is figyelni a folyamatot. Minden mikrobiológiai növekedést ki kell vizsgálni és egy hibajelentésben dokumentálni kell.

A vizsgáló laboratórium felszereltsége teljes mértékig meg kell, hogy feleljen a steril készítményminták vizsgálatára, és a laboratóriumnak validált analitikai módszerekkel kell rendelkeznie. A felelős gyógyszerésznek biztosítania kell, hogy a vizsgáló laboratórium személyzetének megfelelő ismeretei vannak a gyógyszerészeti mikrobiológiából. A külső (szerződéses) vizsgáló laboratóriumokat rendszeresen ellenőrizni kell.

A mintavételnek reprezentálnia kell a teljes sarzsot, ezért mintát kell venni a töltési folyamat elejéről, közepéről és végéről származó végtermékekből is, továbbá mintát kell venni a sterilizáló tér “leghidegebb” részéről származó palackokból.

5.1.1. Kiindulási vízminta vizsgálat

Speciálisan infúziós és RO (reverz. ozmózissal tisztított) víz előállítására tervezett készülékek által előállított desztillált és RO víz megfelelőségi vizsgálata a hatályos gyógyszerkönyv alapján.

Desztillált víz vizsgálata

Minden munkanapon mintát kell venni az Infúziós labor desztilláló készülékeiből lefolyó friss desztillált vízből a beindítást követő 20. perc után.

A desztillált vizet a Ph. Hg. VIII. Aqua ad iniectabilia cikkelye alapján kell megvizsgálni.

RO víz vizsgálata

Minden munkanapon a gyártás megkezdése előtt a desztillált vízzel egy időben mintát kell venni a desztillálókat tápláló RO (fordított ozmózissal tisztított) vízből is, RO víz pH-t és vezetőképességet mérni.

Mikrobiológiai tisztasági vizsgálatokat kell végezni belső szabályozás szerint monitorozás céljából, ld. Aqua purificata cikkelyt:

„A nemkívánatos folyamatok észlelése érdekében megfelelő

figyelmeztető és beavatkozási határértékeket kell megállapítani.”

A desztillált víz és RO víz vizsgálatának eredményeit a Desztillált víz / RO víz külön vizsgálati naplójában kell rögzíteni.

5.1.2. Gyártásközi ellenőrzés

Minden gyártási tételből mintavétel történjen a kvalitatív és kvantitatív vizsgálatok elvégzése céljából a Ph. Hg VII., a PhHg VIII. általános és egyedi cikkelyei, valamint az OGYI minőségi előiratai alapján. A vizsgálatok eredményeinek dokumentálása a Vizsgálati naplóban.

5.1.3. Végtermék ellenőrzés

Minden egyes infúziós palackot sötét háttér előtt megvilágítva vizuális ellenőrzésnek kell alávetni, melynek célja a mechanikai szennyezések kiszűrése. A mechanikai szennyezést tartalmazó üveget meg kell semmisíteni. (Ezt a munkát a laboratórium vezetőjének megbízása alapján megfelelő gyakorlattal rendelkező asszisztens végezheti.)

A szennyezést nem tartalmazó palackokat szignatúrával kell ellátni, melynek tartalmaznia kell az alábbi adatokat:

- A készítmény neve, hatáserőssége és térfogata
- Gyártási száma
- Gyártás ideje
- Lejárat ideje
- Különleges eltartási körülmények

Mintavétel minden gyártott tételből a mikrobiológiai és a kémiai ellenőrző vizsgálatok elvégzéséhez.

5.1.3.1. Sterilitás- és pirogénmentesség vizsgálata

A sterilitás-vizsgálathoz szükséges minták számát a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv határozza meg.

A sterilitás-vizsgálat ideje alatt az infúzió a tranzit raktárban nyer elhelyezést, ahonnan „megfelelő” minősítés esetében a végtermék-raktárba kerül.

A Mikrobiológiai Laboratórium feladata, hogy az Infúziós Laboratóriumban készülő nagytérfogatú infúziókat sterilitás és pirogén-mentesség szempontjából vizsgálja. A sterilitás mellett szűrőpróba-

szerűen pirogén-mentesség ellenőrzést is kell végezni. Endotoxin meghatározásra a mintákat az ÁNTSZ laboratóriumába kell küldeni, ha helyben nem kivitelezhető a vizsgálat.

5.1.3.2 Kémiai ellenőrző vizsgálatok

A minta kvalitatív és kvantitatív analízise a Ph. Hg. VII., a Ph. Hg. VIII. általános cikkelyei és az OGYI minőségi előírásai alapján történik.

A vizsgálatok eredményeinek dokumentálása és archiválása a Vizsgálati naplóban.

5.2. Módszer

5.2.1. Sterilitásvizsgálat

Sterilitás vizsgálatra folyékony tioglikolát (anaerob baktériumok tenyésztésére) és folyékony szójakazein (gombák és baktériumok tenyésztésére) táptalaj használható, melyeknél bizonyítani kell a mikroorganizmus növekedést elősegítő képességet.

5.2.1.1. Membránszűrés

A folyamatot validálni kell a következő módon: a vizsgálandó tartály(ok) teljes tartalmát a membránszűrőre vinni, majd a szűrő átmosására használt utolsó steril hígítóoldat részletét kis mennyiségű (10- 100 cfu) életképes mikroorganizmusokból álló inokulummal beoltani.

A szűrőt baktériumok esetében max. 3, gombák esetében max. 5 napig inkubáljuk. Amennyiben a kontrolltartályhoz (vizsgálati mintát nem tartalmazó) képest a mikrobiális növekedés hasonló mértékű, akkor **a mintánk antimikrobás hatását kellően sikerült felfüggeszteni**, így a vizsgálat változtatás nélkül használható. Amennyiben a növekedés elmaradt a kontrollhoz képest, akkor a folyamatot meg kell ismételni, úgy hogy megváltoztattuk a körülményeket (pl: kellően felhígítottuk az oldatunkat).

Sterilitásvizsgálathoz olyan szűrőket kell használni, melyeknek névleges pórusmérete 0,22 - 0,45 mikron és bizonyított a mikroorganizmus visszatartó képességük. A vizsgálatot mindig membránszűréssel kell végezni – a minta teljes mennyiségét szűrőre vinni.

Antimikrobás szer vizsgálata esetén előzetesen, alkalmas neutralizáló anyaggal közömbösíteni kell a hatást.

Aerob baktériumok	
Staphylococcus aureus	ATCC6538, CIP4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518
Bacillus subtilis	ATCC6633, CIP52.62, NCIMB 8054
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP82.118
Anaerob baktériumok	
Clostridium sporogenes	ATCC19404, CIP 79,3; NCTC 532; ATCC 11437
Gombák	
Candida albicans	ATCC 10231, IP48.72 ; NCPF 3179
Aspergillus niger	ATCC 16404 ; IP1431.83 ; IMI 149007

Táblázat 8 - Validálási vizsgálathoz alkalmazandó baktérium törzsek

Gyártási tétel egységeinek száma	Vizsgálható egységek legkisebb száma
Legfeljebb 100 tartály	10 % vagy 4 tartály, a kettő közül a nagyobb számú
100-nál több, de legfeljebb 500 tartály	10 tartály
500-nál több tartály	2 % vagy 20 tartály a kettő közül a kisebb számú

Táblázat 9 - A vizsgálható egységek legkisebb száma

5.2.1.2. Eredmények értékelése és értelmezése

Az inkubáció folyamán időközönként ellenőrizzük, hogy van-e valamiféle mikroorganizmus növekedés. Ha 14 napos inkubálás után nem észlelünk mikroorganizmus növekedést, akkor a termék megfelel a vizsgálat követelményeinek. Ha észlelünk szaporodást, de nem tudjuk egyértelműen eldönteni, hogy az valóban organizmus szaporodás, akkor a táptalaj részleteit, de legalább 1 ml-nyit azonos táptalajt tartalmazó új tartályba viszünk át és 4 napig inkubáljuk. Ha ezután nem észlelünk zavarosodást, vagy szaporodást, akkor megfelel a termék a sterilitás vizsgálat követelményeinek. Ha szaporodást észlelünk, nem felel meg a követelményeknek, kivéve, ha a vizsgálat érvénytelen:

- a vizsgálat során nyert adatok hibára utalnak
- az alkalmazott eljárás utólagos kritikai áttekintése során hibát találtunk
- a negatív kontrollokban mikroorganizmus növekedés tapasztalható

- az elkülönített mikroorganizmusok növekedése kétséget kizáróan a vizsgálat során alkalmazott technika vagy anyag hibájának tulajdonítható

5.3. Dokumentálás

A GMP irányelvek szerint kell megvalósítani a dokumentációt.

5.3.1. Munkalapok

Olyan formátumokat kell használni, melyeknek kellően részletesnek kell lenniük ahhoz, hogy a teljes érintett folyamat minden kritikus paramétere - kiindulási anyagok, összetevők, folyamat végzők, eszközök – könnyen visszakereshetőek, ellenőrizhetőek legyenek.

A kitöltött munkalapokat a jogszabályokban előírt ideig meg kell őrizni.

A munkalapoknak a munka típusától függően különbözőnek kell lenniük és minimumra kell csökkenteni az átírási tévedéseket. A következőket kell tartalmazniuk:

- A készítmény neve, gyógyszerformája
- Egyedi szám a készítmény azonosítására
- A rendszeresen készített termék készítésének leírása
- Az összetevők neve, gyártási száma, szállítója és mennyisége
- Az esetleg szükséges steril összetevő neve és gyártási száma
- A készítés napja, ideje
- A lejárat napja (adott esetben ideje, beleszámítva a felhasználás idejét is)
- Eltartási körülmények
- A készítést ellenőrző és a terméket bevizsgáló aláírása vagy kézjegye
- A készítő és bármely ellenőrző vizsgálatot elvégzők aláírása vagy kézjegye
- 1 db szignatúra, amivel ellenőrizhető a termék szignatúrája
- A készítmény darabszáma
- Megjegyzés rovat az összes szokatlan esemény, körülmény feljegyzésére
- A felelős gyógyszerész vagy a felszabadító aláírása ill. kézjegye
- Egyedi rendelvény esetén szükséges a *beteg nevének, azonosítójának* feltüntetése is.

5.4. Monitorozás

5.4.1. Folyamat

- Minden folyamat megkezdése előtt a személyzetnek meg kell győződnie a berendezések megfelelő működéséről.

- A steril készítés minden egyes területét értékelni kell rutinszerűen, minden gyártás megkezdése előtt a megfelelőségi kritériumok alapján.
- Minden folyamatnak validálnak kell lennie, ha valamiben jelentős változás történt, újra kell validálni.

5.4.2. Személyzet

- A személyzet kompetenciáját SZME-ban előírt módon rendszeresen felül kell vizsgálni és ha szükséges újra oktatást kell tartani és ismételtlen meggyőződni, a kompetencia hiánymentességéről.
- Különösen nagy figyelmet kell szentelni azon dolgozók értékelésére, akik a táptalaj töltést végzik – folyamat modellezés –, kiegészítve az aseptikus technika rendszeres megfigyelésével – a készítő pontosan és biztonságosan tudja az adagolási egységeket előállítani.

Ülepítési módszer	Az „A” tisztaságú zónában minden munkakezdésnél. A tiszta terekben hetente.
Felületi minták	Hetente
Aktív levegő minták	Hetente
Kesztyűujjak tesztje	Minden munkafolyamat végén

Táblázat 10 - A mikrobiológiai monitorozás minimális gyakorisága

5.4.3. Környezet (fizikai és mikrobiológiai)

SZME-ban ki kell dolgozni olyan napi, havi, negyedéves, éves gyakoriságú felülvizsgálatokat melyekben nyert eredmények alapján biztosíthatók a steril gyártás követelményei és az inspekcióknak való megfelelés.

LAF/BHC fülkék	
Nyomáskülönbség a helyiségek között	Munkakezdés előtt szokásosan naponta
A HEPA filterek nyomáskülönbségei/munkaterület	Munkakezdés előtt szokásosan naponta
Részecskeszám	Nyugalmi és működési állapotban havonta
A helyiség óránkénti légcseréje	Évente
A munkaterületen a légsebesség	Évente
A HEPA filter integritásának ellenőrzése	Évente
Izolátorok	
Az izolátor kesztyűjének integritása	Minden munkakezdéskor vizuálisan ellenőrizzük
A HEPA filterek között nyomáskülönbségek	Munkakezdés előtt szokás szerint naponta
Az izolátor vészjelzőjének tesztje	Évente
Izolátor szivárgásteszt	Évente
HEPA filter integritásának ellenőrzése	Évente

Táblázat 11 - A fizikai monitorozás minimális gyakorisága

Fontos megemlíteni, hogy a mikrobiológiai tesztek és vizsgálatok jelentős variabilitást és pontatlanságot mutatnak összehasonlítva a fizikai-kémiai analízisekkel.

Mindazonáltal összhangban kell lenniük ez utóbbi vizsgálatok eredményeivel – vonatkozó paraméterek 8. ; 9. ; 10. táblázatban olvashatók.

Alapvető a környezet folyamatos monitorozása, gyakori ellenőrzés, periodikus mintavételt kell megvalósítani szedimentációs lemezekkel (settle plate), volumetrikus levegő-, illetve felületi mintavétellel, azaz mintavevő tamponokkal és kontaktlemezekkel (swab).

Az alkalmazott mintavételi módszerek nem szennyezhetik be a környezetet. Célszerű riasztási és beavatkozási határértékeket meghatározni hisztorikus adatok alapján. Amennyiben túllépéseket észlelünk szükséges a kivizsgálás, emellett célszerű trendanalízist végezni. Beavatkozást csak abban az esetben kell megvalósítani, ha a túllépések gyakorisága jelentősen megnő.

Az ellenőrzések során kapott eredményeket a határértékek megállapításához archiválni érdemes, továbbá figyelembe kell őket venni a késztermék felszabadítás folyamán a gyártási lapok áttekintésénél.

A kritikus műveletek után (pl: töltés) a felületeket és a magát az operátor személyzetet is ellenőrizni kell.

A gyártás során alapvető, hogy a rendszerek validálva legyenek, ugyanakkor a fertőtlenítési és tisztítási munkák elvégzése után is, amikor nagyobb a mikrobiológiai kontamináció végezzenek mikrobiológiai ellenőrzéseket.

Fokozat	Levegőminta CFU/m ³	Szedimentáció Lemez (átm. 90 mm) CFU/4 óra *	Kontaktlemez (átm. 55 mm) CFU/lemez	Kesztyűs ujjlenyomat (5 ujj) CFU/kesztyű
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	20	100	50	-

Táblázat 12 - A működés közbeni tiszta terek mikrobiológiai ellenőrzéséhez ajánlott határértékek

*: egyes szedimentációs lemezek 4 óránál kevesebb behatási időt is kaphatnak

Melléklet

A módszertani levél kidolgozásakor figyelembe vett jogszabályok, és egyéb szakmai szabályzók:

Törvények

1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről

2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról

Rendeletek

33/1998. (VI. 24.) NM rendelet a munkaköri, szakmai, illetve személyi higiénés alkalmasság orvosi vizsgálatáról és véleményezéséről

1/2002. (I. 11.) EüM rendelet az egészségügyi intézményekben keletkező hulladék kezeléséről

44/2005 (X. 19.)EüM.rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről

41/2007(IX. 19.) EüM rendelet a közforgalmú, fiók- és kézi gyógyszertárak, továbbá intézeti gyógyszertárak működési, szolgálati és nyilvántartási rendjéről

Módszertani ajánlás: PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) Expert Circle on Hospital Pharmacy: GUIDE FOR GOOD PRACTICES FOR PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN PHARMACIES –Annex 1
Guidelines on standards required for sterile preparation of medicinal products
EU GMP Guide Good Manufacturing Practice

Módosítási javaslatokat készítette:

Prof. Dr. Zelkó Romána, Dr. Bartus Gábor, Jelinekné Dr. Nikolics Mária, Kovácsné Dr. Balogh Judit