



Tisztatér technikák, GMP, infúziós laboratóriumok

Puskás István

Előadás III. éves kórházi-klinikai szakgyógyszerész-jelöltek részére



„Témavázlat”



Jelen előadás
során
megpróbáljuk
megemészteni:



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods
Pharmaceuticals

Brussels, 25 November 2008 (rev.)

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4
EU Guidelines to
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 1
Manufacture of Sterile Medicinal Products
(corrected version)

Document History	
Previous version dated 30 May 2003, in operation since	September 2003
Revision to align classification table of clean rooms, to include guidance on media simulations, bioburden monitoring and capping of vials	November 2005 to December 2007
Date for coming into operation and superseding	01 March 2009 ¹

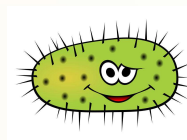
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en



Általános megfontolások



Alapelv: steril, pirogénmentes, részecskementes



Kritikus, érzékeny folyamatok

Nem hagyatkozhatunk csak a szűrőberendezésre és az autoklávrá

OGYÉI bon-mot: *„építsük be a minőséget a folyamat során a termékbe!”*

Minden gyártási körülményt mindig fel kell jegyezni

Cleanroom Notebook

Texwipe®

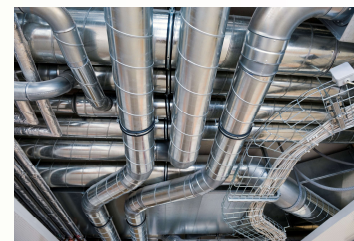


Általános megfontolások



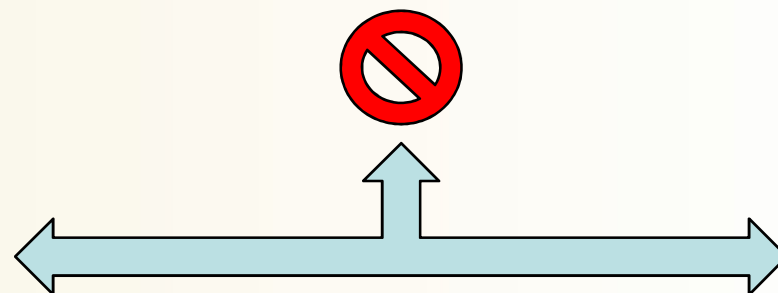
Konkrét sarokszámok, típusszámok itt nem szerepelnek:
EN/ISO Hivatkozás

- Tisztatér, légtechnikai berendezés



- Munkafolyamatok elkülönítése

- Személy- és anyagforgalom útja legyen egyértelmű

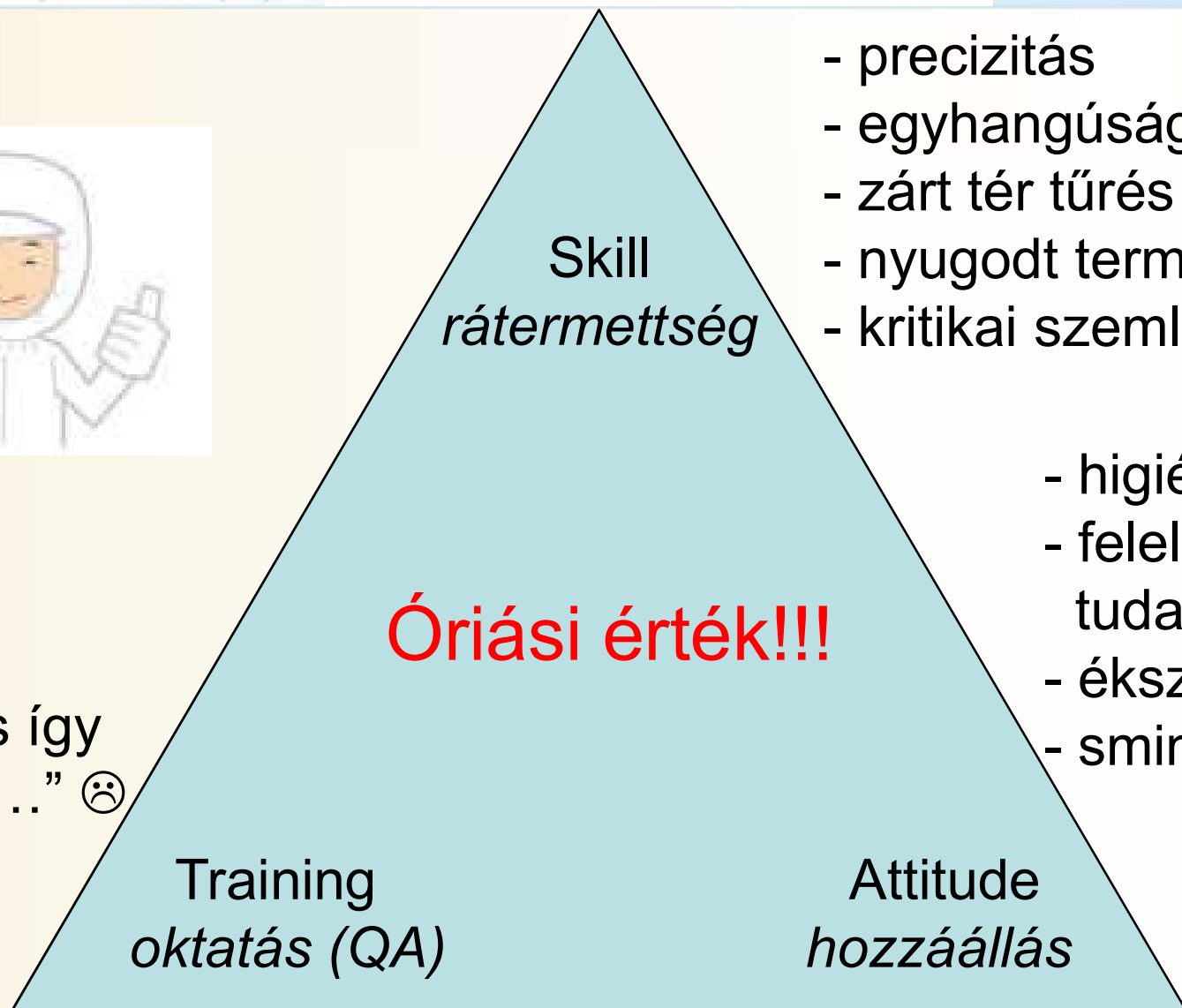




Személyzet: bevezető



„mindig is így csináltuk...” ☹️



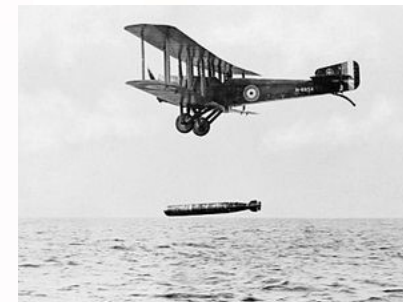
- precizitás
- egyhangúság tűrés
- zárt tér tűrés
- nyugodt természet
- kritikai szemlélet

- higiénia
- felelősség-tudat
- ékszer Ø
- smink Ø

szeretjük, ha valaki csinos, de a gyógyszergyártás nem divatbemutató...

A tisztaterek története / Hadiipar

- Munkafolyamatok elkülönítése: I. Világháború



- HEPA-szűrők: II. Világháború
Willis Whitfield, „Mr Clean”

- Tiszta terek:
Űrkutatás,
Mikroelektronika





Néhány fontos fogalom:

Restricted Access Barrier System (RABS):

Berendezés, amely fizikailag elkülöníti az operátort a gyártás helyétől - de a levegő kiáramlik a környezetbe: manuálisan tisztítandó



Izolátor: hermetikusan zárt rendszer, nyomás alatt, automata tisztítású (H_2O_2), recirkulált levegővel

Unidirectional Air-flow (UDAF) ($\approx$ lamináris áramlás) homogén légsebesség

HEPA: High Efficiency Particulate **arrestance/air/absorber**



Tisztatér:

Légzsilip (személyek és anyagforgalom): „hagymahéj szerkezet”

A szeparált helyiségekben lényegesen eltérők a nyomásviszonyok és a légtér összetétele



HVAC: *Heating, Ventilation, Air Conditioning*

Előírások:

Munkavégzés alatti („in operation”)

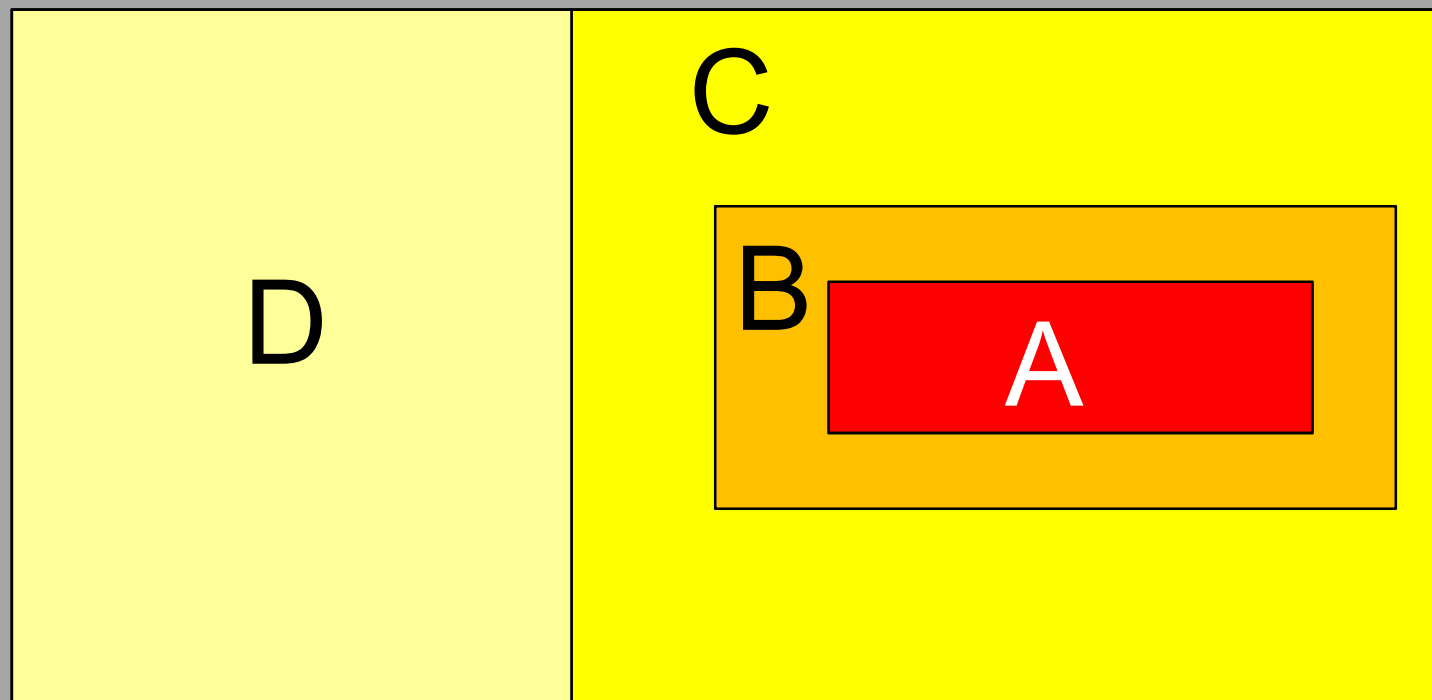
Nyugalmi / üresjárat („at rest”), 15-20 perccel az operátorok kilépése után...





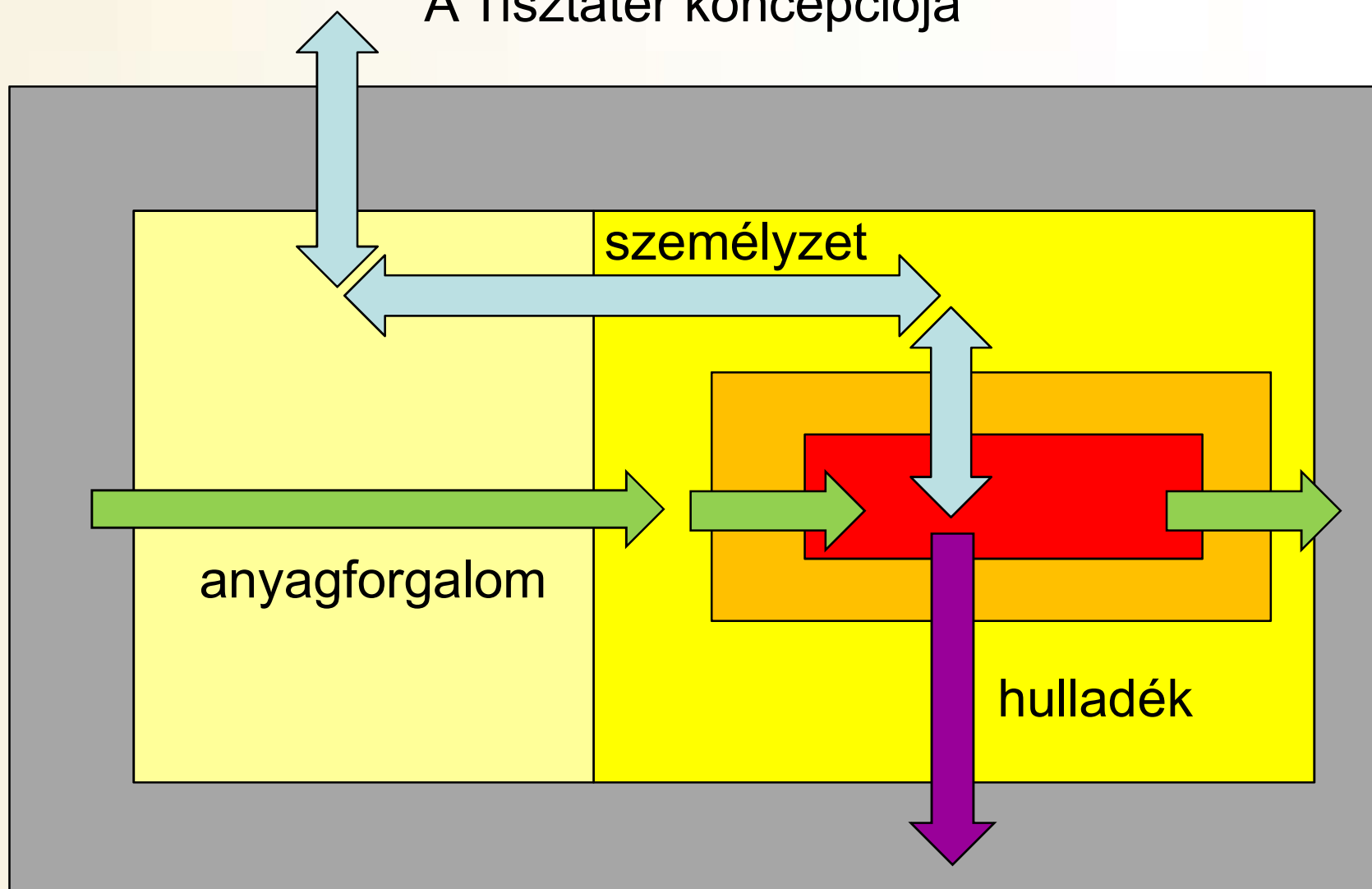
A Tisztatér koncepciója

Átmeneti zóna



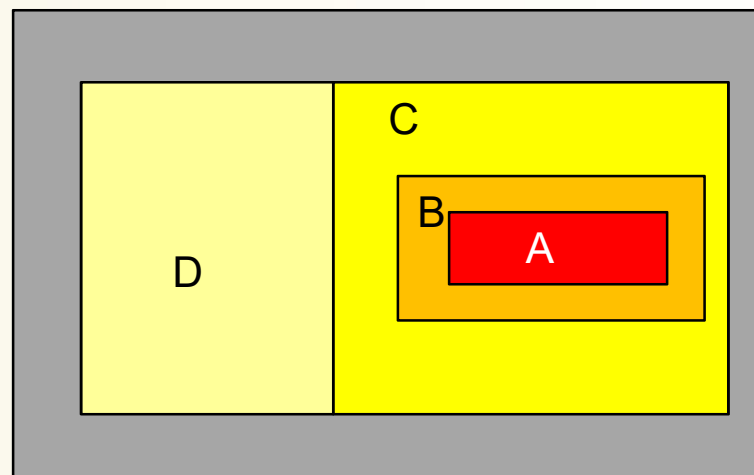


A Tisztatér koncepciója





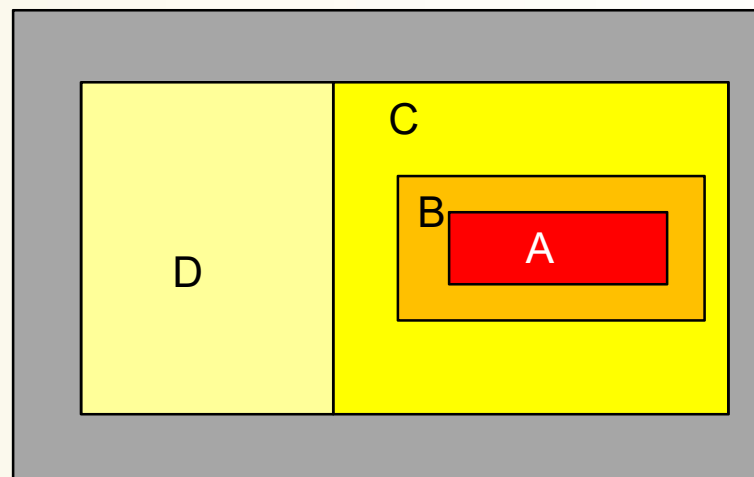
„Terem a teremben”



A: Aszeptikus gyártás

Magas kockázatú tevékenységek, töltés, zárás, nyitott fiolák
Lamináris légáramlás biztosítása szükséges

A feldolgozás ideje alatt folyamatos részecskemonitorozás
(indokolható az elhagyása), gyakori mikrobiológiai monitorozás



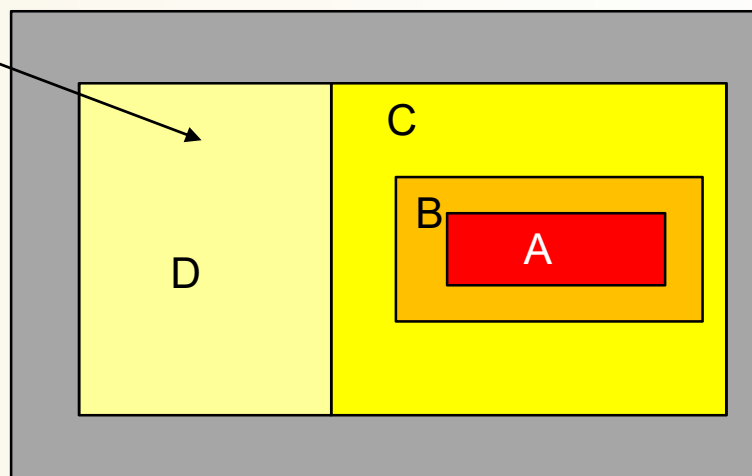
B:

Az „A”-tér környezeti háttér-zónája / átöltözés

Részlegesen lezárt fiolák (liofilezés) lezárt szállítótálcán



szerelések
mosás után



	Oldatkészítés (st.) szűrés előtt	Töltés
Aszeptikus gyártás	„C” („A” – ha nincs szűrés: emulzió/szuszpenzió)	„A”
Végsterilezés – általánosságban	„D”	„C”
Végsterilezés – a termék jó tápközeg	„C”	„C”
Végsterilezés – kritikus termék, lassú töltés, szélesszájú üveg	„C”	„A”

Tisztatér kvalifikálás, gyártásvalidálás, tápközeg töltés

fontos fizikai kritériumok: levegő minőség, hőmérséklet, páratartalom, Δp , légcsereszám, légáramlás lamináris jellege



befűjt levegő mennyiségei

steril szűrőkön nyomás
különbségeket mérünk

Légsebesség és -mennyiség mérő műszer

Tisztatér kvalifikálás, gyártásvalidálás, tápközeg töltés

media fill: steril, minősített tápközzel történő gyártás
szimuláció: „legrosszabb” eset)

emésztett szója-kazein tápleves

- induláskor 3-szor / műszak,
- berendezés cserekor,
- új operátor belépésekor → tréning része (qualified operator),
- ha valami probléma volt,
- de legalább évente kétszer / műszak / folyamat





Szimulációs teszt: a lehető legszorosabban kell követnie a rutinszerű aszeptikus gyártási folyamatot, és tartalmaznia kell a kritikus gyártási lépések mindegyikét.

< 5000 egység: nem lehet fertőzött egység

5000 - 10000 egység:

1 db fertőzött egység: kivizsgálás, esetleg a szimulációs teszt megismétlésével

2 db fertőzött egység: újrapvalidálás, kivizsgálás

>10000 egység

1 db fertőzött egység: kivizsgálás

2 db fertőzött egység: újrapvalidálás, kivizsgálás



Ha normál gyártáskor valami komoly zűr támad: lehet, hogy visszamenőleg kell újravizsgálni a legutóbbi sikeres „media fill” óta gyártott sarzsokat

Aszeptikus műveletek során

Gyakori ellenőrzés:
szedimentációs lemezekkel
(settle plate), volumetrikus levegő-,
illetve felületi mintavétellel,
(mintavevő tampon / kontaktlemez)

Az ellenőrzés a helyiség védelmét nem
ronthatja

Eredmények: felszabadításnál, gyártási lapok áttekintésekor
figyelembe kell venni

A felületeket és a személyzetet a kritikus műveletek után ellenőrizni kell



hol a kesztyű!?



Higiénia

Munkába menet előtt: fürdés, körömvágás, tiszta alsónemű, horzsolások, sebek ellátása, borotválkozás, fogmosás, hajmosás, fésülködés

Tiszta téren belül: lassú, kimért mozdulatok, fölösleges járkálás nélkül, minimális, halk beszéd (szerencsére a maszk ebben segít), ruhát ne igazgassuk, ne lazítgassuk (→ Staphylococcus)



Higiénia

Fütyülés, éneklés kerülendő, szemüveget belépés előtt fertőtlenítsük

Ha valami leesik, inkább maradjon ott...

A gyártó személyzet kellően tudatában legyen annak, hogy a beteg számára akár végzetes következményekkel is járhat a gyártási előírásoktól való legkisebb eltérés is. → Fegyelmi vétség

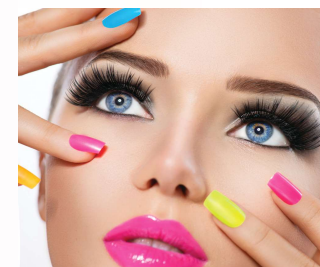


Kinnmarad





Kinnmarad

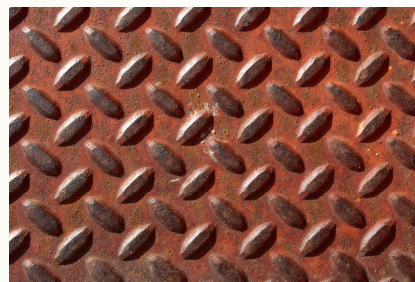




Kinnmarad



Nemkívánatos / tiltott / inkompatibilis anyagok:





A gyártást befolyásoló tényezők

- a gyártótér kiképzése: mennyezet, falak, padló
- személy- és anyagzsilipek
- világítás
- légtechnika: hőmérséklet, légnedvesség, légáram, szűrő minősége
- felhasznált anyagok: alap- és segédanyagok: folyamat közegei (gázok, folyadékok, vegyszerek)



A gyártást befolyásoló tényezők

- eszközök
- csomagolóeszközök
- szállítóeszközök és -tartályok
- kezelés módja
- szervezeti adottságok
- munkamenet, gyártási folyamatok, automatizálás
- takarítási eljárás, ápolás, karbantartás
- minőségellenőrzés



Személyzet

Minimalizáljuk a jelenlétet – különösen aszeptikus gyártás során

Hatósági inspekciók, ellenőrzések: a tiszta tereken kívül

Öltözésre, tisztálkodásra részletes, alapos előírás

Tréning: higiénia és alapvető mikrobiológiai ismeretek

Látogatók, szerelők, karbantartók: különös figyelem, irányítani, felügyelni őket



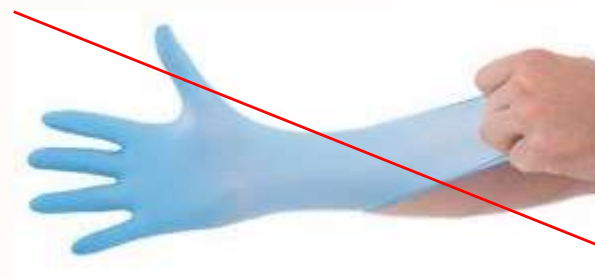
Személyzet

Állati eredetű szövetekkel, mikroorganizmusokkal (más területen) foglalkozó munkatársak: veszélyforrás

Az operátoroknak kötelességük felhívni a figyelmet, ha a gyártást veszélyeztető körülmények merülnek fel. Fertőzés, korpás haj,

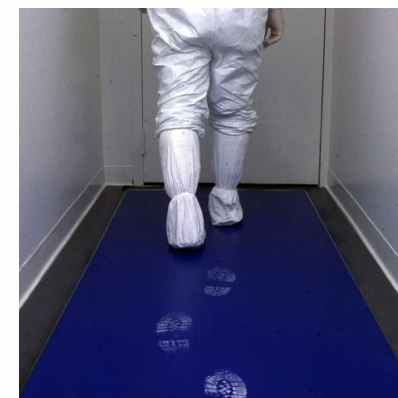
„túlzott mikrobiológiai kockázatot jelentő személy”: legyen stratégia

Kesztyűt óvatosan vegyük le,
ne „csapassuk”: előírás fel/levételre



Megfelelő minőségű és kialakítású és megfelelően viselt munkaruha!

- Ragacsos szennyfogó szőnyeg (2x tapossunk)
- HEPA porszívó száraz/nedves
- Szálmentes törlőruha, felmosó – „lassított felvétel”
- Tisztatéri takarítás: külön művészet
- Gumitörlő (Squeegee)
- Rozsdamentes létra
- Tisztatér „kompatibilis” papír
- Nem „kattintgató” toll
- Spéci szemetes





„D” téri öltözet:

- Haj és szakáll elfedése
 - Általános védőruha
- Benti cipő vagy lábszák
 - Öltözőpad



„C” téri öltözet:

- Utcai ruházatból közvetlenül nem lehet ide átöltözni
 - Haj és teljes arcszőrzet elfedése
- Egy vagy kétrészes védőruha: csuklónál, nyaknál
zárt szálmentes öltözet
 - Benti cipő vagy lábzsák
 - Öltözőpad



Öltözés

1. Kézmosás,
fertőtlenítés

2. Átülés

3. Hajfedés

4. Arcfedés

5. Testfedés

6. Lábfedés

7. Kézfedés

8. Kesztyű-
fertőtlenítés

Vetkőzés

1. Tisztatéri cipő
levétel

2. Átülés

3. Vetkőzés

4. Tisztatéri ruha
kidobás





a „A/B” téri öltözet:

- Haj, szakáll, bajusz : kámzsa alá: az öltözet nyakrészébe kell begyűrti; arcmaszk
- Sterilezett, nem púderezett gumi- vagy műanyag kesztyű
- Sterilezett / fertőtlenített lábbeli
- A nadrág szarait a lábbelibe, a ruhaujjat a kesztyűbe kell beletűrti.
- A védőruházat: nem bocsáthat ki szálakat, szemcséket, az emberi testről származó részecskéket sem szabad áteresztenie.

CYCLOLAB



The Cyclodex





Helyiségek

- Szabad felület: sima, áthatolhatatlan és folytonos,
- Károsodás nélkül bírnia kell a takarítószeres és a fertőtlenítők ismétlődő alkalmazását.
- Nem lehetnek tisztítatlan zugok,
legyen kevés kiugró párkány, polc, faliszekrény és berendezés
- Ajtók: ne legyenek tisztíthatatlan zugok, (pl. tolóajtók)



Helyiségek

- Álmennyezetek: szigetelni
- Csövek, vezetékek: ne alakuljanak ki zugok, tömítetlen nyílások és nehezen tisztítható felületek.
- Aszeptikus gyártásra szolgáló A/B terekben tilos mosogató- és csatornalefolyót alkalmazni.
- Az egyéb terekben a gép vagy a mosogató és csatornalefolyók között légelzárókat és szifonokat kell beépíteni.



Helyiségek

- Alacsonyabb fokozatú tiszta terekben a padlóösszefolyóknál a visszaáramlást bűzelzárókkal vagy vízzárakkal kell megakadályozni.
- Az átöltöző helyiségeket légzsilipként alakítsák ki, és úgy is használják, hogy biztosítva legyen az átöltözés különböző fázisainak fizikai elkülönítése, és így minimálisra csökkenjen a védőruházat részecskeszennyeződése.
- Az öltözőket szűrt levegővel kell hatásosan átöblíteni.
- Az átöltöző utolsó része nyugalmi állapotban ugyanolyan fokozatú kell legyen, mint az a tér, amibe vezet.
- Kézmosó



Helyiségek

- Különös figyelem: a legveszélyesebb terület védelmére,
- Levegőszolgáltatásra, nyomáskülönbségek speciálisak: patogén, nagyon mérgező, radioaktív, élő vírusokat vagy baktériumokat tartalmazó anyagokra
- A létesítmények szennyezés-mentesítése és a tiszta térből távozó levegő kezelése szükséges lehet.



Helyiségek

- Bizonyítandó: a légáramlási viszonyok nem jelentenek szennyezési veszélyt: a légáram ne szállítson részecskéket a veszélyeztetett termék zónájába.
- Legyen jelzőrendszer, amely jelzi a légellátás hibáját.
- Nyomáskülönbség-érzékelők: nyomáskülönbségeket rendszeresen dokumentálni kell ($\Delta p = 10\text{-}15\text{ Pa}$ az ajánlás).



Berendezések

- A / B fokozatú tér és C / D terület között szállítószalag: folyamatosan sterilizálni kell.
- Amennyire lehetséges, a berendezéseket, a szerelvényeket: gépkezelés, a karbantartás / javítások a tiszta téren kívül,
- Sterilizálás: újra-összeszerelés befejezése után.
- Belső karbantartás után általában: tisztítás, fertőtlenítés és/vagy sterilizálás



Berendezések

- Vízkezelő berendezések, elosztó rendszerek: minőségnek megfelelően
- Injekciós víz: 70 Celsius feletti hőfokon állandóan keringetve.
- Minden berendezés, ideértve a sterilizőrök, a légellátó és szűrő rendszerek, a levegő- és gázszűrők, a vízkezelő-, ellátó-, tároló- és elosztó-rendszerek validálása kötelező
- Tervszerű karbantartás
- Karbantartást követően csak jóváhagyás után lehet újra használatba venni.



Higiénia

- Takarítás: írásos utasítás szerint kell kitakarítani.
- Fertőtlenítőszerekből több típust! Cserélgetni kell.
- Rendszeres mikrobiológiai ellenőrzés
- A fertőtlenítő- és mosószerek mikrobiológiai ellenőrzése!
- Hígítva → hiteles mérőhengerrel: csak meghatározott ideig lehet tárolni.
- A / B terekben: fertőtlenítő- és mosószer a felhasználás előtt steril legyen.
- Gázzal történő fertőtlenítés (fumigálás, hidegköd képzés): hozzáférhetetlen helyekre: pl. konnektor





Műveletek

- Különös veszélyforrás: keresztszennyeződés
- Mikrobiológiai eredetű készítményeket nem szabad más gyógyszertermékek feldolgozására használt gyártóterekben készíteni, illetve letölteni;
- Az előlt organizmusokból vagy baktérium-kivonatokból származó vakcinák inaktiválás után letölthetők ugyanazokban a helyiségekben, ahol egyéb steril gyógyszerkészítményt töltenek.



Műveletek

Validációk: ne veszélyeztessék a folyamatokat!

(pl. levegőmintavevőn nincs szűrő a kiáramló levegő tisztítására),

Víz: kémiai és mikrobiológiai szennyeződésre (és endotoxinra)

rendszeresen ellenőrizni kell

A levegő hőmérséklete és a páratartalma: ne legyen magas

A kiindulási anyagok mikrobiológiai szennyezettsége minimális legyen

Specifikáció: mikrobiológiai minőségre vonatkozó követelményekkel



Műveletek

A végső tisztítási folyamat után:
újraszennyeződés veszélye!

Mosás, szárítás és sterilezés → felhasználás: időhatárok

Oldatkészítés, sterilezése, szűrése → felhasználás: időhatárok

A sterilezés előtt a mikrobiológiai szennyezettséget ellenőrizni kell
(határérték)

Pirogénmentességet ellenőrizni kell.

A nem-éghető gázokat mikroorganizmusokat visszatartó szűrőn kell
bejuttatni.

Rendszeres időközönként, változtatáskor: validálunk



Sterilizálás

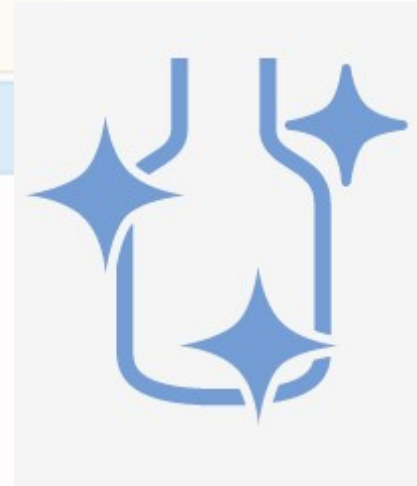
Minden sterilizálási folyamatot validálni kell.

Ahol lehet, a hősterilizálás legyen a választott módszer.

Fizikai mérésekkel és mikrobiológiai vizsgálatokkal igazoljuk.

Rakomány elrendezés: rakományminta!

Biológiai indikátorok: kiegészítő módszer. Ne szennyezzék el az autoklávot!





Sterilizálás

Félre nem érthető módon kell megkülönböztetni a már sterilizált és a nem sterilizált termékeket.

Minden kosarat, tálcát vagy más eszközt, amibe terméket vagy szereléseket tesznek, egyértelműen címkézni kell, feltüntetve az anyag nevét, gyártási számát és azt, hogy sterilizálták-e, vagy sem.

Autokláv csík használható, de nem megbízható

Az egyes sterilizálási ciklusok adatait hozzáférhető módon kell megőrizni.

Ezeket a gyártási tétel felszabadításához szükséges adatok részének kell tekinteni.



Hősterilizálás

Minden hősterilizálási ciklusról készüljön idő/hőmérséklet diagram

Hőmérő szondák helyzete: validálás során kell meghatározni: független szondák is!

Kémiai és biológiai indikátorok is használhatók, de ezek nem helyettesíthetik a fizikai méréseket.

Sterilizési időnél figyelembe kell venni, hogy a teljes rakomány elérje a kívánt hőfokot. Rakománytípusonként különböző lehet.

A rakomány a hűtés során ne szennyeződjön.

A termékkel érintkező minden hűtőfolyadékot vagy hűtőgázt sterilizálni kell, kivéve, ha szivárgás mentes tartályokat használunk.

Sterilizálás nedves hővel

A hőmérsékletet és a nyomást monitorozni kell

Automatika: validáljuk

A rendszer- és ciklushibákat a rendszernek regisztrálnia és a kezelőnek észlelnie kell

Ha a ciklushoz vákuumfázis is csatlakozik:
a kamrát vákuumpróbának vetjük alá





Sterilizálás nedves hővel

A zárt tartályban lévő termékek kivételével minden sterilizálandó anyagot olyan anyagba kell csomagolni, ami lehetővé teszi a levegő eltávolítását és a gőz behatolását (vákuum alkalmazása segít), de megakadályozza a sterilizálás utáni szennyeződést.

A rakomány minden része a szükséges hőfokon és ideig érintkezzen a sterilizáló közeggel.

A sterilizáláshoz használt gőz megfelelő minőségű legyen, ne szennyezze a terméket vagy a berendezést

Száraz hő

Az alkalmazott eljárásban kell legyen a kamrán belüli légcirkuláció és túlnyomás, ami a nem-steril levegő bejutását megakadályozza.

A kamrába levegő csak HEPA szűrőn keresztül léphet be.

Ha pirogénmentesítés is cél: endotoxin-kimutatást is kell végezni (és challenge teszt-et).





Végső tartályukban nem sterilizálható gyógyszerkészítmények szűrése (aszéptikus gyártás)

Ha amúgy végsterilizálás lehetséges: inkább ne válasszuk! Nagy kockázat!

0,22 μm (vagy kisebb) névleges pórusméretű szűrőn, vagy ezzel legalább egyenértékűen mikroorganizmus-visszatartó képességű szűrőn lehet szűrni.

Némely vírus és mikroplazma át-csúszhat a szűrőn

Jó megoldás: szűrés + bizonyos mértékű hőkezelés

Vagy! Második szűrés közvetlenül a töltés előtt (közel a töltési ponthoz)

Végső tartályukban nem sterilizálható gyógyszerkészítmények szűrése (aszéptikus gyártás)

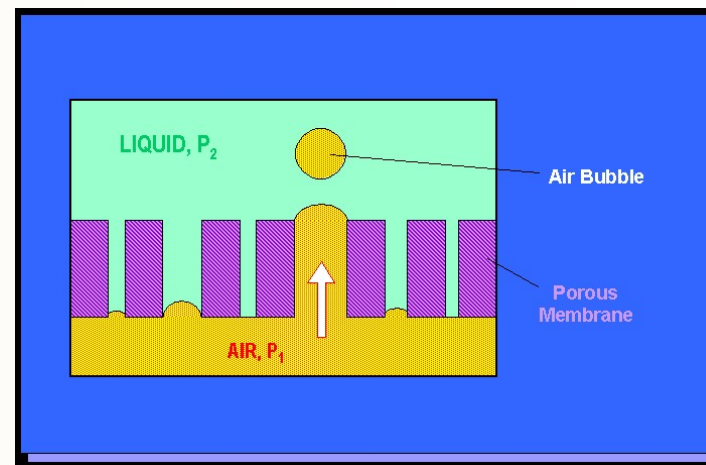
A szűrők szálleadása minimális legyen.

Szűrőintegritás teszt! Meddig használható a szűrő: egy napnál tovább ritkán.

Validálás: adott oldatmennyiség: mennyi idő és milyen nyomáskülönbséget?

A szűrő lehetőleg ne adszorbeálja a termék egyetlen összetevőjét se

Kioldódó komponens (leachables)





A steril termékek gyártásának befejezése:

Zárást: validálni

Integritásteszt.

Ha vákuum alatt lezárt tartályunk van: ellenőrizni, hogy megmarad-e a vákuum.

A tartályokat idegen-anyag szennyezésre, illetve egyéb hibákra egyenként kell ellenőrizni: szál, üvegszilánk, stb.

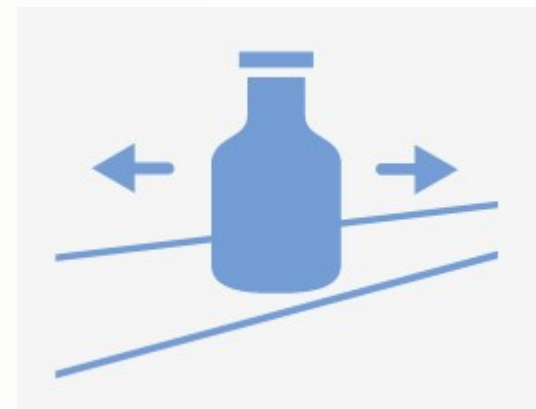
Vizuális: nagyon embert próbáló, gyakorlott személyzet kell,

jó világítás,

gyakori pihenés,

orvosi látásvizsgálat rendszeresn

Gépi: validálni kell, rendszeresen ellenőrizni!





Minőség-ellenőrzés

A készterméket (természetesen validált) sterilitás-vizsgálata küldjük

Parametrikus (paraméteres) felszabadítás esetén kiemelt fontosságú a jó monitorozás

Jó reprezentáció: a sterilitásra vett minták az egész gyártási tételt kell képviseljék

Válasszunk olyat is, amelyek a legnagyobb kockázatot jelentő helyekről származnak. Pl: a töltés kezdetén és a végén, valamilyen beavatkozást követően vettek

Végsterilizésnél a rakomány leghidegebb részéből is



January 25 – Celebrate IV Nurse Day

infusionnurse / January 21, 2010

infusion nursing was formally recognized when the United States House of Representatives declared **January 25 as IV Nurse Day**. This recognition was the beginning of what the infusion specialty has become. Specialization marks the advancement of nursing practice. It signifies that nursing has moved from a global approach to a focus on defined areas within the practice that require specialized knowledge and skills. As we celebrate this day, I want to wish each infusion nurse **Happy IV Nurse Day**. Whatever you do and wherever you are, on this special day, take the time to celebrate the numerous accomplishments that make us proud to be infusion nurses.



Köszönöm a
figyelmet!