

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet módszertani levele	Parenterális készítmények előállítása
OGYI-P- 68-2008	

A hatálybalépés időpontja: 2008. június 15.

A közforgalmú, fiók- és kézigyógyszertárak működési, szolgálati és nyilvántartási rendjéről szóló 41/2007.(IX. 19.) EüM rendelet 37. §-ban kapott felhatalmazás alapján, a Kórházi-Klinikai Gyógyszerészeti Szakmai Kollégiummal egyetértésben az alábbi módszertani levelet adjuk ki ugyanezen rendelet 23.§-a (2) b) bekezdés *ba)* albekezdésében megnevezett intézeti gyógyszerészeti tevékenység leírására .

### Bevezetés

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

### Fogalmak

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

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

c) *tiszta tér, tisztasági fokozat*: A parenterális készítmények előállítására szolgáló tiszta helyiségeket a környezettől megkívtant jellemzők szerint osztályozzák. Minden gyártási művelet megkövetel egy bizonyos környezeti tisztasági fokozatot ahhoz, hogy a kezelt anyagok vagy a termék részecske-, illetve mikrobiológiai szennyeződésének a kockázata minimális legyen.

A munkafolyamat alatti feltételek teljesüléséhez ezeket a tereket úgy kell megtervezni, hogy „nyugalmi” állapotban is elérjenek bizonyos előírt levegőtisztasági fokozatokat. „Nyugalmi” az az állapot, amikor a berendezés teljes, a gépek üzemelnek, de a kezelő személyzet nincs jelen. „Munkavégzés alatti” 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: az a terület, ahol a művelet végzése közben legnagyobb a kockázat (például töltési terület, edényzárás, nyitott ampullák és fiolák, aszeptikus csatlakozások létesítése). Általában lamináris légáramlású munkahelyek biztosítanak ilyen állapotokat. A lamináris levegőrendszerek a munkahelynél 0,45 m/s  $\pm$ 20% (ez irányérték) 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.

A lebegő szemcsékre az 1. sz. táblázat adja meg a fokozatokhoz tartozó határértékeket:

1.táblázat

Fokozat	Nyugalmi (b) állapot		Munkavégzés alatti állapot	
	Max. megengedett részecskeszám/m <sup>3</sup> az adott méretben, illetve felett			
	0,5 $\mu$ m	5 $\mu$ m	0,5 $\mu$ m	5 $\mu$ m
A	3 500	0	3 500	0
B(a)	3 500	0	350 000	2 000
C(a)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D(a)	3 500 000	20 000	nem meghatározott(c)	nem meghatározott (c)

**Megjegyzés:**

(a) A „B”, „C” és „D” levegőtisztasági fokozatok elérése érdekében a légcserék számát a helyiség méretével, a teremben lévő berendezésekkel és személyzettel összefüggésben kell meghatározni. A levegőrendszert az „A”, „B”, „C” és „D” fokozatokban megfelelő szűrőkkel (például HEPA-szűrők) kell ellátni.

(b) A szabályokban a „nyugalmi” állapotra megadott maximálisan megengedett részecskeszám kb. az US Federal Standard 209E szabványnak és az ISO-besorolásnak a következők szerint: az „A” és „B” fokozatok a 100; M 3,5; ISO 5; a „C” fokozat a 10 000; M 5,5; ISO 7; és a „D” fokozat 100 000, M 6,5; ISO 8 besorolásoknak felel meg.

(c) Erre a területre vonatkozó követelmény és határérték a végzett műveletek természetétől függ.

Az alábbi táblázatokban példák vannak a különböző tisztasági fokozatokban elvégzendő műveletekre.

**2. táblázat:** Példák műveletekre a végsterilizett termékeknél (lásd 11. pont)

Fokozat	
A	Termékek töltése, amikor rendkívüli a kockázat
C	Oldatkészítés, amikor nagy a kockázat Termékek töltése
D	Oldatok és szerelékek előkészítése az ezt követő töltésre

**3. táblázat:** Példák műveletekre aszeptikus készítményeknél (lásd 12. pont)

Fokozat	
A	Aszeptikus előkészítés és töltés
C	Szűrésre kerülő oldatok készítése
D	Szerelékek kezelése mosás után

A táblázatban „nyugalmi” állapotra megadott részecskeszám feltételeket kezelők jelenléte nélkül kell elérni, egy rövid, 15-20 perces (irányérték) „takarítási” periódus (Clean Up) után, a műveletek befejezését követően. Az „A” fokozatra a táblázatban megadott részecskeszám-állapotokat a termék közvetlen környezetében kell mindaddig fenntartani, amíg a termék vagy a nyitott tartály a környezet hatásának ki van téve. Ismeretes, hogy töltés közben a töltési pontnál nem lehet mindig bizonyítani a részecskeszám követelmények megfelelőségét, tekintettel arra, hogy magából a termékből keletkezhetnek részecskék vagy cseppek.

A különböző fokozatok működés közbeni részecskeszám ellenőrzése érdekében a különböző fokozatú tiszta helyiségeket ellenőrizni kell.

Ahol aszeptikus műveleteket végeznek, ott gyakori ellenőrzés szükséges például szedimentációs lemezekkel (settle plate), volumetrikus levegő-, illetve felületi mintavétellel, (azaz mintavető tamponokkal és kontaktlemezekkel). A működés közben alkalmazott mintavételi módszerek a helyiség védelmét nem ronthatják. Az ellenőrzések eredményeit a késztermék felszabadításnál a gyártási lapok áttekintésekor figyelembe kell venni. A felületeket és a személyzetet a kritikus műveletek után ellenőrizni kell.

A gyártási műveleteken kívül további mikrobiológiai ellenőrzésre is szükség van, például a rendszerek validálása a tisztítási és a fertőtlenítési munkák elvégzése után.

A működés közbeni tiszta terek mikrobiológiai ellenőrzéséhez ajánlott határértékek (4. sz. táblázat):

**4. táblázat:** Ajánlott határértékek a mikrobiológiai szennyezésre

Fokozat	levegőminta CFU/m <sup>3</sup>	szedimentációs 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	200	100	50	-

**Megjegyzés:**

\* Egyes szedimentációs lemezek 4 óránál kevesebb expozíciós időt is kaphatnak.

d) *kontamináció*: szennyeződés. Tágabb értelemben a munkahelyen jelen lévő bármilyen veszélyes anyaggal való szennyeződés.

## Előszó

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

### Általános szabályok

A parenterális gyógyszerkészítés lehet

- végsterilizált 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, ha például

- a készítés során az ellenőrizetlen környezet kontamináló hatású
- nagy mennyiségű a kontamináló tényező az ellenőrizetlen környezetben
- az ellenőrizetlen környezetben a kontamináló tényezőktől megnő a szisztémás infekciók veszélye.

A készítésnek ellenőrzött, megfelelő műveleti előírásokban 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-64/2007 sz. módszertani levél foglalkozik részletesen), **radiofarmakonok**, melyek kockázatosak a készítőre nézve, de maga a készítés is több hibalehetőséget rejt magában.

#### - **TPN oldatok:**

nagyon összetettek lehetnek, a környezet komoly veszélyforrás lehet, mint mikrobiológiai kontamináló tényező és készítésük során is több hiba 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 voltuk 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 időtartama

- **szemészeti készítmények** (tartósító szerrel vagy anélkül):mikrobiológiai kontamináció veszélye, összetettség, készítési hibalehetőség
- **egyebek (pl.biologikumok,VIII. faktor):**egyenként döntendő el a kockázat mértéke

## IRÁNYELVEK

### 1. SZEMÉLYI ÉS TÁRGYI FELTÉTELEK

#### 1.1. Személyi feltételek:

**1.1.1. A szakszemélyzet létszáma.** Erre nézve a R. 3. sz. melléklete a következőt határozza meg: szükséges gyógyszerész és szakdolgozó létszám, a készített infúziós oldatmennyiségtől függően:

5. sz. táblázat

Szakfeladat ellátáshoz	I <sup>1</sup>	I <sup>2</sup>	I <sup>3</sup>	I <sup>4</sup>	I <sup>5</sup>	I <sup>6</sup>	I <sup>7</sup>	I <sup>8</sup>
1. Gyógyszerész	¼	½	1	1	1	2	2	2
2. Szakdolgozó	2	2	3	4	5	5	6	6

Jelmagyarázat: parenterális oldatkészítés

I<sup>1</sup> < 7 000

I<sup>2</sup> 7 001-10 000

I<sup>3</sup> 10 001-15 000

I<sup>4</sup> 15 001-20 000

I<sup>5</sup> 20 001-25 000

I<sup>6</sup> 25 001-30 000

I<sup>7</sup> 30 001-35 000

I<sup>8</sup> 35 001-40 000

#### 1.1.2 Alkalmasság

A felelős gyógyszerész rendelkezzen a megfelelő szakmai ismeretekkel és legyen kellő gyakorlati tapasztalata a parenterális gyógyszerkészítés területén, valamint gyógyszerészeti mikrobiológiából.

A teljes parenterális gyógyszerkészítés jól begyakorlott személyzettel kell, hogy történjék.

A technológiai folyamat közvetlen irányítójának megfelelő gyakorlati tapasztalata, jártassága kell, hogy legyen a gyógyszerkészítésben és a felelős gyógyszerésznek írásban kell felhatalmaznia őt a munkakörre.

A steril készítésben résztvevő teljes személyzetnek tudatában kell lennie annak, hogy mit jelent a legkisebb eltérés is a leírt munkamenettől, akár a termékre, akár a terméket használó beteg számára.

#### 1.1.3. Oktatás, tréningek

a) A folyamat kritikus mivoltára rendszeresen oktatni kell a személyzet tagjait.

A munka megkezdése előtt be kell gyakoroltatni a személyzetet és ki kell jelölni a felelőségeket. Különösen a radiofarmakonokat előállító személyzet kell, hogy jól begyakorlott legyen és ismerje a nemzeti előírásokat az izotópos munkavégzés területén. A rendszeres oktatás belső szabályozás szerint, dokumentáltan történjen.

b) A teljes személyzet képzést kell, hogy kapjon az alábbiakból:

- a parenterális gyógyszerkészítés GMP irányelvei
- helyi sterilizációs gyakorlat (beleértve az egészség és biztonság témáját)
- gyógyszerészeti mikrobiológia
- a részleg munkájának, termékeinek ismerete

c) Rendszeresen kell értékelni a személyzet minden egyes tagjának felelősségét, és ha kell, újbóli begyakorlás is szükséges.

d) Az aszeptikus készítés különleges követelményei:

- az aszeptikus részleget felügyelő gyógyszerésznek tisztában kell lennie az ott működő összes berendezés működésével, pl. a légellátó rendszerekkel, HEPA filterek elhelyezkedésével és fokozataival, munkaállomások szerkezetével, izolátorok szerkezetével
- Az aszeptikus munkában alkalmazott személyzet legyen tisztában az aszeptikus készítés irányelveivel és gyakorlatával. A gyakorlottságot szimulációs tréningekkel kell növelni. A személyzet felelősségét rendszeresen ellenőrizni kell.
- Az értékeléseket dokumentálni kell.

## 1.2. Tárgyi feltételek

### 1.2.1. Helyiségek

Az intézeti gyógyszertár vagy az intézmény területén kialakított, kizárólag a parenterális gyógyszerkészítés céljára létesített részleg.

A részleg helyiségei:

#### 1.2.1.1. Bemosakodó (öltöző)

Az előírás szerű bemosakodási és átöltözési lehetőség biztosítására.

#### 1.2.1.2. Előkészítő

Az infúziók, injekciók és steril eszközök alkalmazás előtti közvetlen tárolására, előkezelésére (fertőtlenítés) szolgáló helyiség, amely légszilipként működő átadóablakkal kapcsolódjon az oldatkészítő helyiséghez.

#### 1.2.1.3. Oldatkészítő, töltő és záró helyiség

a) A 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.

b) Az oldatkészítő helyiségben „A” tisztasági fokozatú, pozitív nyomású munkateret biztosító levegőáramlású LAF berendezést kell elhelyezni (kivéve az előállító számára biológiai veszélyt jelentő készítmények előállításakor, ahol negatív nyomású biohazard fülkét kell használni, amely a készítőt megvédi, ld. Citosztatikus keverékinfúziók készítése c. módszertani levél) A háttér D tisztasági fokú legyen, kivéve légkondicionáló esetén, mert akkor C tisztasági fokú háttér kell.

c) A helyiségben csak a parenterális gyógyszerkészítéshez használatos eszközök, berendezések lehetnek.

d) Ha a LAF fülkét nem működtetik folyamatosan, a készítés megkezdése előtt a berendezést meghatározott ideig kell működtetni az előírt levegőminőségi szint eléréséhez.

e) Veszélyesnek minősülő parenterális oldat készítő részleg vagy az oldatkészítő helyiség ajtaján feliratot és piktogramot kell elhelyezni, amely jelzi a veszélyes munkavégzést: "VIGYÁZAT! VESZÉLYES MUNKATERÜLET! IDEGENEKNEK BELÉPNI TILOS!"

f) A parenterális gyógyszerkészítés során a helyiségekben a munkát végzőkön kívül más személy nem tartózkodhat. (A gyakornokok csak „üres” szituációs gyakorlaton tartózkodhatnak a készítő helyiségben)

g) A tiszta terekben minden szabad felületnek simának, áthatolhatatlannak és folytonosnak kell lennie, hogy a részecskék és mikroorganizmusok megkötése és kibocsátása minimális legyen, és károsodás nélkül bírniuk kell a takarítószer és a fertőtlenítők ismétlődő alkalmazását.

h) A porlerakódás csökkentése és a tisztítás megkönnyítése érdekében nem lehetnek tisztítatlan zugok és a lehető legkevesebb kiugró párkány, polc, faliszekrény és berendezés lehet. Az ajtókat úgy kell megtervezni, hogy ne legyenek tisztíthatatlan zugok, ezért a tolóajtók sem kívánatosak.

i) Az álmennyezeteket úgy kell szigetelni, hogy a fölöttük lévő térből a szennyeződést megakadályozzák.

j) A csöveket, vezetéseket és más szolgáltatásokat úgy kell telepíteni, hogy ne alakuljanak ki zugok, tömítetlen nyílások és nehezen tisztítható felületek. (A közművezetéseket lehetőleg szerelés idejére nyitható fedőfelületek mögé kell elhelyezni)

k) A készítés helyszínének tisztasági fokát a benne végzett műveletek ill. a végtermékkel szemben támasztott elvárások szabják meg. A megadott tisztasági fokozatokhoz megfelelő fokozatú HEPA-szűrők tartoznak és megfelelő számú légcseré.. A steril készítés helyszínéül szolgáló tiszta terekbe légszilipeken keresztül kell bemenni. Az öltözők légszilipként működnek.

l) A csatomaszemek 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.

m) A készítés során használt valamennyi berendezésre írásos minőségbiztosítási eljárást kell készíteni. A berendezéseket, térfogatmérő eszközöket kalibrálni ill. ellenőrizni kell.

### 1.2.2. Ruházat

a) A ruházatnak meg kell felelni a tisztasági fok előírásoknak és úgy kell viselni, hogy megvédje a terméket a szennyeződéstől

b) Külön arra a célra előírt öltözet kell a radiofarmakonok, vérkészítmények ill. virust tartalmazó készítmények előállításánál.

Alább ismertetjük a különböző tisztasági fokozatú helyiségekhez tartozó öltözeteket:

A/B fokozat: a fejtető teljesen fedje a haját, és esetleg meglévő bajuszt, szakállat és nyaknál kapcsolódjon a ruhához. Szájmaszkot kell viselni a cseppszennyeződések elkerülésére. Megfelelően sterilizált, púdermentes gumi vagy plasztik kesztyűt kell viselni és sterilizált vagy fertőtlenített védőcipőt. A nadrág szárának végét bokánál be kell gyűrni a védőcipőbe és a ruha mandzsettáját a védőkesztyűbe. A védőöltözet látható módon nem adhat le szálát vagy részecskét és a testről leváló részecskéiktől meg kell, hogy védje a készítményt.

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 ne adjon le szálas vagy részecskés szennyeződést.

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. A munka közben fertőtleníteni kell a kesztyűt. Új munka elindításakor cserélni kell a kesztyűt és a maszkot.

### 1.2.3. Berendezések

<b>3. Gépek, műszerek</b>	
3.1. analitikai mérleg	Sz
3.2. autokláv-hűthető	Sz
3.3. hőlégtsterilizáló berendezés	Sz
3.4. ionmérők	Sz
3.5. kupakzáró	Sz
3.6. laminar air-flow-horizontális	Sz
3.9. membránszűrő berendezés	Sz
3.11. oldatkeverő	Sz
3.12. pH-mérő	Sz
3.13. szálvizsgáló berendezés	Sz
3.14. szárítószekrény	Sz

3.15. termosztátok	Sz
3.16. üvegmosógép	Sz
3.18. vákuumszívó-nyomó berendezés	Sz
3.19. vízdesztilláló	Sz

Sz= szükség szerinti darabszám

#### 1.2.4. Eszközök

## 2. DOKUMENTÁLÁS

### 2.1. Általános előírások

A GMP irányelveknek megfelelően kell kialakítani a parenterális gyógyszerkészítés dokumentumait .

### 2.2. Munkalapok

a) Az egyedi munkalapoknak általános elfogadott formátumuk van . A munkalapoknak kellően részletesnek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék a kiindulási anyagok és az összetevők visszakereshetőségét ellenőrizhető módon.

b) A kitöltött munkalapokat a jogszabályokban előírt ideig meg kell őrizni.

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

ac) A készítmény neve, gyógyszerformája

bc) Egyedi szám a készítmény azonosítására

cc) A rendszeresen készített termék készítésének leírása

dc) Az összetevők neve, gyártási száma, szállítója és mennyisége

ec) Az esetleg szükséges steril összetevő neve és gyártási száma

fc) A készítés napja, ideje

gc) A lejárati napja (adott esetben ideje, beleszámítva a felhasználás idejét is)

hc) Eltartási körülmények

ic) A készítést ellenőrző és a terméket bevizsgáló aláírása vagy kézjegye

jc) A készítő és bármely ellenőrző vizsgálatot elvégzők aláírása vagy kézjegye

kc) 1 db szignatúra, amivel ellenőrizhető a termék szignatúrája

lc) A készítmény darabszáma

mc) Megjegyzés rovat az összes szokatlan esemény, körülmény feljegyzésére

md) A felelős gyógyszerész vagy a felszabadító aláírása ill. kézjegye

Egyedi rendezvény esetén szükséges a *beteg nevének, azonosítójának* feltüntetése is

## 3. A PARENTERÁLIS GYÓGYSZERKÉSZÍTÉS

a) A készítés minden lépését SOP-ben kell leírni annak érdekében, hogy biztosítsuk az elvárt minőségű termék előállítását.

b) Minden sterilizációs eljárást validálni kell.

c) Minden új eljárást validálni kell és megfelelő gyakorisággal újrapvalidálni. Változtatások esetén (akár műveleti, akár a berendezésen történő változtatás) szintén újra kell validálni az eljárást.

Különös figyelmet kell fordítani a sterilizációra, ha az eljárás nem szerepel a Gyógyszerkönyvben vagy, ha a termék nem egyszerű vizes vagy olajos oldat.

d) 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.

e) 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

### 3.1. Kiindulási anyagok és felszerelés

A kiindulási anyagoknak minden esetben meg kell felelni a hatályos gyógyszerkönyv egyedi cikkelyében és a vonatkozatható általános cikkelyben (pl. gyógyszeranyagok) leírt követelményeknek. A hatóanyagok gyártása meg kell, hogy feleljen a GMP

követelményeinek, a segédanyagok bizonyítottan megfelelő minőségügyi rendszerben előállítottak legyenek

A kiindulási anyagokat olyan környezetben kell elhelyezni, amely a végtermékre nézve a legkevesebb kontaminációs veszélyt jelenti. (Citosztatikumok és radiofarmakonok előállításakor arra is tekintettel kell lenni, hogy a készítés ne veszélyeztesse a dolgozót).

### 3.2. Végsterilizett termékek előállítása

- a) A készítés összes lépésében óvintézkedéseket kell tenni a kontamináció minimumra csökkentése végett.
- b) A kiindulási anyag mikrobiológiai szennyezettsége minimális legyen
- c) Szálakat leadó anyagokat távol kell tartani a tiszta területtől
- d) Ahol szükséges, óvintézkedéseket kell tenni a végtermék részecske szennyezésének csökkentése végett.
- e) A takarítási munka után úgy kell eltenni az anyagokat, tartályokat és az eszközöket, hogy elkerüljük az újra szennyeződést.

#### 3.2.1. Speciális követelmények a végsterilizett termékekkel kapcsolatban

a) 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 a táptalaj elősegíti a mikroorganizmusok szaporodását vagy elkészítés előtt sokáig kell, hogy álljon nem zárható edényben, *C fokozatú térben* történjen a készítés.

b) Végsterilizett készítmény letöltése legalább C fokozatú térben történjen. Ha a termék a környezetből szokatlanul nagymértékű szennyezés lehetőségének van kitéve, mondjuk, mert a töltési művelet lassú vagy tág nyakú üvegbe történik, vagy nem zárjuk le azonnal a tartályt, a letöltés *A fokozatú térben, C háttérrel történjék*.

#### 3.2.2. Sterilizés nedves hővel

- a) Minden sterilizációs folyamatról készüljön sterilizációs napló. Ez része kell, hogy legyen a felszabadítási folyamatnak.
- b) A hatékony sterilizációhoz a termék egészét kell az előírt eljárással sterilizálni és a folyamatot úgy kell megtervezni, hogy a sterilizációt biztosítsa. A folyamatot évente és a berendezésen történő változtatás alkalmával kell validálni.
- c) A rakomány elrendezését meg kell határozni. Fényképpel vagy részletes rajzzal kell biztosítani, hogy a rakományt megfelelő elrendezésben helyezték be a berendezésbe.
- d) Minden sterilizációs ciklus során a hőmérséklet- és nyomásértékeket fel kell jegyezni és időről-időre össze kell hasonlítani a gőz táblázattal.
- e) A kamra légtelenítési és szivárgás tesztjét rendszeresen el kell végezni.
- f) Várhatóan kritikus felületekkel való érintkezés esetén tiszta gőzt kell használni. A gőz minőségét időről-időre ellenőrizni kell, beleértve a túlhevítést, a szárazhő értékeket és a nem kondenzálódó gázok tesztjét is.
- g) Hőmérsékleti indikátorokat kell használni annak jelzésére, hogy a teljes rakományt sterilizálták (a nem steril termékekkel való csere elkerülése végett).

### 3.3. Aszeptikus készítés

#### 3.3.1. Az aszeptikus készítéssel kapcsolatos specifikus követelmények

a) Az aszeptikus készítés (nyitott vagy zárt folyamatban) A tisztasági fokú helyen LAF berendezésben történjen. A helyiségnek pozitív nyomása legyen (mintegy 15-20Pa), hogy a termék kontaminációját elkerüljük.

b) Az egészségre nézve veszélyes anyagok készítését negatív nyomású helyen kell végezni, hogy a veszélyes anyaggal való szennyezés és a mikrobiológiai szennyezés egyaránt elkerülhető legyen. Ez megfelelő tisztasági fokú háttérrel és pozitív nyomású légszilippel lehetséges.

LAF berendezés nem, csak vertikális légáramlást biztosító biohazard fülke használható egészséget veszélyeztető termékek (citotoxikus anyagok, radiofarmakonok, izotóppal jelzett vérkészítmények) készítésekor

c) Azon aszeptikus készítmények előállításakor, melyeknél nincs végsterilizálás, a GMP ipari követelményeinek kell megfelelni, hacsak nem egészen rövid (<24 óra) a felhasználási időtartamuk.

d) Az alábbi, 6. sz. táblázat áttekintést ad a háttér előírásokról:

	Laminar airflow/biohazard cabinet	Negatív nyomású izolátor	Pozitív nyomású izolátor
Felhasználhatósági időtartam < 24 h.	D fokozat	D fokozat	D fokozat
Felhasználhatósági időtartam > 24 h.	B fokozat*	C fokozat**	D fokozat

\* Ha meglévő intézményekben dokumentáltan aszeptikus a készítés, kivételesen megengedhető a C fokozatú háttér, B fokozatú ruházattal.

\*\* Ha meglévő intézményekben dokumentáltan aszeptikus a készítés, kivételesen megengedhető a D fokozatú háttér, C fokozatú ruházattal.

e) A szennyeződések és a keresztszennyezések elkerülésére a *különböző típusú* parenterális készítményeknek *külön helyiségben* kell készülniük (pl. külön helyiség a citostatikumok, külön a radiofarmakonok, vérkészítmények, külön az élő mikroorganizmust tartalmazó termékek készítéséhez) (Veszélyes anyagokkal történő készítésnél az öltöző is külön legyen)

Monoklonális antitestekkel és génterápiás készítményekkel való munkához nem kell külön helyiség, feltételezve, hogy nem tartalmaznak élő organizmusokat.

f) Az alábbi, 7. sz. táblázatban látható a szükséges ruházat

A munkaterület típusa	LAF/BHC D háttérrel	LAF/BHC C háttérrel	Negatív nyomású izolátor C vagy D háttérrel	Pozitív nyomású izolátor D háttérrel
Ruházat	C fokozatú ruházat, hozzá szájmászk, steril kesztyű	B ruházat	C fokozatú ruházat, hozzá szájmászk, steril kesztyű	Szálmentes köpeny, steril kesztyű az anyagmozgatás ideje alatt

fa) Fontos, hogy vizuálisan megvizsgáljuk a kesztyű állapotát, ne legyen rajta szétnyílt forrasztás. Időről időre vizsgáljuk meg, hogy nincs-e részecske leadás. Az ellenőrzést dokumentáljuk.

fb) A mosás gyakoriságát a tevékenység határozza meg, a C és B területen szükséges a biocid anyag használata és a sugársterilizálás is.

fc) A parenterális gyógyszerek alapanyagainak tartályait fertőtlenítés után, zsilipen keresztül kell az oldatkészítő helyiségbe juttatni.

#### 3.3.2. Az aszeptikus folyamat kulcsfontosságú elemei:

a) Az aszeptikus munkaterület integritásának fenntartása, a munkaterület és környezet megóvása

b) A kiindulási anyagok minősége, kezelése és készítése, különösen bármelyik fertőtlenítési eljárásra. Az aszeptikus előállítás steril kiindulási anyagokból történhet. A kiindulási anyagok sterilizációja csak a hivatalos gyógyszerkönyvi eljárással történhet, ami validált legyen.

c) Az anyagok bejuttatása a munkaterületre

d) Előírt aszeptikus eljárások, beleértve a kritikus felületek nem megérintését, az anyagok megfelelő elhelyezését a lamináris fülkékben belül, és bizonyos berendezés részek megfelelő használatát, valamint a kesztyűk rendszeres fertőtlenítését.

e) Megfelelő anyagforgalom és elkülönítés annak biztosítására, hogy semmilyen véletlenszerű keresztszennyezés vagy keveredés történjen az előállítás során.

f) A termékek és a hulladékok eltávolítása a munkaterületről

g) A teljes aszeptikus munkát megfelelő személyek végezzék, akiket a felelős gyógyszerész feljogosított a munkavégzésre.

h) A teremben levő személyek számát a minimumon kell tartani. (azonban táptalaj töltésnél a megengedett maximális létszám legyen jelen, hogy jól lehessen szimulálni a legrosszabb esetet)

i) Csak steril anyagokat szabad bevinni az A vagy B területre, pl. szedimentációs lemezeket, tamponokat és tisztítószereket. Azokat az oldatokat, amelyek nem sterilek, az A vagy B területre való bevitel előtt meg kell szűrni.

Az aszeptikus készítési folyamat validálásához bouillon táptalajt vagy más táptalajt kell használni, ahhoz hogy szimulálni lehessen az aszeptikus folyamatot, a folyamat elején ill. szabályos időközönként, a kockázatnak megfelelően. A folyamat validálásnak az eredeti folyamatot lépésről lépésre kell szimulálni, és a szimulációnak a folyamat összes kritikus lépését tartalmaznia kell. A táptalaj kiválasztását a termék gyógyszerformájának megfelelően kell kiválasztani, figyelembe véve a táptalaj szelektivitását, átlátszóságát, koncentrációját és sterilizálhatóságát

A táptalaj töltéshez használt üvegeket megfelelő hőmérsékleten kell inkubálni (pl. 30-35 °C) figyelve arra, hogy az edényzetet forgatva létrejöjhessen minden felülettel a hőhatás. 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.

Az összes törzsoldatlejárati idejét, amelyet összetevőként használunk (pl. egy zsák parenterális infúzió) validálni kell és a nem konzervált termékeket a felnyitástól számított 24 órán belül szabad csak felhasználni. Ezeknek az összetevőknek a többszöri használata és a gumidugó átszűrésével való újabb anyagkivétel különös figyelmet igényel, ugyancsak körültekintően kell eljárni a következő felhasználásig való tárolásnál.

A steril egyszer használatos eszközöket pl. szűrők, tűk, fecskendők, stb. a készítés után már többet nem szabad felhasználni és a munkafolyamat vagy a munkanap végén el kell távolítani.

Ha több tartályba történik a töltés, gyártási tételként el kell végezni a szűrő integritásvizsgálatát és meg kell győződni arról, hogy a szűrő kapacitása nem merült ki nagy biokockázatot jelentő termékek miatt, vagy túl nagy térfogatok szűrése miatt. A szűrőnek a termékkel kompatibilisnek kell lennie.

Bizonyos anyagokat az A tisztaságú munkatérbe fertőtlenítés után helyezünk el, éppen ezért nagyon fontos, hogy legyen egy írott szabvány műveleti eljárás erre a folyamatra.

Lényeges dolog, hogy validáljuk ezt a folyamatot egy gyakorlati példán keresztül, amely demonstrálja minden felületről a mikroorganizmusok sikeres eltávolítását. A felületek

fertőtlenítésénél a permetezéssel és törléssel eljárás hatékonyabbnak tűnik, mint csupán a permetezéssel.

Helyesebb, ha 2-3-szorosan becsomagolt gamma besugárzott, vagy steril törzsoldatokat szerzünk be ahelyett, hogy minden egyes komponenst (pl. fecskendő csomagok) fertőtlenítő permetezésnek kelljen alávetni az A tisztaságú térbe való bejuttatáskor.

A tisztítási folyamatnak hatékonyan kell eltávolítani a termékmaradványokat a munkafelületekről.

## 4. MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS

### 4.1. Általános követelmények

a) Az összes kiindulási anyagot, összetevőt és csomagoló anyagot felhasználás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy meggyőződjünk arról, hogy küllemük megfelel-e a specifikációjuknak.

b) Ha törzskönyvezett gyógyszer a kiindulási anyag, a küllem ellenőrzésén kívül más nem kell ellenőrizni a felhasználás előtt, jöllehet egyes anyagokat pl. radiofarmakonokat, bizonyos vizsgálatoknak alá kell vetni.

c) Ha a termék csupán egyetlen egy betegnek készül, csak vizuális ellenőrzés szükséges, kivéve a radiofarmakonokat, melyeknél minden anyag aktivitását meg kell mérni.

d) A 24 óránál rövidebb felhasználhatósági idejű készítményeket nem kell kémiai és mikrobiológiailag ellenőrizni, abban az esetben ha bouillon táptalaj felhasználásával a folyamatot validálták.

e) Ha a terméket raktárra gyártották és felhasználhatósági határideje 24 órától egy hónapig terjed, a tétel felszabadítása előtt bizonyos vizsgálatokat el kell végezni ugyanolyan módon, ahogy ezt a kereskedelmi sarzsoknál kivitelezik.

f) A steril készítmények végtermék ellenőrzés szintje a vele kapcsolatos kockázattól függ, amelynek az ellenőrzéskor a következőket kell figyelembe venni:

fa) a művelet nagysága

fb) az adott termék lejárat ideje

fc) az elkészített termék típusa és az alkalmazás módja

fd) a készítés gyakorisága

fe) a berendezés típusa, amelyben a termék készült.

g) Egy megfelelően tervezett fizikai, kémiai és mikrobiológiai analízis program kell a végtermékre. Kémiai analízis céljára ajánlatos a 24 órát meghaladó felhasználhatósági határidejű termékeknel éves viszonylatban az egységek 10 %-át megvizsgálni, ha egynél több gyártási sorozat készült.

h) A következőkből lehet mintát venni:

ha) felhasználatlan termékek

fb) további minták a speciálisan készült termékből

fc) a készítményből az *oldatkészítési folyamat végén* gyártás közben, a *végző zárás befejezése előtt és mielőtt eltávolítják a kritikus zónából*.

i) Nem kell, hogy gyártási tételenként elvégezzék a készítmények mikrobiológiai ellenőrzését, jöllehet a kezdeti validálásnál a lejárat idej megállapításához el kell végezni a vizsgálatot, valamint meghatározott időközönként, illetve hogyha jelentős változások történnek, meg kell ismétlni a validálást. Alternatív lehetőségként elfogadható, hogy a mikrobiológiai ellenőrzést rendszeres program szerint végezzék vagy bouillon táptalajon validálják a folyamatot.

j) A validálás végrehajtására különböző megoldások lehetségesek, pl. naponta elvégezni a táptalaj szimulációs vizsgálatot a munkanap végén, vagy mikrobiológiai

vizsgálatra küldeni az anyag mintáját naponta, amely használható jelzéseket ad arra vonatkozóan, hogy a folyamat és a berendezés megfelelő volt-e

k) Minden mikrobiológiai növekedést ki kell vizsgálni és egy hibajelentésben dokumentálni kell.

l) Az egy hónapnál hosszabb lejáratú idejű készítményeket felszabadítás előtt meg kell vizsgálni.

m) A végső tartályedényzetből való mintavétel megzavarhatja a termék integritását és ezért nem ajánlatos.

n) 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 laboratóriumnak megfelelő ismeretei vannak a gyógyszerészeti mikrobiológiából. A külső (szerződéses) vizsgáló laboratóriumokat rendszeresen ellenőrizni kell.

o) Az analitikai módszerek vonatkozzanak a stabilitásra is és megfelelően validáltak legyenek.

#### **4.2. A folyamat monitorozása**

a.) Nagyon fontos, hogy a személyzet egésze a steril készítés megkezdése előtt megbizonyosodjon arról, hogy az összes berendezés kielégítően működik. Az előforduló problémákat a vezetőknek jelenteni kell. A helyi folyamatoknak megfelelően kell a feljegyzéseket elvégezni.

b.) A környezet mikrobiológiai ellenőrzését az egység működése közben kell elvégezni. Ezt a kesztyű ujjainak lenyomatával készült leoltással, a felületekről törléssel készült mintavétellel és a levegő ülepítéses mintavételezésével hajtjuk végre.

#### **4.3. Berendezések és tiszta-téri eszközök ellenőrzése**

A steril készítés összes területét a felelős gyógyszerésznek értékelnie kell abból a szempontból, hogy azok mennyire felelnek meg az előírt szabályoknak,

- az összekészítésnél,
- a karbantartást követően,
- meghatározott gyakorisággal, rutinszerűen.

Írásos jelentés szükséges a vizsgálati eredményekről, jelezve az eredmények megfelelőségét, és ajánlott intézkedéssel felhívni a személyzet figyelmét. A teljes jegyzőkönyvet el kell tenni a jövőre vonatkozóan.

#### **4.4. A személyzet monitorozása**

a) A személyzet minden tagjának kompetenciáját szabályos időközökben újra kell értékelni és ha szükséges, újra oktatni.

b) Az aszeptikus műveleteket végző személyek felelősség értékelésének kulcsfontosságú része azon dolgozók értékelése, akik a táptalaj töltést végzik. A táptalaj töltést gyakran kell használni arra a célra, hogy a szokásosan véghezvitt műveleteket a lehetőség szerinti legjobban szimuláljuk. Ezt ki kell egészíteni az aszeptikus technika rendszeres megfigyelésével, a célból, hogy megbizonyosodjunk arról, hogy a készítő pontosan és biztonságosan képes előállítani az egyes adagolási egységeket.

#### **4.5. A környezet monitorozása**

a) Az összes parenterális készítmény előállításának lényeges része a környezet, a folyamat és a végtermék rendszeres monitorozása. Több fizikai és mikrobiológiai szemponthoz létezik hozzáférhető szabvány és irányelv. (PIC/S és EU GMP Irányelv az ipari gyártáshoz.)

A felelős gyógyszerész és a kulcsemberek kell, hogy alkalmazzák ezeket és kell, hogy a steril készítésre vonatkozó irányelvet megértsék.

b) Különös figyelmet kell szentelni arra, hogy az eredmények és a trendek értelmezhetők legyenek. Az információt aktívan és hozzáértően kell kiértékelni, nem csupán avégett, hogy archiválható jegyzőkönyv legyen belőle.

c) Minden egységnek kell, hogy legyenek műveletenként, naponta, hetente, havonta, negyedévente és évente dokumentált monitorozási programja dokumentált eredményekkel és inspekcióhoz eltett eredményei. A monitorozás gyakoriságát tájékoztatásul a 6.1 illetve 6.2 táblázat tartalmazza, ezeket minimum követelménynek kell tekinteni. A vizsgálatok elvégzésének optimális gyakorisága, az egyes egységektől és az ott végzett tevékenységektől függ. A monitorozási programnak meg kell erősítenie, hogy a környezet megfelel az előírásoknak. Ez ugyanakkor nem helyettesíti a készítőknél a folyamatos őrködését minden berendezés helyes működésének biztosítására.

d) Ha nincs végtermék ellenőrzés, figyelembe kell venni, hogy a mikrobiológiai monitorozás létfontosságú szerepet játszik abban, hogy meggyőződhessünk arról, hogy a termék nem kontaminálódott. Sok terméket felhasználnak az előtt, hogy a készítésükkel kapcsolatos mikrobiológiai eredményeket megismernék. Lehet, hogy elsőként egy beteg lázas, vagy septikaemiás állapota hívja fel a figyelmet arra, hogy a munkaterületen kontamináció történt. Ezt a lehetőséget csökkentheti a gyakori megfigyelés és az eredmények azonnali közlése a felelős gyógszeréssel.

e) A környezet megfigyelése azokra a tevékenységekre is ki kell, hogy terjedjen, amelyek során a készítés helyén a berendezéseket üzembe helyezik, a munka elindítása előtt.

#### 4.5.1. A monitorozás gyakorisága

A fizikai monitorozás minimális gyakorisága (8. táblázat)

<b>Lamináris áramlású fülkék/biohazard fülkék</b>	
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
<b>Izolátorok</b>	
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

A mikrobiológiai monitorozás minimális gyakorisága (9. táblázat)

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

Elfogadható a kevesebb monitorozás akkor, hogyha a dokumentált kockázatbecslés úgy ítéli meg, pl. zárt rendszerben azonnali felhasználásra előállított készítmény.

#### 4.5.2. A környezeti monitorozás vizsgálati határértékei

a) Mivel a mikrobiológiai teszt összehasonlítva a kémiai-fizikai analízissel, jellegéből adódóan kevésbé pontos, az alacsony kontaminációs szintnél kapott eredmények körültekintő értékelést igényelnek. A figyelmeztető értékeket a 6.3. és a 6.4. táblázatban

megadott irányelvi határértékekkel összhangban kell megállapítani. Elszigetelt esetben a figyelmeztető értékek meghaladása nem követel mást, mint az ellenőrző rendszerek megfigyelését. Mindazonáltal meg kell figyelni, milyen gyakran lépik túl a megadott határértékeket. Ez ritkán fordulhat csak elő. Ha magas a gyakoriság, vagy emelkedő tendenciát mutat, intézkedni kell.

b). A steril egységekben előállított gyógyszerkészítményeknek a legfőbb kritériuma a mikrobiológiai kontamináció kockázata. Azonban a mikrobiológiai teszt módszerek variabilitása és pontatlansága miatt gyakran praktikusabb fizikai adatok használata a környezet kontrolljának érzékeltetésére.

#### 4.5.2.1. Fizikai monitorozás

Az alábbi, 10. sz. táblázat tartalmazza a különböző fokozatok megengedhető maximális részecskeszám koncentrációját, ill. az ellenőrzött helyiségek és eszközök fizikai megfigyelésének határértékeit.

10. táblázat

Fokozat	Maximális megengedett részecskeszám/m <sup>3</sup> = vagy az alatt				Légcsere-szám óránként	Légáramlási sebesség (m/s) ±20%	Nyomáskülönb-ség a szomszédos helyiséghez képest (Pa)
	Nyugalmi állapotban		Működés közben				
	0,5µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm			
A	3500	20	3500	20	N/A	0,45 HLF 0,30 VLF	N/A LAF > 15 izolátor
B	3500	20	350000	2000	> 20	N/A	> 10
C	350 000	2000	3500000	20000	> 20	N/A	> 10
D	3 500 000	20000	Nem meghatározott	Nem meghatározott	> 10	N/A	> 10

Jelmagyarázat:

N/A = nem alkalmazható

LAF = lamináris áramlású fülkék

HLF = Horizontális lamináris áramlás

VLF = vertikális lamináris áramlás

Az A és a B tisztasági fokozat „nyugalmi” követelményei megfelelnek az EN ISO 4.8 osztálya 5,0 µm részecskeméretnek és az 5. osztálya 0,5 µm-es részecskeméretének.

Az EN ISO 14644-1 meghatározza a mintavételi helyek minimális számát és a mintavétel mértékét a meghatározott legnagyobb részecskeméretre nézve. Az A és a B tisztasági fokú területek számára nyugalmi állapotban az 5,0 µm-es részecskék megengedhető maximális számát 20/m<sup>3</sup>-ben állapították meg. Ezt a részecskeszámot kell használni a minta térfogatának és a különböző helyek mintavételi idejének a meghatározásához, hogy statisztikai bizonyossággal határozzuk meg az 5,0 µm-es részecskék mennyiségét. Az EN ISO 14644-1 által meghatározott minimális térfogat 1 m<sup>3</sup>. Ez fogja biztosítani azt, hogy a mérést nem zavarja az elektronikus zaj, szórt fény, stb. Meg kell jegyezni, hogy az 1 m<sup>3</sup> térfogatú mintavételezés 35 perccel megemeli minden irányban a mintavételezési időt, abban az esetben, hogyha 28,3 l/perces részecskeszámológót használunk.

A helyiségek részecskeszám mérésére a hordozható rövid mintavételezési csövű részecskeszámológókat kell használni, mivel a hosszú mintavételi csövű mintavételi rendszerek nagyobb mértékben precipitálják az 5,0 µm-es részecskéket. Az egyirányú légáramlású rendszerekben izokinetikus mintavető fejeket kell használni. A működés közbeni beosztást „üres” letöltésekkel kell demonstrálni a sok beavatkozási lépés miatt. Az EN ISO 14644-2 tájékoztat arról, hogy miként kell demonstrálni a tisztasági fokoknak való megfelelést.

Az 5 µm-es részecskék egymás utáni alacsony értéke egy lehetséges kontaminációs eseményre utal. Ki kell vizsgálni ezeket a méréseket. A D tisztasági fok esetén a

részecskeszám előírások és határértékek a művelet természetétől függenek, de a nyugalmi értékeket be kell tartani.

#### 4.5.2.2. Mikrobiológiai monitorozás

a) A mikrobiológiai monitorozás tiszta terekre ajánlott működés közbeni határértékeit a „Bevezető” a) pont 4. sz. táblázata tartalmazza.

b) A részecske- és mikrobiológiai ellenőrzéshez megfelelő riasztási és beavatkozási határértékeket kell megállapítani. Ha ezeket a határértékeket túllépték, szabványműveleti utasítások szerint kell a javításokat elvégezni.

### 5. TISZTÍTÁS, TAKARÍTÁS

a) A tiszta terek takarítása írásban rögzített és validált terv szerint történjen. A takarítással megbízott személyeket a GMP-ben erről írtaknak megfelelően gyakorlati oktatásban kell részesíteni és elbírálni, hogy alkalmasak-e az ilyen jellegű munka elvégzésére, mielőtt ezen a területen önállóan dolgozhatnak

b) Erre kifejlesztett eszközökkel kell végezni a takarítást és az eszközöket kontamináció mentesen kell tárolni. Mellőzni kell a „mop”-os felmosófejeket vagy minden takarítás után sterilizálni.

c) A tisztító és fertőtlenítő szereknek kórokozó mikroorganizmusoktól mentesnek, A és B tisztasági fokozatú helyen sterilizáltaknak és spóramenteseknek kell lenni.

d) A takarítást rutinszerűen mikrobiológiai szempontból ellenőrizni kell. Az ellenőrzést táptalajra való leoltással vagy kenettel kell elvégezni.

e) Olyan sporocid tisztítószerket kell használni, melyekről megállapított tény, hogy csökkentik a spóráképző mikroorganizmusok számát.

f) Vérkészítményeket vagy víruskészítményeket előállító munkaterületen virucid takarítószerket kell használni.

g) A tiszta térbe bevitt steril alkoholos sprayknek minimális az eltarthatósági idejük a felbontás után (pl. 1 hét)

#### 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 kézizyógyszertárak, 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**