

Gyógyszerészet 20. 266—269. 1976

Infúziós oldatokkal kapcsolatos technológiai, szervezési, sterilítási tapasztalatok 1954—1974. között

DR. SIMON FIALA JÁNOS, DR. CSAJTAI MIKLÓS, DR. ZALÁNYI SÁMUEL

Az elmúlt évek tapasztalatai alapján a szerzők ún. félaszeptikus technológiát ajánlanak infúziós oldatok készítésére. Ezt elméleti és gyakorlati úton indokolják. Vázzolják a készítés és ellenőrzés módját a palackok vizsgálatától és mosogatásától a sterilizálásig. Legfontosabbnak a készítés olyan megszervezését tartják, amely biztosítja, hogy a desztillált víz előállításától a kész oldat sterilizálásáig 4 óránál több idő ne teljen el. A szűrést és a sterilizációt célszerű olyan szakmunkással végeztetni, aki a gépek karbantartását is el tudja látni.

Az infúziós oldatok lezárására házilag elkészíthető gépet ajánlanak. Az ajánlott módon lezárt oldatok, a szerzők vizsgálatai szerint, sterilitás szempontjából 3—5 évig szobahőmérsékleten eltartathatók.

*

1954-ben az infúziós oldatok szériászerű, folyamatos készítése még nem volt mindennapi gyógyszerészeti feladat. Alkalmazásukra az orvosi gyakorlatban tulajdonképpen ekkor kezdett komolyabb igény jelentkezni és ekkor kezdték szélesebb körben alkalmazni a konzerv vért is, viszont a transfundált betegek rendszerint infúziót is kaptak. Az ilyenkor jelentkező lázas reakciók láttán mindig felmerült a kérdés: vajon a vér, vagy az infúzió váltotta-e ki. Az volt a meggyőződésünk, hogy ezt a kérdést csak úgy lehet megnyugtatóan rendezni, ha az infúziót és a konzervvért is ugyanaz az intézet állítja elő. Így került sor 1954-ben a vérkonzerv oldatok előállítására mellett az infúziós oldatok gyártására is.

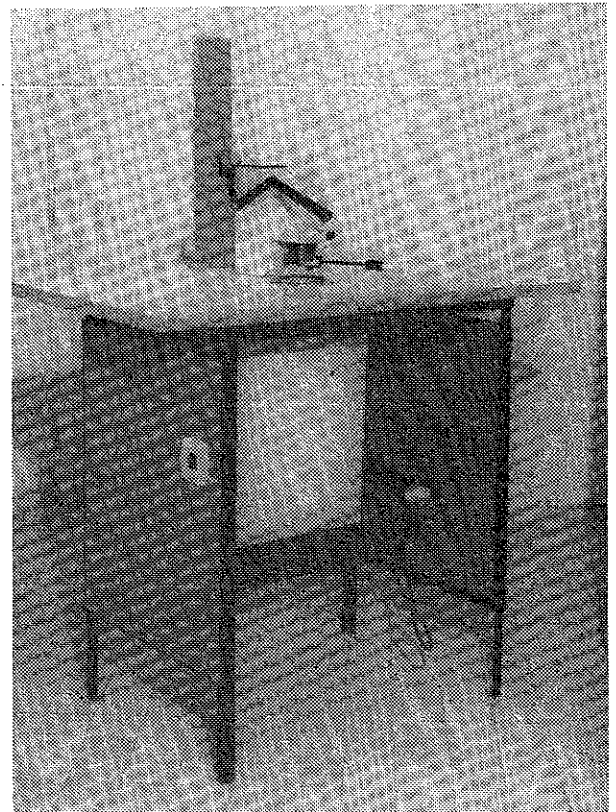
Kezdetben, furcsa módon, szemben találtuk magunkat az infúziós oldatok eltartását szabályozó rendelkezéssel, amely ekkor csak 48 órás tárolást engedélyezett. Ugyanakkor az azonos technológiával készült vérkonzerv oldatot, amelynek steril eltartása legalább annyira fontos, szobahőmérsékleten már 3 hónapig lehetett tárolni.

Az ellentmondás nyilvánvaló volt, ezért szerzők egyike vizsgálatokat kezdett annak megállapítására, hogy megfelelő technológia alkalmazása mellett mennyi lehet a tárolás ideje, elsősorban sterilitás szempontjából. Egy-egy szériában készített 100—100 palack 400 ml-es 0,9% NaCl-oldatot és 400 ml-es 5,5%-os szőlőcukor oldatot szobahőmérsékleten tároltunk és 6 hónaponként ellenőrizve sterilizációját, 5 éven túl is sterilnek találtuk. Az oldatokat a szokványos vértároló palackokban, piros transfúziós gumidugóval zártuk le. Ilyen hosszú tárolási idő természetesen gyakorlatilag nem szükséges és a sterilitás mellett, bizonyos oldatokkal kapcsolatban felvetődhet a stabilitás kérdése is. A jelenleg engedélyezett 60 nap azonban nem teszi lehetővé a megfelelő raktárkészlet kialakítását, akadályozza a ritkábban használatos speciális oldatok bevezetését, így a fejlődést, a munkát. Hosszabb tárolási lehetőség mellett ui. ezekből is na-

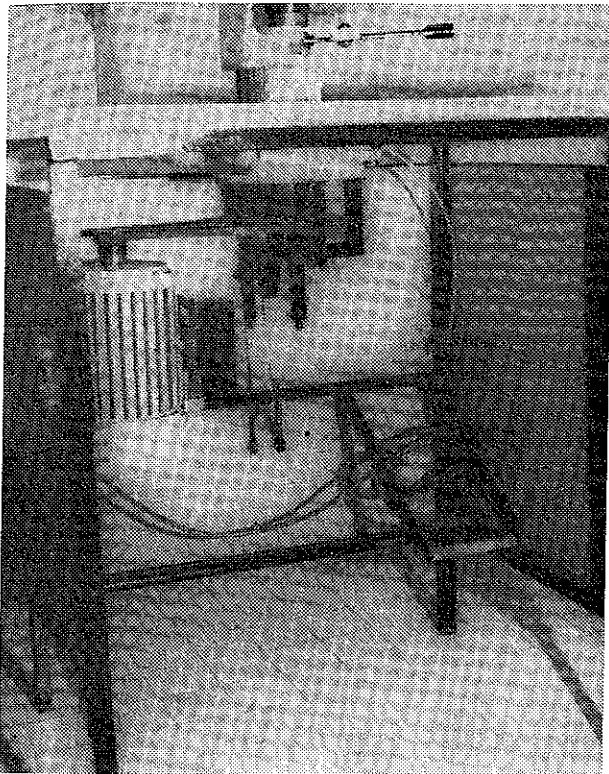
ponta nagyobb számszok készülhetnek el és — a teljes kapacitás kihasználásával — be lehet tartani azt az ajánlatos szabályt, hogy egy nap csak egyféle infúziót készítsünk.

Az oldatok tárolás alatti sterilitása a lezárástól függ. Ebben döntő szerepe a gumidugónak és a zárókupaknak van. A peremes, egyszer használatos transfúziós gumidugó tökéletes zárást biztosít akkor, ha a zárókupakkal kellő erővel, kellő stabilitással van lezárítva. Ez természetesen kézi erővel nem oldható meg biztonságosan, ezért olyan kupakleszorító gépet szerkesztettünk, amely a zárást elvégzi és automatikusan azonos lezárító erőt alkalmaz. Így a gyártásnak ez az oldala is egységesíthető. A gép zárt rendszerben működik, kémiai fertőtlenítőszerrel lemosható, az aszeptikus helyiségben is elhelyezhető. Legfőbb előnye, hogy házilag, egyszerű anyagokból elkészíthető és önköltsége csak 4—5000 Ft.

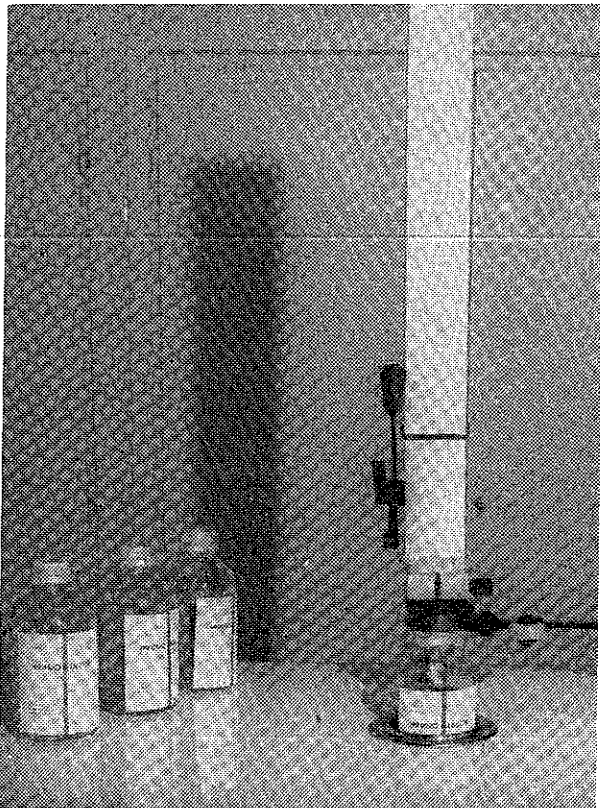
Főbb alkotórészei: barkács fűrógépárvány, kis teljesítményű villanymotor, fémváz asztal, műanyag tetős borítással. Mindezek a kereskedelemben könnyen beszerezhetőek, egyszerűen összeállíthatók. A palackok lezárását műanyag görgő végzi el, forgás közben. Az alacsony fordulatszám veszélytelen használatot biztosít. A gép kezelését megkönnyíti beépített fékrendszere és lábpedálos



1. ábra. „Békéscsaba” típusú infúzióspalack-lezáró gép



2. ábra. „Békéscsaba” típusú infúzióspalack-lezáró gép belső szerkezeti képe (oldalnézet)



3. ábra. „Békéscsaba” típusú infúzióspalack-lezáró gép működés közben

megoldása, így a gépbe a palackok berakása és kivétele álló helyzetben történik. A gép termelékenysége kellő gyakorlat esetén 8–10 palack/perc. Az 1–3. ábra ezt a gépet mutatja be.

A lezáráshoz zárt kupakot célszerű használni, így a gumisapka, kupaklakk stb használata is elkerülhető. Úgy gondoljuk tehát, hogy gépi lezárás és megfelelő gumidugó használata mellett a tárolás ideje a jelenleginek többszörösére növelhető. A tárolás hőmérsékletét illetően a szobahőmérsékletet megfelelőnek találtuk.

A tároló üveg minőségével kapcsolatban megemlítjük, hogy az előírt vizsgálatok mellett az oldható szilikátok ellenőrzését tartjuk szükségesnek. Intravénásan alkalmazva ui. kis mennyiségű szilikát is veszedelmes lehet a fehérje kicsapó tulajdonsága miatt. A szilikátok mikromennyiségének kimutatásával is foglalkoztunk és azt tapasztaltuk, hogy az módosított molibdenát-reakcióval elvégezhető.

Az infúziós laboratóriumnak mindenekelőtt nagy mennyiségű, friss desztillált vízre van szüksége. Az oldatkészítést ui. úgy kell megszervezni, hogy a desztillált víz elkészítése és a már kész oldat sterilizálása között ne teljen el 4 óránál több idő. Ennyi időn belül marad a desztillált víz, ill. az oldat biztosan pirogénmentes [8]. Mindehhez egyrészt megfelelően képzett és gyakorlott, lelkiismeretes személyzet, másrészt megfelelő felszerelés szükséges.

Ami a személyzetet illeti, a munka fizikai és technikai jellege miatt helyesebb, ha azt férfiak végzik. Ideálisnak látszik erre a célra szakmunkás állások létesítése. Ezek a dolgozók — minőségi munka mellett — a gépeket is karbantartják, gyors hibaelhárítást tudnak végezni, biztonságosan kezelik a technikai berendezéseket. Az oldat steril betöltése viszont inkább női feladat.

A gépi berendezés: nagy teljesítményű Simax-desztilláló ioncserélő előtéttel, hőlégmenterizátor és szekrényes típusú autoklávok. Ez utóbbiaknál, ha nem hűthetők úgy kell kalkulálni, hogy a forrón kiszédett üvegek szétrobbanásának veszélye miatt naponta egy sterilizálási menetnél több nem végezhető. Az Intézetünkben alkalmazott autokláv típusa: Chirana (Prága) Aut 27/IV. Hasznos belső tere 0,33 m³, melyben kb. 140 db 500 ml-es palack helyezhető el. A hőlégmenterizátor MLW 9525—000 típusú, NDK- (Berlin) gyártmányú forró levegős sterilizáló automata, külön steril tárolóval. A sterilizátorban és a tárolóban 100—100 db 500 ml-es palack helyezhető el.

A palackokat infúziókészítéshez ismételtelen felhasználjuk, így tisztításukra igen nagy gondot kell fordítanunk. A mechanikai tisztogatás után, mely a címkék, oldatmaradványok eltávolítását jelenti, a palackokat meleg, 1% ammóniumlaurilszulfátot tartalmazó oldatban áztatjuk 1—1 óráig, 2—3 egymás utáni edényben. Ezt folyó vízzel való alapos öblítés követi. Megjegyezzük, hogy az igen lúgos trinátriumfoszfát alkalmazását nem tartjuk helyesnek, egyrészt mert az üveg falát megtámadja, másrészt ismert szabály az analitikából, hogy lúgot az üveg felületéről csak savval lehet tökéletesen eltávolítani. Ez viszont egy munkafolyamattal többet jelentene.

A végső öblítést friss, pirogénmentes vízzel kell végezni. Ezután következik az üvegek sterilizálása, mely célra a hőlégmenterizátort tartjuk ideálisnak.

230 °C-on 30 percig sterilizelve az esetleges pirogén anyagok általában lebomlanak, a palackok fala szálmentes lesz, az esetleges szennyezésmaradványok az üveg falán előhívódnak, és az ilyen üveget már betöltés előtt selejtezni tudjuk.

Az infúziós oldatok készítés után azonnal hőkezelhetők, ezért gyártásuk során nem annyira a teljes aszepszis, mint inkább az antipirogenitás szabályait kell betartanunk. Ezek közül legfontosabb a már említett 4 órás maximális gyártási idő, ezen belül a folyamatosság, a munka futószalagszerű megszervezése.

A bakteriális pirogén anyagok keletkezésének mechanizmusából következik, hogy az csak nedves közegben megy végbe, szárazban nem [3, 2]. Ezért, ha a készítéshez használt lombikokat, szűrőket teljesen száraz állapotban tároljuk, szükségtelen a felhasználás előtti sterilizésük. Szükséges viszont friss, szűrt, pirogénmentes desztillált vízzel való alapos elmosásuk: a pirogén anyagok ui vízben általában jól oldódnak, így öblítéssel eltávolíthatók [6].

Megjegyezzük, a megfelelő aktív szénrel való pirogénmentesítést minden infúziós alapanyaggal, még a NaCl-dal is elvégezzük [7, 4]. Valószínű ennek is köszönhető, hogy a békéscsabai kórházban a beszámolóinkban szereplő 21 év alatt infúzió okozta pirogén reakció nem volt. A sterilizés megfelelő kivitelezésének ellenőrzésére igen bevált a Browne-cső (Albert Browne Ltd., Leicester, Anglia), melyet az autokláv különböző részein egy-egy palack oldatában helyezünk el, és melynek színe pirosból zöldbe megy át akkor, ha a hőmérséklet legalább 25 percig 121 °C volt. Eszközök, steril csomagok ellenőrzésére az Autoclave Tape No. 1222 szalagot alkalmazzuk, melyen egy fehér csík színe lesz barna fenti feltételek esetén.

A bakteriológiai ellenőrzést a Ph. Hg. VI. szerint végeztük, azzal a különbséggel, hogy kéthetes inkubációs időt alkalmaztunk. Teljesen egyetértünk Bertalan és Schram [1], Mohr [5], és Tamáska [9] véleményével, akik közleményeikben hangsúlyozzák, hogy a sterilitást ellenőrző bakteriológiai laboratórium a mai kórházi gyógyszerár szerkesztőzéka. A KÓJÁL és a kórházi laboratóriumok azért nem minden esetben alkalmasak ilyen vizsgálatok végzésére, mert teljesen más laboratóriumi feltételek szükségesek a sterilitási vizsgálatokhoz, mint fertőzött anyagok bakteriológiai azonosításához.

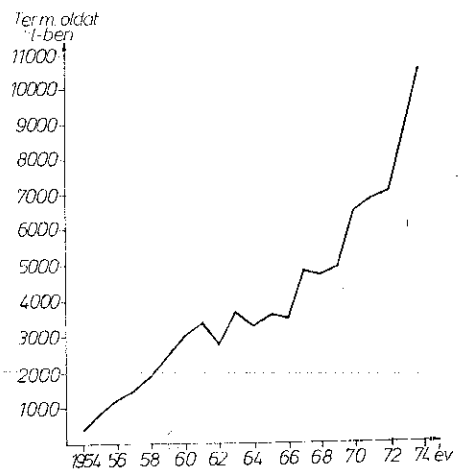
Az I. táblázat és 4. ábra az infúziós oldatok össz-fogyasztásának és termelésének alakulását mutatja, a 410 ágyas békéscsabai városi kórházban 1954—1974 között.

Mint látjuk, ez idő alatt a fogyasztás kb. 25-szörösére nőtt, bár a kórházi ágylétszám lényegében nem változott. 1971-ben intenzív osztály alakult, ettől kezdve a felhasználás ugrásszerűen növekedett. Az infúziós oldatok félesége is lényegesen bővült. Míg 1954-ben csak háromféle, addig 1974-ben már tizenhatféle infúziós oldatot kellett készíteni. Könnyen belátható, hogy ennyi fajta készítményt már csak nagy sarzsokban, hosszú tárolási idővel lehet előállítani.

I. táblázat

Az infúziós oldatok termelésének és fogyasztásának alakulása a 410 ágyas békéscsabai kórházban 1954—1974 között

Év	Termelt oldat, l-m
1954	420
1955	860
1956	1 280
1957	1 460
1958	1 920
1959	2 520
1960	3 120
1961	3 420
1962	2 770
1963	3 780
1964	3 340
1965	3 660
1966	3 620
1967	4 830
1968	4 790
1969	4 870
1970	6 460
1971	6 860
1972	7 140
1973	9 050
1974	10 580



4. ábra. Az infúziós oldatok termelésének és fogyasztásának alakulása a 410 ágyas békéscsabai kórházban 1954—1974 között

Az 1974-ben készített steril oldatok a következők voltak: Infusio glucosi, Infusio glucosi 10, 20 és 40%-os, Infusio salina, Infusio glucosi salina, Infusio glucosi cum kalio, Infusio natrii chlorati, Infusio natrii lactici, Infusio natrii lactici salina, Infusio natrii lactici cum kalio, moláris KCl-oldat, moláris NaCl-oldat, Injectio Procaini 0,5, 1 és 2%-os.

A legfejlettebb országokban egy kórházi ágy egy év alatt 25—30 liter infúziót fogyaszt [9]. A békéscsabai kórház már elérte ezt a forgalmat. Az infúzió azonban nem egyszerűen mennyiségi folyadékpótlást jelent. Az erre szoruló beteg jellemző ionokat veszített, ezek helyes pótlása csak a vérelektrolitok megfelelő és folyamatos kontrollja mellett lehetséges. A folyadékot és ionokat ennek megfelelően, tehát igen gyakran individualizálva kellene pótolni. Erre a gyógyszerkönyvi készítmények nem nyújtanak lehetőséget. A fejlődés további lépcsőjeként tehát fel kell készülnünk egyedi infúziós oldatok készítésére. Mivel ez a sterilizés

mai módszereit tekintve lehetetlennek látszik, olyan törzsoldatokat, továbbá $1/2$, $1/3$ és $2/3$ izotóniás alapoldatokat kell készíteniünk, amelyekből az orvos ex tempore egy fecskendő segítségével az osztályon a beteg elektrolitszintjéhez tudja alkalmazni az infúziós terápiát. Törzsoldatokként — a számolás egyszerűsítése miatt is — moláris oldatok készítése a célszerű. Így pl. moláris KCl, NaCl, CaCl_2 , Na-laktát-oldat, alapoldatként pedig félizotóniás NaCl, szőlőcukor, fruktóz, v. szorbit készletben tartása egyszerűen megoldható.

IRODALOM

1. Bertalan P., Schram G.: A fekvőbeteg-gyógyintézetek infúziósoldat-ellátásának alakulása és a jelenlegi helyzet értékelése. Országos Gyógyszerészeti Intézet Kiadványa, Budapest (1973). — 2. Castor, G. G.: Bull Parenteral Drug Ass. 23, 23—28 (1969). — 3. Martin, W. J., Marcus, S.: Appl. Microbiol. 12, 483—486 (1964). — 4. May, C. N., Wiseman R. Jr.: Amer. J. of Hospital Pharmacy 29, 684—686 (1972). — 5. Mohr T., Korbély I.: Gyógyszerészet 18, 262—264 (1974). — 6. Simon Fiala J.: Gyógyszerészet 8, 412—415 (1964). — 7. Spergely B., Takácsi Nagy G.: Injekciók aszeptikus készítése. Medicina, Budapest (1963). — 8. Strumia, M. M., McGraw, J. J.: Blood and Plasma Transfusions. F. A. Davis Comp., Philadelphia (1949). — 9. Tamáska L., Vincze Z.: Gyógyszerészet 18, 372—374 (1974).

Д-р Я. Шимон Фиала, д-р Ш. Залани и д-р М. Чайгаи: Наблюдения по технологии, организации и устойчивости в связи с растворами для вливания в гг 1954—1974.

На основании наблюдений прошлых лет авторы предлагают г. н. полусептическую технологию. Это обосновывается теоретически и практически. Излагают способ приготовления и контроля начиная от вследования и промывания бутылок до стерилизации. Важнейшим делом считают такую организацию приготовления, которая обеспечивает, чтобы от приготовления дистиллированной воды до стерилизации не прошло более 4 часов. Целесообразно, чтобы фильтрование и стерилизация были выполнены квалифицированным работником способным выполнить и ремонтные работы.

Для закрывания бутылок с раствором для вливания предлагают просто приготовляемую машину — рационализаторское предложение одного из авторов. Закры-

тые предложенным способом растворы по исследованиям авторов можно хранить при комнатной температуре в течение 3—5 лет.

Dr. J. Simon Fiala, Dr. S. Zalányi and Dr. M. Csajtai: *Technological, organizational and stability experiences with solutions for intravenous infusion obtained between 1954 to 1974*

Since 1954, the compounding of solutions for intravenous infusion has become an allday task of pharmacists. A so-called semiseptic procedure is recommended on the ground of the past years' experiences and motivated by practical and theoretical evidences. The production process is related from the purification of container and their control until finished sterilization. It is regarded of primary importance that the production process beginning with the distillation of water and finishing with the sterilization of the sealed containers must not last longer than 4 hours. The filtration and sterilization should be practically performed by the same operator, who is skilled in and commissioned with the maintenance of the apparatuses. For the hermetic sealing of the containers a simple apparatus is described which was developed by one of the authors and which may be prepared in any workshop. The solutions for infusion produced, sealed and sterilized as described, remain suitable for use for 3—5 years if preserved at room temperature.

Dr. J. Simon Fiala, Dr. S. Zalányi, Dr. M. Csajtai: *Die mit Infusionslösungen zusammenhängenden technologischen, organisatorischen und Stabilitäts-Erfahrung zwischen 1954—1974*

Anhand Erfahrungen der vergangenen Jahre, empfehlen Verfasser die sog. halbseptische Technologie. Dies wird auf theoretischem und praktischem Weg begründet. Die Art der Bereitung und Kontrolle, angefangen von der Untersuchung und Reinigung der Flaschen bis zur Sterilisierung wird kurz beschrieben. Als wichtigster Punkt wird eine derartige Organisation der Bereitung beurteilt, welche nicht mehr als 4 Stunden von der Herstellung des dest. Wassers bis zur Sterilisierung in Anspruch nimmt. Es ist zweckmässig, wenn die Filtration und Sterilisierung von einem Facharbeiter durchgeführt wird, der auch die Instandhaltung der Apparate versorgen kann.

Zur Abschliessung der Infusionslösungen wird eine zuhause herstellbare Maschine empfohlen, welche eine Neuerung des einen Verfassers ist. Die auf die empfohlene Weise verschlossenen Lösungen können laut Untersuchungen der Verfasser 3—5 Jahre lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden.

(Városi Tanács Kórháza, Megyei Vérellátó Alközpont, 5600 Békéscsaba, Gyulai út 20 és SZOTE Egészségügyi Szervezési Intézet, 6720 Szeged, Dóm tér 10.)

Érkezett: 1975 X 30.

ÚJBÓL „FELFEDEZETT” ÉRZÉSTELÉNÍTŐ SZER KÍNÁBAN

DGK: Öst. Ap.-Ztg. 29, 825 (1975)

A China Reconstructs című folyóiratról vett értesülés szerint a kínai orvosok már nincsenek a hagyományos narkotizáló eljárásokra és az akupunktúrára utalva Sikeivel alkalmaznak egy gyógynövényt, melyet már 1700 évvel ezelőtt borba keverve adtak műtét előtt betegeknek. A drogot egy *Datura*-fajhoz tartozó növény szolgáltatja és a belőle készült kivonatot szájon át kapja a műtét előtt álló beteg. De injekció alakjában is alkalmazható. Az érzéstelenség öt perc alatt beáll és öt-hat órán át tart, de egy fizosztigmin-injekcióval — melyet a hazai *datura*- és belladonna-mérgezősek esetén ellenméregként is adnak — 5 vagy 10 perc alatt megszüntethető.

Kínai orvosok már száznál több műtétet végeztek sikeresen ezzel a régi és most „felfedezett” narkotizáló szerrel (39)

R. B.

A „CRYO-SEBÉSZET” INDIKÁCIÓJA ÉS HATÁRAI A FEJ ÉS NYAK TUMORAIBAN

Holden, H. (Charing Cross Hosp. and Med. School. London, W. 6.) Proc. Roy. Soc. Med. 67, 76 (1974) Orv. Hetil. 116, 3, 168—169 (1975).

A szerző általánosságban tekinti át az elérhető eredményeket, melyeket sok tényező befolyásol. A jóindulatú elváltozások cryo-sebészet útján jól gyógyíthatók. Rosszindulatú daganatoknál a hatás előre nem látható, de fájdalmat csillapít. Az eredményt befolyásolja:

- a) a megelőző kezelés;
- b) a tumor típusa és biológiai viselkedése.

A jól meghatározható rosszindulatú daganatok jobban reagálnak a fagyasztásra, mint a szétterjedők. A cryo-sebészet alkalmazható: 1. jóindulatú daganatoknál, főleg bőrön, ahol a hegesezés nem kívánt; 2. sebésztől visszamaradt vagy kialakult, eredménytelen sugárkezelés utáni tumorok esetén; 3. olyan idős vagy legyengült betegeknél, ahol a sebészeti beavatkozás nem megoldható (15).

Szabó Gabriella