

# Sterilizálás



*Pécsi Tudományegyetem  
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet*



# Semmelweis Ignác

1818-1865



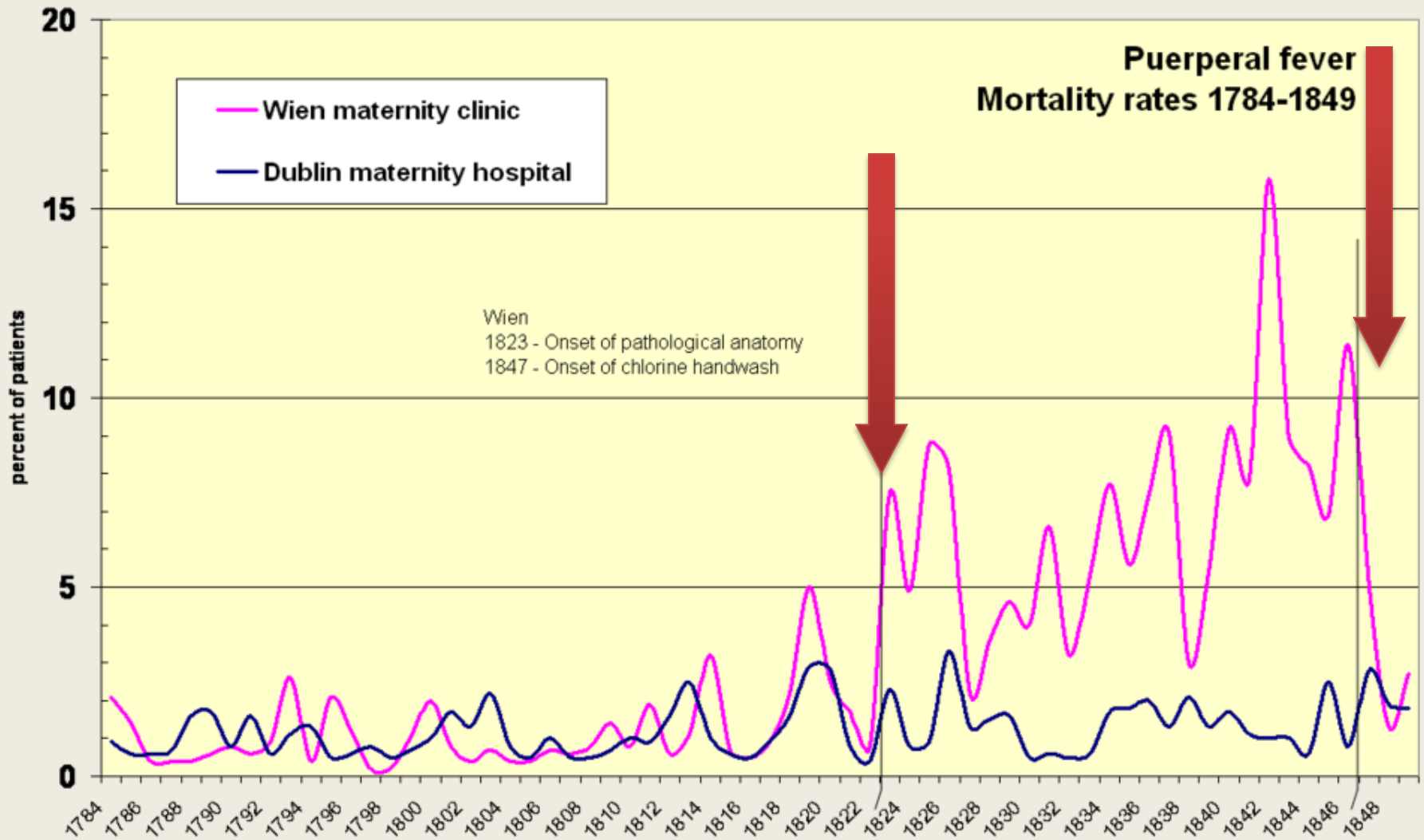
# Semmelweis Ignác

1818-1865

év	I.sz. klinika				II.sz. klinika		
	szülésszám	elhalálozás	arány (%)		születésszám	elhalálozás	arány (%)
1841	3036	237	7,8		2442	86	3,5
1842	3287	518	15,8		2659	202	7,6
1843	3060	274	9,0		2739	164	6,0
1844	3157	260	8,2		2956	68	2,3
1845	3492	241	6,9		3241	66	2,0
1846	4010	459	11,4		3754	105	2,8

# Semmelweis Ignác

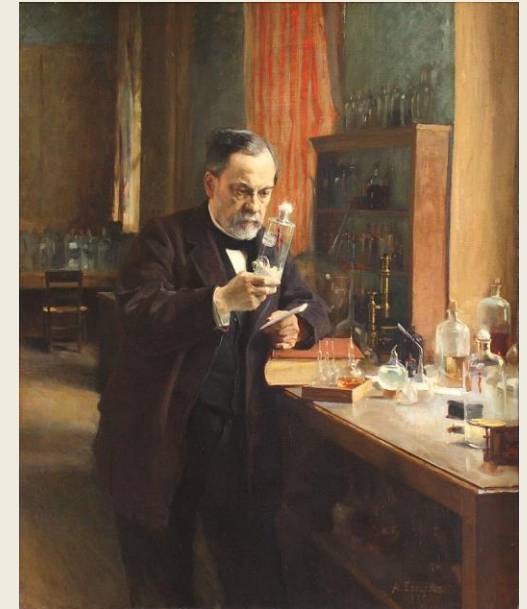
1818-1865



# Louis Pasteur

1822-1895

- 1864-ben rájött, hogy a sör és a bor bomlási folyamatai megállíthatók 45-65 °C-ra való melegítéssel.
- Számos infekzív mikroorganizmust (Staphylococcus, Streptococcus) azonosított.
- Kimutatta, hogy a [lépfene \(anthrax\)](#) betegséget egy különleges baktérium okozza.
- A kórokozó legyengítésével védőoltást, vakcinát is előállított
- A megelőző [szeroterápia](#) elvét dolgozta ki.





# Pasztörizálás

- A **pasztörözés** vagy **pasztörizálás** olyan **élelmiszertechnikai módszer**, amely elsősorban a folyadék 60–90 °C-ra történő hirtelen, rövid idejű felmelegítésével, és azt követően gyors lehűtéssel csökkenti a benne lévő mikroorganizmusok tartalmát.
- A sterilizációval ellentétben a pasztörizálás nem próbálja meg kiirtani az összes mikroorganizmust.
- Logaritmikusan redukálja a számukat, lehetőleg olyan mennyiségre, ahol már nem képesek fertőző hatást kifejteni.
- Pasztörizálásra többnyire a folyadék forráspontja alatti hőmérsékleteket használnak.



# Preysz Móric

1829-1877

A Természettudományi Társaság felkérte, hogy találjon megoldást a tokaji bor minőségromlásának megakadályozására.

**1861-ben** - négy évvel *Pasteur* eljárása előtt - kimutatta, hogy a bor utóerjedése meggátolható, ha zárt edényben 70-80 °C-ra melegítik, majd légmentesen elzárják.

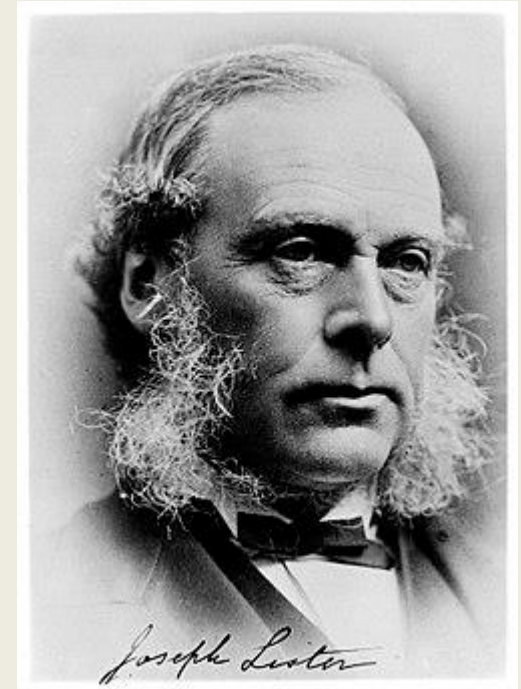
Eredményeit csak 1865-ben, Louis Pasteur eredményeinek közzététele után publikálta, így az eljárás ma pasztőrözés néven vált ismertté.



# Joseph Lister

1827-1912

- [Karbolsavat](#) használt a baktériumok elpusztítására.
- A műtétek előtt gondosan megtisztította a kezét, a sebészeti eszközök és a kötések higiénikus állapotáról is gondoskodott.
- Egy ideig még karbolsavat is permetezett a műtőben a levegőbe.
- [1861](#) és [1865](#) között a műtét utáni elhalálozások aránya férfiaknál 45% volt, ez [1869](#)-re 15%-ra csökkent.





# Sterilezés (Ph.Hg.VIII.)

A mikroorganizmusok maradéktalan eltávolításának művelete.

**Célja:** a készítmény sterilitásának elérése

**Sterilitás:** élő, vagy szaporodásra képes mikroorganizmusoktól való mentességet jelent, abszolút fogalom, nincsenek fokozatai

**Sterilitás:** az életképes mikroorganizmusoktól való mentesség, a szaporodó és nyugvó (spórás) alakokra egyaránt vonatkozik.

**Garantálása:** - megfelelő, validált eljárás (GMP szerinti tervezés és végrehajtás)

- vizsgálat
- termék bontatlansága

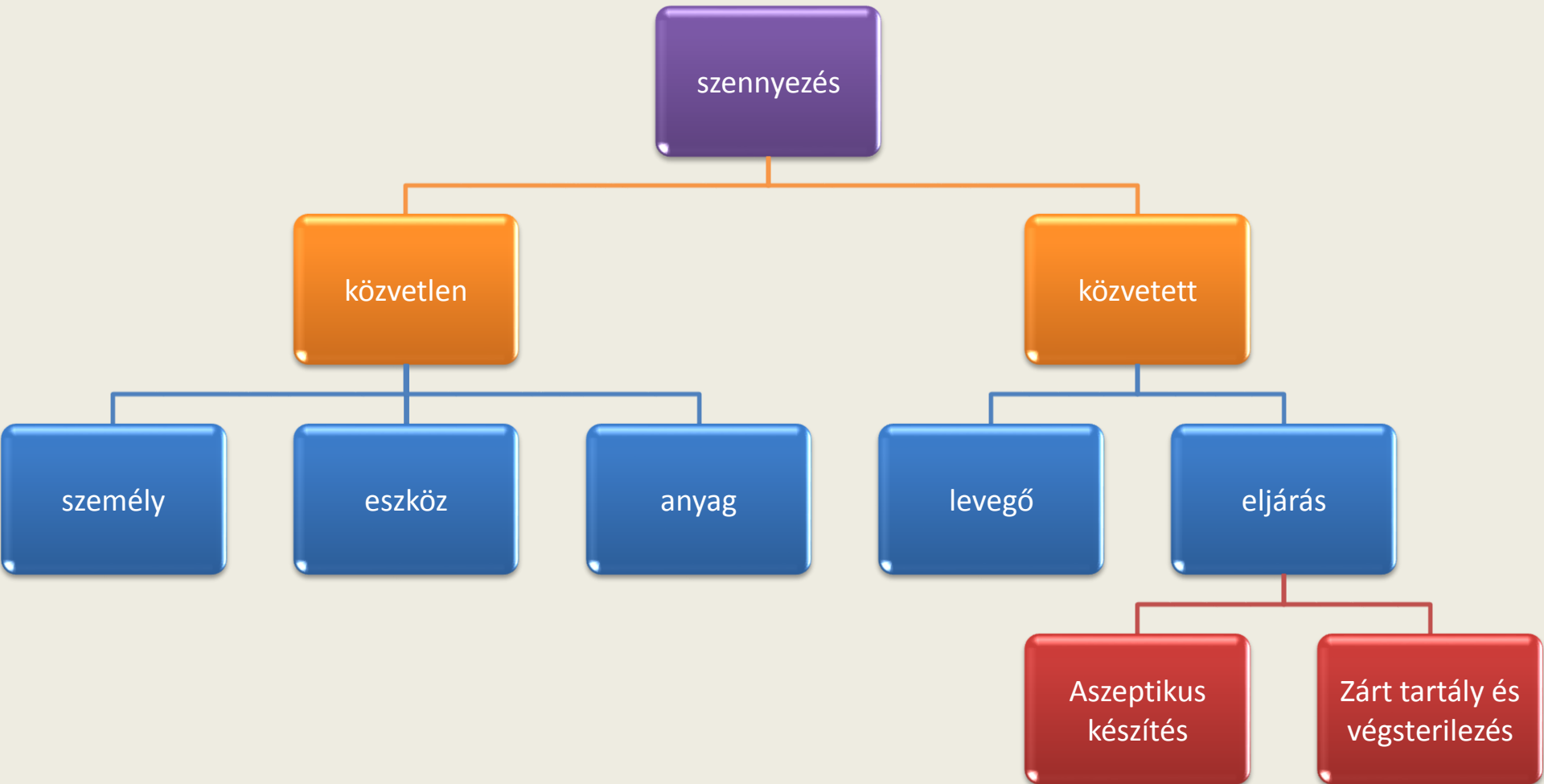
# Sterilezés (Ph.Hg.VIII.)

**Sterilezés** alatt értjük a használni kívánt anyagok, eszközök teljes csíra- és spóramentesítését biztosító eljárást-módszert.

A többféle sterilezési eljárásra szükség is van, mivel némely sterilezési eljárás bizonyos anyagokat nemkívánatos mértékben károsíthat, ezért a sterilezési eljárást mindig nagyon körültekintően kell megválasztani.

A sterilezés történhet **fizikai** vagy **kémiai** módszerekkel.

# Szennyezés lehetősége



# Sterilezés (Ph.Hg.VIII.)

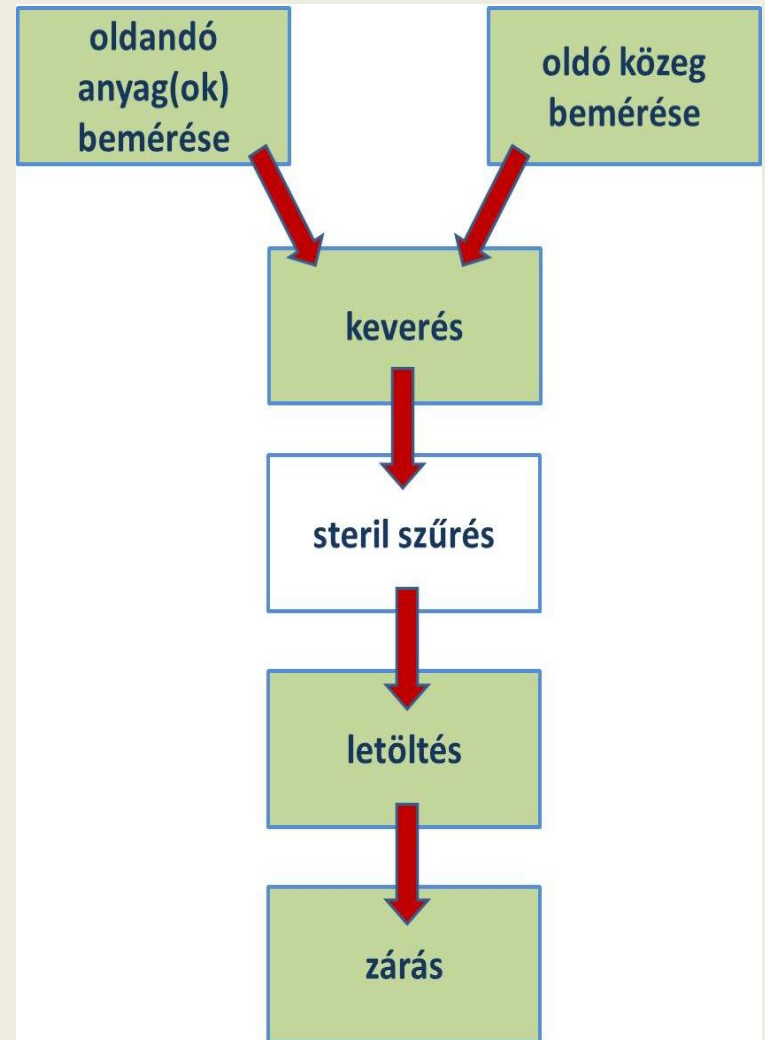
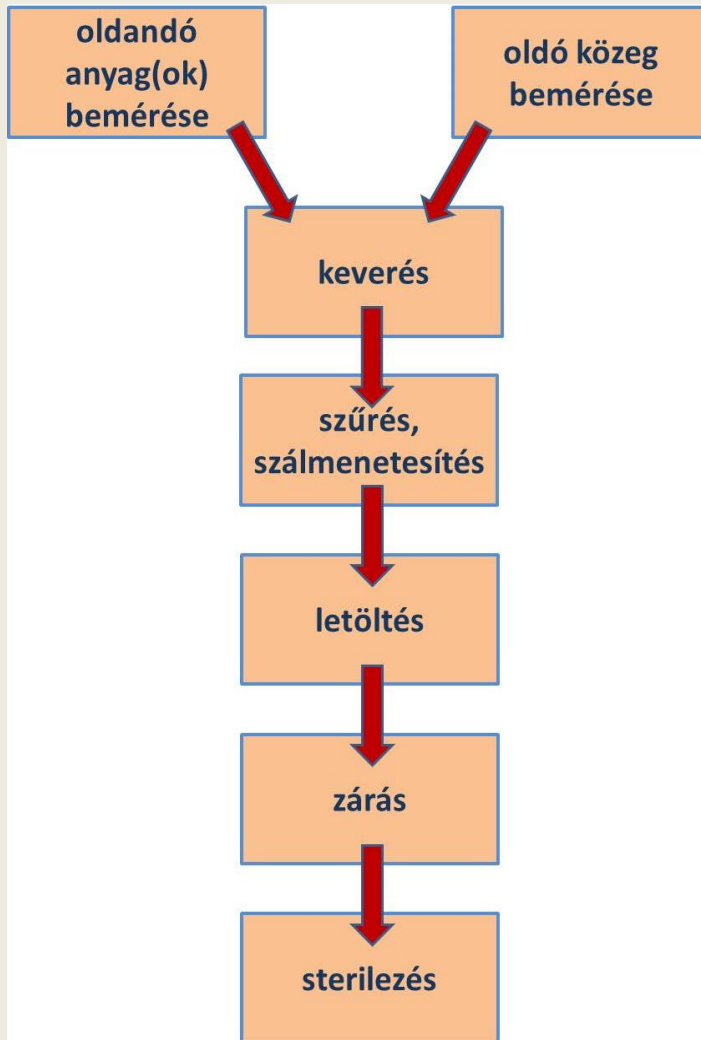
## Lehetőleg végsterilezés történjék:

- végső tartályban sterilezés,
- ha teljesen validáltan - nedves hő, szárazhő vagy ionizáló sugárzás - segítségével történik, a hatóság engedélyezheti a **paraméteres/parametrikus** (gyártási jegyzőkönyv adatain alapuló) **felszabadítást** is.

## Vagy:

- baktériumszűrés v. aszeptikus előállítás – végső tartályban további kezelés (ekkor minden egyes gyártási tételből sterilitási vizsgálatot végzünk a felszabadítás előtt)

# Végsterilizálás / közbelső sterilizálás





# A sterilizálás elméleti alapjai

## Mikroorganizmusokat

- eltávolítani: **szűréssel**
- károsítani: fizikai módszerrel: **hőhatás, sugárzás**  
kémiai módszerrel: **oxidáció**

## Eredményesség függ:

- mikroorganizmusok ellenálló képessége,
- kiindulási száma,
- eljárás hatékonysága

$K$  = károsodás, elölés

$t$  = sterilizációs idő

$B$  = kezdeti élő csíraszám

$b$  =  $t$  idő után még élő csíraszám

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{B}{b}$$

# A sterilizálás elméleti alapjai

Ph.Hg.VIII. „**SAL**” (sterility assurance level) = sterilitás biztonsági szint

Sterilizációs eljárás SAL-értéke az a biztonsági fok, amellyel a...eljárás a több egységből álló termékmennyiséget sterillé teszi.

Megmondja a nem steril egység létezésének valószínűségét. (tehát minél kisebb értéket vesz fel annál jobb az eljárás)

*Pl.  $10^{-6}$  jelenti, a végtermék  $1 \cdot 10^6$  sterilizált egységében legfeljebb 1 életképes mikroorg.van*

**A mikroorganizmusok hatástalanítása exponenciális folyamat, a túlélésnek van bizonyos valószínűsége.**

K = károsodás, elölés

t = sterilizációs idő

B = kezdeti élő csíraszám

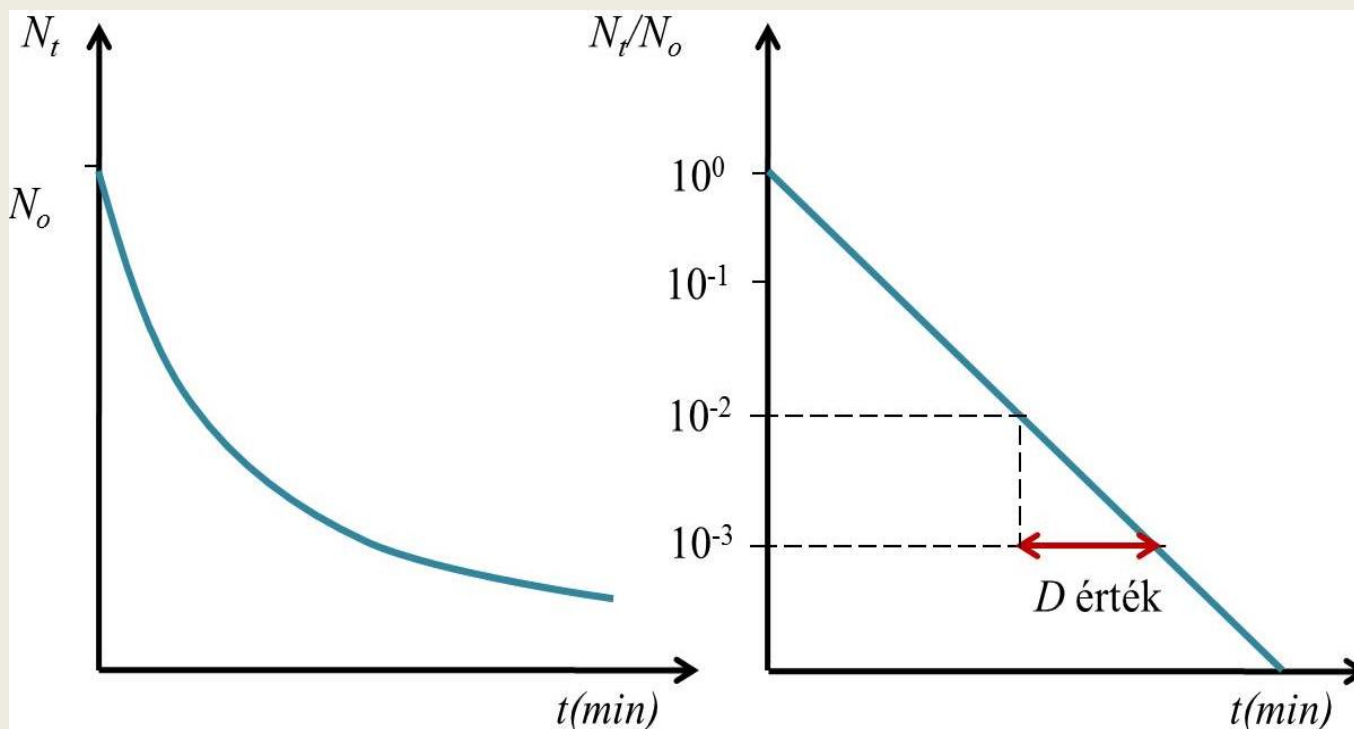
b = t idő után még élő csíraszám

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{B}{b}$$

# A sterilizálás elméleti alapjai

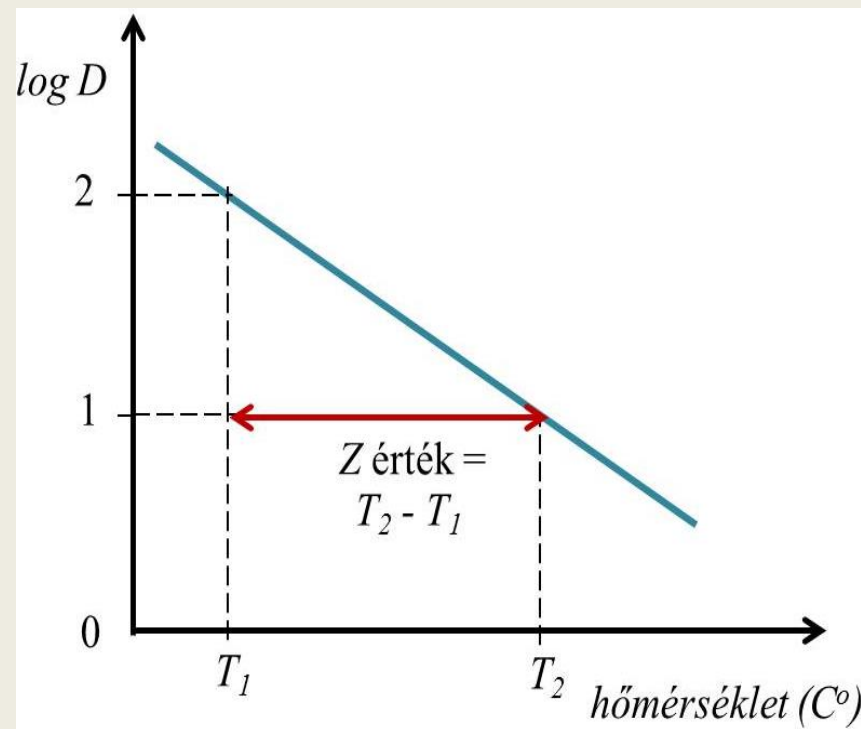
A ***D érték*** (*decimális redukciós érték*) az az **idő**, ami ahhoz szükséges, hogy az életképes mikroorganizmusok száma az eredetinek 10%-ára csökkenjen.

Értékét befolyásolja a mikroba fajtája és az alkalmazott hőmérséklet, a sugár-dózis nagysága.



# A sterilizálás elméleti alapjai

- A mikroorganizmusok hőpusztulási sebessége a hőmérséklettel változik.
- **Z-érték** az a **hőmérsékletváltozás**, amely a  $D$ -értéket egy nagyságrenddel változtatja meg.



# A sterilizációs eljárások csoportosítása:

- **I. Hőenergiával:**
  - száraz hővel
  - nedves hővel (normál és túlnyomáson)
- **II. Sugárzó energiával:**
  - infravörös, ultraibolya, ionizáló, ultrahang
- **III. Szűréssel:**
  - szitahatáson alapuló, adszorpciós,
- **IV. Kémiai anyagokkal:**
  - formaldehid,  $\beta$ -propiolakton, etilénoxid,
- **V. Plazmasterilizálás:**
  - Hidrogénperoxid plazmában



# A sterilizációs eljárások csoportosítása I.:

## Hőenergiával: száraz hővel

Hőlégmenterizálás		
Hőmérséklet °C	Időtartam percben	
	Mechanikus légmozgás	
	biztosításával	nélkül
200 ±5	10	35
180 ±5	25	60
160 ±5	45	120
140±5	-	180

## Ph.Hg.VIII.:

160 °C - 2 óra

eltérő: megfelelő és reprodukálható letalitás szint → SAL 10<sup>-6</sup> v.jobb

- hőérzékelő-leghidegebb részbe
- mikrobiológiai indikátor

220°C felett sterilizálás + pirogénmentesítés

SAL legyen 10<sup>-6</sup> vagy jobb.

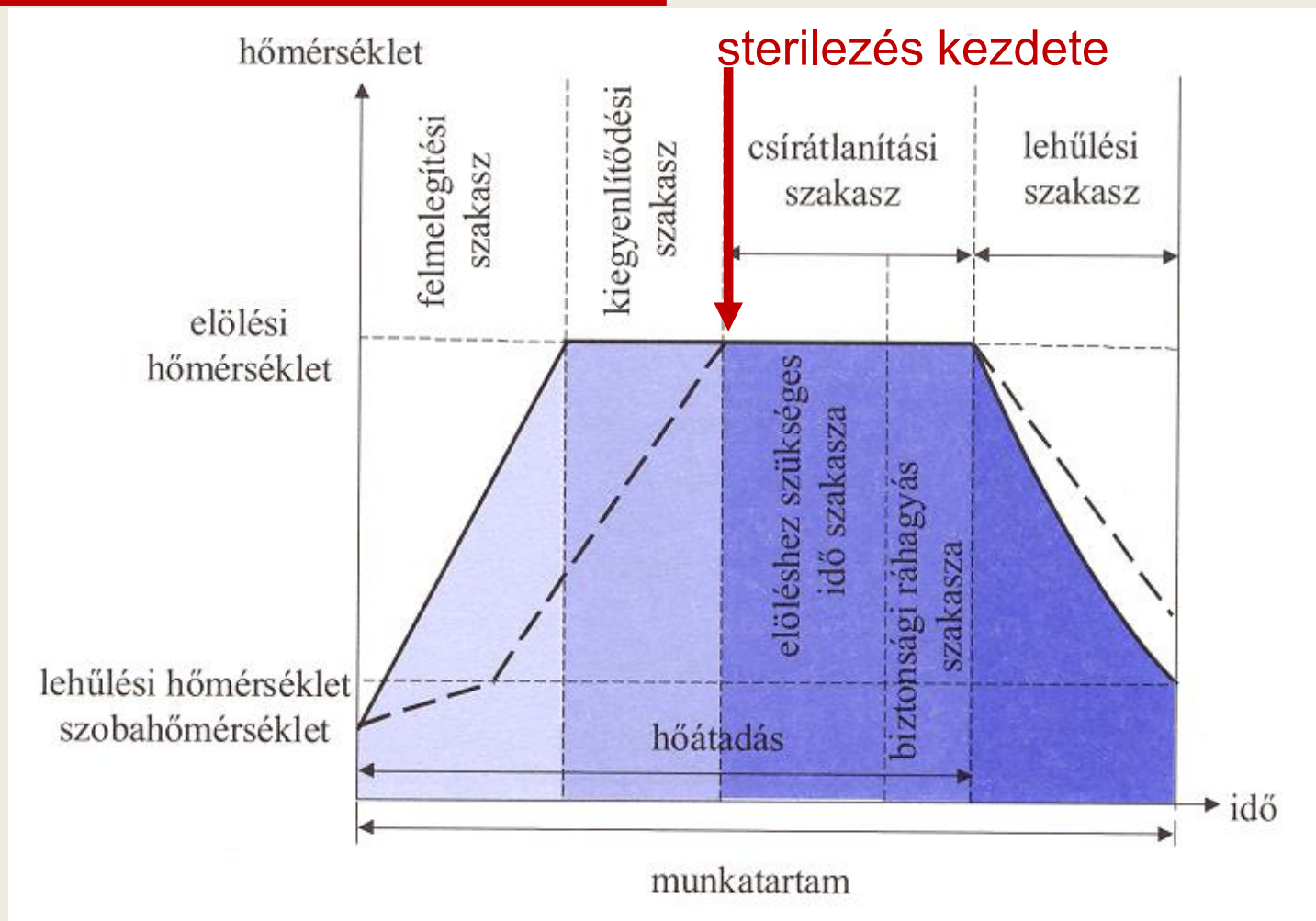
Hőmérséklet és nyomás regisztrálható

Mikrobiológiai indikátorok alkalmazandók

220°C felett gyakran használják üvegeszközök sterilizálására és pirogénmentesítésére

# A sterilizációs eljárások csoportosítása I.:

## A hősterilizálás munkafolyamata



# A sterilizációs eljárások csoportosítása I.:

## Hőenergiával:

### nedves gőzzel túlnyomáson

Autokláv sterilizálás		
°C	atm	perc
134 ±2	+ 2,1	10
121 ±3	+ 1,1	20

## Ph.Hg.VIII.:

Előnyben részesítjük, különösen a vízzel készült gyógyszerkészítmények esetén.

Vízzel készült gyógyszerkészítmények:  
15min,  $\geq 125^{\circ}\text{C}$  (Ph.Hg. VIII.)  
Más kombináció is lehet – letalitás bizonyítandó

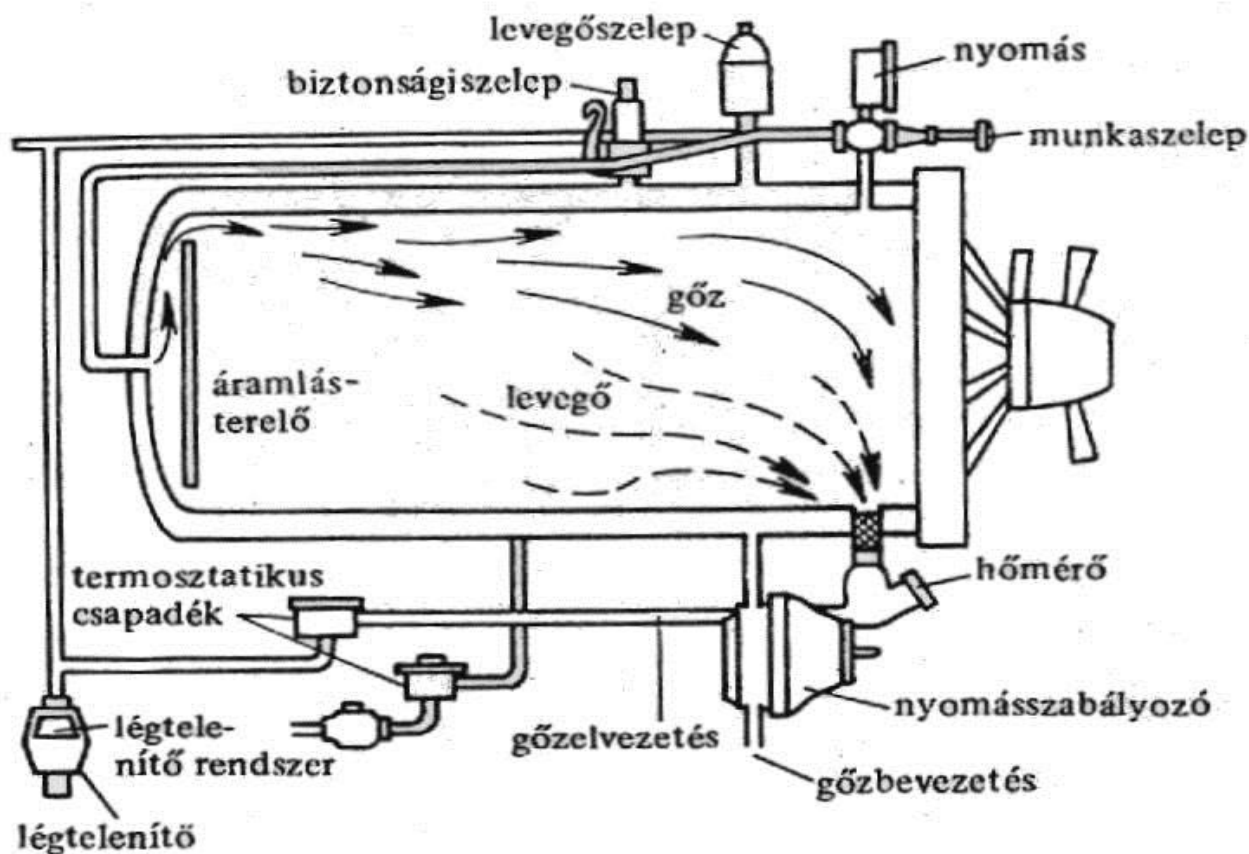
SAL legyen  $10^{-6}$  vagy jobb.

Hőmérséklet és nyomás regisztrálandó

Mikrobiológiai indikátorok alkalmazandóak

# A sterilizációs eljárások csoportosítása I.:

## Hőenergiával: nedves gőzzel túlnyomáson



# Charles Chamberland (1879)

1851-1908

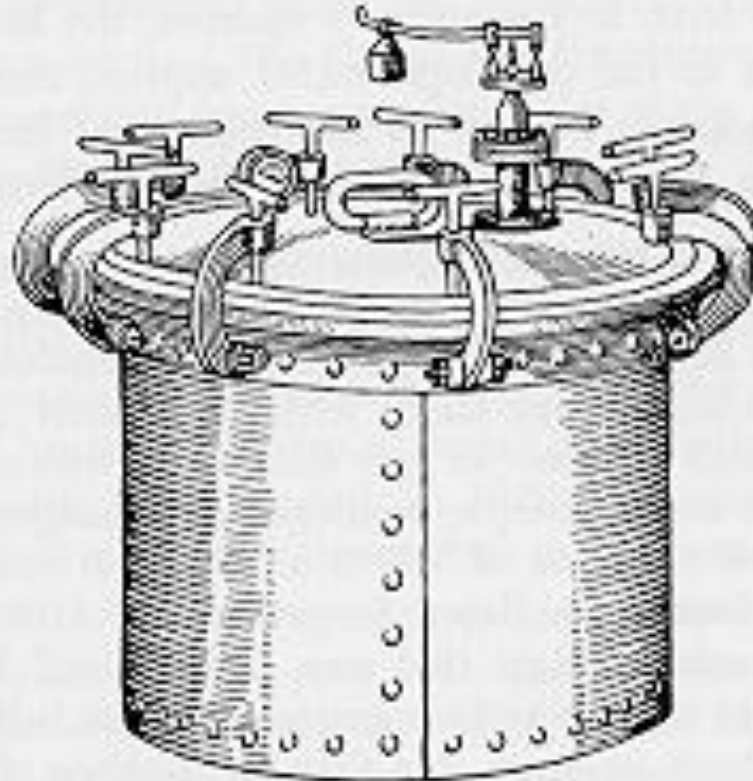
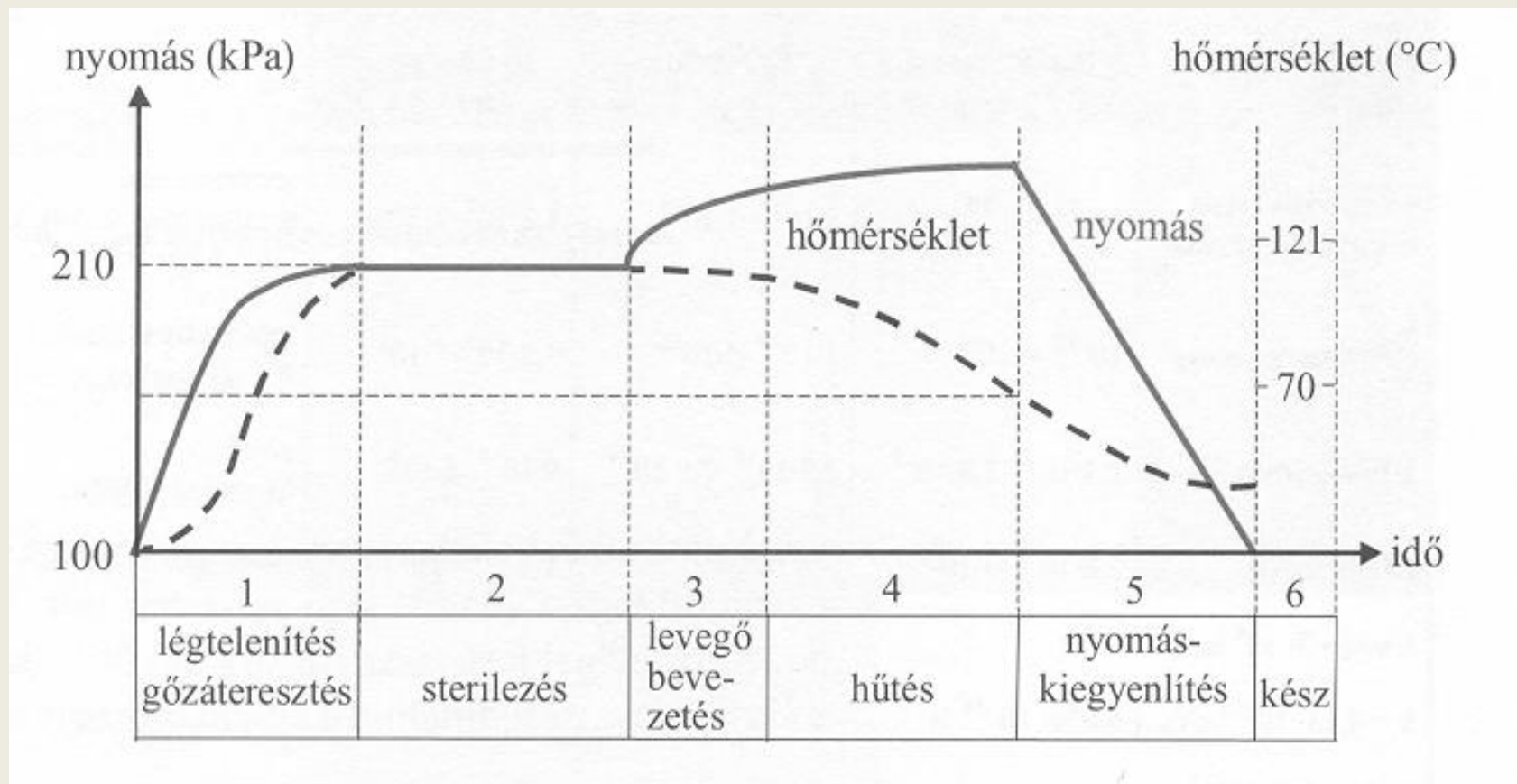


FIGURE 1-5. Chamberland's Autoclave. The first pressure steam sterilizer (autoclave) was built in 1880 by Charles Chamberland, a pupil and collaborator of Louis Pasteur. It was patterned after Papin's steam "digester" and resembled a modern pressure cooker. Chamberland also invented the porcelain bacterial filter.



# A sterilizációs eljárások csoportosítása I.:

## A gőzsterilizálás munkafolyamata



# Pasztőrözés/pasztörizálás

- Spórákra hatástalan
- Alkalmazás: élelmiszeriparban
- LTH (low temperature holding) - 63-65°C (30 min)
- HTST (high temperature short time) - 72°C (15 s)
- UHT (ultra-high temperature) – 135-140°C (2-4 s)

# Tindallozás

- Három egymás utáni napon 100°C-on forralás 15-20 percig
- Spóraölő hatású

# A sterilizációs eljárások csoportosítása II.:

## Sugárzó energiával:

### **nem ionizáló:**

#### Ultraibolya (UV)

- 200-400nm
- Leghatékonyabb: 240-280nm között
- Aszeptikus munkaterület, légtér dezinficiálására
- Manipulátorban
- hátrány: üveg jórészt elnyeli

#### Infravörös

- hőhatáson alapul

### IR-sugárzás

A rendszer felmelegedsét okozza, ez a hőhatás károsítja a rá érzékeny mikroorganizmusokat

### UV-sugárzás

Aszeptikus munkaterület légtér dezinfic.  
Tisztított vizek mikrobiol. stabilizálása

## **Ionizáló:** röntgen, $\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -sugárzás, neutronsugárzás

- A terméket ionizáló sugárzás hatásának teszik ki (Ph.Hg.VIII.)
- Radioizotóp sugárforrás (Co 60) vagy elektrongyorsítóból származó elektronnyaláb

Fehérjék irreverzibilis kémiai változása

Híg vizes oldat

Vízből oxidáló gyökök

Károsíthatják a hatóanyag molekuláit párhuzamos stabilitásvizsgálatok elvégzése szükséges

## A sterilizációs eljárások csoportosítása II.:

### Sugárzó energiával: (Ph.Hg.VIII.:

- ionizáló sugárzás
- radioizotóp sugárforrás (pl. kobalt 60) – gamma-sugárzás v. elektrongyorsítóból elektronnyaláb
- standard: abszorbeált dózis : 25 kGy (kgray= $\text{J kg}^{-1}$ )
- SAL  $10^{-6}$  v. jobb
- dozimetriás eljárás
- mikrobiológiai indikátor



# A sterilizációs eljárások csoportosítása II.:

## $\gamma$ -sugárzást kibocsátó izotópok:

### **Cobalt-60 ( $^{60}\text{Co}$ )**

felezési idő: 5,3 év

$^{59}\text{Co}$  izotópból neutron-bombázással állítják elő

$\beta$ -sugárzást adó elektront ( $> 0,3$  MeV) és  $\gamma$ -sugárzást kibocsátó 2 fotont (1,17 és 1,33 MeV) ad le és stabil  $^{60}\text{Ni}$ -izotóppá alakul

### **Cézium-137 ( $^{137}\text{Cs}$ )**

felezési idő: 30 év

urániumból maghasadással állítják elő

egy  $\gamma$ -fotont bocsát ki (0,66 MeV)



# A sterilizációs eljárások csoportosítása II.:

## Sugársterilizáció

Szervezet	A gamma-sugárzás letális dózisa (kJ · kg <sup>-1</sup> )
Ember	0,005 – 0,01
Rovarok	0,01 – 0,25
Baktériumok	0,3 – 5,0
Gombák	2,0 – 10,0
Baktériumspórák	15,0 – 20,0
Vírusok	20,0 – 50,0

Elölési dózis különböző élőlények és vírusok esetén

# A sterilizációs eljárások csoportosítása III.:

**Szűréssel:** szitahatáson alapuló, adszorpciós

Zsugorított üveg  
5-ös jelzésű, 1-1,5  $\mu\text{m}$   
szitahatás



Seitz-szűrők  
EKS-1, 1,0-1,2  $\mu\text{m}$   
azbeszt + cellulóz  
adszorpciós szűrés



Membránszűrők  
0,20-0,45  $\mu\text{m}$   
cellulóz polimer  
szitahatás



# A sterilizációs eljárások csoportosítása III.:

## Szűréssel (Ph.Hg.VIII.) :

- végső tartályban nem sterilizálhatóak
  - Szűrő alkalmasság:  
*teszt-mikroorganizmussal bizonyított (átjut-e a teszt organizmus?)*

## gyártási feltételek!!!

- *a szűrés és letöltés helye a lehető legközelebb*
- **0,22  $\mu\text{m}$  v. kisebb pórusméret /v. egyenértékű**
- oldott anyag a szűrőn ne abszorbeálódjon
- a szűrő ne adjon le szennyezőanyagot
- szűrő sértetlenség, pl. „bubble point” (ellenőrizendő használat előtt és után)

## Figyelemmel kell lennünk továbbá:

- **A szűrés előtti mikrobiológiai szennyezettségre**
- **Szűrőkapacitásra**
- **Gyártási tétel nagyságára**
- **Szűrés időtartamára**

# A sterilizációs eljárások csoportosítása III.:

## Szűréssel (Ph.Hg.VIII.) :

- Az aszbeszt szálakat adhat le, ezért szálmentesíteni kell
- A membránszűrők általában cellulóz-nitrát és acetát, v. polikarbonát anyagúak
- A membránszűrő pórusátmérője 0,20  $\mu\text{m}$ , viszkózus oldatok esetén 0,45  $\mu\text{m}$ .
- A szűrőlapokat összeszerelt állapotban sterilizálható berendezésben kell elhelyezni.
- A mikroorganizmus-mentesítő szűréssel előállított szemcseppeket tartósítani kell

# A sterilizációs eljárások csoportosítása III.:

## Baktériumszűrés gyakorlata

- Nagy térfogatot akarunk gyorsan szűrni
  - Nagy szűrőfelület
  - Túlnyomás
  - Szívás
- Infúziós szűrőanyagok
  - **Előszűrés:**
    - üvegszálas papír
  - **Pirogénmentesítés:**
    - aktivált szénlap, v. por
  - **Baktériumszűrés:**
    - cellulóz polimer (CA,CN)
    - 0,45 $\mu$ m; 0,22 $\mu$ m

# A sterilizációs eljárások csoportosítása IV.:

## Gázsterilizálás

- Csak megfelelő, alternatív módszer hiányában alkalmazható
- A gáz és a nedvesség feltétlenül hatoljon be a sterilizálni kívánt anyagba
- A gáz a folyamat végén távozzon el
- Gázkoncentrációt, nedvességet, hőmérsékletet, időtartamot regisztrálni kell
- Mikrobiológiai indikátor alkalmazandó
- Sterilitási vizsgálatot kell végezni minden gyártási tételből vett mintára

# A sterilizációs eljárások csoportosítása IV.:

## Kémiai anyagokkal:

ha az anyag hőérzékeny

formaldehid,  $\beta$ -propiolakton, etilénoxid



Elsősorban műszerek,  
textíliák sterilizálására

### Hátrányai:

- Gyenge behatoló képesség
- Szaga csípős, mérgező
- Eltávolítása nehéz (gőzöblítés)
- Polimerizáció miatt kiválik



**Előnyei** a formaldehiddel szemben:

- Gőze kevésbé irritáló,
- Szobahőmérsékleten kevésbé illékony,
- Kis koncentrációban is aktív,

### Hátrányai:

- Porózus anyagokba kevésbé hatol be,
- 50°C felett polimeriz.



### Előnyei:

- a spórák és a vegetatív formák ellen, egyformán hatásos

- Anyagokat kevésbé károsítja, korrózió nincs
- Jó behatoló képesség,
- Szobahőmérsékleten is használható.

### Hátrányai:

- csak megfelelő gázkeverékkel alkalmazható,
- az anyag nedvességtartalma befolyásolja az eredményt.



# A sterilizációs eljárások csoportosítása V.:

## Plazmasterilizáció:

### Hidrogénperoxid plazmában

Légtelenített munkatér – beporlasztott hidrogén-peroxid oldat (kazetta)+ rádió-elektromos erőter → hideg plazma-állapot jön létre (ionok, szabad gyökök, gerjesztett atomok, stb...)

- (orvosi műszerek, fémeszközök, tetováló kézi eszközök, sugárterápiás eszközök, ultrahangfejek,
- Nem lehet: cellulózszárm., len, papír., folyadékok, porok, vákuumba nem helyezhető, felületek összetapadhatnak)
- Sterilizációs hőmérséklet  $46 \pm 4$  °C
- Szellőztetés HEPA szűrők át légnyomás-kiegyenlítés
- Ciklusidők: 28 perc – 1 óra

# Sterilizációs módszerek és körülmények

- Minden eljárásnál folyamatosan regisztráljuk a műveletek **kritikus körülményeit** (pl. hőmérséklet, nyomás)
- A sterilizáló kamrának a sterilizáló ágens számára **legkevésbé hozzáférhető helyét** (pl. autoklávban: leghidegebb pont) meg kell adni – minden elrendezésre.
- Célszerű a regisztráló berendezéseket és az **indikátort erre a pontra helyezni.**
- A regisztráló berendezéseket mintának kiszemelt **tartályokba** is helyezünk.

# A sterilizációs eljárások csoportosítása I.:

## Hősterilizálás ellenőrzésre alkalmazandó indikátorok

- **Indikátorszalag**

- **Indikátor csík**

*( pl. nem egyenletes elszíneződés- levegő maradt a munkatérben,  
foltok- nem kondenzálódott gázok,  
halvány, el nem színeződött foltok – túlhevített gőz)*

- **Browne indikátorcső**



- **Bowie Dick indikátorcsomag**

*(kémiai - autokláv munkatérében a gőznek a vizsgálócsomagba történő  
gyors és egyenletes behatolását jelzi / nem megfelelő légtelenítés, levegő-  
beszivárgás, beáramló gőzben nem kondenzálható gázok jelenléte)*



# Fizikai-kémiai indikátorok

	<b>EO</b> <b>STERILIZATION</b> <b>INTEGRATOR</b>	ACCEPT IF DARK AS OR DARKER THAN COLOR STANDARD <small>LOT EOINT0600</small>	
	<b>EO</b> <b>STERILIZATION</b> <b>INTEGRATOR</b>	ACCEPT IF DARK AS OR DARKER THAN COLOR STANDARD <small>LOT EOINT0600</small>	
	<b>EO</b> <b>STERILIZATION</b> <b>INTEGRATOR</b>	ACCEPT IF DARK AS OR DARKER THAN COLOR STANDARD <small>LOT EOINT0600</small>	

	<b>FORMALDEHYDE</b> <b>PROCESS</b> <b>INDICATOR</b>	BLUE DOT=UNEXPOSED GREEN DOT=EXPOSED <small>LOT FPI 9901</small>	
	<b>FORMALDEHYDE</b> <b>PROCESS</b> <b>INDICATOR</b>	BLUE DOT=UNEXPOSED GREEN DOT=EXPOSED <small>LOT FPI 9901</small>	



# Biológiai indikátorok

- Meghatározott **mikroorganizmusokból álló, standardizált** készítmények, melyeket a sterilizációs módszerek hatékonyságának értékelésére alkalmazunk.
- **Baktériumspóra** populációk, ált. inert hordozóra (pl. szűrőpapír) víve vagy műanyag **kémcsőben** ill. leforrasztott ampullákban.
- Azonos baktériumfajok mikroorganizmusai közvetlenül is beolthatók a sterilizációra szánt vagy egy ahhoz hasonló folyékony készítménybe

# Biológiai indikátorok

- Jellemzőik:
  - Baktériumfaj neve
  - Törzs száma az eredeti gyűjteményben
  - Hordozónkénti életképes spórák száma
  - D-érték (sterilizési folyamatot jellemző paraméter)
- Kiválasztásuk:
  - Adott sterilizációs módszer esetén nagyobb ellenálló képesség, mint az összes patogén mikroorganizmusé és mint a készítményt potenciálisan szennyező mikroorganizmusoké
  - Nem patogén törzs
  - Könnyen tenyészthető legyen

# Biológiai indikátorok

- Ajánlatos a sterilizáló ágens számára legkevésbé hozzáférhető helyen elhelyezni.
- A sterilizálás befejeztével a spórákat aseptikus körülmények között táptalajba helyezni
- Ha a teszt-mikroorganizmusok az inkubálás után növekedést mutatnak a sterilizációs eljárás nem volt kielégítő
- Fajok pl.:
  - *Bacillus stearothermophilus*
  - *Bacillus subtilis*
  - *Bacillus pumilus*

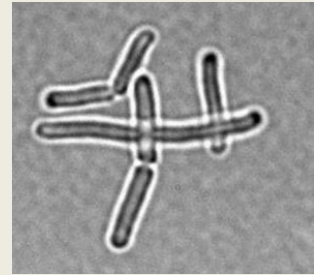
# Biológiai indikátorok

## Módszer

## Mikroorganizmus

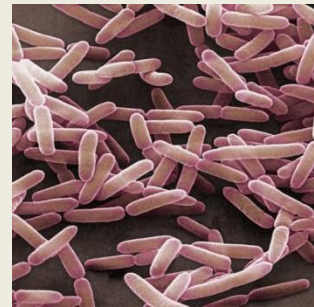
Gőz

*B. stearothermophilus*



Száraz hő

*B. subtilis* var *niger*



Gáz

*B. subtilis* var *niger*

Sugár

*B. pumilus*





# Biológiai indikátorok

## SGMStrip™

Hagyományos mikrobiológiai indikátor korong



Spórák	<b>B. stearo- thermo- philus</b>	<b>B. subtilis var niger</b>	<b>B. pumilus</b>	<b>B. stearothermo- philus + B. subtilis var niger</b>
Készülék	<b>Gőz</b>	<b>ETO Hőlég</b>	<b>Sugár</b>	<b>Gőz ETO Hőlég</b>
Populáció	<b><math>10^5 - 10^6</math></b>	<b><math>10^6</math></b>	<b><math>10^6 - 10^7</math></b>	<b><math>10^5/10^6 - 10^6/10^6</math></b>
Inkubáció (nap)	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
Hőmérséklet (°C)	<b>55 – 60</b>	<b>30 – 35</b>	<b>30 – 35</b>	<b>55 – 60/30 – 35</b>

# Biológiai indikátorok

## EZTest®

Egyesével csomagolt, színváltozáson alapuló mikrobiológiai indikátor

Készülék	Gőz	ETO gáz
Spórák	<i>B. stearo- thermophilus</i>	<i>B. subtilis var niger</i>
Populáció	$10^5$ vagy $10^6$	$10^6$
Inkubáció	48 óra	48 óra
Hőmérséklet	55–60 °C	35–39 °C



# Aszeptikus előállítás

- Az aszeptikus körülmények közötti előállítás célja, hogy biztosítsuk a sterilizett komponensekből előállított termékek stabilitását. (Ph.Hg.VIII.)
- **Aszepszis:** mindazon munkamódszereknek, folyamatoknak az összessége – beleértve a gyógyszerkészítésben részt vevő személyzet egészségi állapotát és magatartását is – amelyekkel a gyógyszertől a mikroorganizmusok távoltarthatók.
- Ki kell terjednie a felhasznált anyagokra, műveletekre, eszközökre, gépekre, helyiségekre, a félkész-, és késztermékekre egyaránt.

# Aszeptikus előállítás

Különös figyelmet kell fordítani:

- Környezet
- Személyi feltételek
- Kritikus felületek
- Tartály-záróelem sterilizálás és gyártásközi szállítás
- A késztermék maximális tárolási időtartama a letöltést megelőzően

# Aszeptikus előállítás

- Rendszeres gyártásszimulációs vizsgálatok végzendőek (tkp. táptalajtöltési tesztek)
- Szűrővel való sterilizálás és/vagy aszeptikus előállítás esetén a felszabadítás előtt sterilitási vizsgálatot kell végezni minden gyártási tételből vett mintára

# Aszeptikus előállítás

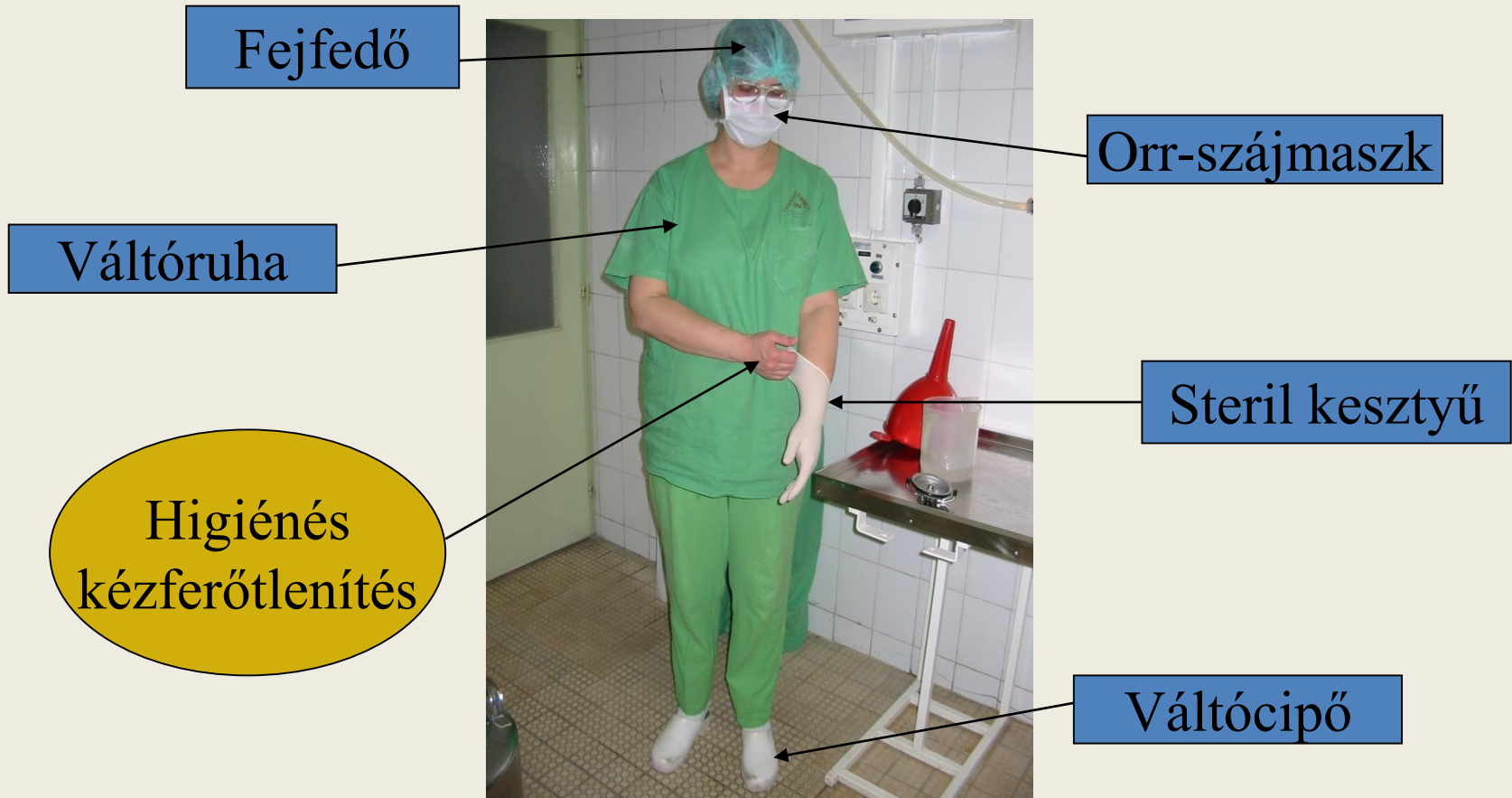
Felületfertőtlenítés

Megfelelő szert  
Megfelelő koncentrációban  
Megfelelő ideig

Frissen készült oldat!



# Aszeptikus előállítás



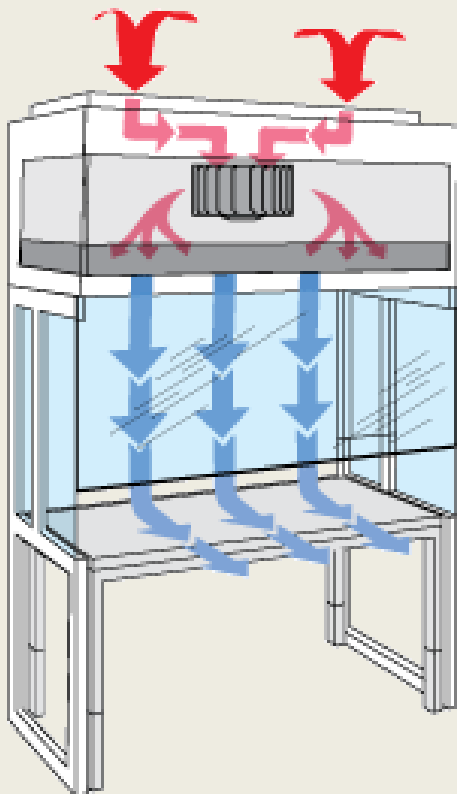
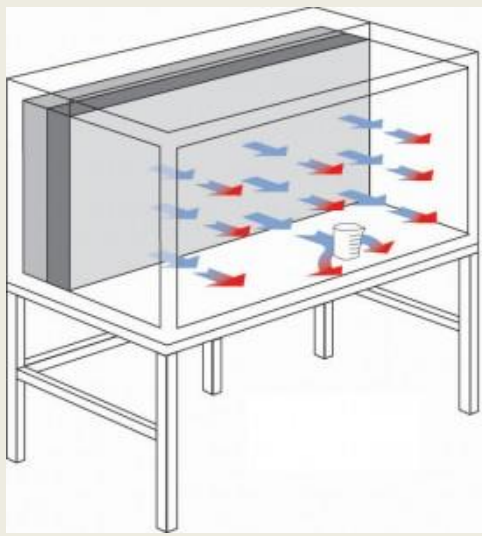
# Manipulátor

Uv-sugárzás / Germicid égő





# Laminár box



# Aszeptikus előállítás

Infúziós palack



Tennivalók:

- Mosás, öblítés
- Desztillált vízzel öblítés
- Sterilezés

Gumidugó



# Sterilezés

**Ellenőrzése:**

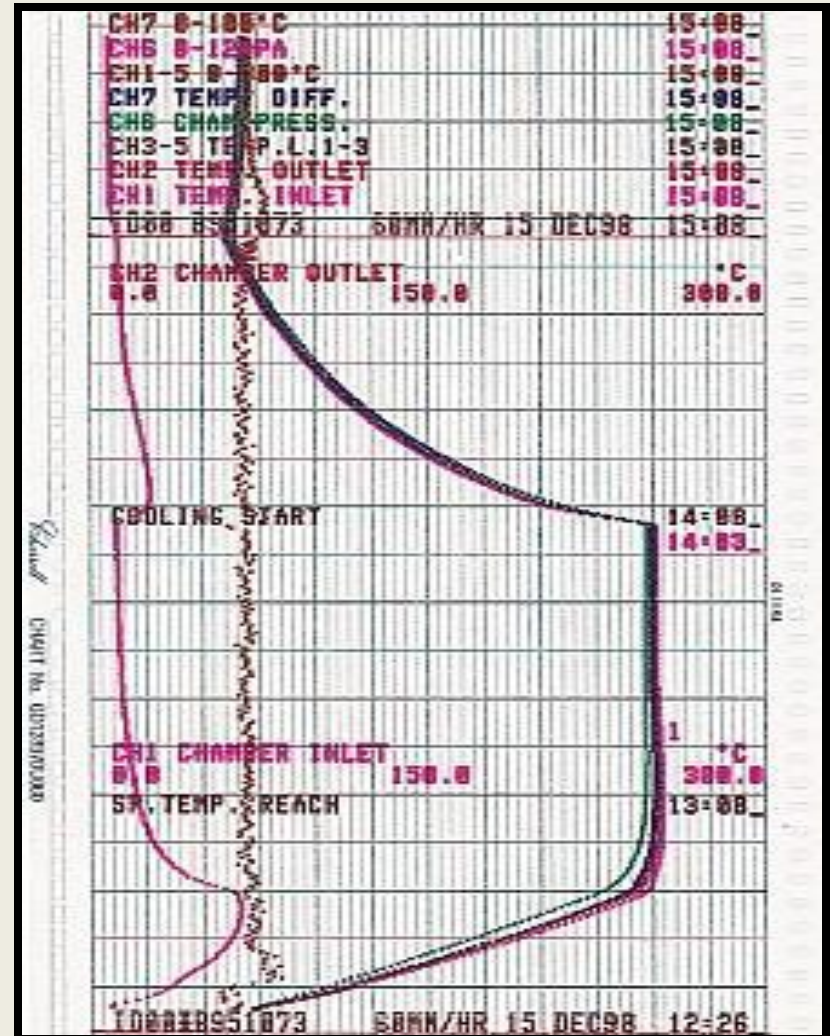
Nyomás  
Hőmérséklet  
Indikátorok  
-kémiai  
-mikrobiológiai



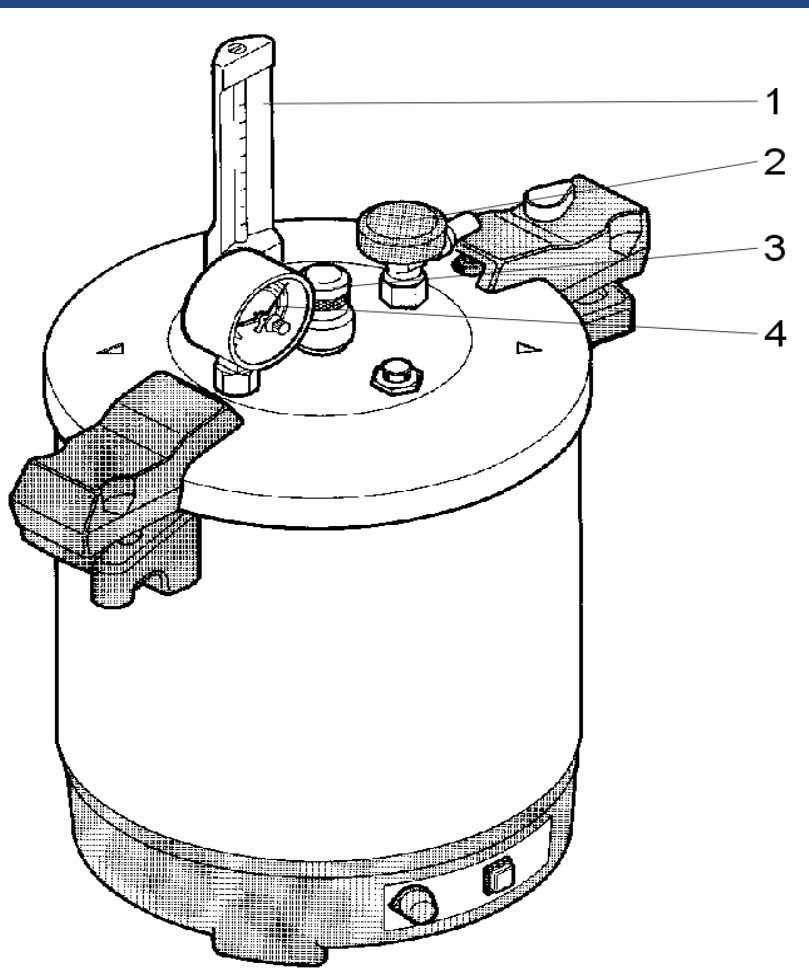


# Sterilizálás

## Műszeres ellenőrzés

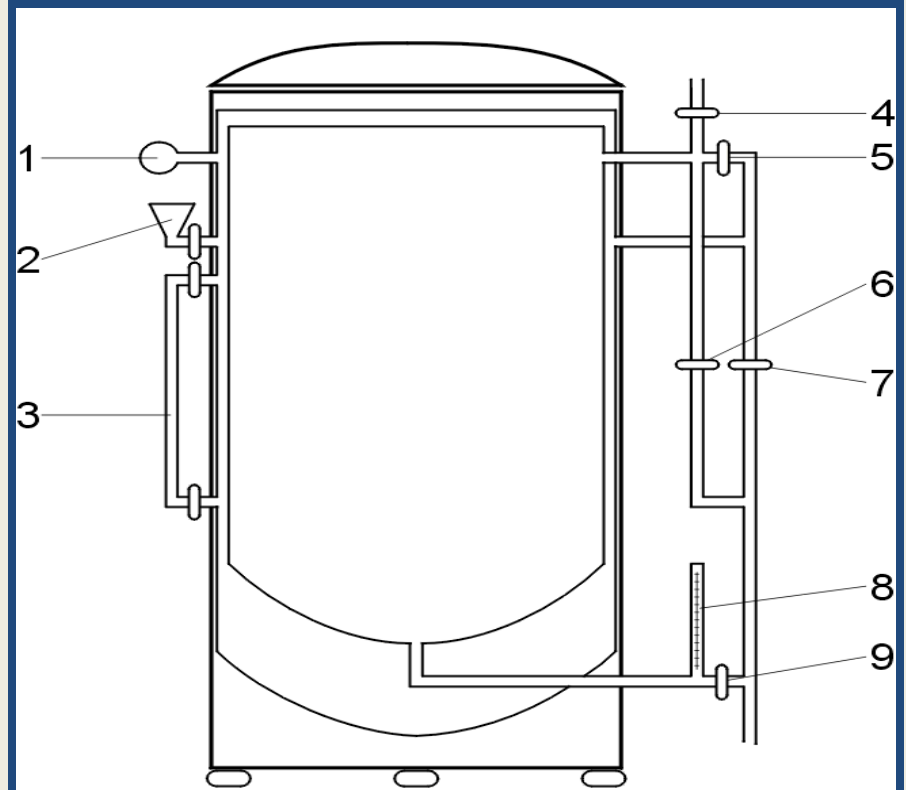


# Certokláv és autokláv



13. ábra  
**Certokláv**

1. hőmérő
2. gőzkieresztő csap
3. nyomásszabályozó szelep
4. nyomásmérő



14. ábra  
**Autokláv szerkezete**

1. manométer és légtelenítő szelep
2. vizbetöltő csap
3. vízállásmutató
4. légszippantó csap
5. gőzbeeresztő csap
6. vákuum szelep
7. vákuum szelep
8. hőmérő
9. kondenz csap

# Certokláv és autokláv











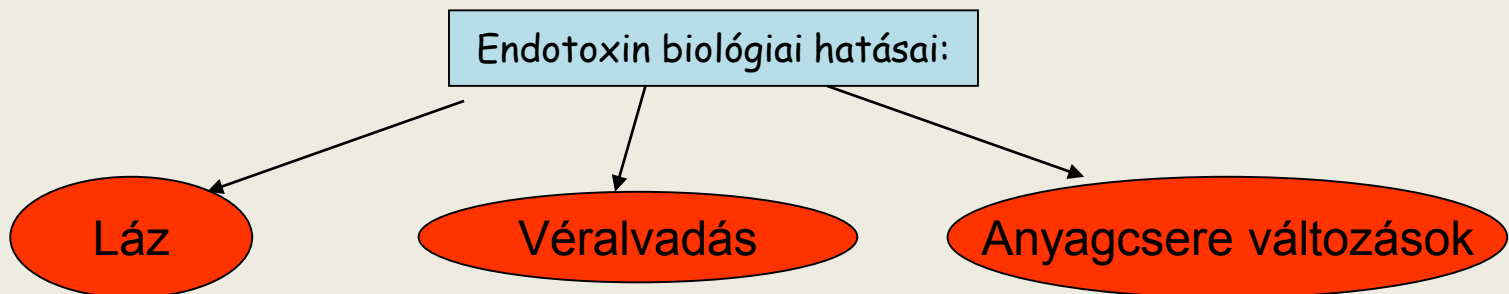
# Vizsgálatok pirogén tartalomra

Mi a pirogén?

Baktériumok sejt falában lévő lipopoliszacharid (LPS) endotoxin.



Endotoxin tartalom a sejt falban: *G*-negatívok:80%, *G*-pozitívok:20%,



# Pirogének

- Általános értelemben: lázkeltő anyag (endogén vagy exogén)
- Gram-negatív baktériumok lázkeltő endotoxinjai
- Lipopoliszacharid (LPS) komplexek
- Külső membránhoz kötődnek
- Baktérium szétesésekor oldatba kerül
- Parenterális készítmények nem tartalmazhatják
- Az endotoxinok lázat, véralvadási zavart, anyagcsere-változást okozhatnak

# Pirogénmentesítés

- Kémiai ellenálló képessége rendkívül nagy
- 200-250°C-os hőkezelés
- Érzékenyek az oxidációra
- Adsorbensek megkötik
  - Aktivált szénlap vagy por

# Vizsgálatok pirogéntartalomra

A pirogén-teszt olyan vizsgálati módszer, amely injekciók és gyógyszerkészítmények alkalmazásánál elfogadható szinten limitálja a lázreakció kockázatát a páciensben (FDA)

**In vitro: LAL-teszt** (Limulus Amoebocyta Lisatum)

Reagens: limulus polyphemus (tövisfarkú rák) plazmájából nyert amöbocita lizátum, mely endotoxinnal érzékeny gélesedési reakciót ad.

Kapilláris LAL-teszt: gélesedés kapilláris csőben (Ph.Hg.VII.)

Chromo LAL-teszt: színreakció mikroplate lemezen, majd spektrofotometriás mérés (pontosabb, kvantitatív is lehet)

**In vivo: nyúl teszt**

Nyulak fülvénájába oltják a vizsgálandó anyagot

Az állatok testhőmérséklet-változását mérik

Ph. Hg. VIII.-ban ez hivatalos





# LAL-teszt

## Előnyei:

- in vitro módszer
- gyors, kb. 1,5 óra
- érzékenyebb, mint a nyúlpróba
- relatív csekély költség



## Hátrányai:

- csak Gram -, vírus nem!
- bizonyos anyagok zavarhatnak  
( $\text{HCO}_3$ , foszfát, citrát, glükóz)
- Nem elegyedés, pl. olajos hormon inj.
- Abiogén anyagok (gumi, záróelem) nem határ.meg

# In vivo test



# Steril gyógyszerkészítmények



# A steril gyógyszerkészítmények csoportosítása

- Injekciók
- Infúziók
- Egyadagos szemcseppek, szemkenőcsök
- Parenterálisan adagolt feloldásra szánt porok, tabletták
- Implantátumok
- Enterális és parenterális tápszerek
- Haemodializáló oldatok
- Belégzésre és sebfelületre szánt aeroszolok
- Egyéb gyógyszerformák (sebkenőcs / gél, sebhintőpor)

# Ph.Hg.VIII. ~ Ph.Eur.

Mikrobiológiai tisztasági osztály	Gyógyszerkészítmények	Követelmény
1.	A megfelelő gyógyszerforma cikkely szerint kötelező a sterilitás, továbbá egyéb készítmények felirata (címkéje) szerint sterilek	<b>Sterilitás</b>

# Ph.Hg.VIII. ~ Ph.Eur.

Mikrobiológiai tisztasági osztály	Gyógyszerkészítmények	Követelmény
2.	<p>Helyi használatra szántak , valamint a légutakban alkalmazott gyógyszerkészítmények, kivéve, ahol szükséges s sterilitás</p> <p>Transzdermális tapaszok (ragasztó és hordozóréteget is vizsgálhatja)</p>	<p><b>összes életképes <math>10^2</math> aerob baktérium és gomba /g vagy ml</b></p> <p>-megengedett:<math>10^1</math></p> <p>enterobakteriaceae és egyéb más gram-negatív baktérium /g vagy ml – kivéve: transzdermális tapaszoknál nem lehet!</p> <p>Kizárt:</p> <p>Pseudomonas aeruginosa (1,0 g vagy 1,0 ml)</p> <p>Staphylococcus aureus (1,0 g vagy 1,0 ml)</p>

# Ph.Hg.VIII. ~ Ph.Eur.

Mikrobiológiai tisztasági osztály	Gyógyszerkészítmények	Követelmény
3.	<p>A./ Orálisan és rektálisan alkalmazott gyógyszerkészítmények</p> <p>B./ Természetes (állati, növényi, ásványi) eredetű kiindulási anyagokat tartalmazó, orális készítmények, melyeknek antimikrobás előkezelése nem lehetséges és amelyek kiindulási anyagára az illetékes hatóság <math>10^3</math> életképes mikroorganizmus /g vagy ml szennyezettséget. A 4. mikrobiológiai osztályba sorolt gyógynövények nem tartoznak ide.</p>	<p><b>Összes életképes aerob mikroorganizmus-szám <math>10^3</math> baktérium /g vagy ml, és <math>10^2</math> gomba /g vagy ml</b></p> <p>Kizárt: Escherichia coli (1,0 g vagy 1,0 ml)</p> <p>Összes életképes aerob mikroorganizmus-szám <math>10^4</math> aerob baktérium /g és ml <math>10^2</math> gomba /g vagy ml</p> <p>Legfeljebb: <math>10^2</math> enterobacteriaceae és egyéb más gram-negatív baktérium /g vagy ml</p> <p>Kizárt:</p> <p>Salmonella (10,0 g vagy 10,0 ml)</p> <p>Escherichia coli (1,0 g vagy 1,0 ml)</p> <p>Staphylococcus aureus (1,0 g)</p>

# Ph.Hg.VIII. ~ Ph.Eur.

Mikrobiológiai tisztasági osztály	Gyógyszerkészítmények	Követelmény
4.	<p>Ebbe az osztályba azok a gyógynövény-készítmények tartoznak, amelyek kizárólag növényi – egész, aprított vagy porított - drogo(ka)t tartalmaznak.</p> <p>A ./ Azok a gyógynövénykészítmények, amelyeket felhasználásuk előtt le kell forrázni.</p> <p>B./ Azok a gyógynövénykészítmények, amelyeket nem kell leforrázni felhasználásuk előtt.</p>	<p><b>Összes életképes aerob mikroorganizmus-szám <math>10^7</math> aerob baktérium/g vagy ml és <math>10^5</math> gomba/g vagy ml</b></p> <p>Legfeljebb: 10 Escherichia coli /g vagy ml</p> <p>Összes életképes aerob mikroorganizmus-szám <math>10^5</math> aerob baktérium/g vagy ml és <math>10^4</math> gomba/g vagy ml</p> <p>Legfeljebb: <math>10^3</math> enterobacteriaceae és egyéb más gram-negatív baktérium /g vagy ml</p> <p>Kizárt:</p> <p>Escherichia coli (1,0 g)</p> <p>Salmonella (10,0 g)</p>

# Végül, de nem utolsó sorban!

sterilizál

Kézikönyvtár **A magyar nyelv értelmező szótára** S / sterilizál

**sterilizál** [ë v. e] tárgyas ige -t, -jon (orvostudomány)

1. Sterillé (1) tesz vmit; csíramentesít. Az orvosi műszereket kifőzéssel sterilizálják.
2. Orvosi beavatkozással sterillé (2), nemzőképtelenné tesz vkit.

sterilizálás; sterilizálható; sterilizáló; sterilizált; sterilizáltat.

## Sterilezés

Tárgyak, élettelen dolgok mikroorganizmusoktól való mentesítése.



## Sterilizálás

Elő szervezetek (ember, állat) nemzőképességének megszüntetése.

**Köszönöm a figyelmet!**