GYÁRTÁSHIGIÉNÉS KÖVETELMÉNYEK KIALAKÍTÁSA AZ ELLENŐRZÖTT GYÓGYSZERGYÁRTÁSBAN

Doktori értekezés

Készítette:

Détári Gabriella

okleveles szakgyógyszerész

Készült:

a Semmelweis Orvostudományi Egyetem

Gyógyszerésztudományi Kar Egyetemi Gyógyszertára

és Gyógyszerügyi Szervezési Oktatási Csoportjánál

Igazgató: **Dr. Zalai Károly egyetemi tanár**

és az

Országos Gyógyszerészeti Intézetben

Igazgató: **Dr. Paál Tamás egyetemi tanár**

Budapest

1987.

TARTALOMJEGYZÉK

Oldal

BEVEZETÉS

1. A DISSZERTÁCIÓS MUNKA CÉLKITŰZÉSE 1

IRODALMI RÉSZ

2. A GYÓGYSZEREKBEN ELŐFORDULÓ MIKROORGANIZMUSOK 4
3. MIKROBIOLÓGIAI TISZTASÁGI KÖVETELMÉNYEK A NEM-
STERIL GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ESETÉBEN 7
4. A GYÁRTÁSHIGIÉNIA FOGALMA, KIALAKULÁSA 12
5. A NEMSTERIL KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSA SORÁN FEL-
MERÜLŐ HIGIÉNIAI VESZÉLYFORRÁSOK 15
5.1 Épületek, helyiségek 15
5.2 Készülékek, berendezések 18
5.3 Levegőellátás, szellőző berendezések 18
5.4 Gyártó személyzet 22
5.5 Gyógyszeranyagok 24
5.6 Gyártástechnológia 26
5.7 Csomagolás 26

T A R G Y A L A S

6. HIGIENES SZEMPONTBÓL MEGFELELO ÜZEMMODELLEK 28

6.1 Gyógyszergyártó épületek, helyiségek 28

6.2 Közlekedési útvonalak 35

6.3 Szellözés 36

6.4 Személyzet 39

6.5 Tablettagyártás technológiája 40

6.6 Kenöcsgyártás technológiája 50

7. TABLETTAGYARTÓ ÉS KENOCSGYARTÓ ÜZEMMODELL HIGIENES PROGRAMJA 57

8. HIGIENES ELLENÖRZESEK 66

8.1 A felhasznált táptalajok készitése és ellenörzése 69

8.2 A táptalajok sterilitásának és érzékenységének ellenörzése 72

8.3 Az üzemi helyiségek felületeinek vizsgálata 73

8.3.1 Tamponos vizsgálat 73

8.3.2 Prognosztáros módszer 73

8.4 Az üzemi levegö tisztaságának ellenörzése 75

8.4.1 Koch-féle ülepitéses módszer 75

8.4.2 Membránszürös módszer 75

8.5 Gépek ellenörzése 77

8.6 Személyi higiénia ellenörzése 77

8.6.1 Tamponos módszer 77

8.6.2 Kontakt táptalaj érintéses módszer 77

9. A DISSZERTACIOS MUNKA EREDMENYE 79

OSSZEFOGLALAS 82

IRODALOM 85

KOSZONETNYILVANITAS 91

BEVEZETES

1. A DISSZERTACIOS MUNKA CELKITUZESE

A XX. század gyógyszerfogyasztásának növekedésével a gyógyszerelöállitás fokozatosan a gyógyszertárakból a gyógyszergyárakba tevödött át. Az ipari méretü gyógyszergyártás fokozottabb figyelmet kivánt mind az elöállitóktól, mind a gyógyszerminöség hatósági ellenörzésétöl.

Szükségessé vált egy olyan egységes követelményrendszer, amely biztositja a különbözö elöállitók termékeinek azonos, az elöirásoknak megfelelö minöségét, s ezzel lehetövé válik, hogy a kereskedelemben mindig azonos, jó minöségü készitmény jusson a beteghez.

A végtermékek hagyományos kémiai, analitikai minösitése nem biyonyult elegendönek, hiszen a gyártás során a terméket más szennyezések is veszélyeztetik. A gyógyszerekben elöforduló szennyezések három csoportba oszthatók: mechanikai, mikrobiológiai és kémiai szennyezések /1/.

A nemsteril gyógyszerek mikrobiológiai tisztasága az 1960-as években kapott nagyobb jelentöséget. Ebben az idöben ugyanis felfigyeltek a készitmények okozta ún. másodlagos fertözésekre. Svédországban 1963-ban a Thyreoidea tabletta a betegek salmonellozisát okozta a nem megfelelö mikrobiológiai tisztaságú gyógyszeranyag felhasználása következtében. 1964-ben súlyos szemkáro-

sodást okozott egy Pseudomonas aeruginosa-val fertözött szemkenöcs /2/. A fertözést ebben az esetben is a mikrobiológiailag szennyezett gyógyszeranyag okozta /3/.

Ezeken a súlyos eseteken kivül még több közlemény számolt be hasonló fertözésekröl /4,5/, amig egyértelmüen megfogalmazták, hogy minden gyógyszerben levö mikroorganizmus, amennyiben nem terápiás hatást szolgál, idegen anyagként fogható fel, igy a mikrobiológiai szennyezettség minden esetben ellenörzést kiván.

A másodlagos fertözéseket az élö, patogén mikroorganizmusok okozhatják, de az elölt mikroorganizmusok, vagy a belölük képzödö endo- vagy exotoxinok szintén károsító hatásúak lehetnek.

A mikrobiológiai szempontból megfelelö termék gyártásához olyan intézkedések rendszerét kell kialakitani, amelyek betartásával csiraszegény illetve csiramentes termék gyártható. Ez az intézkedés láncolat-rendszer tulajdonképpen a gyártáshigiénia, amely kiterjed mindenre, ami a gyártás során a termékkel kapcsolatba kerülhet. A gyártást tehát úgy kell megszervezni, hogy ne legyen esély arra, hogy mechanikai vagy mikrobiológiai szennyezés kerüljön a termékbe.

Disszertációs munkám célja egy ilyen intézkedés-rendszer bemutatása modell üzemekben. A gyártáshigiénés követelmények kialakitása komplex probléma, magába foglalja az üzemek tervezési, épitési, telepitési kérdését, a megfelelö gyártó személyzet higiénés magatartását, valamint a gyártástechnológia mikrobiológiai tisztaságot befolyásoló szerepét is.

A gyártáshigiénés kérdések vizsgálatát a hazai gyógyszergyárakban végzett felméréseim és ellenörzéseim eredményei indokolják, amelyek kapcsán megállapitottam, hogy a nemsteril készitmények gyártási körülményei kivánnivalót hagynak maguk után.

A bemutatott üzemek személyi, tárgyi és szakmai feltételei alapul szolgálhatnak új üzemek tervezésénél, épitésénél, ill. segitséget nyújthatnak abban, hogy már meglévö üzemekben milyen szervezési intézkedéseket, higiénés programokat, ellenörzéseket szükséges tenni a végtermék mikrobiológiai minöségbiztositása érdekében.

IRODALMI RESZ

2. A GYOGYSZEREKBEN ELOFORDULO MIKROORGANIZMUSOK

Az 1960-as évek negativ eseményeinek kapcsán nyilvánvalóvá vált, hogy a gyógyszerekben patogén mikroorganizmusok nem fordulhatnak elö. Az apatogén mikroorganizmusoknak is kedvezötlen hatásuk van, megváltoztathatják a készitmény stabilitását, de sokszor a terápiás hatását is. Számos esetet irtak le, ahol az emulziók mikrobiológiai változását diszperzitás fok vagy a reológiai tulajdonságok megváltozása követte, s igy a készitmény stabilitása sem volt megfelelö. Sok esetben organoleptikus változás is kiséri a szenynyezés jelenléte miatt bekövetkezö bomlást kellemetlen szag, iz formájában /6/.

Az apatogén csirákat ún. összcsiraszám meghatározással jellemezzük, számuk a készitményben határértékhez van kötve.

A patogén mikroorganizmusok, amelyek hatása a fertözés helyétöl és a szervezet pillanatnyi ellenállóképességétöl függ, természetesen még nagyobb veszélyt jelenthetnek az emberi szervezet számára /7/.

A legfontosabb patogén mikroorganizmusokat és gombákat az I. táblázat mutatja be /8/.

I. Táblázat
Legfontosabb patogén mikroorganizmusok és gombák

Obligát patogén baktériumok

Gram + kokkuszok

Staph. aureus
Streptococcus pyogen.

Gram + pálcák

Listeria monocytogenes
Corynebact. diphteriae
Bac. anthracis
Clostridium tetani
Clostridium botulinum
Clostridium novyi
Clostridium perfringens
Mycobact. tuberculosis
Mycobact. bovis
Mycobact. avium
Mycobact. kansasii
Mycoplasma Spec.

Gram - kokkuszok

Neisseria meningitidis
Neisseria gonorrhoeae

Gram - pálcák

Shigella Spec.
Salmonella Spec.
Pasteurella multocida
Pasteurella pestis
Vibrio cholerae
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas malleus
Brucella Spec.
Bordatella pertussis
Haemophilus influensae

Fakultativ patogén baktériumok

Bac. cereus
Klebsiella Spec.
Proteus Spec.
Escherichia coli
Bacteroid Spec.

Obligát patogén gombák

Sugárgombák

Nocardia asteroida
Actynomyces israelii

Élesztögombák

Candida albicans
Cryptococcus neoformans

Gombák

Microsporum Spec.
Trichophyton Spec.
Aspergilus fumigalis
Cephalosporin Spec.
Madurella Spec.

Fakultativ patogén gombák

Penicillin Spec.
Aspergilus niger
Aflatoxinképzök

Ezek a mikroorganizmusok és gombák fertözést okozó hatásuknál fogva indikátorként szolgálnak, annak megállapitására, hogy milyen volt a készitmény-elöállitás higiénés szinvonala. Ezen belül az Escherichia coli és a Salmonella speciesek jelenléte - mint fekáliás eredetü indikátorok - nem megfelelö személyi higiéniára utalnak. A Pseudomonas aeruginosa és a Staphylococcus aureus többnyire kenöcsökben fordul elö, jelenléte nem megfelelö gyártás-higiéniára adhat jelzést. A Pseudomonas aeruginosa jelentöségét kiemeli, hogy a legtöbb fertötlenitö szerrel szemben igen ellenálló. Száraz és nedves körülmények között életképes, s ez bizonyitja rendkivüli alkalmazkodóképességét, s mindemellett táptalaj igénye is csekély /7/.

Ugyanakkor nem szabad figyelmen kivül hagyni a gomba szennyezéseket sem a gyógyszeriparban /9/. Föleg különbözö keményitöféleségekböl izolálták az Aspergillus fajtákat, de gombás szennyezödést okozhatnak a festetlen vagy kezeletlen fából készült tárgyak, söt a nedvesen hagyott tisztitószerek is.

3. MIKROBIOLOGIAI TISZTASAGI KOVETELMENYEK A NEMSTERIL GYÓGYSZERKESZITMENYEK ESETEBEN

Közvetlenül a véráramba kerülö ún. parenterális készitményeket régóta szabályozott körülmények között gyártják. Ezen készitményekkel szembeni követelmény a sterilitás. Az ún. nemsteril készitmények (tabletták, kapszulák, kúpok, kenöcsök, oldatok, szirupok, stb.) gyártása ilyen szempontból az 1960-as évekig nem volt szabályozott.

Elöször Csehszlovákiában a II. Csehszlovák Gyógyszerkönyv (Ph.Cs.II.) tette a következö szigoritásokat: a nemsteril gyógyszerek sem patogén, sem ún. fekális indikátor-mikroorganizmusokat nem tartalmazhatnak, a nem patogén mikroorganizmusokból 50 000 mikroorganizmus/g-ot enged meg. 1967-ben az Állami Gyógyszerellenörzö Intézet (SIAK) a kenöcsök sterilitását javasolta, a kúpok mikrobiológiai tisztaságára pedig 1000 mikroorganizmus/g értéket irt elö /2/.

Majd 1968-ban Svájcban az Interkantonale Kontrol Stelle (IKS) javasolta, hogy a szemcseppek is csiramentesek legyenek. Néhány külsöleges készitményre a 100 mikroorganizmus/g értéket és patogén csiramentességet javasolt, az orálisan alkalmazott készitményekre pedig az élelmiszerekre érvényes követelményeket fogadta el.

1972-ben a Federation International Pharmaceutique (FIP) és az Európai Gyógyszerkönyv (E.Ph.) a II. Táblázatban összefoglalt javaslatot tette a nemsteril készitmények összcsira számát illetöen /10/.

II. Táblázat

Javaslatok a gyógyszerkészitmények mikrobiológiai tisztaságára

Terméktipus	FIP javaslat (1972)	E.Ph. javaslat (1972)
Injekciók Szemészeti készitmények	Sterilitás Növekvőképes csirák-tól való mentesség (1 g-ban vagy 1 ml-ben)	Sterilitás
Sérült börfelületre kerülö készitmények	100 mikroorganizmus/g vagy ml	100 mikroorganizmus/g vagy ml, amelyböl 10 gomba lehet.
Fül, orr készitmények Vaginális készitmények Inhalációs készitmények	Mentes legyen: Escherichia (E) coli, Pseudomonas (Ps) aeruginosatól, Staphylococcus (St) aureustól	Mentes legyen: patogén mikroorganizmusoktól
Orális készitmények	1000 mikroorganizmus/g vagy ml, ebböl 100 gomba lehet. Mentes legyen: E.coli, Ps.aeruginosa, St.aureustól.	1000 mikroorganizmus/g vagy ml, melyböl 50 gomba lehet. Mentes legyen: patogén mikroorganizmusoktól. 5000 mikroorganizmus/g vagy ml, melyböl 100 gomba lehet. Mentes legyen: patogén mikroorganizmusoktól.

A Compendium Medicamentorum /11/ az alábbi követelményeket javasolja a különbözö alkalmazásra szánt gyógyszerkészitményekre (III.Táblázat).

A nemsteril gyógyszerek mikrobiológiai tisztasági problémái minden gyógyszergyártó figyelmét felkeltették. Ebben az idöben számos közlemény jelent meg, amelyben a szerzök a különbözö gyógyszerformák (folyékony, lágy, szilárd) mikrobiológiai szennyezhetöségének szempontjait /12, 13, 14, 15/, a készitmény mikrobiológiai változását az idö függvényében /16/, valamint a megfelelö mikrobiológiai állapot fenntartásának lehetöségét irták le /17, 18/.

Dániában külön munkacsoport foglalkozott a nemsteril készitmények mikrobiológiai tisztaságának kérdésével. Munkájuk eredményéröl összefoglaló cikksorozatban számoltak be /19/.

1983-ban az EOQC (European Organization for Quality Control) gyógyszeripari szekciója Zürichben kerekasztal értekezletet tartott 10 ország 26 résztvevöjével.

A kerekasztal konferencia tárgya a mikrobiológiai követelmények a nemsteril készitményekre. Az összefoglaló közlemény mind a problémafelvetést, mind a végkövetkeztetéseket tartalmazza /20/.

A VII. Magyar Gyógyszerkönyv gyógyszerkészitményekre vonatkozó mikrobiológiai tisztasági elöirásait a IV. Táblázat tartalmazza /21/.

Ezek az elöirások a gyógyszerkészitmények elöállitásához felhasznált gyógyszeranyagokra (ható- és segédanyagok), valamint félkésztermékekre is vonatkoznak.

III. Táblázat

Compendium Medicamentorum javaslata a gyógyszerkészitmények mikrobiológiai tisztaságára

Kategória	Készitmény	Követelmény
1.	Injektálásra szánt, szemészeti, sebészeti készitmények	Sterilitás
2.	Intravaginális, fül-, orr készitmény, börfelületre kerülö készitmények	100 csira/1 g vagy 1 ml, Legyen mentes: Enterobacteriaceae, Ps.aeruginosa, St.aureustól.
3.	Egyéb készitmények	1000 csira/1 g vagy 1 ml, ebböl 100 gomba lehet. Legyen mentes: Enterobacteriaceae, Ps.aeruginosa, St.aureustól.

IV. Táblázat

A VII. Magyar Gyógyszerkönyv gyógyszerkészitményekre vonatkozó mikrobiológiai tisztasági elöirásai

Tisztasági osztály	Készitmény	Követelmény
I.	Parentarális, szemészeti és nyilt sebfelületre kerülö készitmények; egyes aerosolok.	Sterilitás
II.	Nyálkahártyákra, testüregekbe (fül, orr, hüvely) és börfelületekre kerülö készitmények	Legfeljebb 100 mikroorganizmus/1 g vagy 1 ml. Kizárt: Enterobacteriaceae, Ps.aeruginosa, St.aureus.
III.	Egyéb gyógyszerkészitmények	Legfeljebb 100 mikroorganizmus/1 g vagy 1 ml, ebböl legfeljebb 100 gomba/1 g vagy 1 ml. Kizárt: Enterobacteriaceae, Ps.aeruginosa, St.aureus.

4. A GYÁRTÁSHIGIÉNIA FOGALMA, KIALAKULÁSA

Ahhoz, hogy a végtermékre vonatkozó mikrobiológiai tisztasági követelményeknek eleget tegyünk, olyan higiénés intézkedésrendszert kell kidolgozni, amely betartásával a végtermék mikrobiológiai minöségét is biztositjuk. Ez az intézkedési rendszer a gyártáshigiénia, amely a termék mikrobiológiai és mechanikai tisztaságát biztositja. Igy a minöségbiztositás egyik fontos láncszeme.

A gyártáshigiénia hatósági szabályozását elsöként a svédek kezdeményezték. 1969-ben napvilágot látott kiadványuk /22/ részletesen foglalkozik a gyártáshigiéniával és ellenörzésével. 1973-ban a Svéd Gyáriparosok Szövetsége (LIF) kiadta higiénés ajánlásait /23/, amely a svéd gyógyszergyárakra kötelezö érvényü lett.

Az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ) 1972-ben kiadott GMP alapszabálya /24/ egy egész fejezetet (6. fejezet) szán a higiéniára, bár csak általános elöirást ad meg, a részletes szabályozást a gyári tisztitási elöirásra bizza.

Az 1970-ben létrejött Gyógyszerfelügyeleti Egyezmény (teljes nevén: Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, vagy röviden Pharmaceutical Inspection Convention = PIC) a tagországok számára kidolgozta elsö (1972), majd a módositott kiadású alap-

szabályát (1983) /25/. Már az elsö, de az új kiadás is foglalkozott a higiénés kérdésekkel, bár ebben az esetben is a higiénés szabályozás részleteire vonatkozóan a gyártó által készitett higiénés programra utal.

A gyártáshigiénia rendszerét számos szerzö mutatja be. Kiemelik azokat a lényeges szempontokat, amelyekre a gyártónak különös figyelmet kell forditania /26, 27, 28, 29, 30, 31/.

Magyarország 1976-ban a MT 31. sz. törvényerejü rendelete alapján csatlakozott az Egyezményhez /32/, tehát mint minden tagország, Magyarország is kötelezöen elfogadta az alapszabályban foglaltakat.

Vannak az Egyezménynek olyan tagországai is, mint pl. az Egyesült Királyság, amely a brit körülményeknek megfelelöen a Gyógyszerfelügyeleti Egyezmény (PIC) alapszabályainak figyelembevételével kidolgozta saját nemzeti alapszabályát /33/. Erdekes, hogy a higiénével látszólag csak a személyzettel kapcsolatban (15.old.) és az aszeptikus készitmények esetében (56.old.) foglalkozik, de pl. a készülékek (31.old.) és laboratóriumok tisztitási utasitá- sát a szövegbe beolvasztja.

Végsö soron minden szabályozás megegyezik abban, hogy higiénés szempontból az a jó gyártási eljárás, amelyik megakadályozza a gyártás során a szennyezödést, gátolja a mikroorganizmusok szaporodását, vagy megfelelö intézkedésekkel biztositja elpusztulásukat.

Tágabb értelemben a gyártáshigiéniához tartozik a kereszt-szennyeződés kiküszöbölése is, ami azt jelenti, hogy a technológiának meg kell akadályoznia a gyártás során használt anyagok más gyógyszeranyaggal való szennyeződését is. Ezt a célt csak a munkafolyamatok során fellépő szennyezési lehetőségek feltárásával és megszüntetésével lehet elérni /34/.

5. A NEMSTERIL KESZITMENYEK ELOALLITASA SORAN FELMERÜLÖ HIGIENIAI VESZELYFORRASOK

A gyógyszerkészitmények mikrobiológiai minöségbiztositása érdekében nem szabad figyelmen kivül hagyni azokat a tényezöket, amelyek a gyártás során veszélyforrásként jöhetnek szóba. Ezek a veszélyforrások lehetnek a nem megfelelö gyártó helyiség, berendezés, levegöellátás, személyi higiénia, illetve a gyógyszeranyagok, söt sok esetben maga a gyártástechnológia is /34, 35, 36, 37/.

5.1 Épületek, helyiségek

Az épületek akkor válhatnak veszélyforrássá, ha nem megfelelö környezetbe telepitették. Igy a környezeti hatások (pl. szennyezett levegö, nem megfelelö szélirány vagy rossz tájolás) ronthatják a tisztitóberendezések hatásfokát, de magát a munkakörülményeket is.

Az épületen belüli helyiségek elrendezésénél és kialakitásánál is a higiénés körülményeket figyelembe kell venni /23/. A helyiségek sorrendjét mindenkor a technológiai lépések egymásutáni folyamatában kell megtervezni. Attól függöen, hogy a gyógyszergyártás melyik fázisát végezzük bennük, a helyiségek tisztasági szempontból különböznek /34, 39/. Elöször e felosztással a Svéd Higiénés Ajánlásokban találkozunk /23/, amelyet az V. Táblázat foglal össze.

V. Táblázat

Helyiségek felosztása higiénés szempontból /23/

(LIF)

I.	tisztasági osztályú helyiség	megfelel a zárt termékek gyártó helyiségeinek (csomagolás, cimkézés, stb.)
II.	tisztasági osztályú helyiség	megfelel a nyitott termékeket gyártó helyiségnek
III.	tisztasági osztályú helyiség	megfelel annak a környezetnek, amelyet az aszeptikus munka igényel

A svéd ajánlásokat a gyógyszergyártók átvették azzal a különbséggel, hogy a legtisztább helyiség I számozást kapott és a zárt termékek kezelését III számmal jelzett helyiségekben végzik. Ez azonban a felosztás lényegét nem érinti.

Szokásos a helyiségeket fehér, szürke és fekete zónákra is osztani. Ez a felosztás elviekben megfelel az elöbb elmondottaknak. A fehér és szürke zónák az ún. tiszta helyiségek, a fekete zónákkal kapcsolatosan nincsenek különleges követelmények, megegyezik a III. jelzett, ill. a Svéd Higiénés Ajánlásokban I. számmal jelzett helyiségeknek.

Fontos a helyiségek belsö kiképzése és a burkolóanyagok megfelelö kiválasztása /27, 39, 40/. A szempont minden esetben az, hogy olyan könnyen tisztitható felületeket kell kialakitani, amely részecskéket nem ad le.

Van olyan gyártás, amely szükségessé teszi, hogy a gyártóhelyiségekbe lefolyókat épitsenek. A lefolyók különösen veszélyesek mikrobiológiai szempontból, miután a pangó vizben a mikróbák rohamosan szaporodnak. Célszerü az olyan lefolyók alkalmazása, amelyekben egy automatikus, fertötlenitöszerrel töltött szerkezet van beépitve, amely idönként a szifonba fertötlenitöszert fecskendez, vagy olyan megoldás, ahol több lefolyó közös szifonját a helyiségen kivül telepitik.

5.2 Készülékek, berendezések

A készülékek, berendezések akkor válnak szennyezö forrássá, ha nem megfelelöen tisztitottak, vagy anyaguk a készitménnyel szemben nem ellenálló. Utóbbi esetben a készüléket a termék gyártására felhasználni nem szabad. Külön tisztitási utasitásban kell leirni a tisztitás, vagy esetleges fertötlenitès módját, a felhasznált tisztitó, fertötlenitö szereket is. A nehezen tisztitható részeket pl. fogaskerekeket, boritólappal szokták védeni a környezettöl. Ezeknek a részeknek a tisztitását is meg kell adni a tisztitási utasitásban. A szennyezések megelözését szolgálja a készülékek tisztasági jelzése külön táblákkal (pl. tisztitva, tisztitás alatt, nem tiszta stb.).

5.3 Levegöellátás, szellözöberendezések

A termék gyártása során az egyik leglényegesebb veszélyforrás lehet a helyiség levegöje. A levegöben levö részecskékhez tapadó mikroorganizmusok a termék mikrobiológiai tisztaságát veszélyeztetik, de ugyanakkor a levegöben levö fizikai szennyezések (pl. por) keresztszennyezést okozó hatása is jelentös lehet. Éppen ezért a legföbb cél az, hogy a gyártó területre megfelelö hömérsékletü, páratartalmú és tisztaságú levegöt juttasunk be, de ugyanakkor gondoskodni kell az elhasznált levegö cseréjéröl is /41, 42, 43, 44/.

A levegöt a helyiségekbe szürökön keresztül juttatják be. Az ún. friss levegös klima esetében mindig friss levegöt juttatnak a rendszerbe, a recirkulációs klima esetében pedig az elhasznált levegö egy részét szürés után visszajuttatják a helyiségbe.

Krüger és mtsai a levegöellátó rendszerekkel szemben támasztott követelményeket irják le /45, 46/. Fizikai követelmények között emlitik meg, hogy a gyógyszergyártó helyiség

hömérséklete 20-22^{o}C $\pm$ 1^{o}C

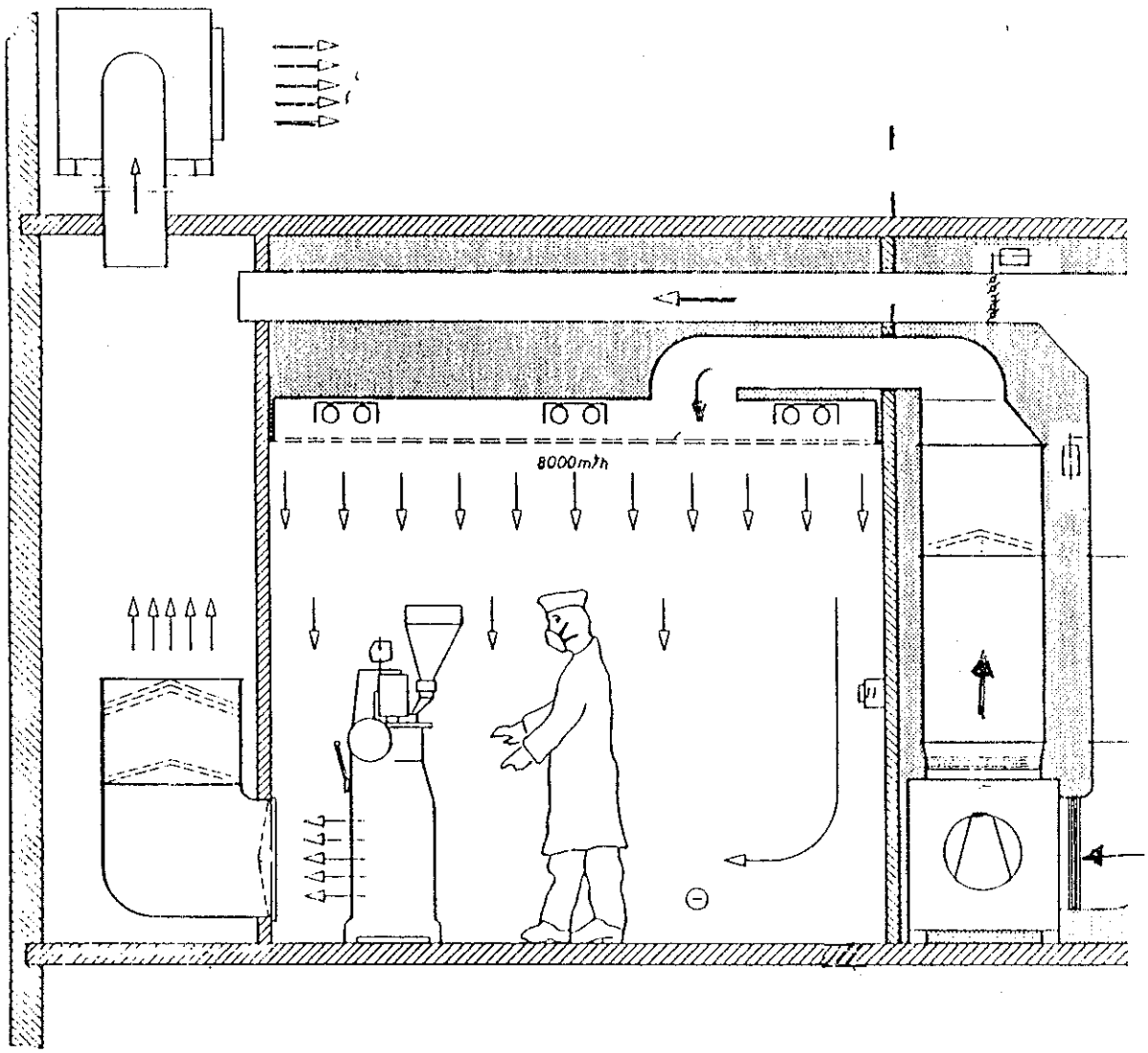
páratartalma (relativ nedvességtartalma) 35-55 %

zajszintje 45-55 dB között legyen.

H. Meldorf és mtsai egy ún. pormentes tablettázó kabin modelljét, és a kabinhoz tartozó levegöellátó rendszert mutatnak be /47/. A levegö az álmennyezeten keresztül, szürve érkezik a kabinba és az elszivó a tablettázógép mellöl a porral szennyezett levegöt elszivja. A kabinon belül a nyomás negativ a környezethez képest, éppen azért, hogy a porrészecskék ne távozhassanak a helyiségböl. (1.ábra)

A levegöben levö részecske és mikrobiológiai szennyezés meghatározásának módszereivel és a porellenörzéssel több szerzö is foglalkozik /48, 49, 50, 51/.

A VI. Táblázat a különbözö tisztaságú helyiségek levegöjének követelményrendszerét foglalja össze, figyelembe véve az amerikai, brit szabványokat, a PIC elöirásokat, valamint a Svéd ASTRA cég saját határértékeit a levegö m^{3}-ben lévö részecskékre és mikroorganizmusokra.



1. ábra

TABLETTAZÓ KABIN LEVEGŐELLÁTÁSA /47/

VI. Táblázat

A különböző tisztasági rendszerek összehasonlítása

	USA FED St 209B (1966)		ASTRA			PIC /86/		Orange Book /33/ (UK)	
	Tiszt. osztály	Munka közben	Tiszt. osztály	Munka közben	Munka nélkül	Tiszt. osztály	Munka nélkül	Tiszt. osztály	Munka nélkül
Részecske 0,5/um	100 (LAF)	3 500	4 (LAF)*	3 500	3 500	A (LAF)	3 500	1/A (LAF)	3 000
5 /um		-		350	1	(Fehér)	0	(Fehér)	0
10 /um		-		-			-		-
Mikroorg.				10	1		1		1
Részecske 0,5/um	10 000	350 000	3	350 000	3 500	B	3 500	1/B	3 000
5 /um		* 65		20 000	1	(Fehér)	0	(Fehér)	0
10 /um				2 000	-		-		-
Mikroorg.				25	1		5		5
Részecske 0,5/um	100 000	3 500 000	2	-	350 000	C	350 000	2	300 000
5 /um		* 700		-	2 000	(Szürke)	2 500	(Szürke)	2 000
10 /um				-	200		-		-
Mikroorg.				100	50		100		100
Részecske 0,5/um	-		1		-	D	3 500 000	3	3 500 000
5 /um					20 000		20 000		20 000
10 /um					2 000	(Fekete)	-	(Fekete)	-
Mikroorg.					100		500		500

* LAF = LAMINAR AIR FLOW

5.4 Gyártó személyzet

A termék higiénés állapotát veszélyeztetö tényezök közül kiemelkedö szerepe van az embernek, a gyártó személyzetnek. Szerepe kettös, részben mint a gyógyszergyártásban aktivan résztvevö, a terméktöl károsodhat (pl. allergia, gyógyszerhatás a belégzett portól), részben pedig saját baktériumflórájánál fogva szennyezheti azt a terméket, amellyel dolgozik.

Az emberi bör felületén levö mikroorganizmusok száma cm^2-ként 100-tól több millióig terjedhet /52/. Legnagyobb számban a fejen, nyakon, hónaljban, kezeken, lábakon találhatók. Többnyire Gram + baktériumokat (coccusokat) izoláltak (pl. Staphylococcus epidermidist hajkezdeten, homlokon, Streptococcus albust, aerob és anaerob Coryne-bacteriumokat). Az emberi orrváladék jó gyüjtöhely a staphylococcusok számára, de a normál orrflórában is szép számmal találhatók különbözö streptococcus tipusok. Az orrváladék csiratartalma 10^6-10^7 mikroorganizmus/g vagy ml is lehet.

A szájban a különbözö baktériumok, virusok, protozoonok és gombák mintegy 30 fajtája fordulhat elö. De izoláltak már patogén Candida albicans kórokozót is.

A bél, illetve az emberi genitalis tájék coliformokban gazdag és gyüjtöhelye a Ps. aeruginosanak is.

Nem szabad figyelmen kivül hagyni az ember (bör, ruházat) részecske leadó képességét sem. Mozgási sebességétöl függöen a részecskék milliárdjait képes leadni, s ez nem közömbös a helyiség levegöje szempontjából sem.

Az emberi szervezet mindenkori mikrobiológiai állapotát a személyi higiénia befolyásolja. A személyi higiénia jó egészségi állapotot és általános tisztaságot jelent.

A jó egészségi állapotot egészségügyi vizsgálatokkal kell ellenőrizni /40, 53/. A rendszeres orvosi vizsgálatok eredményét egészségügyi könyvben és kartonon tartják nyilván a világon mindenütt /27, 40, 54/. (Ha a dolgozó fertözö betegség után kezdte meg a munkát, vagy olyan helyröl tért vissza, ahol fertözö gócok voltak, ezeket az orvosi vizsgálatokat soron kivül meg kell ismételni.)

A gyógyszergyártásban dolgozóknak a napi mosakodáson kivül különleges szempontokra is figyelemmel kell lenniük. A különbözö tisztasági osztályba tartozó termékek gyártására is különbözö tisztasági kategóriájú helyiségek szolgálnak. Ezért a legtisztább kategóriájú helyiségekbe, ahol a steril készitményeket gyártják, csak egy zuhanyozóval ellátott személyi zsilipen keresztül mehet be a dolgozó. Itt zuhanyozás és steril munkaruha felvétele kötelezö. Bár meg kell jegyezni, hogy a zuhanyozással kapcsolatosan nem egységes a gyógyszergyártók állásfoglalása, mivel kimutatott tény, hogy mosakodásnál a bör felsö rétege fellazul és az alsóbb rétegekben levö mikroorganizmusok számára átjárhatóbbá válik. Igy vannak cégek, amelyek a személyi zuhanyozástól eltekintenek, s olyan - a testet maximálisan fedö - ruhákat alkalmaznak, amelyek sehol sem hagyják a bört szabadon. D. Krüger összefoglaló táblázatban szemlélteti az egyes tisztasági kategóriákban dolgozó személyek munkaruháját, védöruházatát /36/.

Az I (fehér) és II (szürke) tisztasági kategóriába sorolt termékek gyártásánál köpeny, nadrág vagy kezeslábas (overall), fejvédö, szájvédö maszk, mosható cipö és gumikesztyü viselendö. A rendszeres cseréröl minden gyártónak gondoskodni kell /40/.

Kiemelt helyen emliti az irodalom a dolgozók higiénés oktatását /27, 54, 55/. A gyártók különbözö módon oktathatják a dolgozókat a megfelelö higiénés magatartásra, de az oktatás hatékonyságáról mindenkor visszakérdezéssel és vizsgálatokkal meg kell gyözödniük.

5.5 Gyógyszeranyagok

Az 1960-as évek eseményei után számos gyártó vizsgálta meg nemcsak a késztermék, hanem a gyógyszeranyagok mikrobiológiai tisztaságát is.

Kiemelkedö volt J. Grigo munkája, aki mintegy 300 különbözö ható- és segédanyag vizsgálatát végezte el /56/. A számitott átlag csiraszámon kivül a talált mikroorganizmusokat is megnevezte.

H.M. Henning a gyógyszeranyagokat mikrobiológiai tisztaság szempontjából csoportositotta. Összefüggést talált a mikrobiológiai tisztaság és az anyag eredete között /57/.

Az elsö csoportba az állati eredetü, nagy csiratartalmú anyagokat sorolta. Köztük pl. a tejpor, zselatin, kazein, májkivonat sze- repelt.

A második csoportba a növényi eredetü gyógyszeranyagok kerültek, amelyek még mindig igen nagy számú mikroorganizmust tartalmaznak. Itt emliti meg a kakaóport, digitálisz-levélport, keményitöféleségeket, tragakantát, stb.

A harmadik csoport a csekély csiratartalmú ásványi eredetü anyagokat tartalmazza, azzal a figyelmeztetéssel, hogy ezek között is elöfordulhatnak mikrobiológiai szempontból említésre méltó kemikáliák (pl. a kalcium-foszfát). Eredményeit a FIP 1972. áprilisi összeállitása szintén alátámasztja /35/.

A. Hein ugyanilyen felosztásban vizsgálja a gyógyszeranyagokat, s külön felhivja a figyelmet a szinezékek nagy csiratartalmára /58/. Mérési eredményei szerint nem ritka a 10 000 csira/g feletti érték sem.

X. Bühlmann és mtsai kb. 71 gyógyszeranyag 2755 vizsgálatát végezték el /59/. A gyógyszeranyagokat négy csoportba javasolják felosztani azzal a megjegyzéssel, hogy az elsö két csoportba tartozó anyagokat csak szúrópróbaszerüen kell ellenörizni, alacsony csiratartalmuk illetve csiramentességük miatt, a harmadik és negyedik csoportba tartozók minden egyes gyártási tételét meg kell vizsgálni erös szennyezettségük miatt.

A. Widman és R.J. Croone a zselatin mikrobiológiai állapotával foglalkoznak /60/. Leirják a gyógyszerészeti célra alkalmas zselatin elöállitási és csiramentesitési módszerét, amellyel végsö soron 1000 csira/g tisztaságú zselatint nyernek.

Erdekes megemliteni K.Wallhäusser, R. Scheer és E.Graf nevét, akik a különbözö gyógyszeranyagok mikrobiológiai tisztasági vizsgálatán túlmenöen számos csiraszámcsökkentö eljárást is közölnek /61, 62, 63/.

Ugyanilyen szempontból jelentös B. Wallnöfer munkája /64/, aki már a hatóanyaggyártás során csiramentesitö lépéseket iktatott be. Felhivja a figyelmet azokra a müveletekre, amelyeknél a termék különösen ki van téve mikrobiológia veszélyeknek. Ilyen lépések pl. az extrakció, ülepités, száritás stb. Csiramentesitésre a különbözö oldószerek alkalmazását vagy szürési eljárás beiktatását javasolja.

Kiemelt helyen emlitik a szerzök a legfontosabb anyagot, a vizet. Részben a különbözö vizelöállitó rendszerek hatékonyságát és megbizhatóságát irják le /29, 66, 67, 68, 69, 70, 71/, részben a viz minöségi kérdéseivel foglalkoznak /37, 65/.

5.6 Gyártástechnológia

A gyártási folyamatok során fellépö szennyezödési veszélyeket minden egyes technológia esetében át kell gondolni. Az irodalom kiemel egy-két általános szempontot, amely különösen nagy figyelmet érdemel /72, 73, 74, 75, 76/. Ezek között szerepel a termékek nyitott tárolása, az olyan munkafolyamat, amely a mikroorganizmusok szaporodásának kedvez, porképzödéssel járó müveletek, stb.

5.7 Csomagolás

A gyógyszercsomagolás müvelete bizonyos esetben szintén veszélyeztetheti a termék mikrobiológiai minöségét. Ugyanis azon csomagolóanyagok, amelyek a termékkel közvetlenül érintkezésbe

kerülnek (primer csomagolóanyagok) mikrobiológiailag vagy mechanikailag szennyezettek lehetnek. A szennyezödés általában az elöállitás, nem megfelelö szállitás vagy tárolás következtében kerülhet a csomagolóanyagba /77/.

Számos szerzö számol be a csomagolóanyagok mikrobiológiai tisztaságáról, közülük G. Lurdig mintegy 176 szállitó 9200 csomagolóanyag-tételét vizsgálta meg. Az eredmény: a vizsgált tételek 75 %-a megfelelö volt, 25 % esetében vissza kellett utasitani a tételeket /78/.

Sok esetben azt is vizsgálták, hogy milyen tisztasági fokozatú termék kerül a csomagolóanyagba. Ettöl függöen a csomagolóanyagokat is tisztasági kategóriákba sorolták és esetenként döntöttek arról, hogy a belekerülö késztermék (akár szilárd, akár félszilárd vagy folyékony is legyen) mikrobiológiai állapotát befolyásolja-e /79, 80, 81/.

Meg kell emliteni a csomagolóanyagok gyüjtöcsomagolásának fontosságát is. Szakadt gyüjtöcsomagolás lehetöséget ad nemcsak a por és mikrobiológiai szennyezödésre, hanem rovarszennyezödésre is.

Ezen veszélyforrások ismeretében minden elöállitónak higiénés programban kell rögziteni részben azokat a tisztitási, takaritási eljárásokat, amelyek segitségével az ellenörzött gyógyszergyártás higiénés szinvonalát biztositja, részben azokat az ellenörzési pontokat, ellenörzési módszereket, amelyek segitségével meggyözödhet a megfelelö higiénés szinvonalról /31, 37, 82, 84, 85/.

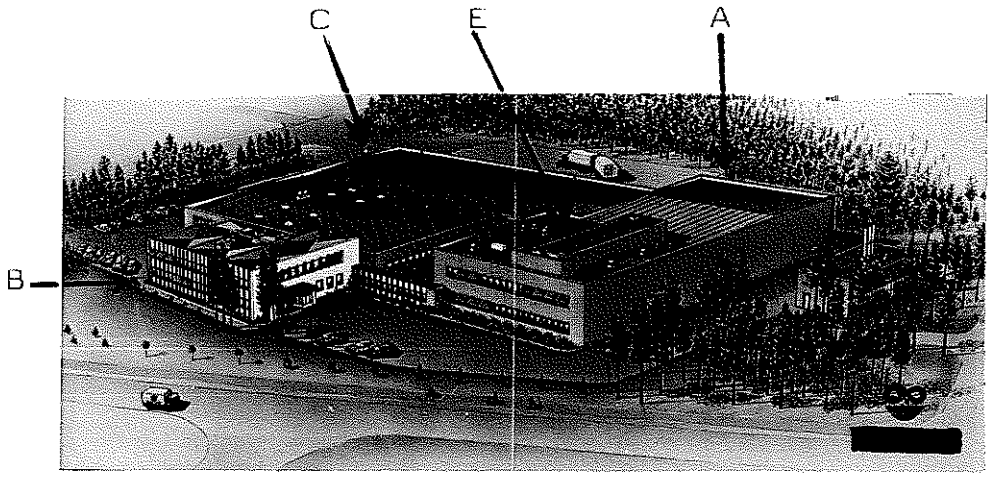
TARGYALAS

6. HIGIENES SZEMPONTBOL MEGFELELO UZEMMODELLEK

Az üzemmodellek megtervezésénél azokat a szempontokat vettem figyelembe, amelyek segitségével a legjobb körülményeket lehet biztositani higiénés szempontból. Az üzemmodellek teoretikusak, a kidolgozott határértékek a megadott tárgyi, szakmai és személyi feltételek mellett valóságosak lehetnek. A határértékek megadásának alapja a hazai és külfödi gyógyszergyárak tabletta és kenöcsgyártó üzemeiben mért mikrobiológiai értékek. (A modell üzemekben antibiotikum, hormon és citosztatikus hatású készitmények gyártását nem terveztem be. Ilyen esetben ezen készitmények elöállitása elkülönitést, külön légtechnikát igényel.)
A szakmai szempontok kidolgozására saját kisérleteket végeztem.

6.1 Gyógyszergyártó épületek, helyiségek

Egy gyógyszergyártó épület elhelyezésénél fontos szempont a környezet. Legcélszerübb a várostól távolabb, zöldövezetben elhelyezni az épületet, igy a felhasznált levegötisztitó berendezések élettartama hosszabb. Ugyanakkor rendelkezésre kell álljon a viz, gáz, elektromos áram, úthálózat az infrastruktúra biztositásához. A tervezésnél a termelö és kiszolgáló épületek bövitésére is gondolni kell.



2. ábra

Gyógyszergyártó épület

A 2. ábrán a főútvonalhoz csatlakozó épületkomplexum maga a gyártó rész (A), mely közvetlenül kapcsolódik az irodaépülethez és a központi öltözökhöz (B). A teljes gyártó rész a raktárral együtt azonos épületkomplexumban (C) van elhelyezve, a külön épület az energia ellátást szolgálja. Mindkét rész az erdö felé továbbfejleszthetö. A légtechnika szerelöszinttel kapcsolódik a tetöhöz (E).

Lényeges szempont az épületek tájolása, mivel ez a helyiségekben a hömérsékleti viszonyokra van hatással, de nem közömbös az uralkodó széljárás figyelembevétele sem, mert ez az elöterek, zsilipek kialakitása szempontjából alapvetö. Az épületen belül a

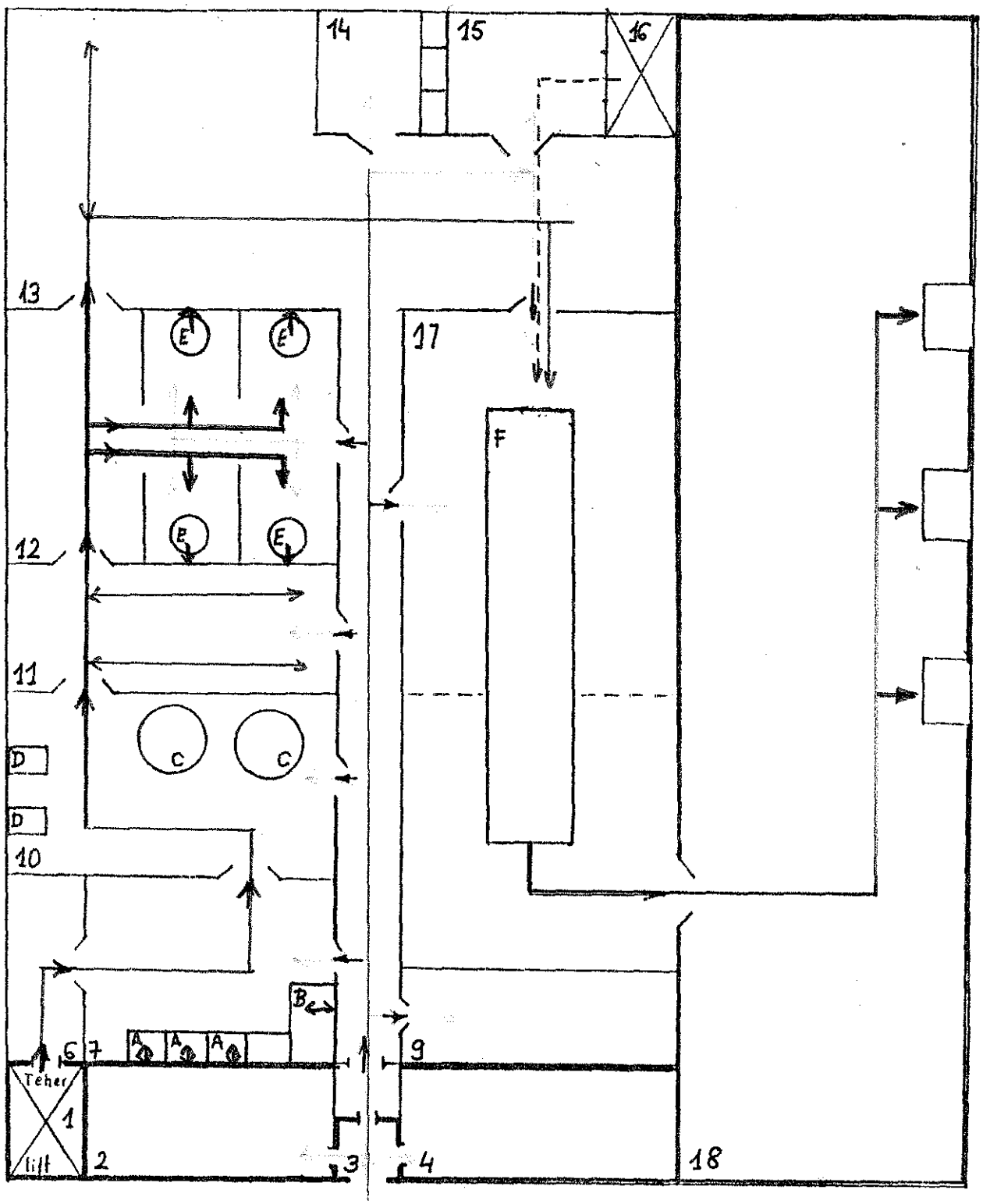
gyártó területek kialakitását a 3. és 4. ábra szemlélteti. Külön sötétebb vonal jelzi a fekete (karbantartó, szociális helyiségek, készáruraktár), világosabb a szürke tisztasági fokozatú helyiségeket. Piros nyil az anyagforgalmat, zöld a személyforgalmat jelzi az üzem területén.

A gyártó helyiségek kialakitásánál alapvetö szempont, hogy könnyen megközelithetök, tisztithatók legyenek, valamint kövessék a technológiai lépések sorrendjét. Tárgyi feltételeiben az alábbi szempontokat kellett figyelembe venni.

A falfelületek csak könnyen tisztitható, mosható, részecskét le nem adó festékkel lehet bevonni. A csempe használata nem megfelelö, mivel a lapok közötti résekböl mechanikai szennyezés jöhet ki, söt mikrobiológiai szennyezödés forrása is lehet, amennyiben a csempe felrakása nem tökéletes és ekkor ellenörizhetetlen üregek vannak a fal és a csempe között. A padozat kialakitására legmegfelelöbb az öntött müanyag padló, mivel jó teherbiró, könnyen tisztitható és részecskét nem ad le (pl. VDW 107 öntött padló stb.). A fal és a padozat találkozását le kell gömbölyiteni, mivel az éles sarkok nehezen tisztithatók.

A technológiai területek osztására ún. mobil falak is megfelelöek. Többnyire aluminium vázú, mosható, müanyaggal bevont válaszfalak alkalmasak erre a célra.

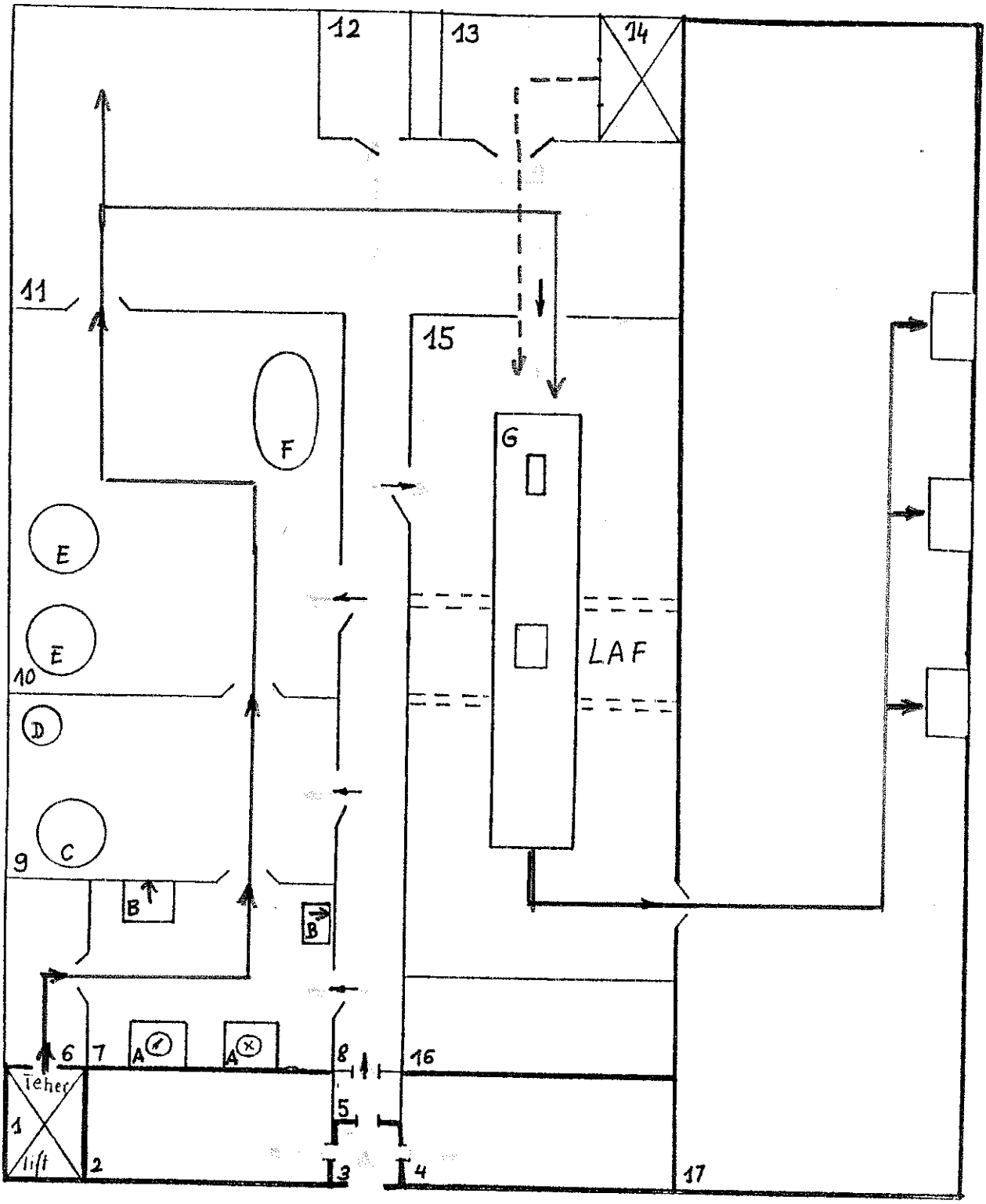
A mennyezet kialakitása során a szerelöszint a legjobb megoldás. A szerelöszint a technológiai terület feletti járható szint, a klima- és elektromos vezetékek elhelyezésére szolgál, és lehetövé



3. ábra
Tablettagyártó üzemmodell alaprajza

1 Teher lift
2 Szociális helyiség
3 Előtér
4 Karbantartó
5 Szürke öltözö
6 Zsilip
7 Kimérö, szitáló
8 Folyosó
9 Iroda
10 Granuláló, regranuláló
11 Granula raktár
12 Tablettázó
13 Félkészáru raktár
14 Gyártásközi lab.
15 Csomagolóanyag rakt.
16 Teher lift
17 Csomagoló
18 Készáruraktár

A Szitálók
B Mérlegek
C Fluid. gran.
D Regranulálók
E Tablettázó gépek
F Csomagológépsor
személyforgalom
anyagforgalom



4. ábra
Kenöcsgyártó üzemmodell alaprajza

1 Teher lift
2 Szociális helyiség
3 Előtér
4 Karbantartó
5 Szürke öltözö
6 Zsilip
7 Kimérö
8 Folyosó
9 Technológiai h. I.
10 Technológiai h. II.
11 Félkészáru raktár
12 Gyártásközi lab.
13 Csomagolóanyag rakt.
14 Teher lift
15 Csomagoló
16 Iroda
17 Készáruraktár

A Olvasztó
B Mérlegek
C Duplikátor
D Golyós malom
E Kenöcskészitö b.
F FRYMA berendezés
G Csomagológépsor
személyforgalom
anyagforgalom

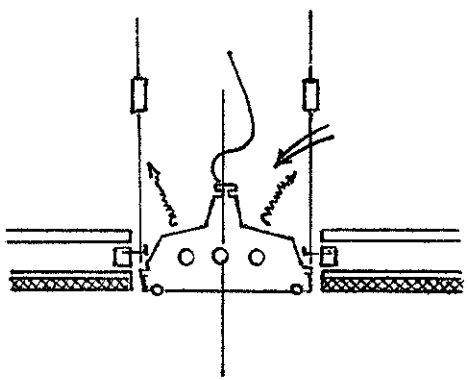
teszi, hogy a megfelelö vezetéket az alkalmazás helyéhez legközelebb vezethessék le. A gyártó terület mennyezete teljesen sima, a lámpatestek is egyszintbe kerülnek a mennyezettel. Igy a könnyen tisztitható mennyezet kialakitásával higiénés szempontból megfelelöbb megoldás lehetséges. Az 5. ábrán egy megfelelöen és egy rosszul épitett álmennyezetet lehet látni.

A technológiai helyiségekben szükséges csatornalefolyókat épiteni. Ezeket úgy kell kialakitani, hogy a mikrobiológiai veszélyt kizárjuk. Tehát rendszeresen szét kell szedni és megfelelö fertötlenitö oldattal kell feltölteni. A legjobb a 17. oldalon már emlitett megoldás. A padozat kialakitásánál figyelembe kell venni, hogy a csatornarendszer felé kell lejtenie. Igy elkerülhetö, hogy mikrobiológiailag veszélyes viztócsák alakuljanak ki.

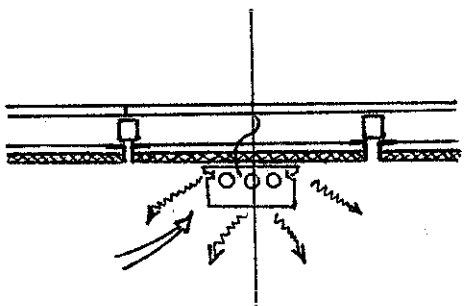
Minden gyártó helyiségben kézmosót kell felállitani. A mosdó mellett folyékony szappant lehet használni, ami egyben kézfertötlenitöt is tartalmaz (pl. Ultra Sol, Clarasept). A törülközö helyett az eldobható papirtörülközöt vagy kézszáritót kell alkalmazni.

Fontos, hogy a szemét tárolására csak zárt rendszereket alkalmazzunk.

A szürke tisztasági fokozathoz tartozó helyiségek levegöellátása klimatizált, tehát az üzemablakokat úgy kell kialakitani, hogy azok ne legyenek nyithatók.



helyes



helytelen

5.ábra

Almenyezet kialakitása

A technológiai területeken a lehetö legkevesebb bútorzatot célszerü alkalmazni, s azokat is olyan anyagból, amely sem részecskét nem ad le, sem részecskét nem köt meg. Helytelen a kezeletlen felületü faanyag alkalmazása, mivel penészesedésre való hajlama mikrobiológiai szempontból rontja az üzem higiénés szinvonalát.

6.2 Közlekedési útvonalak

A tabletta és kenöcsgyártó üzem különbözö tisztasági fokozatú helyiségeibe a gyártó személyzet és az anyag zsilipeken keresztül jut be.

A dolgozók elöször az ún. központi fekete öltözöben hagyják utcai ruhájukat, cipöjüket és személyes holmijukat. A gyártó területre csak a szürke öltözön keresztül léphetnek be, ahol az elöirt munkaruhájukat, illetve védöruhájukat veszik fel. Csak ebben az öltözékben léphetnek a technológiai területre.

Látogatók - ha szükséges - szintén csak a személyi zsilipen keresztül mehetnek be az üzembe. Drágább megoldás, amikor látogató folyosót alakitanak ki az üzemen kivül, viszont igy a látogatóknak szükségtelen az ún. beöltözés.

A gyógyszeranyagok csak anyagzsilipen keresztül kerülnek a gyártóterületre. Az anyagzsilipekben eltávolitják az anyagról a legkülsö csomagolást, vagy azoknál a csomagolásoknál, ahol ez nem lehetséges (pl. hordók esetében) kivülröl mosással, vagy fertötlenitéssel lehet a külsö felületeket megtisztitani.

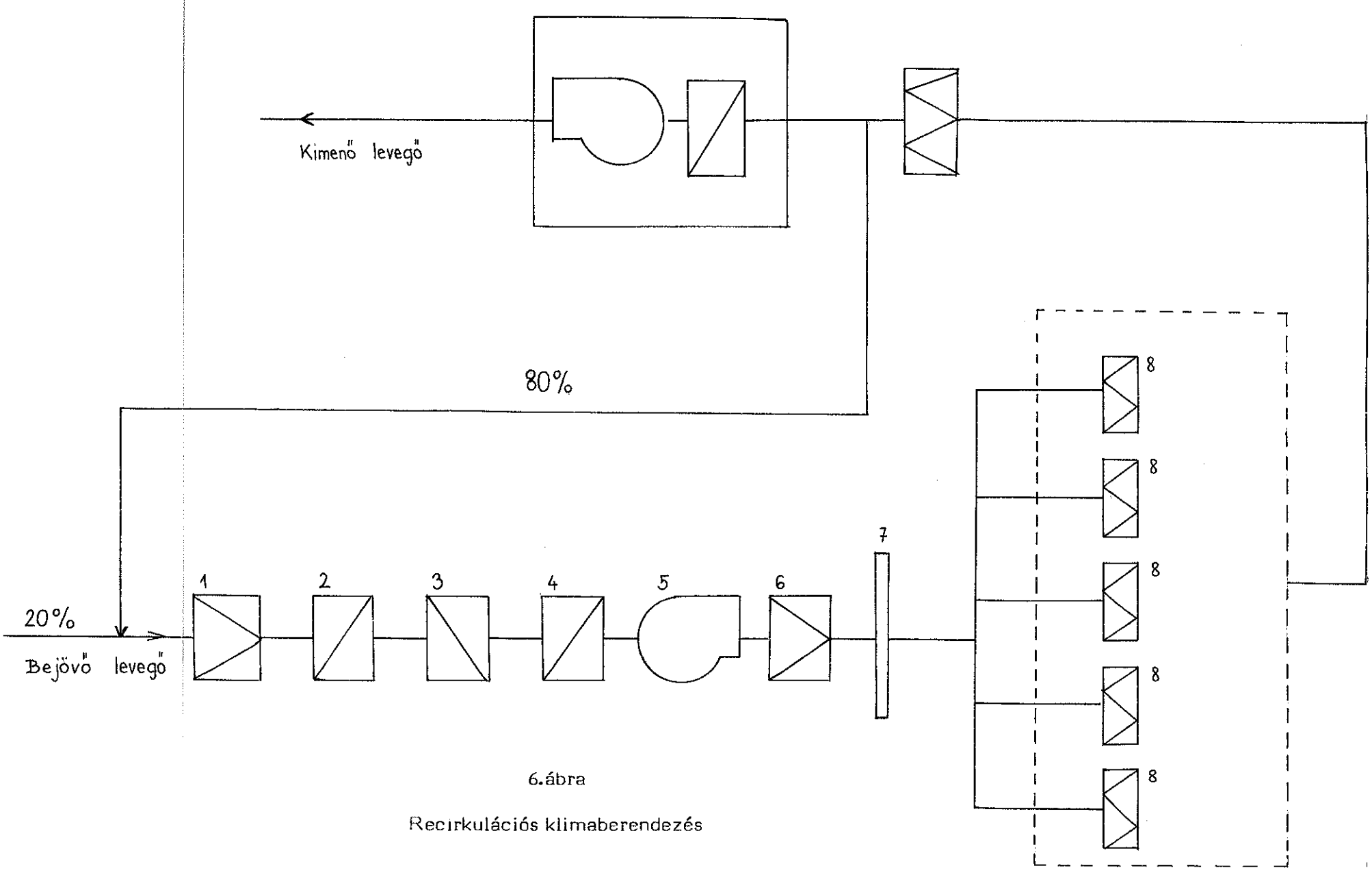
6.3 Szellözés

Mind a kenöcs, mind a tablettagyártó üzem levegöellátását ún. recirkulációs klimaberendezéssel terveztem meg, amelyet a 6. ábra szemléltet.

A külsö, légköri levegö elöször durva szürön át (1) a kondicionáló egységbe jut, ahol a kivánt 20-22^{o}C hömérsékletre állitják be hütö (2) vagy fütö (3) egység bekapcsolásával. Ezután a ventillációs rendszeren (5), majd a finom szürön (6) átjutva, a relativ páratartalmat a gözös nedvesitö (7) kb. 35-55 % relativ nedvességtartalomra állitja be. Az igy kondicionált levegö az álmennyezeten elhelyezett finom szürökön (8) át a gyártóhelyiségekbe jut, majd a helyiség alsó, oldalsó részén távozik. Az eltávozott levegö egy részét (mintegy 80 %-át) ismét a rendszerbe vezetik kb. 20 % friss levegö- vel keverve.

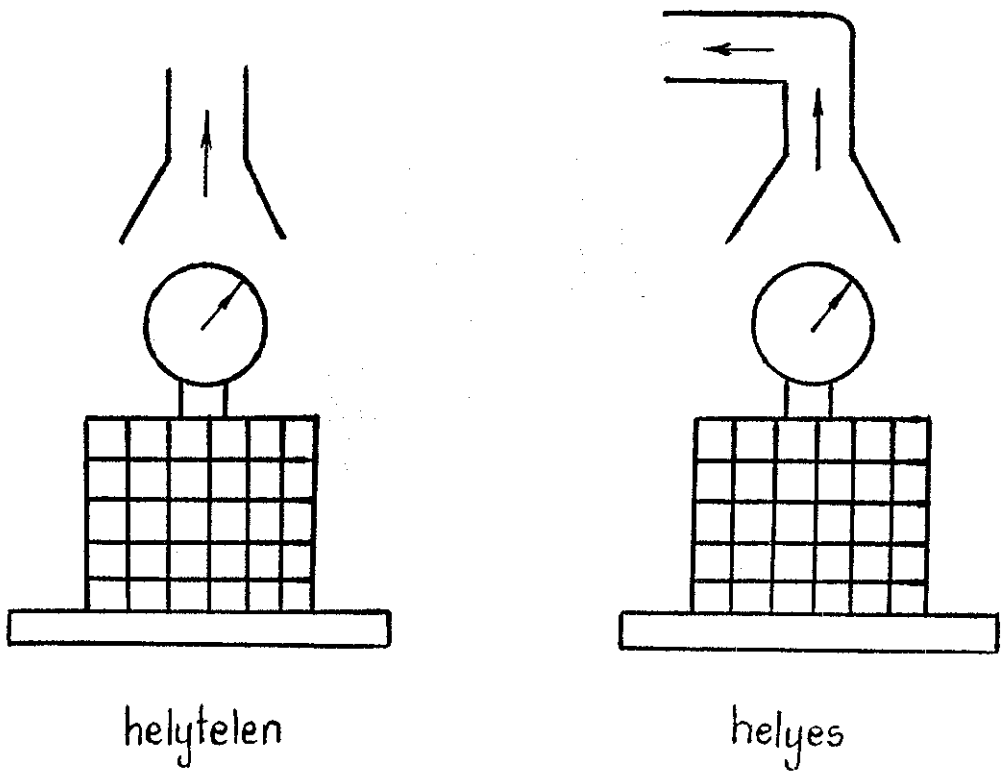
Ezen kivül a porforrásoknál a keresztszennyezödés megakadályozására helyi elszivást célszerü alkalmazni. A 3.,4. ábrán a mérlegek, szitálógép felett és a tablettázó gépeknél szükséges a helyi elszivó müködtetése, amelyet kék nyil jelez.

A 7. ábrán egy helyes és egy helytelen épitésü helyi elszivó berendezés modellje látható. A vertikális kivezetésü helyi elszivóból a por a gravitációs erö következtében visszahullhat és a terméket szennyezheti. Ezért megfelelö a horizontális kivezetésü rendszer, ahol ez nem fordulhat elö.



6.ábra

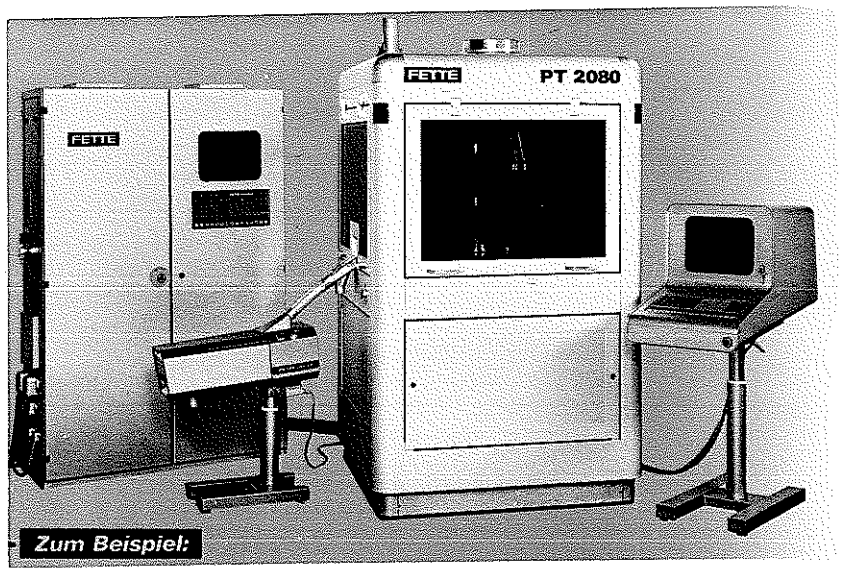
Recirkulációs klimaberendezés



7. ábra

Helyi elszivók kiképzése

Ezen kivül a tablettázó gépekhez egy tabletta portalanitó berendezést is csatlakoztathatnak, amelyet a 8. ábrán láthatunk.



8. ábra

Tablettázógéphez csatlakozó portalanitó

6.4 Személyzet

A gyógyszergyártásban csak az arra egészségileg megfelelö dolgozókat alkalmaznak, s ezt az alkalmasságot minden dolgozó egészségügyi könyvével bizonyitja.

Mielött a dolgozó munkába áll és azután is, rendszeresen, havonta megfelelö tematika szerint oktatásban részesül, amelyet aláirásával igazol. Az oktatás kiterjed a megfelelö higiénés magatartás okatására, gyógyszercsere megelözésének szabályaira és a gyógyszerkészités higiénés szempontjaira is.

A dolgozók egészségének védelmét megfelelö munkaruhával, védöruhával kell biztositani. Az üzem higiénés programjában meg-

adott, tisztasági fokozatnak megfelelö ruházatot kell viselni, és a ruházat cseréjének elöirt gyakoriságát szintén szigorúan be kell tartani, hiszen csak akkor felelnek meg a célnak, ha kifogástalan állapotúak.

Az üzem fekete tisztasági fokozatú helyiségeiben fehér, a szürke tisztasági fokozatú helyiségeiben halványzöld munkaruha szolgál a megkülönböztetésre.

A gyártó területet ezekben a ruhákban elhagyni tilos.

6.5 Tablettagyártás technológiája

A tabletta gyártó üzem megtervezésénél elsödleges szempont a tabletta gyártás technológiájában különösen azon lépések figyelembe vétele, amelyek higiénés szempontból fontos szerepet játszanak. (Tehát a keresztszennyezést okozó valamint a mikrobiológiailag veszélyes lépések.)

A tablettagyártás technológiája a szitálás-örlés müveletével kezdödik. Szükségessége nemcsak azért hangsúlyozott, mert biztositja a megfelelö szemcsenagyságot, hanem azért is, mert ezzel a müvelettel az idegen anyagokat, esetleges mechanikai szennyezéseket is kizárhatjuk. A müvelet természeténél fogva porképzödéssel jár, s ezáltal fennáll a keresztszennyezödés veszélye. A veszély megakadályozására helyi elszivásról kell gondoskodni. A helyi elszivás hatékonysága - közös elszivó motor alkalmazása esetén - fokozható, ha az elágazások számát csökkentjük, vagyis a helyi elszivónyilások közül azokat, amelyekre éppen nincs szükség, elzárjuk. Költségesebb, de biztonságosabb eljárás, ha külön-külön motorral ellátott elszivókat alkalmazunk.

A szitálás megkezdése elött meg kell gyözödni a szitaszövetek épségéröl. A sérült szitaszövetböl bekerülö fémszennyezések sok problémát okozhatnak.

Második lépés az anyagok egy gyártási tételhez szükséges kimérése. A müvelet porképzödéssel jár és ebböl eredöen keresztszennyezödést okozhat. A helyi elszivásról itt is gondoskodni kell.

Meg kell emliteni az erös fiziológiás hatású anyagok kimérését. Ebben az esetben a helyi elszivás on túlmenöen a dolgozók védöfelszerelését is biztositani kell.

A 9. ábra egy ilyen erös hatású gyógyszeranyag kimérését mutatja be.

9. ábra

Erös hatású gyógyszeranyag kimérése

Harmadik lépés a kimért anyagok homogenizálása. Porozódással járó müvelet, a hagyományos nedves granulálási és az örvényáramú granulálási technológiákban még külön technológiai lépés, a modern fluidizációs technológiákban zárt rendszer alakul ki azáltal, hogy a homogenizálás az anyagok beszivatása után a fluidizációs granuláló berendezésben történik, s igy a porozódási veszély teljesen kiküszöbölhetö.

Negyedik lépés (ha van) a nedves granulálás, amely a hagyományos technológiai eljárás szerint a homogenizált porkeverék granuláló oldattal való begyúrása. A technológiai lépés mikrobiológiai szempontból külön figyelmet érdemel. Részben azért, mert a granuláló oldat többnyire az alapanyagként is kiemelkedöen nagy csiraszámú zselatin vizes oldata. A nem megfelelö csiraszámú granuláló oldat veszélyeztetheti a végtermék mikrobiológiai minöségét. Tehát nagyon fontos, hogy az elkészitett oldatot azonnal felhasználják, mert állás közben mikrobiológiai minösége rohamosan romlik.

Használatos a polivinilpirrolidon (PVP) szeszes-vizes, vagy csak vizes oldata is a nedves granulálási technológiákban. Drágább, de a termék végsö csiraszámát kisebb mértékben veszélyezteti.

A hagyományos és az örvényáramú technológia szerint a granuláló oldattal átnedvesitett porkeveréket oszcilláló granuláló berendezésben granuláljuk. Mivel a granula itt nedves állapotban van, mikrobiológiai veszély áll fenn. Tehát a lehetö legkevesebb idöt szabad a granulát nedves állapotban hagyni, szinte azonnal száritani kell.

A fluidizációs berendezés korszerübb, mert kiküszöböli nemcsak a már emlitett homogenizálást, hanem a granulálás és száritás müvelete is egy berendezésben, tehát zárt rendszerben megy végbe. A különböző technológiák összehasonlitására kisérletsorozatot végeztem el.

Az összehasonlitást az tette szükségessé, hogy az állati enzimet tartalmazó készitmény mikrobiológiai csiraszám értékei nagyon ingadozóak voltak.

Az 1986-os vizsgálatok havonkénti százalékos megoszlását a 45. oldalon lévö grafikonon ábrázoltam.

A grafikonon négy kategóriába sorolva szemléltettem a mikrobiológiai értékeket. A tabletta minden esetben megfelelö csiraszámú (tehát 1000 csira/g) ható- és segédanyagokból készült. Az eredményekböl azt a következtetést lehetett levonni, hogy a gyártási technológiának szerepe lehet a végsö csiraszám értékek alakulásában.

Tehát az állati enzimet tartalmazó porkeverékeket hagyományos Z-karú, örvényáramú és fluidizációs berendezésekben granuláltam, majd tablettáztam. Összehasonlitottam az ugyanolyan összetételü porkeverékek közvetlen préseléssel készült tablettáival, valamint egy olyan technológiai eljárással készült tabletta csiraszám értékeivel, ahol egy elöre elkészitett ún. alapgranulátumhoz kevertem az állati enzimet. Mind az öt kisérlet esetében a tabletta összetétele azonos volt, csupán a technológiai eljárásokban illetve a kötö anyagokban volt különbség. Az elsö kisérletsorozatban a gra-

nuláló oldat 3 % zselatin vizes oldata, a másodikban 3 %-os vizes PVP oldat. A kisérletsorozat eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze.

Technológiai eljárás	mikroorganizmus szám/g			
	0-100	100-500	500-1000	1000
Közvetlen préselés	0-100			
Hagyományos techn.				XO
Orvényáramú techn.		O	X	
Fluidizációs techn.		XO		
Alapgranulába kevert hatóanyag			O	X

X = 3 %-os vizes zselatinnal készült granula

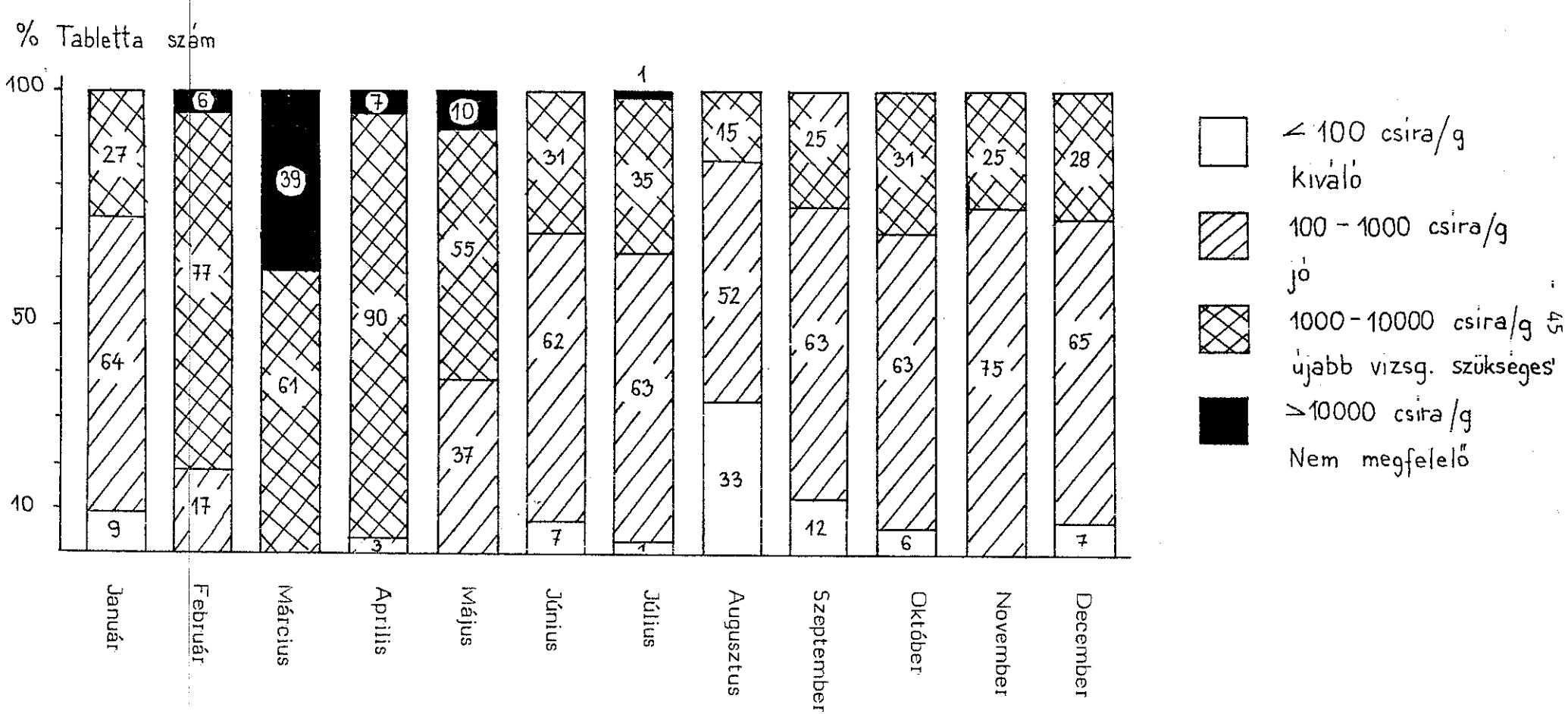
O = 3 %-os vizes PVP-vel készült granula

A kisérletsorozatból levonhatjuk azt a következtetést, hogy mikrobiológiai szempontból a közvetlen préseléssel készült tabletták a legjobbak. Mivel ezt a tablettát drazsirozni kell, megfelelö szilárdságúnak kell lennie. A direkt préseléssel készült tabletták szilárdsága azonban a drazsirozási eljárásra nem volt alkalmas.

Második legjobb technológiai eljárás a fluidizációs technológiával készült granulából préselt tabletta. Mikrobiológiai szempontból mind a zselatinnal, mind a PVP vizes oldatával készült granulából megfelelö tablettákat lehetett készitení.

Legrosszabb a hagyományos Z-karú keveröben készült granulából préselt tabletta volt, miután itt hosszabb ideig nedves állapotban kb. 30^{o}C-on áll az anyag és ez a mikroorganizmusok szaporodására kedvezö hatású.

Szintén nem megfelelö mikrobiológiailag az ún. alapgranulátumba kevert hatóanyag sem (állati enzim).


% Tabletta szám
100
50
10
Január
Február
Március
Április
Május
Június
Július
Augusztus
Szeptember
Október
November
December
27
64
9
6
77
17
39
61
7
90
3
10
55
37
31
62
7
1
35
63
1
15
52
33
25
63
12
31
63
6
25
75
28
65
7
< 100 csira/g
kiváló
100 - 1000 csira/g
jó
1000 - 10000 csira/g
újabb vizsg. szükséges
> 10000 csira/g
Nem megfelelő

Tehát ez a kisérletsorozat is bizonyitja a zárt rendszerek, valamint a várakozási idök lerövidítésének fontosságát különösen akkor, ha az anyag nedves állapotban van.

A megfelelö mikrobiológiai minöségü tablettagyártás másik fontos szempontja a kiindulási anyagok csiraszáma. Ha az elöbbi kisérletsorozatot figyelembe vesszük, azonnal kitünik, hogy a termék mikrobiológiai állapota gyártás során többnyire romlik. Éppen ezért célszerü a gyártónak a kiindulási anyagok csiraszámát megmérnie és 1000 csira/g értéknél magasabb csiratartalmúakat csak a technológia figyelembevételével alkalmaznia.

Ötödik lépésként a megszáritott granulát regranulálni kell. Ezt a lépést mindhárom tipusú technológiánál (hagyományos, örvényáramú, fluidizációs) oszcilláló granuláló berendezésben végezzük. A granula itt száraz állapotban van, tehát csak porozódás veszéllyel, keresztszennyezés veszéllyel járhat.

Célszerü a fluidizációs granuláló berendezést az oszcilláló granuláló berendezéssel zárt rendszerré alakitani olymódon, hogy a fluidizációs berendezés alsó kocsiját egy alkalmas emelöberendezéssel az oszcilláló granuláló fölé illeszteni. A berendezés rostáján átesö granulumokat egy olyan tartályban célszerü felfogni, amely a külsö fázis anyagait (csúsztató, esetleg szétesést elösegitö anyagok) is tartalmazza. A tartályok lezárásával zárt rendszerben egy berendezésre erösitve homogenizálhatjuk a kész granulát. A berendezés korszerü, hiszen a kész granulát a végsö tartályban homogenizáljuk és az átüritéssel járó porozódás veszélyét teljes mértékben ki lehet küszöbölni.

A kész granulát ezután mihamarabb tablettázni kell. A granula ugyanis a jól tablettázhatóság érdekében bizonyos mennyiségü nedvességet kell hogy tartalmazzon. Kisérletileg kell megállapitani, hogy eltartható-e ezzel a nedvességtartalommal a granula vagy sem. A kisérleti eredmények alapján kell megállapitani a tablettázás feldolgozási határidejét, ugyanis a granulában levö csekély vizmennyiség is sokszor elegendö ahhoz, hogy a termékben a mikroorganizmusok számát növelje.

Célszerü, ha a granulát tartalmazó edényeket a tablettázógéphez egy olyan emelöszerkezet segitségével juttatjuk fel, amely közvetlenül a tablettázógép garatja fölé emeli.

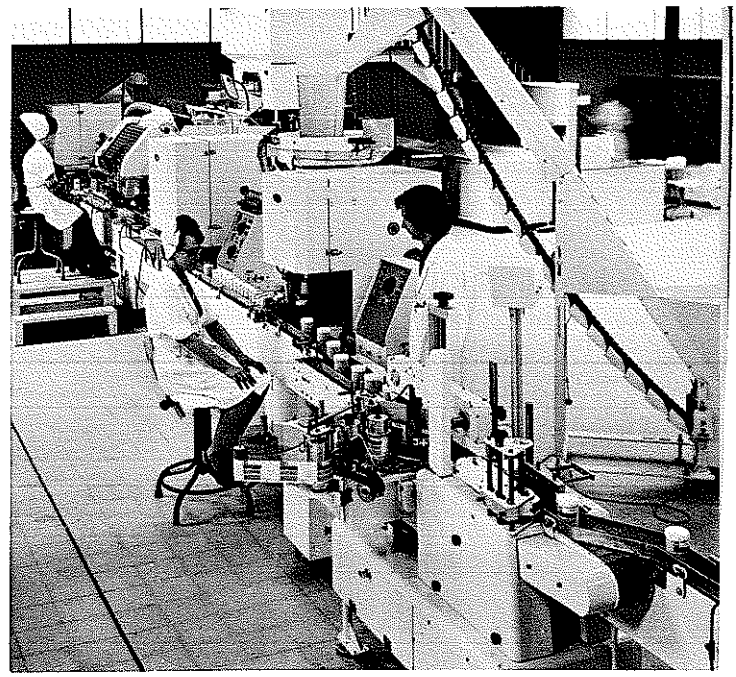
A keresztszennyeződések és gyógyszercsere megelözése céljából a tablettázógépeket külön kabinokban kell elhelyezni és biztositani kell a külön levegöellátást és elszivást is.

A kabinban levö negativ nyomás biztositja, hogy a por a kabinból nem kerülhet a légtérbe.

A tablettagyártás utolsó lépése a csomagolás. Ma már a legkorszerübb és leggyorsabb csomagolási technológia az ún. mélyhúzott vagy bliszter csomagolás. Elönye, hogy gyors és szükségtelen a nehézkesen szállitható és mosható üvegek, fiolák használata. A mélyhúzott csomagolás során a primer csomagolóanyag, vagyis amelyik a gyógyszerrel közvetlenül érintkezik, a höre lágyuló müanyagfólia és az aluminium fólia. E két anyag mikrobiológiai és tisztasági állapota lényeges. A szállitóval szerzödésben kell rögziteni a csomagolóanyagok higiénikus szállitását. Minden esetben szúrópróbaszerüen meg kell gyözödni a primer csomagolóanyagok mikrobiológiai tisztaságáról.

A mélyhúzott fóliázást olyan gépsoron végzik, amelynek elején a termék nyitott állapotban van. Tehát itt kell gondoskodni arról, hogy a termék ne szennyezödhessen; vagy leválasztani a helyiséget ott, ahol a készitmény beadagolása történik, vagy LAF (Laminar Air Flow) berendezés alatt kell a termék védelmét biztositani. A csomagológépsor végén a zárt,dobozolt termék már csak gyüjtözésre vár, s a gyüjtözött egységcsomagok pedig kiszállitásra.

A 10. ábra egy tablettacsomagoló gépsort mutat be.

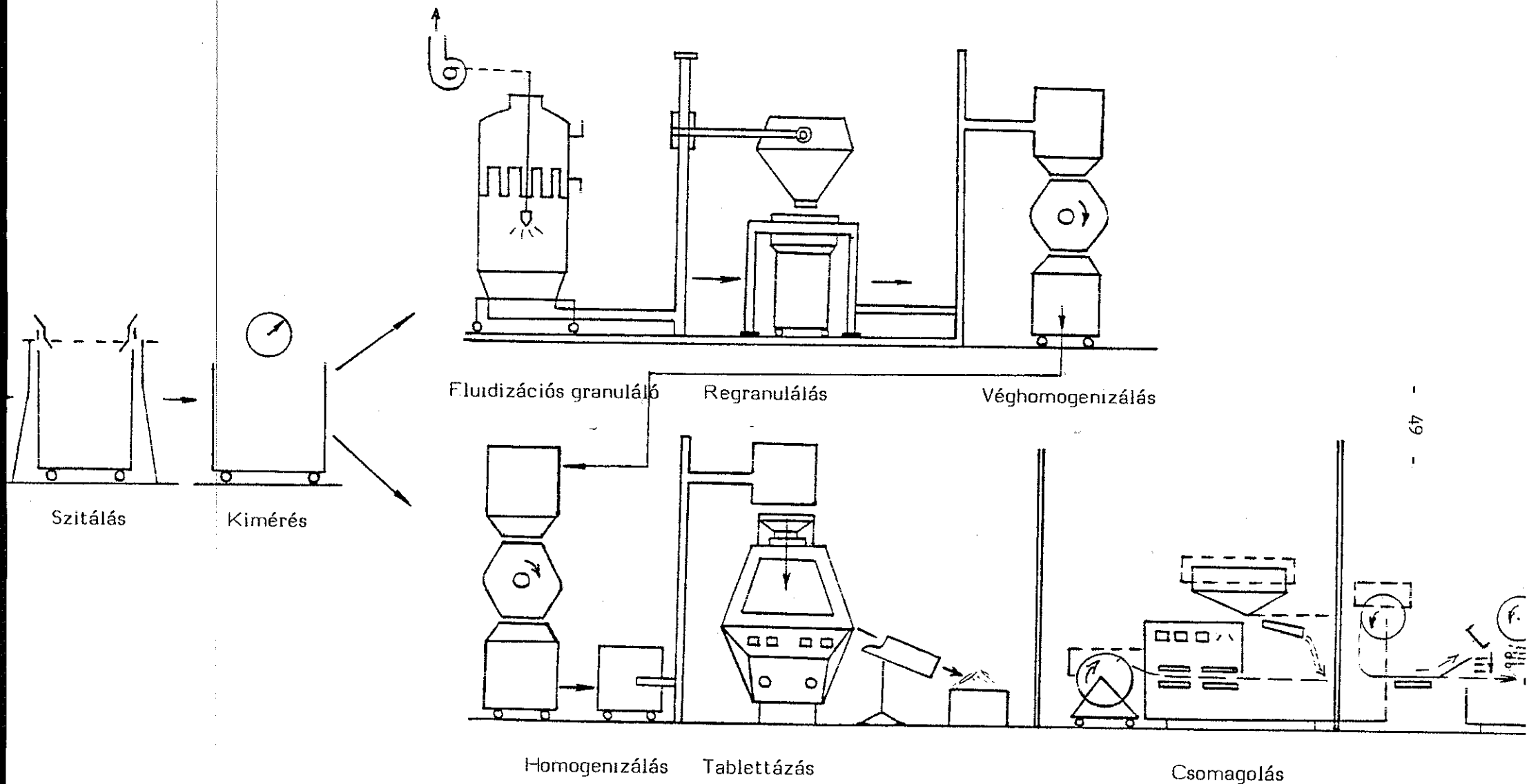


10. ábra

Tablettacsomagoló gépsor

A 11. ábra a tablettagyártás technológiai lépéseit foglalja össze, fluidizációs berendezés alkalmazása esetén.

11. Ábra



Szürke tisztasági fokozatú helyiség

Fekete tisztasági fokozatú helyiség

A tablettagyártás folyamatábrája

6.6 Kenöcsgyártás technológiája

A nemzetközi elöirásokkal összhangban a VII. Magyar Gyógyszerkönyv a kenöcsökre a tablettákhoz viszonyitva szigorúbb mikrobiológiai követelményeket ir elö (l. IV. táblázat), aminek oka a sérült börfelület áteresztöképessége. Ezért a gyártási körülményeket is ennek figyelembevételével kell kialakitani.

A kenöcsgyártás is az anyagok kimérésével kezdödik. A kimérés, a hatóanyag természetéböl adódóan porozódással járó müvelet. Tehát a helyi elszivásról gondoskodni kell. Attól függöen, hogy oldatos, szuszpenziós vagy emulziós tipusú kenöcsöt készitünk, a technológia is változik.

Oldatos kenöcs esetében a megolvasztott segédanyagokban oldjuk a poranyagot, ami sokszor a hatóanyag is.

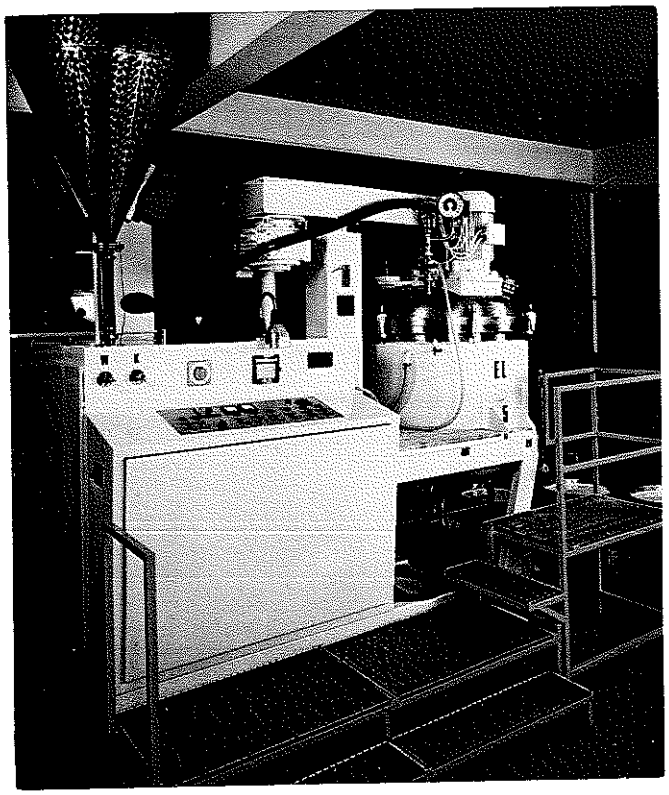
Emulziós tipusú kenöcs készitésénél a különbözö fázisokat külön tartályban készitjük el, majd szürön keresztül túlnyomással vagy vákuummal kerül egy közös tartályba emulgeálásra.

A szuszpenziós tipusú kenöcsnél a megfelelö diszperzitásfokú szilárd részt kis mennyiségü alapanyagban szuszpendáljuk, majd az alapanyag többi részét tartályba nyomatjuk vagy szivjuk, s végül homogenizáljuk.

A kenöcsgyártás technológiája higiénés szempontból akkor megfelelö, ha zárt rendszerben végezzük. Mivel a készitmény viztartalma igen nagy, ezért mikrobiológiai szempontból nagyon érzékeny, éppen ezért szoktak konzerválószereket is alkalmazni.

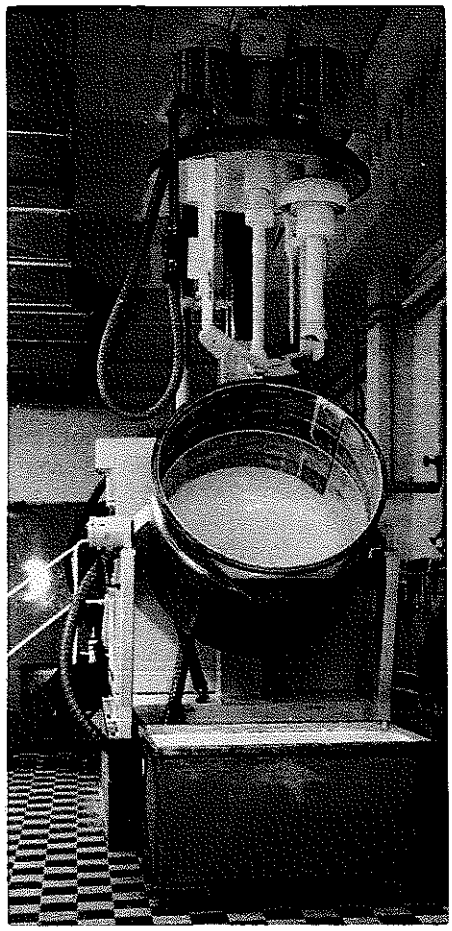
A 12.,13.,14. ábrán a FRYMA cég különböző zárt rendszerü kenöcselöállitó berendezéseit mutatom be. A berendezés elönye, hogy a vizfázist és zsirfázist sterilre szürve egy közös tartályban emulgeálja, majd a kész kenöcsöt csövezetéken keresztül közvetlenül a töltögéphez vezeti. Ez a rendszer mikrobiológiai tisztasági szempontból teljesen biztonságos.

A megfelelö mikrobiológiai minöségü termék gyártásánál nem elhanyagolható szempont a kiindulási anyagoknak, de különösen a viznek a csiraszáma, mivel a kenöcs nagy mennyiségben tartalmaz vizet. Az ipari méretü kenöcsgyártáshoz ioncserélt vizet használnak. Az ioncserélö oszlopok jó táptalajt adnak a mikroorganizmusoknak. Alapvetö feladat, hogy regenerálás után az oszlopok mosásához csak mikrobiológiailag megfelelö vizet használjunk fel. Meg kell akadályozni a csövezetékekben a viz pangását, valamint a különböző tárolók alkalmazását. Kisérleteket végeztem az ioncserélt viz csiraszám változására. Az eredmények azt bizonyitották, hogy már 4 óra múlva is többszörösére, de 24 ill. 48 óra múlva a baktériumok száma nagyságrenddel megnött.



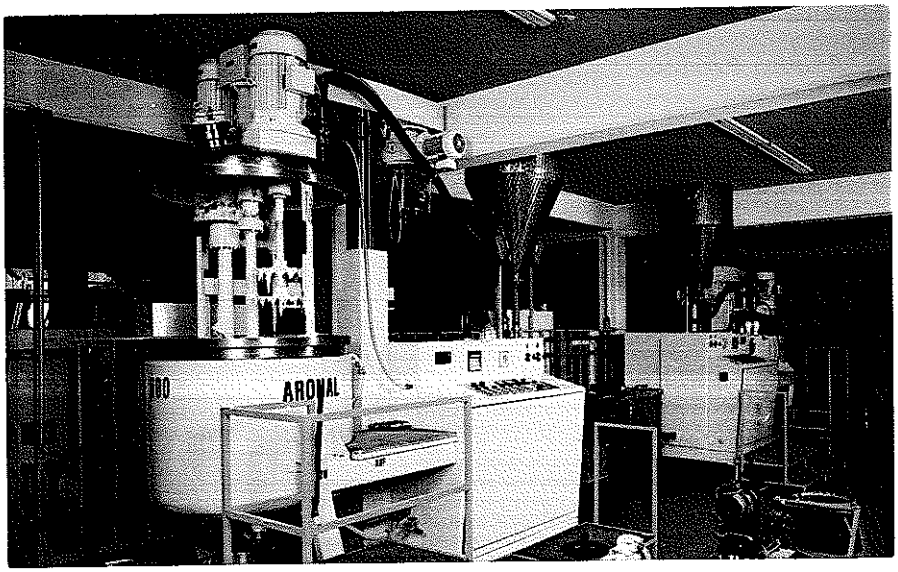
12. ábra

A FRYMA cég kenöcskészitö berendezése



14. ábra

A berendezés keveröi



13. ábra

A berendezés tartálya

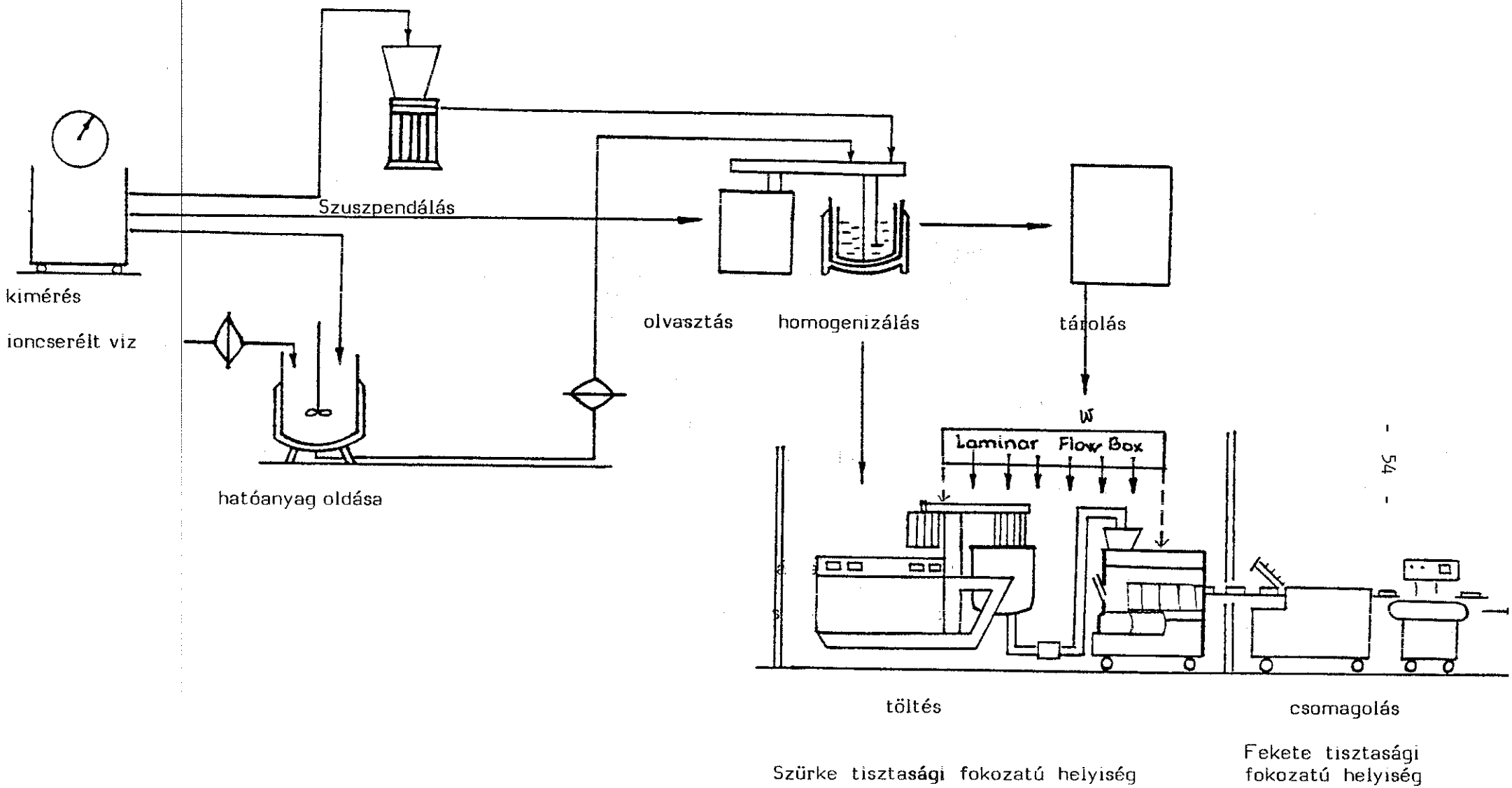
Az ioncserélt viz baktériumszám változása

Idö(óra)	Baktériumszám/ml		
0	$1,3 . 10^2$	$1,3 . 10^2$	20
4	$4,3 . 10^2$	$2,9 . 10^2$	$3,4 . 10^2$
24	$1,9 . 10^3$	$5,8 . 10^3$	$6,0 . 10^3$
48	$5,6 . 10^3$	$1,0 . 10^4$	$1,6 . 10^3$
72	$2,3 . 10^3$	$6,7 . 10^4$	50

Ezért kerülni kell a viz tárolását. Ha mégis szükséges lenne, úgy csak a 80^{o}C-on tárolt vizet lehet felhasználni.

A töltés a gyártás legkritikusabb lépése. Miután eddig bármilyen berendezésben is készült a termék, a lehetöségekhez képest zárt rendszerben volt. A töltésnél, hacsak nem az elöbb emlitett berendezést alkalmazzák, a termék "nyitottá" válik, tehát a töltögép fölé LAF ernyöt kell biztositani. A termék felvitele a töltögépre ilyen esetben úgy lehetséges, hogy a zárt hordókat mechanikus úton a gép fölé emelve, a gravitáció segitségével töltjük fel a töltögép tartályát.

A gyártás utolsó lépése a kész, letöltött tubusok csomagolása. A termék itt szintén zárt, elegendö a fekete tisztasági fokozatú helyiség.



15. ábra

A kenöcsgyártás folyamatábrája

A 15. ábra a kenöcsgyártás folyamatát szemlélteti, a 16. ábra egy kenöcstöltö gépsort mutat be.

16. ábra

Kenöcstöltés LAF alatt

7. A TABLETTAGYÁRTÓ ÉS KENŐCSGYÁRTÓ ÜZEMMODELL HIGIÉNÉS PROGRAMJA

Az ellenörzött gyógyszergyártás szellemében müködö üzemek higiénés szinvonalának biztositására higiénés programban kell rögziteni a szükséges tisztitási, takaritási eljárásokat, valamint a különbözö tisztasági fokozatú helyiségekben kötelezöen viselendö mun- ka- és védöruházatot, s azok cseréjét.

A fenti követelményeknek megfelelö higiénés programot készitettem, amely lehetöséget nyújtott a környezettöl és gyártó személyzettöl adódó mikrobiológiai veszélyforrások maximális kikü- szöbölésére.

A 6. fejezetben bemutatott üzemek alaprajzát (3., 4. ábra) feltüntettem a különbözö tisztasági fokozatú helyiségeket. A VII. és VIII. Táblázatban az üzem tisztitási, takaritási, fertötlenitési programját foglaltam össze, megjelölve az elvégzendö müveletek gyakoriságát, figyelembe véve a különbözö tisztasági fokozatokat.

A tisztitás (takaritás) fogalmán a mechanikai szennyezettség eltávolitása értendö, mig a fertötlenités a mikroorganizmusok elpusztitását jelenti.

A tisztitás megtörténtét dokumentálni kell. A falak, padló, ajtók, ablakok, felületek tisztitását ún. tisztitási, takaritási füzetben, a gépek, berendezések tisztitását, esetleges fertötlenitését a gyártási lapon (a dokumentáció különbözöségét az indokolja, hogy az utóbbiak a termékekkel közvetlen érintkezésbe kerülnek). Minden esetben a dolgozó aláirásával kell hogy igazolja a munka meg-

történtét. Ezen kivül a gépeken, berendezéseken külön is meg kell jelölni a tisztitás megtörténtét "tisztitva", "tisztitás alatt" jelzésü táblákkal. Igy teljes biztonsággal elkerülhető, hogy pl. müszakváltáskor esetleg nem tisztitott gépen kezdjenek dolgozni.

A IX., X. Táblázat a Magyarországon engedélyezett felület- és eszközfertötlenitöszereket és az alkalmazott koncentrációt foglaltam össze. A felsorolt fertötlenitöszerek közül bármelyik alkalmazható a megadott koncentrációban. Lényeges, hogy a felvitt fertötlenitöszereket hagyni kell rászáradni a felületre, letörölni, lemosni nem szabad.

A higiénés program másik fontos fejezete a különbözö tisztasági kategóriájú helyen dolgozók munka- és védöruhájára és azok cseréjére vonatkozik. A XI. és XII. Táblázatban megadott védöruhákat a dolgozóknak az ún. szürke öltözöben kell felvenniük. A központi fekete öltözöben az utcai ruhákat vetik le és veszik fel a munkaköpenyt, ha fekete tisztasági fokozatú helyiségben dolgoznak. (Pl. a készáruraktárban.) A szürke öltözöben a munkaköpenyt cseréli át a szürke tisztasági fokozatú helyiségekre elöirt védöruházatra.

A dolgozó vagy a védöruhájának felvétele után, vagy WC. használat után csak kézfertötlenitéssel léphet ismét a gyártó területre. A kéz fertötlenitése történhet áztatással, amikor az elöirt töménységü fertötlenitöszerben meghatározott expoziciós ideig áztatjuk a kezet.

Az ún. adagolásos kézfertötlenités esetén a tenyérbe 5-10 ml fertötlenitö oldatot adagolunk, majd az elöirt ideig a bör felületén hagyjuk.

VII. Táblázat

A tablettázó üzem különböző helyiségeinek higiénés programja

[1]A felületfertőtlenítő szerek közül (1.IX.Táblázat) bármelyik lehet

[2]A gépek fertőtlenítésére szolgáló szerek közül (1. X Táblázat) bármelyik megfelel

[3]Ez a minimális, indokolt esetben többször is szükséges lehet

Helyiség	Tisztasági fokozat	Padló	Fal, ajtó ablak	Szerelvény gépfelület	Mennyezet	
Zuhanyozó (öltözők,WC) (3,5)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen[1] Apesin Incosan	Bradophen[2] Apesin Incosan + Hyperdol	Gombátlanító festés	
		Műszakonként	Műszakonként	Műszakonként	évente kétszer	Gyakoriság[3]
Szociális helyiségek (2)	III. Fekete	ultrás+hipós vizes felmosás	ultrás+hipós vizes lemosás		festés	
		Naponta egyszer	havonta		évente	Gyakoriság
Szitáló, kimérő (7)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen, Apesin, Incosan	Bradophen, Apesin, Incosan	festés	
		Műszakonként	Hetente	Hetente	évente	Gyakoriság
Fluidizációs terem (10)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen, Apesin, Incosan	Bradophen, Apesin, Incosan	festés	
		Műszakonként	Hetente	termékváltáskor	évente	Gyakoriság
Granula-raktár (11)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen, Apesin, Incosan		festés	
		Műszakonként	Hetente		évente	Gyakoriság
Tablettázó helyiség (12)	II Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen, Apesin, Incosan	Bradophen, Incosan, Apesin	festés	
		Műszakonként	Hetente	Hetente	évente	Gyakoriság
Félkésztermék raktár (13)	II. Szürke	porszívózás, ultrás+hipós felmosás				
		Naponta				Gyakoriság
Csomagoló-anyag raktár (15)	II. Szürke	porszívózás, ultrás+hipós felmosás				
		Naponta				Gyakoriság
Csomagoló (17)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen, Apesin, Incosan	Bradophen, Apesin, Incosan	festés	
		Műszakonként	Hetente	Hetente	évente	Gyakoriság
Iroda (9)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	ultrás+hipós vizes lemosás		festés	
		Naponta	Hetente		évente	Gyakoriság
Gyártásközi labor (14)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	ultrás+hipós vizes lemosás		festés	
		Naponta	Hetente		évente	Gyakoriság
Készáruraktár (18)	III. Fekete	porszívózás			festés	
		Naponta			évente	Gyakoriság

VIII. Táblázat

A kenőcsüzem különböző helyiségeinek tisztítási programja

[1]A megadott gyakoriságon kívül termékváltáskor

[2]A IX.Táblázatban megadott felületfertőtlenítők közül bármelyik alkalmazható

[3]A X. Táblázatban megadott gépfelület fertőtlenítők közül bármelyik alkalmazható

Helyiség	Tisztasági fokozat	Padló	Fal, ajtó, ablak	Szerelvény, gépfelület	Mennyezet	
Zuhanyozó (öltözők,WC) (3,5)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen[2] Apesin Incosan	ultrás+hipós vizes lemosás	festés	
		Műszakonként	Műszakonként	Műszakonként	évente	Gyakoriság[1]
Szociális helyiségek (2)	III. Fekete	ultrás+hipós vizes felmosás	ultrás+hipós vizes lemosás		festés	
		Naponta	Havonta		évente	Gyakoriság
Kimérő (7)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen, Apesin, Incosan	Bradophen, Apesin, Incosan	festés	
		Műszakonként	Hetente	Műszakonként	évente	Gyakoriság
Technológiai helyiség (9)	II. Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	ultrás+hipós vizes lemosás	Bradophen, Apesin, Incosan	festés	
		Műszakonként	Hetente	Műszakonként	évente	Gyakoriság
Technológiai helyiség (10)	II Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen, Apesin, Incosan	Bradophen, Apesin, Incosan	festés	
		Műszakonként	Hetente	Műszakonként	évente	Gyakoriság
Félkésztermék raktár (11)	II Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	ultrás+hipós vizes lemosás		festés	
		Naponta	Havonta		évente	Gyakoriság
Töltő (15)	II. LAF Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	Bradophen, Apesin, Incosan	Bradophen, Apesin, Incosan	festés	
		Műszakonként	Műszakonként	Műszakonként	évente	Gyakoriság
Csomagolóanyag raktár (13)	II Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	festés		festés	
		Naponta	évente		évente	Gyakoriság
Gyártásközi laboratórium (12)	II Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	festés		festés	
		Naponta	évente		évente	
Iroda (16)	II Szürke	ultrás+hipós vizes felmosás	festés		festés	
		Naponta	évente		évente	Gyakoriság
Készáruraktár (17)	III. Fekete	porszívózás			festés	
		Naponta			évente	Gyakoriság

IX. Táblázat

Felület fertötlenitöszerek

Fertötlenitöszer	Alkalmazása koncentráció (%)
Apesin AP-2	2
Apesin AP-3	2
Apesin AP-20	1
Apesin AP-30	1
Apesin AP-30 Neu	1
Apesin AP-5	töményen
Bradophen-H	1
Cetrimid (vizes oldat)	1
Cetrimid (70 %-os alkoholos oldat)	1
Florasept pép	30
Formalin	2
Incosan W	2
Liquor formaldehydi sap. (Lysoform)	2
Nátrium-hipoklorit-90	3
Neomagnol	1
Alkoholos formalin oldat	1
Nátrium-hidroxid	
Hyperdol súrolópor	
Spovirid	14 + 1 %
Metasept	1
TEGO 103 S	1
TEGO 51	2-3
Wescodyn	0,5 - 2

X. Táblázat

Müszer- és eszközfertötlenitöszerek

Fertötlenitöszer	Alkalmazott koncentráció (%)
Bradophen-H	1
Etilalkohol	70
Formalin	3
Gludesin	töményen
Fenol	5
Incosan W	2
Liquor formaldehydi sap. (Lysoform)	3
Neomagnol	2
TEGO 103 S	1

XI Táblázat

A tablettázó üzem különböző területein viselendő védőruházat

Munkakör	Helyiségek tisztasági fokozata	VÉDŐRUHÁZAT				
		test	fej	arc	kéz	láb
Kimérők sarzsirozók	II. szürke	köpeny, nadrág Csere:2x hetente	kendő vagy sapka Csere:2x hetente	szájmaszk Csere:naponta	orvosi gumikesztyű Csere:naponta	vászoncipő Csere:évente, de elhasználódástól függ
Fluidizáló, granuláló teremben dolgozók	II. szürke	köpeny, nadrág Csere:2x hetente	kendő vagy sapka Csere:naponta		orvosi gumikesztyű cérnakesztyű Csere:naponta	vászoncipő
Regranulálók	II. szürke	köpeny, nadrág Csere:2x hetente	kendő vagy sapka Csere:naponta	szájmaszk Csere:naponta	orvosi gumikesztyű, cérnakesztyű Csere:naponta	vászoncipő
Tablettázók	II szürke	köpeny, nadrág Csere:2x hetente	kendő vagy sapka Csere:naponta		cérnakesztyű Csere:naponta	vászoncipő
Csomagolók	II. szürke	köpeny, nadrág Csere:2x hetente	kendő vagy sapka Csere:naponta		cérnakesztyű Csere:naponta	vászoncipő
Raktárosok	III. fekete	munkaköpeny Csere:hetente				vászoncipő

XII Táblázat

A kenőcsgyártó üzem különböző területein viselendő védőruházat

Munkakör	A helyiség tisztasági fokozata	Védőruházat				
		test	fej	arc	kéz	láb
Kimérők	II. Szürke	köpeny, nadrág Csere:hetente 2x	kendő vagy sapka Csere:hetente 2x	szájmaszk v. porálarc Csere:naponta	orvosi gumi-kesztyű Csere:naponta	vászoncipő Csere:elhasználódástól függően
Oldás, homogenizálók	II Szürke	köpeny, nadrág Csere:hetente 2x	kendő vagy sapka Csere:hetente 2x		orvosi gumi-kesztyű Csere:naponta	vászoncipő
Töltők	II LF Szürke	overall Csere:naponta	kámzsa Csere : naponta		orvosi gumi-kesztlyű	vászoncipő
Csomagolók	III. Fekete	köpeny, nadrág Csere:hetente	kendő vagy sapka Csere:hetente			vászoncipő
Raktárosok	III. Fekete	munkaköpeny Csere:hetente				vászoncipő

A XIII. Táblázat a leggyakrabban alkalmazott kézfertötlenitö szereket foglalja össze.

XIII. Táblázat

Kézfertötlenitö szerek

Kézfertötlenitö szer	Alkalmazott koncentráció(%)	Expoziciós idö (perc)
Neomagnol tabletta	0,2	1 - 3
Lysoform	2	1 - 3
Bradosan	töményen	1 - 3
Ultra-Sol	töményen	1 - 3
Etilalkohol	70 tf %	1 - 3
Izopropil-alkohol	60 tf %	1 - 3
Clarasept	töményen	1 - 3
TEGO 103 S	1	3
Kvaternol	töményen	1 - 3
Dezosap (kézmosó szappan)		
Dodesept tinct.	higitatlanul	3

A megfelelö higiénés magatartás kizárja, hogy a gyártó területen dolgozók ékszert viseljenek, illetve kozmetikumokat használjanak.

Sok esetben elöfordul, hogy a gyártó helyiségek levegöjének fertötlenitésére is szükség van. Ilyen esetben formaldehid gázt vagy trietilénglikolt használhatunk. A helyiségek minden köbméterére a következö anyagmennyiségek szükségesek.

25 g formalin

25 g káliumpermanganát

15 ml viz.

A trietilénglikolos fertötlenitéshez 100 m^3 légtérre 1 g trietilénglikolt oldunk 100 ml vizben és nagyfelületü edényben forraljuk.

8. HIGIÉNÉS ELLENŐRZÉSEK

A hazai körülményeket figyelembe véve különös jelentőséget tulajdonitottam a rendszeres higiénés ellenőrzéseknek, mivel ezen vizsgálatokkal lehet meggyőződni a higiénés fegyelemről ill. a higiénés program betartásáról.

Kisérleti tapasztalataim alapján az üzemmodell vizsgálatát

- a felületekre (falfelület, munkafelület, gépek felülete ott a termékkel érintkezik)
- padozatra
- üzemi levegöre
- személyzetre célszerü kiterjeszteni.

A 3., 4. ábrán számokkal jelöltem a mintavétel helyét. A munkavégzés alatt vett minták eredményei a XIV., XV., XVI. Táblázatban javasolt értékhatárokat nem haladhatják meg.

A megadott összcsiraszám értékek apatogén csirákra vonatkoznak. Patogén mikroorganizmusok közül az Enterobacteriaceae, Ps.aeruginosa és St.aureus szennyezésekre vizsgálunk, melyek jelenléte nem megengedett a gyártó területeken sem.

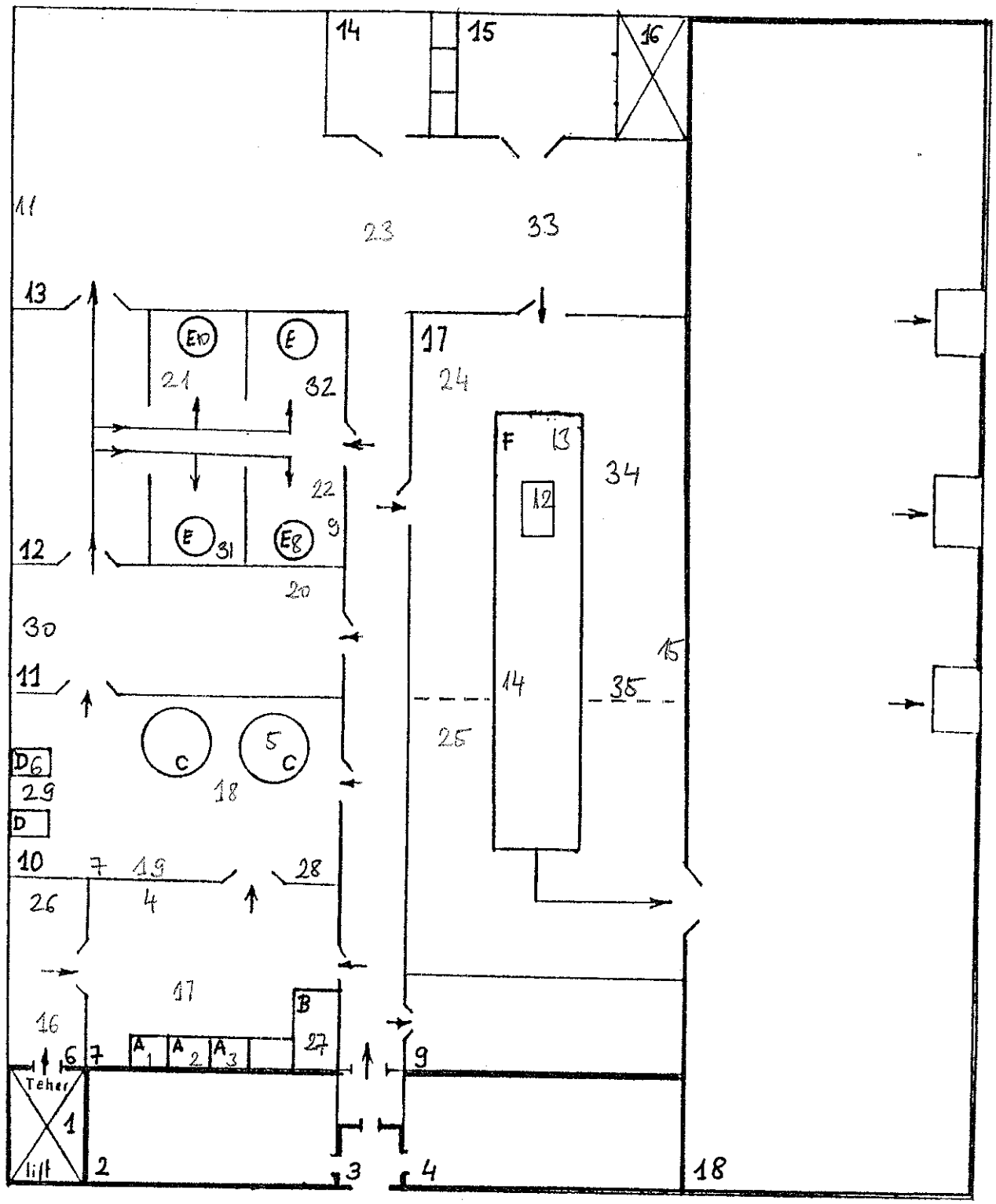
A 3., 4. ábrán

0 - 15 a felületekről vett tamponos mintákat jelzik,

16 - 25 a gyártó terület padozatáról vett mintavételi helyeket,

26 - 35 a gyártó terület levegöminta vételi helyét,

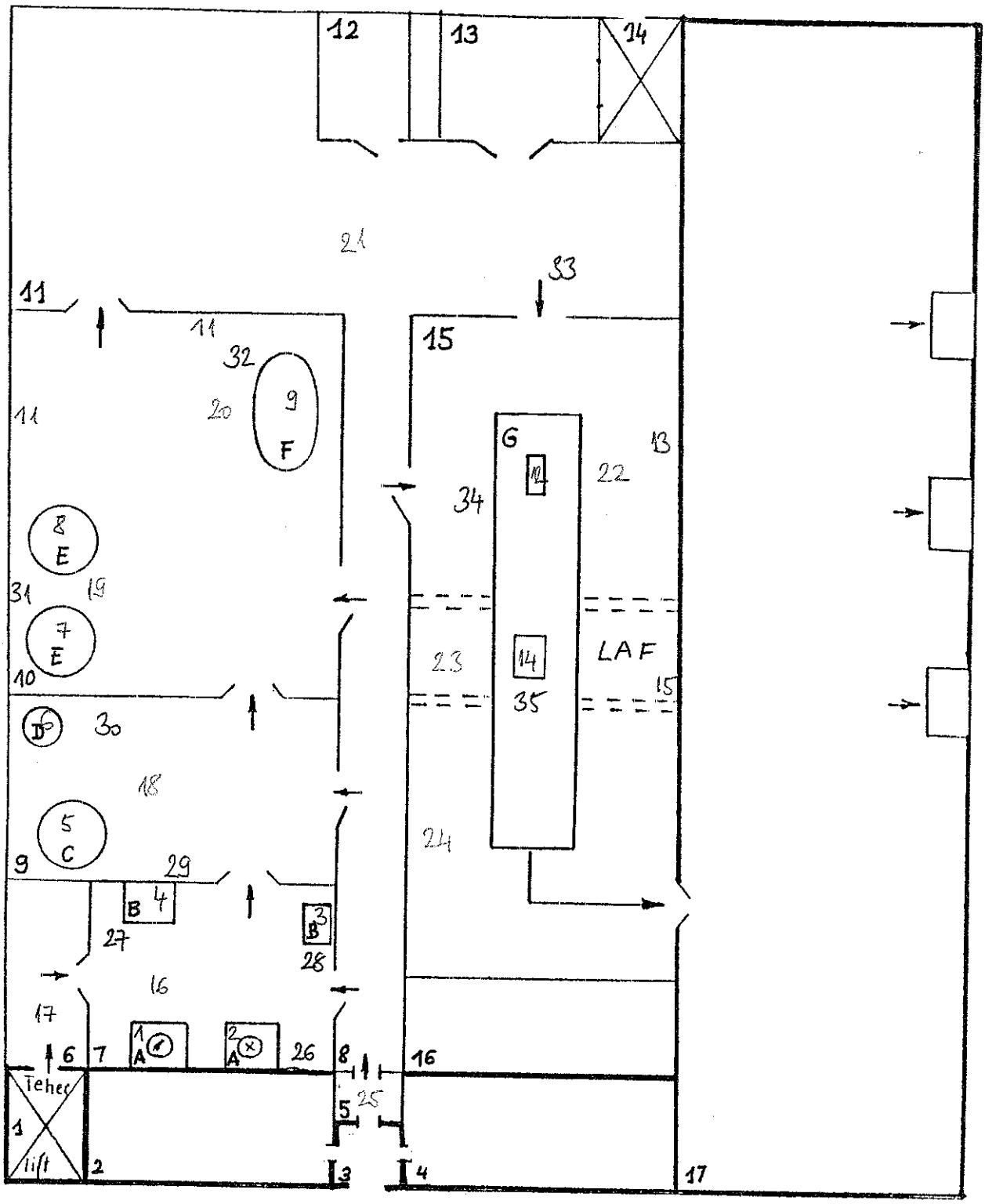
36 - 45 a gyártó személyzet kézmintáit jelzi.



3. ábra
Tablettagyártó üzemmodell alaprajza

1 Teher lift
2 Szociális helyiség
3 Elötér
4 Karbantartó
5 Szürke öltözö
6 Zsilip
7 Kimérö, szitáló
8 Folyosó
9 Iroda
10 Granuláló, regranuláló
11 Granula raktár
12 Tablettázó
13 Félkészáru raktár
14 Gyártásközi lab.
15 Csomagolóanyag rakt.
16 Teher lift
17 Csomagoló
18 Készáruraktár

A Szitálók
B Mérlegek
C Fluid. gran.
D Regranulálók
E Tablettázó gépek
F Csomagológépsor
személyforgalom
anyagforgalom



4. ábra
Kenöcsgyártó üzemmodell alaprajza

1 Teher lift
2 Szociális helyiség
3 Előtér
4 Karbantartó
5 Szürke öltözö
6 Zsilip
7 Kimérö
8 Folyosó
9 Technológiai h. I.
10 Technológiai h. II.
11 Félkészáru raktár
12 Gyártásközi lab.
13 Csomagolóanyag rakt.
14 Teher lift
15 Csomagoló
16 Iroda
17 Készáruraktár

A Olvasztó
B Mérlegek
C Duplikátor
D Golyós malom
E Kenöcskészitö b.
F FRYMA berendezés
G Csomagológépsor
személyforgalom
anyagforgalom

8.1 Felhasznált táptalajok elkészitése és ellenörzése

Marhahúskivonat-buillon vagy húslé-buillon = B

A különbözö táptalajokban használt húskivonat készitéséhez 500 g zsirtól és inaktól megtisztitott marhahúst vagy marhaszivet megdarálva 1000 ml desztillált vizzel összekeverünk és egy éjszakán át hütöszekrényben áztatjuk. Másnap felfözzük és 30 percen át forrásban tartjuk. Lehülés után az elegyet nedves vászondarabon átszürjük és kipréseljük, majd megnedvesitett szüröpapiron megszürjük, végül a kivonat térfogatát desztillált vizzel 1000 ml-re egészitjük ki.

Hús helyett táptalajnak alkalmas marhahús-süritmény vagy húspor is használható, amelyböl az elöállitó által az 1000 ml össztérfogatra megadott mennyiséget kell oldani desztillált vizben. (A szabványos húspor készitményböl - egyéb elöirás hiányában - 3,00 g-ot kell feloldani.)

Ha a húskivonatot nem azonnal használjuk fel valamely táptalaj készitéséhez, akkor azt 121 ^{o}C-on 20 percen át autoklávban sterilezzük.

A táptalajok pH-jának beállitására a sterilezést megelözöen 0,1 M sósav vagy nátrium-hidroxid-oldatot használunk.

Húslé - agar = FA (Az összes aerob baktériumszám meghatározásához.)

A táptalaj hidrogénkitevője: pH = 7,2 ± 0,2

Összetétel:

Tripszinnel emésztett kazein (Tripkazein^{R})		10.00 g
Nátrium-klorid		3.00 g
Glükóz (vizmentes)		1.00 g
Dikálium-hidrogén-foszfát (K_2HPO_4)		2.00 g
Agar-agar (poritott)		15.00 g
Húskivonat (B)	ad	1000.00 ml

Sterilezés: 121^{o}C-on 15 percen át.

Eozin - metilénkék agar = EM (Enterobacteriaceae törzsek kimutatásához.)

A táptalaj hidrogénkitevője: pH = 7,0 ± 0,1

Összetétel:

Pepton		10.00 g
Laktóz		10.00 g
Dikálium-hidrogén-foszfát (K_2HPO_4)		3.00 g
Eozin		0.40 g
Metilénkék		0.065 g
Agar-agar (poritott)		15.00 g
Desztillált viz	ad	1000.00 ml

Sterilezés: 121^{o}C-on 15 percig.

Véres agar = VA (Identifikáló Gram + baktériumokra)

A táptalaj hidrogénkitevője:		pH = 7,3 ± 0,1
Összetétel:		
Húspor		7.00 g
Pepton		5.00 g
èlesztökivonat (por)		5.00 g
Nátrium-klorid		5.00 g
Agar-agar (poritott)		15.00 g
Húslé (B)	ad	1000.00 ml

A táptalajt 121°C-on 20 percen át sterilezzük, majd az 50°C-ra lehütött táptalajba 7 % steril, defibrinált ló- vagy marhavért keverünk. A táptalajt 90 mm átmérőjü Petri-csészékbe öntjük úgy, hogy kb. 3,5 mm-re legyen a beöntött táptalaj felszine a csésze aljától. A kiöntött lemezeket (Petri-csészéket) 24 órán át 30-32°C höfokú termosztátban tartjuk és az esetleg fertözötteket nem használjuk.

Sabouraud - agar = S (Gombaszám meghatározásához)

A táptalaj hidrogénkitevője:		pH = 5,7 ± 0,2
Összetétel:		
Glükóz (vizmentes)		40.00 g
Tripszinnel emésztett kazein (Tripkazein®)		10.00 g
Kloramfenikol		0.04 g
Agar-agar (poritott)		15.00 g
Desztillált viz	ad	1000.00 ml

Sterilezés: 121°C-on 20 percen át.

8.2 A táptalajok sterilitásának és érzékenységének ellenörzése

A baktériumok tenyésztésére készitett táptalajok 10 %-át ellenörizzük a következö módon:

A véletlenszerüen kiválasztott mintákat 24 órán át 30-32^{o}C-os termosztátba helyezzük. A gombák tenyésztésére készitett táptalajok szintén 10 %-át választottuk ki véletlenszerüen, de 48 órán át inkubáltuk 22-25^{o}C-os termosztátban.

A táptalajok közül egyik sem mutathat mikrobiológiai fertözöttséget.

A táptalajok érzékenységét a következö módon határozzuk meg:

Legalább 3-3 táptalajba

Staphylococcus aureus HNCMB 110003 illetve

Clostridium novyi HNCMB 105007

18-24 órás tenyészetének 10^{-4} higitásából 0,10 ml-t, gombatáptalajokba Candida albicans OKI 63/10 jelzésü 72 órás tenyészetének 10^{-3} higitásából mértünk be 0,10 ml-t.

A beoltott baktérium táptalajokat 48 órán át 30-32^{o}C-on, a gombatáptalajokat pedig 72 órán át 22-25^{o}C-os termosztátban tartjuk.

A táptalaj érzékenységét akkor találjuk megfelelönek, ha minden beoltott kémcsöben, Petri-csészében baktérium illetve gomba szaporodás volt észlelhetö.

8.3 Az üzemi helyiségek felületeinek vizsgálata

8.3.1 Tamponos módszer

A gyártó helyiség falának, padlójának, munkaasztalának felületét (1-1 dm^3) 10 ml steril buillonban (B) áztatott tamponnal áttöröljük. A tampont a steril táptalajt tartalmazó kémcsöbe visszahelyezzük és 30 s keverési idö után a buillon 1,0 - 1,0 ml-évei FA és S táptalajra lemezöntést végzünk összcsira- illetve összbaktériumszám meghatározása céljából.

A kémcsöben maradt B táptalajt a tamponnal együtt 30-32°C-os termosztátba helyezzük, majd 24 illetve 48 órás inkubálás után EM és VA táptalajra szélesztést végzünk annak bizonyitására, hogy Enterobacteriaceae, Ps.aeruginosa és St.aureus nincs az ellenörzött felületen.

8.3.2 Prognosztáros módszer

A Prognosztár a PHYLAXIA által gyártott termék, amelyet elsösorban élelmiszeripari mikrobiológiai ellenörzö vizsgálatok céljára készitenek.

A PROGNOSTAR olyan müanyag tégely, amelynek fedele egy táptalajt tartalmazó 10 cm^2 felületü lemezt, az alja pedig táptalajt tartalmaz. Felhasználáskor a két táptalaj felületet kell csak a vizsgálandó felületre nyomni. A felhasznált tégelyeket 48 órán át 30-32°C-os termosztátban inkubáljuk, majd a tenyésztés eredményét értékeljük.

XIV. Táblázat

A különböző tisztasági fokozatú helyiségek felületekre megengedett összcsiraértékei

Tisztasági fokozat	Mintavétel gyakorisága	Felületek	Gépek	Padozat
		csiraszám határértékek/dm^2		
Szürke (tablettázó, kenöcsüzem)	havonta	≤50-250	≤50-250	≤200-1000
		≤5-25*	≤5-25*	≤20-100*
Szürke (Laminar-Air-Flow Box)	hetente	≤20-100	≤20-100	----
		≤5-25*	≤5-25*	----

*gomba

8.4 Az üzemi levegö tisztaságának ellenörzése

8.4.1 Szedimentációs módszer (Koch-féle ülepitéses módszer)

A gyártó helyiség pontján a padló és a munkafelületek magasságában 90 mm átméröjü Petri-csészébe kiöntött V táptalajt helyezünk ki 15-15 percre.

Az expoziciós idö eltelte után a Petri-csészéket 30-32^{o}C-os termosztátba helyezzük és 24 illetve 48 óra inkubálás után értékeljük.

8.4.2 Membránszürös módszer

A Sartorius MD-2 tipusú készülékbe helyezzük a membránszüröket (0,45 /um pórusátméröjü, 50 mm átméröjü), majd a készüléket beinditjuk. A szürési idö és szürési sebesség ismeretében a helyiség levegöjének csiratartalmát az inkubálás után (72 óra 30-32^{o}C-os termosztát) csira/m^{3} levegöre lehet megadni.

XV. Táblázat

A különböző tisztasági fokozatú üzemi helyiségek levegőjének megengedett részecske- és összcsiraszám értékei

Tisztasági fokozat	Mintavétel gyakorisága	Megengedett értékek			
		Csira/Petri csésze	Csira/m^3	Részecske/m^3	
Szürke (Tablettázó üzem)	havonta	25	250	0,5 /u	$3,5 \cdot 10^6$
				5 /u	23 000
(Kenőcsüzem)	havonta	25	250	0,5 /u	$3,5 \cdot 10^6$
				5 /u	23 000
Szürke (Laminar-Air--Flow Box)	hetente	0 - 5	50	0,5 /u	3 500
			10	5 /u	0

8.5 Gépek ellenörzése

A gyártás során alkalmazott gépek (berendezések) mikrobiológiai ellenörzése csak ott szükséges, ahol az a felhasználásra kerülö nyitott termékkel érintkezik.

Módszer: azonos a 8.3.1 szerinti leirással.

8.6 Személyi higiénia ellenörzése

8.6.1 Tamponos módszer

A dolgozó mindkét kezét 10 ml steril B táptalajban áztatott tamponnal jól áttöröljük (tenyér, körömalj). A tampont visszahelyezzük a kémcsöbe és kémcsökeverövel 30 s-ig keverjük. A keverési idö eltelte után a táptalaj 1,0-1,0 ml-évei FA és S táptalajjal lemezöntést végzünk csiraszámlálás céljából.

Ezután a tamponos B táptalajos csövet 24 illetve 48 órára 30-32°C-os termosztátba helyezzük. A patogén mikroorganizmusok kimutatására EM és V táptalajon végzünk szélesztést.

8.6.2 Kontakt táptalaj érintéses módszer

A vizsgált személy egyik kezének ujjhegyét VA táptalajon, a másik kezének ujjhegyét pedig Endo-táptalajon húzza végig. A lemezeket 30-32°C-on 48 órán át inkubáljuk.

XVI. Táblázat

Kézhigiénés vizsgálatok megengedett összcsiraszám értékei

Tisztasági kategória	Vizsgálat gyakorisága	Megengedett összcsiraszám értékek/kéz
Szürke Tablettázó üzem, kenöcsüzem dolgozói	havonta	< 25 - 50
Szürke LAF alatt dolgozók	havonta	< 10 - 25
Fekete Csomagolók	2 havonta	< 50 - 100

9. A DISSZERTÁCIÓS MUNKA EREDMÉNYE

A VII. Magyar Gyógyszerkönyv gyógyszerkészitményekre vonatkozó új mikrobiológiai követelményrendszere szükségessé tette a gyártás körülményeire vonatkozó új irányelvek kidolgozását.
Disszertációs munkámban - felismerve ezen új irányelvek szükségességét - olyan gyakorlati szervezési szempontokat, intézkedéseket emeltem ki, amelyek a minéségbiztositás rendszerében a végtermék mikrobiológiai minöségét garantálják.
Munkám eredményei az alábbiakban foglalhatók össze:

1.) Bemutattam egy olyan tabletta és kenöcsgyártó üzem modelljét, amely személyi és tárgyi feltételeivel teljesiti az ellenörzött gyógyszergyártáson belül a higiénés követelményeket.

2.) Ismertettem a tabletta és kenöcsgyártó üzem tárgyi feltételeinek biztositására a legújabb épitészeti megoldásokat. Ezek közül az üzemmodell klimaberendezését, padozatának kialakitását, szerelöszintjét stb.

3.) A technológia mikrobiológiai minöséget befolyásoló szerepét kisérletsorozattal igazoltam.

Ugyanazon összetételü ötféle technológiával készült állati enzimet tartalmazó tabletták mikrobiológiai eredményeit összehasonlitva értékeltem a különböző technológiákat. A legmegfelelöbb csiraszámú tablettákat a fluidizációs berendezésben készült granulátumból lehetett préselni. Ezzel az eljárással lehet a legjobban biztositani a zárt rendszert, és az anyag rövid várakozási idejét nedves állapotban.

4.) Vizsgáltam a legfontosabb alapanyag, a viz mikrobiológiai változását az idö függvényében. Megállapitottam, hogy az ioncserélt viz csiraszáma állás közben nagyságrenddel nö. Tehát technológiai célra csak frissen készült vagy 80^{o}-on tárolt, ioncserélt vizet szabad felhasználni.

5.) Elkészitettem az üzemmodellek higiénés programját, amely minden gyártó számára kötelezö.
Ez tartalmazza a különböző tisztasági kategóriájú helyiségek takaritási, tisztitási, fertötlenitési rendszerét, az alkalmazható fertötlenitöszereket és a gyártó személyzet védöfelszerelését és azok cseréjének gyakoriságát.

6. Kidolgoztam az üzemek higiénés ellenörzési módszerét és rendszerét.
A megjelölt mintavételi helyeken vett minták eredményeinek alapján a környezet higiénés szinvonalára, a személyzet higi-

énés magatartására és a gyártási folyamat megbizhatóságára lehet következtetni.

7.) Megadtam az üzem különböző tisztasági fokozatú helyiségeire, levegöjére és személyzetére az elfogadható mikrobiológiai határértékeket.

A higiénés szempontból jól megszervezett üzem tökéletesen illeszkedik az ellenörzött gyógyszergyártás rendszerébe.

Bemutatásának szükségességét az indokolta, hogy a gyáripar hasonló üzemeiben történö felmérés során többségük messze elmaradt azoktól a normativáktól, amelyeket disszertációs munkámban a külföldi és a megfelelö tárgyi, személyi és szakmai feltételekkel müködö üzemek eredményei alapján kidolgoztam.

ÖSSZEFOGLALÁS

A magyar gyógyszeripar világpiaci versenyképességének megtartása érdekében a nemzetközi elöirások (és fejlödési irányok) teljesitésére kényszerül. Ez a kényszer a kész gyógyszerkészitményeknél még kifejezettebb, mint a gyógyszeranyagoknál (alapanyagok), hiszen a kész gyógyszerkészitmény ára a gyógyszeranyagra vetitve kb. ötszörös.

A gyógyszerkészitmények minöségének biztositásában a higiénés kérdéseknek egyre nagyobb szerep jut annak ellenére, hogy csak a végtermék mikrobiológiai tisztaságát irják elö a gyógyszerkönyvek és megállapodások. Arra vonatkozóan, hogy a környezet mikrobiológiai állapota milyen mértékben hat a készitményre még nincsenek kellöen széles tapasztalatok, hiszen a mikróbák számának megállapitása mindig csak a meghatározás idöpontjában fennálló mikrobiológiai állapotot jelentik, mivel a mikróbák szaporodása állandó folyamat. Éppen ezért a rendszeres környezet ellenörzés segitséget nyújt a hibák kiküszöbölésére.

Disszertációs munkámban célul tüztem ki olyan egységes gyártáshigiénés követelményrendszer bemutatását, amely alkalmazásával gyógyszergyárainkban egyértelmüen javitható a nemsteril készitmények mikrobiológiai tisztasága.

Az egységes gyártáshigiénés követelmények kialakitásánál figyelembe vettem az elmúlt 20 év irodalmi adatait, különösen azokat, amelyek a végtermék mikrobiológiai tisztaságát veszélyeztetö tényezöket ismertette. A VII. Magyar Gyógyszerkönyv gyógyszerkészitményekre vonatkozó követelményrendszere reflektorfénybe állitotta a gyártási körülményeket.

A nemsteril készitmények közül részletesen a tabletta- és kenöcsgyártás higiénés problémáit emeltem ki, mivel a VII. Magyar Gyógyszerkönyv e két termékkel szemben nem azonos tisztasági követelményeket támaszt. Megterveztem a két termék gyártására szolgáló üzem modelljét, amely tárgyi feltételeiben a legújabb épitészeti és klimatechnikai megoldásokat mutatja be. Higiénés szempontból kiemelkedö jelentöségü, mivel a könnyen tisztithatóság, vagy a részecske le nem adás meghatározója a környezeti higiénének is.

Az üzem személyi feltételeinek biztositására a hatékony személyi higiéné oktatását kell kiemelni, amely az üzemen belüli GMP oktatás része kell hogy legyen. A megfelelö higiénés-magatartás elsajátitás bizonyitására szolgálnak a higiénés ellenörzések.

A szakmai szempontok közül az üzemen belüli anyag- és személyforgalmat mutattam be, valamint kisérletsorozatot végeztem annak eldöntésére, hogy a különbözö gyártástechnológiák hogyan befolyásolják a késztermék mikrobiológiai tisztaságát.

Az eredmények alapján egyértelmüen a közvetlen préselési technológiát kell elönybe részesiteni, de megfelelö jó eredményt adott a zárt rendszerü fluidizációs technológia is.

Vizsgáltam a legfontosabb alapanyag, a viz csiraszám változását idöben. Megállapitottam, hogy állás közben az ioncserélt viz mikrobiológiai állapota nagyságrenddel romlik.

A környezeti higiénés tényezök biztositására elkészitettem az üzem higiénés programját és ellenörzési tervét.

A hazai és nemzetközi felmérések és elöirások alapján az üzemi környezetre (felületek, levegö) és a személyzetre mikrobilógiai határértékeket javasoltam. Úgy vélem, hogy ezek az értékek, megfelelö mikrobiológiai tisztaságú gyógyszeranyagokkal és technológiával a legjobb gyártási körülményt biztositják.

Elöfordulhat olyan eset is azonban, amikor a termék mikrobiológiai szennyezettsége az elöirt határértéken belül marad, annak ellenére, hogy a környezeti értékek eltérnek a szokásostól. Az ilyen esetekben is fel kell tárni a környezeti változások okát, mert csak azok megszüntetése adhat teljes biztonságot a gyártáshoz.

Munkámban az üzemek megtervezése során a higiénés kérdésekre voltam tekintettel.

Összefoglalva az emlitett szempontok, feltételek betartása adja meg a hazai gyógyszeripar számára a biztonságos gyógyszergyártás garanciáját, hogy a rászoruló beteg ember számára kellö mikrobiológiai tisztaságú készitményt nyújtson. A nemzetközi elöirások betartása a szélesebb export lehetöségét is biztositja, amely az export orientált gyógyszeriparnak szintén kiemelt érdeke.

IRODALOM

1. Kallings,L.O. - Ringertz,O. - Silverstolpe,L.: Acta pharm. suec. 3,219,(1966)
2. Krüger,D.: Pharm. Indust. 32,(4a),259-263,(1970)
3. Flaum,I.: J.pharm.Sci. 67,(1),1-11,(1978)
4. Noble,W.C. - Savin,J.A.: Lancet 1,(7433),347-349, (1966)
5. Mitchell,R.G. - Payward,A.C.: Lancet 1,(7441), 793-795,(1966)
6. Abdou,A.: Pharm.Indust. 42,(3),291-296,(1980)
7. Mohamed,A. - Abdou,A.: Pharm.Indust. 35,(12),857-865, (1973)
8. Lányi B.: Járványügyi és klinikai bakteriológia. Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest, 1980.
9. Jarez-Fernandez,G. - Guarro-Artigas,J. - Calvo-Tottas,A.: Pharm.Acta Helv. 52,(11),267-270, (1977)
10. Wallhäusser,K.H.: Pharm.Indust. 34,(8),549-551,(1972)
11. Compendium Medicamentorum VIII. Lief. 3.0.05,(1979)
12. Nekola,M.: Pharm.Indust. 32,(5),371-375,(1970)
13. Züge,R.: Pharm.Indust. 38,(10),899-902,(1976)
14. Wallhäusser,K.H.: Pharm.Indust. 45,(7),709-714,(1983)
15. Allwood,M.G.: Manufact.Chem. 42,(12),50-52,(1971)

16. Gallien,K.: Pharm.Indust. 34,(11a),929-931,(1972)

17. Bühlmann,X. és mtsai: Pharm.Acta Helv. 46,321,(1971)

18. Lénárt Gy.: Gyógyszerészet, 21,(11),408,(1977)

19. Buur,J. és mtsai: Dansk.T.Farm. 42,(1),1-4,(1968)
Pedersen,E.A. - Szabó,L.: Dansk.T.Farm. 42,(2),50-55, (1968)
Pedersen,E.A. - Ulrich,K.: Dansk.T.Farm. 42,(3), 71-83,(1968)

20. Microbiological standard for non-sterile products. EOQC Zürich, 1983. 1-30 p. (Sokszorositott)

21. VII. Magyar Gyógyszerkönyv (Ph.Hg.VII.) I. kötet, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.

22. Production hygiene and bacteriological control in the manufacture of pharmaceuticals. Stockholm, 1969.

23. Hygiene Recommendations. Lakemedelsindustriföreningen, Stockholm, é.n.

24. Quality Control of Drugs. Off-print from Official Records of the WHO Geneva N°176, 1969.

25. Basic Standards of Good Manufacturing Practice for pharmaceutical products. Document PH3/83 (Trilingual Edition) EFTA Secretariat, Geneva.

26. Toporsky,W.: Pharm.Indust. 39,(5),604-607,(1977)

27. Krüger,D.: Pharm.Indust. 32,(4a),236-239,(1970)

28. Fischer,B.: Pharm.Indust. (11a),1025-1031,(1970)

29. Marks,H.: Pharm.Indust. 32,(11a),1049-1050,(1970)

30. Eder,H.: Pharm.Indust. 32,(12),1090-1095,(1970)

31. Wallhäusser,K.H.: Pharm.Indust. 37,(10),806-815,(1975)
37,(11),912-921,(1975)

32. Convention for the mutual recogniton of inspections in respect of the manufacture of pharmaceutical products. EFTA Secretariat, Geneva, 28.p.

33. Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice. 1983. 3rd Ed.,London, HMSO 1983.

34. Jókay L-né: Gyógyszerészet 24, 11-16,(1980)

35. Gemeinsamer Bericht. F.I.P. April 1972: Pharm.Indust. 34,(11a),932-935,(1972)

36. Krüger,D.: Pharm.Indust. 46,(12),1271-1277,(1984)

37. Krüger,D.: Acta pharm.technol.Suppl. 4,69-89,(1977)

38. Heene,G.: Pharm.Indust. 33,(8),539-544,(1971)

39. Liske,Th.: Pharm.Indust. 34,(1),55-57,(1972)

40. Vetter,W.: Pharm.Indust. 32,(4a),273,(1970)

41. Weitzig,H.J.: Pharm.Indust. 42,(12),1315-1317,(1980)

42. Windship,S.: Pharm.Weekbl. 109,(23),542-547,(1974)

43. Wanner,H.U.: Acta pharm.technol.Suppl. 3,159-170, (1977)

44. Beckley,J.M.: Drug cosm.Indust. 122,(5).46,48, 125-129,(1978)

45. Krüger,D. - Melchert,H.: Pharm.Indust. 37,(3), 167-179,(1975); 37,(4),271-278,(1975)

46. Krüger,D. - Melchert,H.: Drugs made in Germ. 18,(1), 3-38,(1975)

47. Melchert,H. - Preis,W. - Schafer,E.: Pharm.Indust. 45,(8), 812-814,(1983)

48. Rotter,M.: Drugs made in Germ. 19,50-62,(1976)

49. Seyfarth,H.: Pharm.Indust. 45,(3), 289-295,(1983)

50. Llewelyn,A.E.: Manufact.Chem. 46,(9),53-54,(1974)

51. Beckley,J.N.: Drug cosm.Indust. 123,70-72,150-151, (1978)

52. Hess,H.K.: Pharm.Indust. 32,(11a), 1019-1024,(1970)

53. Lingnau,J.: Acta pharm.tech.,Suppl.3.,67-85,(1977)

54. Lingnau,J.: Pharm.Indust. 34,(6), 424-427,(1972)

55. Jordan,J.: Pharm.Indust. 40,(7), 776-777,(1978)

56. Grigo,J.: Acta pharm.technol.Suppl.3.,13-46,(1977)

57. Henning,H.M.: Pharm.Indust. 32,253-259,(1970)

58. Hein,H. - Miklovich,M.: Pharm.Indust. 38,(4),407-409, (1976); 38,(5),490-492, (1976)

59. Bühlmann,X. és mtsai: Pharm.Indust. 34,(8),562-565, (1972)

60. Widmann,A. - Croome,R.J.: Pharm.Indust.37,(8), 650-654,(1975)

61. Wallhäusser,K.H.: Pharm.Indust.32,(11a), 1031-1040, (1970)

62. Graf,E. - Scheer,R.: Pharm.Indust.42,(7), 732-744, (1980)

63. Graf,E. - Scheer,R.: Pharm.Indust.43,(1),76-81,(1981)

64. Wallnöfer,E.: Acta pharm.technol.25,(2),119-126,(1979)

65. Wallhäusser,K.H.: Pharm.Indust.42,(6),74-83,(1980)

66. Krüger,D.: Pharm.Indust.42,(6),84-91,(1980)

67. Bickel,M. - Meyer,K.H.: Pharm.Indust.42,(3),285-290, (1980)

68. Zimmermann,G. - Krüger,D.: Pharm.Indust.42,(9), 932-939,(1980)

69. Seyfarth,H.: Pharm.Indust.46,(7),749-757,(1984)

70. Hoiss,J.: Pharm.Indust.47,(4),411-417,(1985)

71. Venten,E.: Pharm.Indust.47,(4),418-422,(1985)

72. Graf,E.: Pharm.Indust.44,(5),542-544,(1982)

73. Åslund,B.: Acta pharm.suec.15,486,(1978)

74. Wallhäusser,K.H.: Pharm.Indust.39,(5),491-497,(1977)

75. Holin,O.: Principles for hygiene control in pharmaceutical production (in Contamination in the manufacture of pharmaceutical products. The collected papers delivered in the course of a meeting of experts held in Stockholm 1972). 33-41 p.

76. Begg,D.I.R.: Elements of GMP required in the manufacture and packaging of tablets (in Good Manufacturing Practice in Tablet Manufacture. A seminar held in Sunningdale 1978.) 47-59 p.

77. Brunzell,A. - Nilsson,G.: Acta pharm..suec. 10, 247-253,(1973)

78. Lürdig,G.: Acta pharm.technol.Suppl. 3.,67-85,(1977)

79. Klingerhöller,W.: Pharm.Indust.37,(11a),947-949,(1975)

80. Lürdig,G.: Pharm.Indust.37,(11a),950-955,(1975)

81. Seyfarth,H.: Pharm.Indust.47,(5),539-545,(1985);
47,(6),668-674,(1985)

82. Hanke,G.: Acta pharm.technol.Suppl. 3.,187-195,(1977)

83. Mossel,A.: Acta pharm.technol.Suppl. 26,(3),135-141, (1980)

84. Wallhausser,K.H.: Pharm.Indust.32,(4a),230-236,(1970)

85. Pecho Z. - Erdös Gy.: Tájékoztató a fertötlenitöszerekröl.
Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest, 1977.

86. Guidelines for the manufacture of sterile products.
Document PHI/81 EFTA Secretariat, Geneva.

KOSZONETNYILVANITAS

Disszertációs munkám befejeztével hálás köszönetet mondok

Dr. Zalai Károly egyetemi tanárnak,

a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Dékánjának, valamint

Dr. Paál Tamás föigazgató, egyetemi tanárnak,

Dr. Kolos Ede professzornak,

Dr. Lipták József föosztályvezetönek,

akik az Országos Gyógyszerészeti Intézetben a téma kidolgozását lehetövé tették és értékes tanácsaikkal hozzásegitettek munkám befejezéséhez.

Végül köszönetemet fejezem ki azoknak az intézeti és gyáripari munkatársaimnak, akik disszertációm elkészitésében segitségemre voltak.