

PRIPRAVA STERILNIH MAGISTRALNIH ZDRAVIL V LEKARNI

COMPOUNDING STERILE EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS IN A PHARMACY

AVTORICE / AUTHORS:

mag. Venceslava Bavčar, mag. farm. spec.¹

Simona Mitrović, mag. farm. spec.²

dr. Mateja Tršan, mag. farm. spec.²

¹ Lekarna Ljubljana,

Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,

Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: venceslava.bavcar@lekarna-lj.si

1 UVOD

Sterilna magistralna zdravila, pripravljena v lekarnah, se po zahtevah glede kakovosti ne razlikuje od industrijsko proizvedenih, pomembno pa se razlikujejo pogoji priprave, oprema in število osebja. Priprava sterilnih zdravil vključuje aseptično pripravo magistralnih zdravil in pripravo zdravil, ki jih na koncu steriliziramo z enim od postopkov sterilizacije

POVZETEK

Priprava sterilnih magistralnih zdravil v javnih lekarnah je dejavnost velikega tveganja. Aseptični postopek ne ustvarja sterilnih pogojev, zagotavlja pa ohranjanje sterilnosti. Sterilna so tista zdravila, ki ne vsebujejo preživetja sposobnih mikroorganizmov. Za pripravo sterilnih zdravil so potrebni primerni pogoji in ustrezni vsebniki. Standardni postopki priprave sterilnih izdelkov so opisani v Evropski in drugih farmakopejah, v mednarodnih standardih in smernicah.

KLJUČNE BESEDE:

lekarna, priprava, sterilna magistralna zdravila

ABSTRACT

Compounding sterile extemporaneous preparations in a community pharmacy is a high-risk activity. Aseptic processing doesn't create a sterile condition, it only maintains sterility. A medicine that is completely free of viable microorganisms is sterile. Sterile medicines are prepared under appropriate conditions and are packed in suitable containers. Standard sterilisation processes are described in the European Pharmacopoeia and other current Pharmacopoeias, in international standards and guidelines.

KEY WORDS:

compounding, pharmacy, sterile extemporaneous preparations

(1). Sterilna zdravila so izdelki velikega tveganja. Če niso pripravljena v kontroliranem okolju in jih ne pripravljajo ustrezno usposobljeni farmacevtski strokovni delavci, obstaja večja nevarnost mikrobiološke kontaminacije. Priprava mora torej potekati v kontroliranih pogojih z uporabo dobro zasnovanih in v zagotavljanje kakovosti usmerjenih postopkov (1).

Sterilne farmacevtske oblike lahko v Sloveniji pripravljajo tiste lekarnice, ki so pridobile dovoljenje za njihovo pripravo po Pravilniku o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (2). Do uveljavitve posodobitev slovenske dobre lekarniške prakse so prostori in oprema lekarnice, ki so namenjeni pripravi sterilnih magistralnih zdravil, načrtovani in izdelani v skladu s pravili dobre lekarniške prakse, ki jih je sprejela Lekarniška zbornica Slovenije leta 2015 (3). Posodabljanje pravil nacionalne dobre lekarniške prakse v Sloveniji je v teku. Nova izdaja dobre lekarniške prakse bo predvidoma vsebovala novo poglavje o pripravi sterilnih magistralnih zdravil.



V nadaljevanju prispevka bomo predstavili smernice in priporočila, ki veljajo na področju zagotavljanja ustreznih pogojev za pripravo sterilnih magistralnih zdravil v javni lekarni. V javnih lekarnah v Sloveniji se pripravljajo naslednje sterilne farmacevtske oblike:

- za oko: kapljice za oko, raztopine za izpiranje očesa, poltrdne farmacevtske oblike za oko (mazila, kreme),
- raztopine za inhaliranje,
- parenteralne raztopine v elastomernih črpalkah in
- magistralna zdravila drugih farmacevtskih oblik, kot so poltrdne dermalne farmacevtske oblike za poškodovano kožo ali sluznico ter za aplikacijo na poškodovano nosno sluznico.

Sterilne farmacevtske oblike pripravljamo z uporabo materialov in postopkov, ki zagotavljajo sterilnost in preprečujejo vnos kontaminantov ter rast mikroorganizmov.

Področje priprave sterilnih zdravil poleg evropskih smernic dobre proizvodne prakse (EU GMP, priloga 1) urejajo predpisi Evropske farmakopeje – Ph. Eur. 5.1.1. *Metode izdelave sterilnih izdelkov* (4), Farmakopeje Združenih držav Amerike (USP-797) (5), standard ISO 14644-1 glede zahtev za čiste prostore (6), priporočila Združenja za farmacevtsko inšpekcijo PIC/S (7) in nacionalne smernice posameznih držav, kot so na primer NAPRA v Kanadi (8, 9). Nacionalna dobra lekarniška praksa, ki bo urejala pripravo sterilnih magistralnih zdravil v slovenskih lekarnah, je še v pripravi. Veljavna pravila dobre lekarniške prakse pravijo, da za zagotavljanje mikrobiološke kakovosti veljajo za prostore predpisi veljavne farmakopeje (3).

Glede na evropsko farmakopejo moramo pri pripravi sterilnih magistralnih zdravil upoštevati zahteve za:

- okolje,
- osebje,
- kritične površine,
- sterilizacijo in postopke prenosa,
- maksimalen čas med pripravo izdelka in njegovim polnjenjem v končni vsebnik (4).

2 ZAHTEVE ZA OKOLJE – PROSTOR ZA PRIPRavo STERILNIH MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Hkrati z vzpostavitvijo ustreznih prostorskih pogojev za pripravo sterilnih magistralnih zdravil v lekarni je treba vzpostaviti tudi postopke stalnega preverjanja parametrov okolja (temperatura, relativna vlaga, tlak, mikrobiološka kakovost

in drugi), ki vplivajo na varnost in kakovost sterilnih izdelkov. Sistem zagotavljanja kakovosti pri pripravi magistralnih zdravil zagotavlja, da so zdravila varna, kakovostna in učinkovita ter primerna glede na predvideno uporabo. Pri tem pridobljeni in dokumentirani podatki kažejo, da so doseženi in vzdrževani pogoji ter uveljavljeni postopki, ki so potrebni za zagotavljanje ustreznih pogojev priprave sterilnih magistralnih zdravil brez kontaminacije (1).

Vso pisno dokumentacijo glede vzpostavitve pogojev in zagotavljanja kakovosti je treba hraniti v lekarni. Pomemben del sistema kakovosti predstavlja ocena in obvladovanje tveganj pri pripravi magistralnih zdravil. Na osnovi opredeljene ocene tveganja je treba sprejeti ukrepe, ki so potrebni za zagotovitev zahtevane ravni kakovosti in preprečevanje neskladij (10).

Sterilna magistralna zdravila se pripravljajo v mikrobiološko kontroliranem okolju. Izdelava načrta čiščenja in razkuževanja ter vodenje pripadajoče dokumentacije je zelo pomembno. Zagotovljena mora biti redna mikrobiološka kontrola prostorov z namenom prepoznavne prisotnosti mikroorganizmov in potrjevanja uspešnosti razkuževanja. Postopki čiščenja in razkuževanja morajo zagotavljati razkuženost.

Primer dobre prakse predstavlja na primer uvajanje mikrobiološke kontrole okolja pri magistralni pripravi zdravil v lekarnah v Nemčiji, kjer sodeluje Centralni laboratorij nemških lekarn, kar omogoča upoštevanje visokih zahtev, ki jih je postavila Evropska farmakopeja (Ph. Eur.) za mikrobiološko kakovost zdravil. Centralni laboratorij preverja relevantne testne parametre po validiranih metodah. Kljub razlikam v prostorskih pogojih, opremi in številu osebja se za zdravila, ki so pripravljena v lekarnah, uporabljajo popolnoma enake mejne vrednosti parametrov kot za industrijsko proizvedena zdravila (11). PIC/S Guide so priporočila združenja PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme*) za pripravo zdravil. Za pripravo sterilnih magistralnih zdravil v lekarni slovenska zakonodaja (2) določa uskladitev nacionalne Dobre lekarniške prakse s priporočili združenja PIC/S v prvi prilogi, ki ureja pogoje za sterilno pripravo zdravil. Zahteve za čisti prostor oziroma okolje, v katerem poteka priprava sterilnih magistralnih zdravil, so naslednje (7):

1. Da zagotovimo ustreznost in minimiziramo nevarnost napak, prostore in opremo načrtujemo tako, da je nevarnost kontaminacije materialov ali izdelkov zmanjšana na najmanjšo možno mero, ter jih ustrezno zgradimo, uporabljamo, vzdržujemo in nadgradimo (7). Za minimaliziranje vstopov v prostor s komoro naj ima ta prostor vgrajeno eno ali več opazovalnih oken, kar poveča tako udobje kot varnost farmacevta, ki več ur dela sam v takem prostoru.

2. Priprava sterilnih izdelkov se mora izvajati v čistih prostorih s filtriranim zrakom preko filtrov z ustrežno učinkovitostjo (7). Dokazati je treba, da zračni tokovi ne predstavljajo tveganja glede kontaminacije (na primer zagotoviti, da tokovi ne raznašajo delcev iz osebja in opreme v področje visokega tveganja za izdelek) ter zagotoviti opozorilni sistem, ki zazna nihanja pri dovajanju zraka v sistem, ki zagotavlja zrak ustrezne kakovosti v zaprtem prostoru (HVAC). Delovna postaja za delo z zdravju nenevarnimi substancami je komora z laminarnim pretokom zraka (LAF) kjer se zrak filtrira skozi visoko učinkovite filtre za absorpcijo delcev (HEPA) s hitrostjo od 0,36 do 0,54 m/s navpično ali vodoravno. Nadtlak preprečuje vdor zraka iz okolice. Biološko varne komore (BVK) zaradi podtlaka v delovnem območju in izstopa zraka skozi poseben filtrirni sistem omogočajo varno rokovanje z zdravju nevarnimi substancami s seznama NIOSH (12). Razlike v tlakih se redno beleži in dokumentira (10).

V preglednici 1 je prikazana razvrstitev čistih prostorov po evropskih smernicah dobre proizvodne prakse sterilnih zdravil (EU GMP, priloga 1), v preglednici 2 pa klasifikacija komor z laminarnim pretokom zraka in biološko varnih komor glede na priporočene razrede čistosti delovnega okolja in okolice komore po EU GMP, priloga 1 (2008) (10).

Glede na to, da pri aseptično pripravljenih zdravilih ni končne sterilizacije in je zato mikrobiološka kvaliteta okolja izrednega pomena, okolje še posebno kontroliramo. Ne-

posredna okolica LAF in BVK je okolje razreda B, pri izolatorjih pa D. Pri uporabi nižjih razredov čistosti naredimo dodatno oceno tveganja, na katero lahko vplivajo čas med pripravo in uporabo izdelka, uporaba zaprtega sistema priprave ter narava in sestava izdelka (7).

3. Dovod filtriranega zraka mora v vseh obratovalnih pogojih vzdrževati nadtlak glede na okolico nižjega razreda čistosti. V sosednjih prostorih različnih razredov čistosti mora biti razlika tlaka 10 do 15 Pascalov. Posebno pozornost je treba nameniti varovanju območja z največjim tveganjem, to je neposrednemu okolju v prostoru in opremi, ki ji je izdelek izpostavljen (7).
4. Pogoje okolja (temperatura, relativna vlaga in svetloba) med pripravo, skladiščenjem in kontrolo kakovosti jasno definiramo, spremljamo in kontroliramo. Temperatura in relativna vlaga nista predpisani, saj je njuna vrednost odvisna od narave pripravka in postopka. Rezultate spremljanja skrbno dokumentiramo, ocenimo in shranimo (6). Zaradi uporabe osebne zaščitne opreme naj temperatura v prostoru ne presega 20 °C, relativna vlaga pa 60 %. Delovni prostor mora biti primerno osvetljen (7).
5. Prostori in oprema morajo biti ravnih, gladkih površin brez vdolbin, ki omogočajo dobro čiščenje in razkuževanje, da preprečimo nabiranje prahu in olajšamo čiščenje, z minimalnim številom robov, polic, pultov, opreme (7). Oprema mora biti redno kalibrirana in točnost merilne opreme preverjana ter dokumentirana (3).

Preglednica 1: Razvrščanje čistih prostorov (7, 10).

Table 1: Clean rooms classification (7, 10).

Razred čistosti	Maksimalno dovoljeno število delcev na m ³ zraka			
	V času mirovanja		V času obratovanja	
	delci ≥ 0,5 µm	delci ≥ 5 µm	delci ≥ 0,5 µm	delci ≥ 5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352.000	2900
C	352.000	2900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	ni predpisano	ni predpisano

Preglednica 2: Priporočeni minimalni razredi čistosti delovnega okolja in okolice (7, 10).

Table 2: Recommended minimum environmental cleanliness classes (7, 10).

	Delovno okolje (komora)	Okolica komore
LAF/BVK	Razred A	Razred B
izolator	Razred A	Razred D

LAF – komora z laminarnim pretokom zraka, BVK – biološko varna komora



6. Strop mora biti narejen tako, da preprečuje vdor kontaminantov (7).
7. Cevi, vodi in ostala oprema morajo biti nameščeni na način, ki preprečuje nastanek površin, ki se težko čistijo, kot so špranje in ozki robovi (7).
8. Odtoki v prostorih razreda čistosti A in B niso dovoljeni, v prostorih razredov C in D morajo imeti zračne zapore, talni odtoki pa lovilce vode, da preprečujejo vdor vode v prostor (7).
9. Dvojna vrata v zračnih zaporah se ne smejo odpirati sočasno. Uporabiti je treba ustrezen sistem, ki to preprečuje (alarmi, *interlock* sistem). Drsna vrata niso primerna (7).
10. Vzpostavljen je stalen (kontinuiran) nadzor mikrobioloških pogojev v komori (7).

Glede na maksimalno prisotno število delcev v čistem prostoru, tako v mirovanju kot med normalnim delovanjem, so čisti prostori po evropski regulativi (EU GMP) (10) razvrščeni v štiri razrede (A, B, C, D) ter po ISO standardu v devet razredov (ISO 1 – ISO 9) (6), kar prikazuje preglednica 3.

Nekatere faze procesa priprave sterilnih magistralnih zdravil glede na razred čistega prostora so prikazane v preglednici 4. Primer shematskega prikaza razporeditve čistih prostorov za pripravo sterilnih magistralnih zdravil znotraj prostora za pripravo magistralnih zdravil v javni lekarni prikazujemo na sliki 1.

3 OSEBJE IN OSEBNA ZAŠČITNA OPREMA

Vse osebe, ki sodelujejo pri pripravi sterilnih magistralnih zdravil, morajo pridobiti ustrezno usposobljenost za delo v sterilnih pogojih. V čistih prostorih naj bo prisotno minimalno število ljudi. Minimalna prisotnost je posebno pomembna med aseptičnim postopkom dela. Celotno osebje, tudi osebje, ki je zadolženo za čiščenje in vzdrževanje, se mora redno izpopolnjevati na področju priprave sterilnih zdravil (7).

Preglednica 3: Primerjava razvrstitve čistih prostorov po EU GMP, Priloga 1 (2008) in ISO 14644-1: 2015 (13).

Table 3: Cleanroom classification in accordance with an EU GMP, Annex 1 (2008) and ISO 14644-1: 2015 (13).

Referenca	Razred čistosti	Maksimalno dovoljeno število delcev na m ³ zraka			
		V času mirovanja		V času obratovanja	
		delci ≥ 0,5 µm	delci ≥ 5 µm	delci ≥ 0,5 µm	delci ≥ 5 µm
EU GMP, Priloga 1	A	3520	20	3520	20
ISO 14644-1	ISO 5	3520	29	3520	29
EU GMP, Priloga 1	B	3520	29	352.000	2900
ISO 14644-1	ISO 5	3520	29	/	/
	ISO 7	/	/	352.000	2930
EU GMP, Priloga 1	C	352.000	2900	3.520.000	29.000
ISO 14644-1	ISO 7	352.000	2930	/	/
	ISO 8	/	/	3.520.000	29.300
EU GMP, Priloga 1	D	3.520.000	29.000	ni predpisano	ni predpisano
ISO 14644-1	ISO 8	3.7520.000	29.300	/	/

EU-GMP – Dobra proizvodna praksa po smernicah Evropske unije, ISO – Mednarodna organizacija za standardizacijo

Preglednica 4: Primeri postopkov aseptične priprave sterilnih magistralnih zdravil (7, 10).

Table 4: Examples of operations for aseptic compounding of sterile extemporaneous preparations (7, 10).

Razred čistosti	Primeri postopkov za aseptično pripravo sterilnih magistralnih zdravil
A	Aseptična priprava in polnjenje
C	Priprava raztopin za filtriranje
D	Ravnanje z materiali

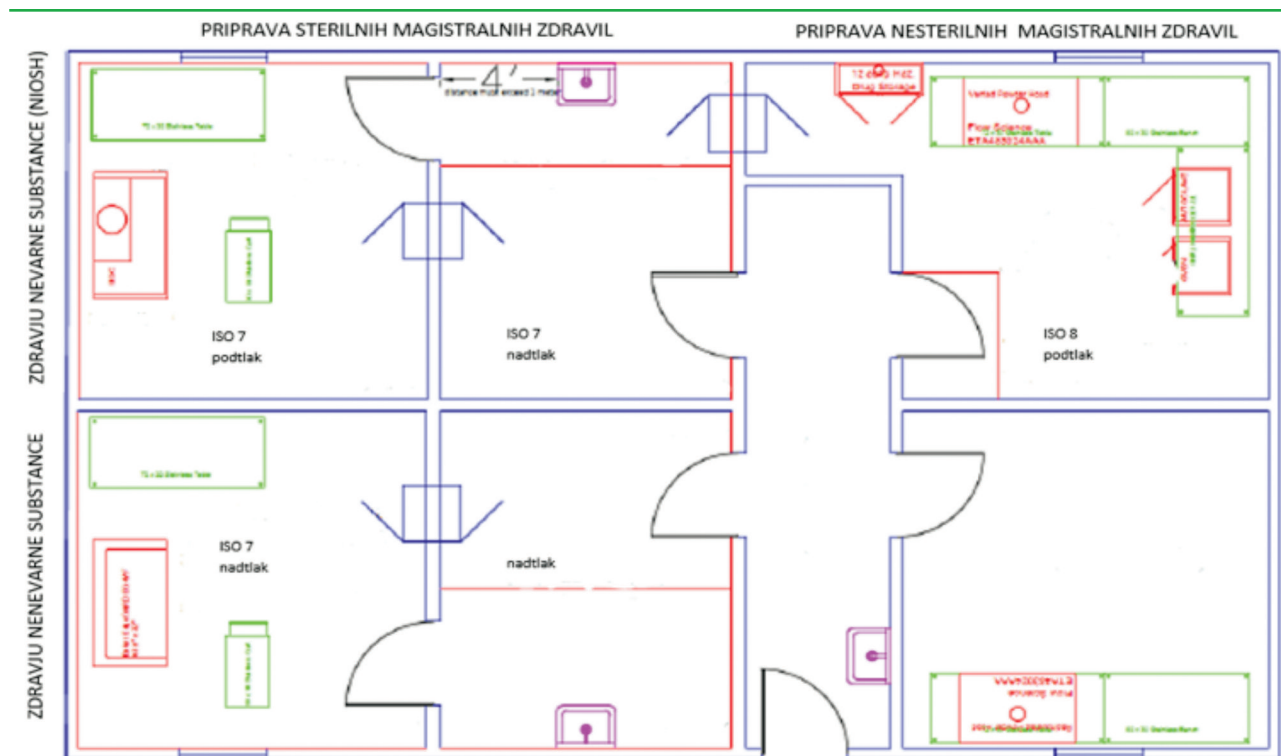
Umivanje in preoblačenje se izvajata po postopkih, ki zagotavljajo minimalni vpliv kontaminacije v prostorih za preoblačenje ter minimalni prenos kontaminantov v čiste prostore. V čistih prostorih je prepovedano nošenje zapestne ure, nakita ter uporaba dekorativne kozmetike (7).

Osebe predstavlja največjo nevarnost za kontaminacijo, ker so mnogi mikroorganizmi del normalne človeške flore in ker so med njimi tudi mnogi fakultativno patogeni mikroorganizmi. Na 1 cm² kože na roki človeka je približno 32.000 bakterij. Pri gibanju odpušča človek v okolje 100-krat več delcev kot pri sedenju. Izvor okužbe je lahko koža, ki se stalno obnavlja in izgublja odmrle celice povrhnjice, približno 10 % teh celic nosi s seboj mikroorganizme. Tem mikroorganizmom predstavljajo ti delci kože izvor

hrane in vlage, zato se lahko še dodatno razmnožujejo. Zaradi vseh teh vzrokov je zelo pomembna zaščita površine kože z zaščitno obleko, z zaščitno kapo, obutvijo, masko in rokavicami (1).

Najpogostejši vzrok kontaminacije so grampozitivne bakterije rodu *Staphylococcus*, kar je popolnoma pričakovano, ker so sestavni del normalne človeške flore, predvsem kože in zgornjega respiratornega trakta, ter so zato glavni vir kontaminacije čistih prostorov. Ostali pogosteje izolirani mikroorganizmi, poleg rodov *Staphylococcus*, so *Micrococcus* in *Acinetobacter* (15).

Kakovost oblačil mora biti primerna za proces dela v odgovarjajočem razredu čistega prostora in zagotavljati zaščito pripravka pred kontaminacijo. Za vsak razred čistosti



Slika 1: Primer načrta postavitve prostorov magistralne priprave zdravil v lekarni (14).

Figure 1: An example of design layout for compounding of extemporaneous preparations in a pharmacy (14).



so predpisani načini zaščite. Oblačila, ki se uporabljajo v čistih prostorih, so lahko za enkratno uporabo ali naj se čistijo oziroma perejo na tak način, da med procesom pranja ne pridobijo kontaminantov oziroma, da se ne poškodujejo. Pri pranju oblačil za čiste prostore in ravnanju z njimi moramo preprečiti nabiranje dodatnih kontaminantov, ki bi jih lahko kasneje le ta odpuščala. Obraz moramo pokriti z masko. Na roke si nadenemo sterilne rokavice, ki so primerne za delo v čistih prostorih. Rokavice navlečemo preko zapestnega dela obleke. Preobujemo se v razkuženo obutev. Med delovnimi procesi redno razkužujemo rokavice, maske in rokavice pa menjavamo vsaj za vsak nov delovni postopek (7).

4 ČIŠČENJE IN DEZINFEKCIJA PROSTOROV IN OPREME

Prostor je lahko kritičen vir mikroorganizmov, kar je posledica prisotnosti osebja, slabega čiščenja in dezinfekcije, slabih klimatskih pogojev, prevelikih prostorov z visokimi stropi, neustrezno izbranih materialov, ki pokajo in se krušijo ipd. V 1 mm široki razpoki je lahko do 1000 mikroorganizmov, v 15 cm široki pa kar 100.000 (1).

Razkuževanje čistih prostorov je posebno pomembno. Izvajati se mora po predpisanem in odobrenem protokolu. Sami postopki čiščenja ne smejo biti izvor kontaminacije. Osebe, ki izvaja čiščenje in razkuževanje, mora biti ustrezno usposobljeno. Pri razkuževanju je treba uporabljati več različnih razkužil, vključno s periodično uporabo sporocidov. Zagotovljena mora biti redna mikrobiološka kontrola prostorov z namenom detekcije rezistentnih sevov in uspešnosti razkuževanja (7).

Oprema za čiščenje in razkuževanje mora biti namenjena za točno določen prostor, shranjevati se mora tako, da se čim bolj zmanjša možnost mikrobiološke in druge kontaminacije. Razkužila in čistila, ki se uporabljajo v prostorih razreda A in B, morajo biti sterilizirana in brez spor (7).

5 STALNI NADZOR MIKROBIOLOŠKIH POGOJEV IN FIZIKALNIH PARAMETROV

Mikrobi v okolju in v končnem izdelku lahko izvirajo iz substranc za farmacevtsko uporabo, uporabljene opreme, pri-

pomočkov, vode, zraka, osebja in iz primarne ovojnine izdelka (15).

Poznavanje mikrobne obremenitve okolja in procesov med pripravo je pomemben del zagotavljanja celovite mikrobiološke kontrole, ki zajema kontrolo prostora in magistralnega zdravila. Pomembno je tako za sterilno kot tudi ne-sterilno pripravo. Za sterilno pripravo pridobimo pomembno informacijo o mikrobiološki obremenitvi izdelka, v primeru končno steriliziranih izdelkov do trenutka sterilizacije ali v primeru aseptične priprave do trenutka polnjenja izdelka. Za ne-sterilno pripravo pa pridobimo pomembno informacijo o potencialni mikrobni obremenitvi ter prisotnosti ali odsotnosti specifičnih mikroorganizmov (15).

Klasične mikrobiološke metode so zaradi potrebe po kultivaciji in izolaciji mikroorganizmov zamudne in zato za takojšno oceno mikrobiološke kakovosti prostorov niso primerne. Za celovitejšo oceno jih zato lahko dopolnujemo s spremljanjem fizikalnih parametrov, kot so tlak, število delcev, temperatura in relativna vlaga (15).

Ocenjevanje mikrobiološke kakovosti zraka in površin v okolju čistega prostora moramo začeti z natančno določenim pisnim programom in zanesljivimi metodami. Program spremljanja mora zajemati celoten proces izdelave in vključevati kontrolo zraka, tal, sten in površine opreme, vključno s kritičnimi površinami, ki prihajajo v stik z izdelkom, vsebniki in zapirali. Vključevati mora seznam mest za vzorčenje, čas in pogostost vzorčenja ter velikost vzorcev. Vzorci morajo biti reprezentativni in dovolj veliki za optimalno detekcijo z upoštevanjem občutljivosti testne metode in količino onesnaževal (mikrobioloških in nemikrobioloških), ki jih v določenem čistem prostoru pričakujemo (15).

Obseg izvajanja kontrole na osnovi ocene tveganja

Obseg izvajanja kontrole določimo na osnovi ocene tveganja, v kateri se upošteva vse dejavnike kot je vrsta zdravila, farmakološki učinek, postopek priprave, pogostost priprave, količina, dostopnost in nujnost uporabe magistralnega zdravila za pacienta, priprava enega ali več enot magistralnega zdravila oziroma priprava za enega pacienta na recept ali za skupino pacientov (15).

V validacijo aseptičnih procesov vključimo simulacijo procesa s hranljivim tekočim gojiščem (media fill). Izbira hranljivega gojišča je odvisna od farmacevtske oblike in selektivnosti, bistrosti, koncentracije in njegove primernosti za sterilizacijo. S simulacijo procesa moramo kar najbolj posnemati rutinski aseptični proces. Vključimo vse kritične korake izdelave, pri tem pa upoštevamo tudi različne posege, za katere vemo, da se pojavljajo med normalno izdelavo, kakor tudi najslabše možne razmere (15).

Če v lekarni ni vzpostavljenih pogojev za aseptično pripravo po PIC/S smernicah, je mikrobiološka kontrola okolja in izdelka še toliko bolj pomembna, saj so rezultati pokazatelj trenutnega mikrobiološkega stanja in s tem povezanega tveganja, da magistralno zdravilo ni sterilno.

Dejavniki tveganja, ki lahko vodijo do povečanja pogostosti izvajanja meritev, so lahko predhodno odkriti odkloni, spremembe postopkov izdelave, posegi v okolje ali pa povečana delovna aktivnost. Uporaba zaprtega sistema priprave v izolatorjih, takojšnja uporaba izdelka, končna sterilizacija pripravka ali pa zmanjšanje delovne aktivnosti pa so tisti dejavniki v kontroliranih pogojih, ki lahko zmanjšajo pogostost izvajanja meritev. Kontrolo sestavljajo kvalifikacijske aktivnosti (stanje v mirovanju) in kontrole okolja med delovnim procesom (v delovanju) (15).

Glede na način in pogostost priprave sterilnih magistralnih zdravil je potrebno predpisati postopke čiščenja, vzdrževanja in kontrole, da uporaba komore (LAF/BVK) v vsakem trenutku zagotavlja kakovosten in varen izdelek.

V preglednicah 5 in 6 so navedene priporočene pogostosti testiranja klasifikacijskih in fizikalnih testov in v preglednicah 7 in 8 priporočene mikrobiološke mejne vrednosti (7).

Interpretacija rezultatov in spremljanje trendov

Predpisane farmakopejske in interne mikrobiološke metode, ki temeljijo na rasti mikroorganizmov na predpisanih gojiščih in so usmerjene predvsem v zaznavanje neželenih trendov in odstopanj v mikrobiološki kakovosti, imajo v kontroliranih pogojih, predvsem čistih prostorih, žal zelo slabo preživetje mikroorganizmov in nizko natančnost. Tudi meja detekcije oziroma občutljivost metode je zelo blizu dejanskim vrednostim mikrobiološke kontaminacije (15).

Dejstvo je, da lahko s klasičnimi tehnikami zaznamo le majhen del tistega, kar je dejansko prisotno v čistih prostorih. To je posledica omejitev metod samih in tega, da so lahko mnogi mikroorganizmi sicer metabolno aktivni, zaradi fizioloških lastnosti, pritrjenosti ali njihove prilagoditve okolju pa jih ne moremo gojiti. To so tako imenovane žive, vendar ne kultivabilne bakterije. Veliko nesporogenih bakterij, predvsem človeških patogenov, je namreč sposobnih vstopiti v mirujoče stanje, kjer obdržijo nespremenjene celične strukture in izražanje genov, ne moremo pa jih gojiti s standardnimi laboratorijskimi metodami. To stanje je ključnega pomena za preživetje nekaterih pomembnih člove-

Preglednica 5: Priporočena pogostost klasifikacijskih testov (7).

Table 5: Recommended frequencies of classification tests (7).

LAF/BVK	Pogostost
Štetje delcev	letno
Število menjav zraka na uro	letno
Hitrost pretoka zraka na delovnih mestih	letno
Kontrola integritete filtrov HEPA	letno
IZOLATOR	
Testiranje alarma	letno
Puščanje izolatorja	letno
Kontrola integritete filtrov HEPA	letno

LAF – komora z laminarnim pretokom zraka, BVK – biološko varna komora

Preglednica 6: Priporočena pogostost fizikalnih testov (7).

Table 6: Recommended frequencies of physical monitoring (7).

LAF/BVK	pogostost
Razlika tlakov med prostori	pred začetkom dela/dnevno
Razlika tlakov preko filtrov HEPA	pred začetkom dela/dnevno
Štetje delcev	enkrat na leto
IZOLATOR	
Razlika tlakov	pred začetkom dela/dnevno
Kontrola rokava izolatorja	vizualna kontrola/dnevno
Kontrola zadrževanja tlaka	tedensko

LAF – komora z laminarnim pretokom zraka, BVK – biološko varna komora



Preglednica 7: Priporočene meje sprejemljivosti za mikrobiološko kontrolo čistih prostorov med delovanjem (7).

Table 7: Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation (7).

RAZRED ČISTOSTI	Vzorec zraka CFU/m ³	Petriejeve plošče dimenzije 90 mm CFU/< 4 ure	Kontaktne plošče dimenzije 55 mm CFU/ploščo	Odtis orokavičenih rok: 5 prstov CFU/rokavico
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

CFU – enota, ki tvori kolonijo

Preglednica 8: Priporočena minimalna frekvenca mikrobioloških kontrol (7).

Table 8: Recommended minimum frequencies for microbiological monitoring (7).

	LAF/BVK	Čisti prostor oz. neposredna okolica komore
Sedimentacijske metode	dnevno	tedensko
Brisi površin	tedensko	mesečno
Mikrobiološka kontrola zraka z volumetrično metodo	četrletno	četrletno
Odtisi orokavičenih rok	dnevno	dnevno

LAF – komora z laminarnim pretokom zraka, BVK – biološko varna komora

ških patogenov, ki lahko po določenem času mirujoče stanje zapustijo in povzročijo bolezen (15). Tudi zato je obvladovanje tveganj pri pripravi sterilnih magistralnih zdravil v lekarni tako zelo pomembno.

Ni toliko pomembna numerična vrednost kolonij, ampak njihova pogostost pojavljanja, ki je orodje za zaznavanje sprememb ter spremljanje trendov. Kakršne koli spremembe trenda pojavnosti in količine mikroorganizmov kažejo na neko dogajanje, bodisi na neučinkovito čiščenje in razkuževanje bodisi na pojav odpornih mikroorganizmov (15).

tavljanja kakovosti pri pripravi sterilnih magistralnih zdravil v lekarni.

6 SKLEP

Zdravilo mora biti kakovostno, varno in učinkovito, ne glede na to, kje je pripravljeno: v tovarni ali v lekarni. Ustrezati mora namenu uporabe, njegova kakovost pa predpisanim zahtevam. Pomembno je poznavanje vseh predpisov, smernic in dobrih praks, da lahko na osnovi ocene tveganja vzpostavimo skrbno načrtovan in integriran sistem zago-

7 LITERATURA

1. Tršan M: Dobra proizvodna praksa sterilnih izdelkov v bolnišnični lekarni s poudarkom na testiranju bakterijskih endotoksinov: specialistična naloga. Ljubljana: [M. Tršan]; 2010
2. Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti. Ur. l. RS 28/2018, 71/2018, 5/2020
3. Pravila dobre lekarniške prakse. Lekarniška zbornica Slovenije 2015
4. Methods of preparation of sterile products: Ph. Eur.5.1.1., dostopano 18.07.2022 na <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/50101E.htm?highlight=on&terms=5.1.1>
5. Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations (USP-797), dostopano 18.07.2022 na <https://www.usp.org/compounding/general-chapter-797> in https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-797-postponement-rb-notice-20191122.pdf
6. ISO 14644-1: 2015 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness. Geneva, Switzerland, International Organization for Standardization, 2015, dostopano 18.07.2022 na <https://zoser.com.co/wp->

- content/uploads/2015/10/ISO%2014644-1%20Version%202015.pdf
7. PIC/S, *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PE 009-16*, 1 February 2022; *PIC/S guide to good practices For the preparation of medicinal products in healthcare establishments, Annex 1 Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products*, dostopano 18.07.2022 na <https://picscheme.org/docview/4590>
 8. *Model Standards for Pharmacy Compounding of Non-hazardous Sterile Preparations*, dostopano 18.07.2022 na https://www.napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_NonHazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf
 9. *Model Standards for Pharmacy Compounding of Hazardous Sterile Preparations*, dostopano 18.07.2022 na https://www.napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf
 10. *EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products - revision November 2008*, dostopano 18.07.2022 na [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/annex%2001\[2008\].pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/annex%2001[2008].pdf)
 11. *Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker: Hygienemonitoring – Mikrobiologische Umgebungskontrolle im Apothekenlabor*, dostopano 18.07.2022 na <https://zentrallabor.com/ringversuche/hygienemonitoring/>
 12. *NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020*, dostopano 18.07.2022 na <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DR-AFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>
 13. Eaton T: *Pharmaceutical Cleanroom Classification using ISO 14644-1 and the EU GGMP Annex 1*, . *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences* 2019, dostopano 18.07.2022 na <https://www.ejpps.online/post/vol24-4pharmaceutical-cleanroom-classification-using-iso-14644-1-and-the-eu>
 14. *USPS 795, 797 and 800: Update on Design Requirements for Sterile and Non-Sterile Compounding Facilities*. *Academy of Architecture for Health*. Spletni seminar 14.5.2019, dostopano na: <https://network.aia.org/viewdocument/aah1904-usps-795-797-and-800-upd?CommunityKey=5ac54771-1122-4d1f-ac18-d2d12d6a94fb&tab=librarydocuments>
 15. Tršan M: *Proučevanje bioluminescenčne metode za ocenjevanje mikrobiološke kakovosti prostorov v sterilni proizvodnji v bolnišnici: doktorska disertacija = The study of the bioluminescence method for evaluating the microbiological quality of cleanrooms in hospital*. [Ljubljana]: [M. Tršan]; 2020.

