

Gyógyszert, orvosi eszközt nem könnyű csomagolni

A gyógyszerek és orvosi eszközök csomagolását minden fejlett országban szigorúan szabályozzák. Különösen szigorú szabályok vonatkoznak egy új típusú gyógyszer családra, az ún. biofarmáciai gyógyszerek csomagolására. A gyógyszerek és a csomagolóanyagok minőségét a korábbi utólagos minőség-ellenőrzés helyett a tervezett minőséggel szeretnék biztosítani. Ehhez ismerni kell a gyártási folyamatok paramétereinek közötti összefüggéseket és hatásokat. A felderítésükre szolgáló kísérletek számát a hiba- és hatáselemzés matematikai alapú megközelítés módszerével próbálják csökkenteni. Az orvosi csomagolások vizsgálatát végző laboratóriumok működését nagyon szigorú validálási eljárás előzi meg.

Tárgyszavak: gyógyszer csomagolás; biofarmácia; minőségtervezés; ciklikus olefinpolimerek; kísérlettervezés; jó gyógyszer gyártási gyakorlat; hiba- és hatáselemzés; csomagolási előírások; műszaki műanyagok.

A biofarmáciai készítmények csomagolása és tárolása

A *biogyógyszerészet* vagy *biofarmácia* a gyógyszer és az élő szervezet kölcsönhatásaival foglalkozó gyógyszerészeti tudományág. Korábban elsősorban a hatóanyag felszabadulásának és a felszívódási folyamat kapcsolatára, illetve az azt követő változások tanulmányozására összpontosított. Elnevezése 1961-re vezethető vissza. Kutatási területe az 1990-es évek közepén jelentősen kibővült, mivel a biofarmácia sajátos szemléletmódjával a hatóanyag és a hatóanyagot tartalmazó készítmény tulajdonságait együttesen vizsgálja az élő szervezetben. Modellezi a gyógyszer és a szervezet kölcsönhatásait kísérő folyamatokat. Feltárja a gyógyszerek fizikai, kémiai, farmakológiai tulajdonságait valamint a szervezet toxikológiai válasza és a terápiás hatás kialakulásának bonyolult kapcsolatrendszerét. Az 1990-es évek közepén az USA-ban dolgozták ki a biofarmáciai készítmények osztályozási rendszerét (BCS, Biopharmaceutics Classification System), amely szerint a jól oldódó és a szervezetben igen nagy mértékben felszabaduló (permeábilis) készítmények az I.; a nehezen oldódók, de könnyen felszabadulók a II.; a rosszul oldódók, de könnyen felszabadulók a III.; a nehezen oldódók és nehezen felszabadulók a IV. osztályba sorolandók.

Az új gyógyszerek egyre nagyobb része biofarmáciai készítmény, piacuk növekedése meghaladja az évi 10%-ot, és a következő évtizedben még nagyobb lesz. Ez a gyors növekedés az emberi DNS megismerésének eredménye, ami által lehetségessé válik a nagyobb hatásfokú és kevesebb mellékhatást kifejtő gyógyszerek gyártása.

A peptid- és proteinbázisú biofarmáciai gyógyszereket nem lehet szájon át bevinni a szervezetbe, mert nagyon hasonlóak a fehérjetartalmú élelmiszerekhez, emiatt a bélrendszerben lebomlanak anélkül, hogy a kívánt hatást kifejthetnék. Ezért oldat formájában injekcióként vagy infúzióval adagolják őket. Az ilyen gyógyszereknek az ipari gyártásában nagy kihívást jelent a pontos reprodukálhatóság és maga az ipari eljárás. Egy mesterséges táplálásra szánt (parenterális) terápiás készítmény kifejlesztésekor a szükséges biztonság és a hatóanyag érvényesülése mellett az is fontos, hogy a gyógyszer megfelelően feldúsuljon a szervezetben. Emellett, mint minden más gyógyszernek, ennek is meg kell őrizni a sterilitását, a stabilitását és a tartósságát is.

Csomagolóanyagok és -eszközök

Az oldat forma és annak korlátozott eltarthatósága különösen fontossá teszi az elsődleges csomagolás kifogástalan kialakítását. A zárószerkezetre kiemelten oda kell figyelni. Az oldatot legtöbbször henger alakú kis palackokban forgalmazzák, amelyek anyaga az esetek többségében üveg. Infúziós vagy a szemészetben alkalmazott oldatokhoz, szilárd anyagokhoz polietilénből vagy polipropilénből készített elsődleges csomagolóeszközöket is alkalmaznak. Ezek a polimerek injekciós oldatokhoz azonban nem ideálisak, mert sterilizáláskor elsárgulnak, és gázzáró képességük sem kielégítő.

Kivételt képeznek a ciklikus olefinpolimerek (COP) vagy a ciklikus olefinkopolimerek (COC). Ezek üvegszerűen átlátszóak, és a lineáris polietiléntől, ill. polipropiléntől eltérően nem bocsátanak ki semmiféle szerves anyagot vagy fémiont. Alkalmask volnának mesterséges tápláláshoz vagy injekciós oldatokhoz alkalmazott primer csomagolóeszközök gyártására. Japánban már több éve forgalomban vannak a COP-ből készített üvegcsék és szóróedénykék. Európai hiányuk egyik oka lehet a gyógyszeripari alkalmazás hosszú és nehézkes engedélyezési eljárása, a viszonylag magas ár és az a tény, hogy az üveghez használt töltőberendezések nem alkalmazhatók a műanyag edénykékhöz.

Tartósság és adszorpció

A biofarmáciai készítmények eltarthatóságát befolyásolhatják az elsődleges csomagolóanyagok hatására bekövetkező összetételváltozások. Ilyen lehet a fehérjemolekulák adszorpciója a különböző felületeken. Ezt széles körben vizsgálták, és kiderült, hogy az adszorpció nagyon rövid idő alatt bekövetkezhet, és pl. a kis koncentrációjú proteinoldatnak akár 50%-a is elveszhet. A szarvasmarha szérumprotein (BSA, bovine serum albumin) 9%-os adszorpciója emellett csekélynek tűnik. Emiatt a jelenség miatt a fehérjeoldatok koncentrációját a szükségesnél nagyobbra kell beállítani, hogy a veszteséget ellensúlyozzák, ami növeli a készítmények költségeit.

Az üvegből készített injekciós oldatok 5 ml-es hengeres edénykéinek adszorpciójának vizsgálatakor ezeket acetonnal majd injekciós vízzel végzett kétszeres öblítés után 5 ml 20%-os BSA oldattal töltötték fel. 24 óra után a fehérjeoldatot Pasteurpipettával kiszívták, és az üvegcsét festékoldattal (0,1% *Coomassie-Violet R200* fes-

tékanyagot, 10% ecetsavat és 20% metanolt tartalmazó injekciós vízzel) töltötték fel, amelyet újabb 24 óra után ugyancsak eltávolítottak. Egy ugyanolyan edénykét BSA oldat nélkül hasonló vizsgálatnak vetettek alá. Az első edényke fala erősen elszíneződött, mert a festékanyag megszínezte a falára tapadt fehérjét; a második edényke fala teljesen átlátszó maradt, a festékoldat fehérjeréteg híján nem színezte meg az üveget.

Az üvegfelület adszorpciójának csökkentésére többféle módszert ajánlanak:

- az üvegfal előzetes telítését kevésbé reakcióképes proteinnel,
- szénhidrát, felületkezelő anyag vagy aminosav hozzáadását a készítményhez, hogy csökkentsék a proteinoldat és az edény fala közötti kölcsönhatást,
- az üveg falának szilikonolajjal végzett hidrofobizálását.

A szilikonolaj ellen szól az, hogy az olajcseppek kiválthatják a fehérjemolekulák aggregálódását, és a proteinoldat elveszíti terápiás hatását.

Ezért különböző műanyagokból, polietilénből, polipropilénből, poliamidból és COP-ből készített edénykében is elvégezték az adszorpció vizsgálatot. Egy többrétegű, COP/PA/COP rétegekből felépülő edényke falán adszorbeálódott a legkevesebb BSA, a festékoldat ezt színezte meg a legkisebb mértékben, jóval kevésbé, mint az üvegedénykét.

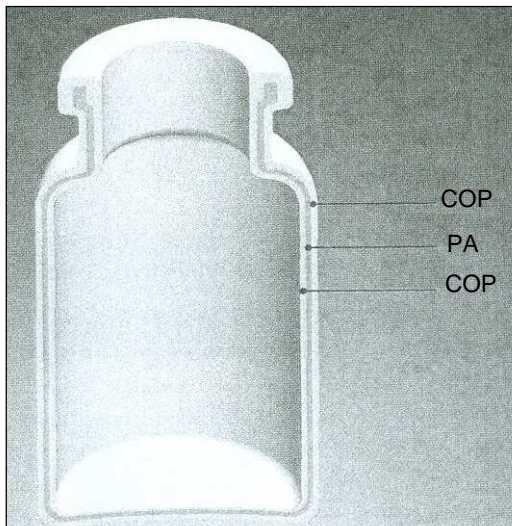
Fémionok felszabadulása magas pH mellett

A fém-oxidokból felépülő üvegben az oxidok háromdimenziós szerkezetet alkotnak. A parenterális oldatok enyhén lúgos kémhatásúak (pH értékük >7), és megtámadják az üveg felületét, amelyből fémionok válhatnak szabaddá. Ezek csökkentik az oldatok eltarthatóságát, és felhasználhatatlanná tehetik az érzékeny biológyszereket. Kritikus esetben az üvegfelületről apró részecskék is leválhatnak. Az injekciós oldatba került üvegrészecskék miatt már nem egy gyártási tételt kellett kivonni a forgalomból. A COP-ből készített tartályokban a mesterséges tápláláshoz használt lúgos kémhatású oldatok is biztonságosan tárolhatók.

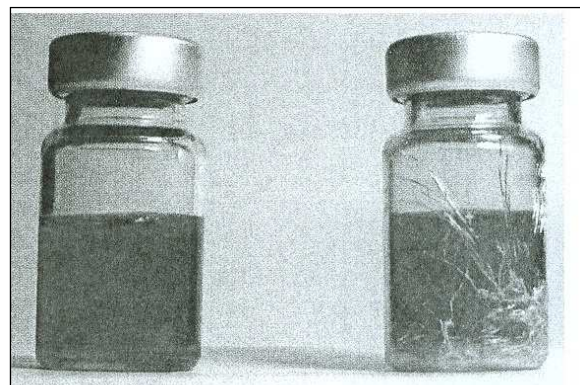
A tartályok falának gázáteresztő képessége

A COP tartályok falának gázzáró képessége azonban nem éri el az üveget, a falon áthatoló oxigén pedig csökkentheti a farmáciai oldatok eltarthatóságát. Az oldatot tartalmazó tartályokat ezért oxigént és nedvességet kizáró védőzacskókban forgalmazzák, vagy liofilezéssel (fagyasztva szárítással) javítják a gyógyszer eltarthatóságát. A háromrétegű védőzacskó alsó és felső rétege polietilén, középső rétege poliamid (legtöbbször két irányban nyújtott poliamid) vagy etilén/vinil-alkohol kopolimer. Használhatnak alumíniummal vagy szilícium-oxiddal gőzölt védőzacskókat is; az előzőek átlátszatlanok, az utóbbiak áttetszőek. A fagyasztva szárítás meglehetősen költséges eljárás, és jelentős beruházást is igényel. Ezért érdemes számba venni egy olyan háromrétegű fallal készített tartály alkalmazását, amelynek külső és belső rétege COP, középső zárórétege PA (1. ábra). Az ilyen tartályoknak számos előnye van mind az üveggel, mint pedig az egyrétegű PE, PP, PA, COC vagy COP tartályokkal szemben.

A háromrétegű fal a tartály ütésállóságát is növeli, ez ötször vagy akár tízszer is nagyobb, mint az üvegből készítetté. A Gerresheimer Plastic Packaging (Düsseldorf, Németország) 2. ábrán látható jobb oldali háromrétegű tartályát speciális szerszámmal addig „gyötörték”, amíg az edény külső rétege tönkrement. A középső PA réteg ebben az esetben is tökéletesen megvédte a belé töltött oldatot. Ez azt jelenti, hogy gyártás-
kor és szállításkor kisebb lesz a törésből származó veszteség, ami akár a drága gyógyszer-
szerek (pl. a daganatos betegségekhez használt kemoterápiás szerek) árát is csökkentheti.



1. ábra Farmáciai oldatok forgalmazására ajánlott háromrétegű COP tartály



2. ábra A jobb oldali tartályból a külső COP réteg szétmarcangolása után sem folyt ki a gyógyszeroldat

A minőséget inkább tervezni kell, mint utólag ellenőrizni

A gyógyszerek elsődleges csomagolóeszközei – legyenek bármilyen egyszerű külsejű palackok, tartályok, fiolák – hosszadalmas és bonyolult engedélyezési eljáráson mennek keresztül, mielőtt használatba vehetnék őket. Az eljárás keretében alapos vizsgálatnak vetik alá az eszközt, annak zárószervezetét és a két rész egymásra gyakorolt kölcsönhatását. A szembe és az orrüregbe kerülő gyógyszerek csomagolására még az átlagosnál is szigorúbb szabályok érvényesek. A csomagolóeszköznek ki kell elégítenie a benne forgalmazott gyógyszer alkalmazását lehetővé tevő különleges követelményeket is. Ha a gyógyszert pl. csepegtetni kell, az adagolórendszernek nagy pontossággal kell az adott viszkozitású oldatból mindig az előírt nagyságú cseppet kibocsátani. A csomagolóeszköz legtöbbször tartalmaz egy olyan biztonsági gyűrűt is, amely szavatolja a tartalom érintetlenségét. Zárószervezetét egy gyerek ne tudja felnyitni, de egy idősebb embernek boldogulnia kell vele.

A „helyes gyógyszergyártási gyakorlat” (*GMP, Good Manufacturing Practice*) elveit már 200 évvel ezelőtt lefektették, és azóta folyamatosan fejlesztik ennek részleteit. Az USA-ban az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal, az FDA (Food and Drug Administration) pl. ma egyre inkább azt szorgalmazza, hogy a minőségbiztosítást ne az utólagos ellenőrzésre (*Quality by Inspection*), hanem a minőség tervezésére (*QbD, Quality by Design*) alapozzák. Az eddigi gyakorlat szerint az elkészült termékeket vették vizsgálat alá, és a hibásakat kiselejtezték. A jövőben úgy kell megtervezni a terméket és a gyártási folyamatot, hogy hibás termék nagy valószínűséggel egyáltalán ne keletkezzék. Ezt elsőként a gyógyszergyártásban akarják megvalósítani, de hamarosan valamennyi orvosi eszköz gyártásában is.

A minőség tervezése azt jelenti, hogy a terméket és az eljárást meghatározott lépésekben úgy fejlesztik ki, hogy az egy előre definiált minőséget megbízhatóan és tartósan elérjen. Ennek feltétele, hogy a különböző változók, pl. az anyag minősége vagy a gyártási paraméterek hatását a termék minőségére tökéletesen megértsék. Ha a termék valamennyi kritikus tulajdonságát felismerték és meghatározták, továbbá felismerték, hogy mely paramétereknek van döntő hatása ezekre a tulajdonságokra, kijelölhetik azt a feldolgozási ablakot, amelyen belül a stabil gyártás megvalósítható. Ha a statisztikus folyamatellenőrzés folyamán a terméken tendenciózusan kritikus eltérések mutatkoznak, azonnal kiigazíthatók a megfelelő paraméterek. Ezzel megakadályozható, hogy egy gyógyszergyár primer csomagolóanyagainak valamelyik sorozata hibássá váljék és a gyógyszerpiacon ellátási zavarokat okozzon.

A kritikus tulajdonságok meghatározása

Egy termék minőségét az határozza meg, hogy hogyan viselkedik használat közben. A termékfejlesztés első lépéseként hiba- és hatáselemzést (*DFMEA, Design Failure Mode and Effect Analysis*) kell végezni, azaz azt kell tisztázni, hogy milyen meghibásodásokra lehet számítani a gyakorlatban, mekkora valószínűséggel léphetnek fel ezek a hibák és milyen következményeik vannak. Ezzel az elemzéssel felismerhetők és kiemelhetők a kritikus terméktulajdonságok (*CQA, Critical Quality Attributes*). Egy szemcsepp elsődleges csomagolásakor pl. a csomagolóeszköz zárótulajdonságai nagyon fontosak. A szemcseppet vagy a kontaktencsét tisztító oldatot meg kell óvni a bomlástól és a szennyeződéstől. Nagy gondot kell fordítani a tartálynyak belső átmérőjének pontos méretére, mert a kupak tömörsége szavatolja a mikrobiológiai záróképességet. A fénytől, a vízgőztől, az oxigéntől az edény fala védi meg az oldatot, ezért a fal vastagsága és egyenletessége ugyancsak kritikus tulajdonsága a terméknek.

A kritikus tulajdonságok felismerése és kézben tartása

Egy folyamatot akkor lehet teljes mélységében megérteni, ha a gyártás folyamán fellépő ingadozások kritikus okait tisztázzák. Ez az alapja egy olyan kontrollstratégia kifejlesztésének és megvalósításának, amellyel ezeket az ingadozásokat tartósan kézben lehet tartani és a gyártott termék tulajdonságait megbízhatóan a teljes tervezési

keretben előre lehet jelezni. A hiba- és hatáselemzés keretében az egész gyártási láncot és a felhasznált anyagok variabilitását teljes részletességgel nagyító alá helyezik.

A vizsgálatokat a hasonló projektek tapasztalatainak és a gépgyártók által javasolt paraméterek tanulmányozásával kezdik. Az így kapott általános keretbe helyezik be ezután az aktuális projekt speciális kölcsönhatásait, amelyeket kísérleti úton határoznak meg. *A szisztematikus elemzés elengedhetetlen eszköze a statisztikára épülő kísérlettervezés (DoE, Design of Experiment).*

A klasszikus kísérleti eljárásokban több paraméter hatását úgy próbálták meghatározni, hogy az egymást követő kísérletekben mindig csak egy paramétert változtattak meg. Ha sok paraméter hatását kellett vizsgálni, egyrészt nagyon nagy számú kísérletet kellett végezni, másrészt ezzel a módszerrel nem lehetett a paraméterek kölcsönhatását érzékelni.

A DoE eljárásban egyidejűleg több faktort vizsgálnak, a kölcsönhatásokat pedig multivariáns analízissel határozzák meg. (Faktoroknak a termelés eredményét meghatározó tényezőket nevezik.) K számú faktor hatásának vizsgálatához szükséges kísérletek száma 2^k . Ha a nemlineáris összefüggéseket is meg akarják ismerni, meg kell határozni egy középpontot, ilyenkor a kísérletek száma 2^{k+1} . Öt faktorig ennek megfelelően 32 kísérletet kell végezni. Ha hatnál több a faktorok száma, részfaktorális eljárással a kísérletek számát felére vagy negyedére lehet csökkenteni. A gyakorlatban a kritikus faktorok és azok kölcsönhatásait elfogadható mennyiségű kísérleti munkával megbízhatóan meg lehet határozni. A DoE felépítésekor valamennyi faktor minimális és maximális értékének kombinációiból összeáll egy kísérleti mátrix. Egy központ meghatározásakor a hozzá tartozó mátrixsor valamennyi paraméter mindenkor középértékét tartalmazza.

A DoE eredményeiből kialakítható az a stratégia, amellyel tökéletesen kézben lehet tartani a gyártási folyamatot, és ha szükséges, a szerszámot is lehet optimalizálni. A cél egy olyan gyártási ablak kijelölése, amelyben a folyamatképességi index (Cpk , *Process Capability Index*) 1,33 felett van (ami a szórás, σ négyszerese). A folyamat ebben az esetben olyan távol van a kijelölt ablak alsó és felső határától, hogy bőséges tér áll rendelkezésre a gyártás közben adódó variációk számára.

Meg kell jegyezni, hogy a DoE eredményei csak korlátozott időtartamig érvényesek. A folyamatminőség hosszú időtartamú fenntartásához meg kell teremteni a folyamatos monitorozást, és fel kell deríteni az esetleges további befolyásoló faktorokat, majd be kell vonni őket a vezérlési stratégiába.

A gyógyszer-csomagolás szabványai és vizsgálata

A gyógyszerek és orvosi eszközök csomagolását legalább olyan szigorú vizsgálatoknak vetik alá, mint magát a gyógyszert vagy az orvosi eszközt. A csomagolások tervezésekor meg kell felelni a klinikai elvárásoknak, a páciensek és más végfelhasználók igényeinek. A vizsgálatokat szigorú nemzetközi szabványok szerint kell végezni, az adatokat és felvételeket rendezett formában meg kell őrizni, hogy azok bármikor ellenőrizhetők legyenek. Az USA-ban a minőség-ellenőrzést az FDA végzi.

Anyagvizsgálatok

A minőségbiztosítás (QA, quality assurance) elengedhetetlen része a csomagolás mechanikai vizsgálata. A csomagolás sérülésmentessége ugyanis feltétele annak, hogy a becsomagolt gyógyszer vagy eszköz megőrizze sterilitását. Emellett ugyanilyen fontos, hogy a felhasználó könnyen hozzáférjen a csomag tartalmához, azaz könnyen fel lehessen azt bontani. Ezért az orvosi csomagolások vizsgálatában a leggyakrabban az *ASTM F88-09* jelű szabványt alkalmazzák, amely szerint a záróréteget tartalmazó fóliákból készült flexibilis csomagolások *hegesztési szilárdságát* mérik. A laboratóriumokban a hegesztés felnyitásához szükséges átlagos erőt és a vizsgálatok során mért legnagyobb erőt határozzák meg. Ebben a vizsgálatban kritikus érték a terhelés sebessége és hogy „jól el tudják kapni” a hirtelen csúcsterhelést és az azt követő gyors csökkenést. A legtöbb laboratórium nemcsak a csomag felnyitásához szükséges erőt méri, hanem azt is, hogy hogyan befolyásolják a különböző tényezők (pl. a sterilizálás) a hegesztési szilárdságot.

Gyakran megméri a csomagolóanyag *húzószilárdságát* is. Mert a tervező ugyan valóban a hegesztésnél képzelte el a csomag felnyitását, de a felhasználó gyakran a zacskó oldalánál akarja feltépni vagy felszúrni a csomagot, hogy hozzáférjen annak tartalmához. A szilárdságérték ismerete azért is fontos, hogy elkerüljék a szállítás, kezelés, tárolás alatti sérülést. A vékony fóliák húzóvizsgálatát *ASTM D882-12* szabvány szerint kell elvégezni és a *húzómodulust*, a *szakítószilárdságot* és a *szakadáshoz szükséges energiát* meghatározni. A hegesztési szilárdság mérését és a húzóvizsgálatot ugyanazon az univerzális erőmérő gépen lehet elvégezni, de az utóbbihoz sokkal nagyobb húzósebességet alkalmaznak. A mérési adatok mellett mindenkor fel kell tüntetni a gépsebességet.

Az orvosi eszközök nagy részét tisztaterekben csomagolják be, majd az elsődleges csomagokat védőcsomagolásba, pl. kartondobozokba rakják. Ezek hozzájárulnak ahhoz, hogy a felhasználó steril állapotban kapja meg az eszközt. Az ilyen megtöltött kartondobozokat a *szállítást szimuláló vizsgálatoknak* vetik alá. Ezek révén egyrészt megfigyelik, hogyan viselkednek a kartondobozok a néha durva külső hatások között, másrészt azt ellenőrzik, hogy megfelelően megvédik-e a bennük lévő elsődleges csomagokat.

A szimulációs vizsgálatok egy részében *koncentrált ütésvizsgálatot* alkalmaznak, pl. a csomagokat egymással ütköztetik. Ezt a vizsgálatot az *ASTM D6344-09* szabvány tartalmazza. Sokszerű ütésvizsgálatot végezhetnek szabadon eső ejtőtömeggel vagy kalapáccsal is. Koncentrált kisebb ütések is érhetik a csomagokat az elosztás alatt, erre is van egy „megfelelt/nem felelt meg” típusú vizsgálati eljárás.

A felhasználó számára fontos tulajdonságok vizsgálata

A csomagolások, de különösen a gyógyszerek és orvosi eszközök csomagolásának egyik fontos követelménye, hogy a gyógyszer a felhasználó számára kényelmesen és biztonságosan hozzáférhető, az orvosi eszköz egyszerűen és biztonságosan alkal-

mazható legyen. Az elmúlt évtizedben az erre vonatkozó igények sokat változtak, mert a korábban csak az egészségügyi intézményekben és szakszemélyzet végezte műveleteket a betegek saját otthonukban önmaguk szeretnék elvégezni. Ehhez üvegből vagy műanyagból készített, könnyen kezelhető kis tartályokat, szóróflakonokat, csepegtető eszközöket, injekciós tűket kell számukra biztosítani (amelyek ez esetben primer csomagolóeszközök). Vizsgálatukat ugyancsak szabványok írják elő, amelyek szavatolják, hogy a betegekhez kerülő csomagok között csak minimális eltérések fordulhatnak elő.

A folyadékok felszívására és kilövellésére alkalmas, egyszeri használatra szánt steril hipodermikus fecskendők vizsgálatát az *ISO 7886-1* szabvány szerint kell elvégezni. Azt kell ellenőrizni, hogy fecskendőben a dugattyú mozgatása nem igényel-e túl nagy vagy túl kis erőt, hanem az a folyadék viszkozitásától, a fecskendő hengerének anyagától és méretétől függően éppen a megfelelő sebességgel képes-e adagolni a gyógyszert. Az ehhez szükséges erő a beteg korától, nemétől, bőre minőségétől is függ. A vizsgálat során mérik a dugattyú megindításához szükséges erőt és a dugattyú mozgása közben fellépő súrlódás legyőzéséhez szükséges erőt.

Az *ASTM D7860-14* szabvány szerint mérik a gyerekbiztos és nem gyerekbiztos csavarmentes kupakok lecsavarásához szükséges erőt. Itt is meg kell találni azt a megoldást, amely még szavatolja a biztonságot, de – főleg az idősebbek számára – nem gátolja a hozzáférhetőséget.

A kupakos tartályokon a visszazárást is egyszerűvé és biztonságossá kell tenni. Ha nagy erő kell a tartályt visszazárásához, az esetleg nem sikerül tökéletesen, emiatt megváltozik a gyógyszeroldat koncentrációja, ami egészségügyi kockázatot jelent.

Adatkezelés és minőségbiztosítás

A természetgyógyászati készítményeket, gyógyszereket és orvosi eszközöket gyártó vállalatok az USA-ban tudják, hogy termékeikre azok teljes élettartama alatt érvényesek az FDA előírásai. Az orvosi eszközök csomagolását forgalmazásuk megkezdése előtt nem kell engedélyeztetni, de a csomagolási szabványokat és az adatkezelést nagyon szigorúan kell venni. A csomagolóeszközök különböző paraméterekkel végzett fizikai vizsgálatainak eredménye, azok valódisága és megbízhatósága fontos adat az FDA számára.

Az orvosi csomagolások vizsgálatához használt univerzális anyagvizsgáló gépeket, de a laboratóriumokat is, ezért validálni kell, azaz az *FDA 21 CFR part 820.76* számú előírásának megfelelően be kell mutatni telepítésük minősítését (IQ, intallation qualification), működésük minősítését (OQ, operational qualification) és teljesítményük minősítését (PQ, performance qualification). Számos vállalat a saját telephelyén maga végzi el az IQ/OQ/PQ minősítést, de sokan a vizsgálóberendezést szállító cégtől kérnek ehhez segítséget.

Ez a minősítés igazolja, hogy a gép alkalmas a vizsgálatokra és valódi értékeket mér. Az IQ eljárásban azt ellenőrzik, hogy a vizsgálórendszert megfelelő módon állították-e össze, de figyelembe veszik az installáció egyéb tényezőit is, megfelelőek-e a

biztonsági intézkedések, a környezeti viszonyok, a berendezés karbantartása, a felhasználói programok. Mivel a minősítési rendszernek az IQ eljárás a legegyszerűbb eleme, ezt általában teljes egészében elvégzik és írásos dokumentáció is van róla.

Az OQ eljárás igazolja a vizsgálórendszer korrekt működését és az eredmények helyességét. Az orvosi csomagolások vizsgálatát végző laboratóriumok validálási terve a teljes rendszer ellenőrzése mellett általában tartalmazza az erőátalakítók felülvizsgálatát, a szoftverek funkcionalitásának és a fontosabb eredmények (csúcsterhelés, szakítószilárdság) kiszámításának kontrollálását.

A PQ a validálási eljárás legösszetettebb része. Ebben a laboratóriumi munka megbízhatóságát tesztelik. Különböző vizsgálatokat (pl. húzóvizsgálat, lefejtési ellenállás stb.) különböző munkatársakkal végeztetnek el, és azt mérlegelik, hogy mekkora eltérés van a kapott eredmények között.

Ha a megfelelő ASTM szabványok szerinti méréseket elvégezték, elkészítették a jegyzőkönyveket, befejeződött az IQ/OQ/PQ validálás, a laboratórium megkezdheti az orvosi csomagolások *FDA 21 CFR 11.* része szerinti vizsgálatát. Eszerint a mérési módszerekben, fájlokban és adatokban bekövetkezett minden változást, módosítást, törlést dokumentálni kell.

Az orvosi eszközöket gyártó vállalatok többségében ma szigorú biztonsági szoftverek segítségével teljesítik az FDA követelményeit, és ezek a szoftverek elektronikusan rögzítik a vizsgálórendszer adatait. Ha egy gyógyszerrel vagy orvosi eszközzel szemben felmerül valamilyen kifogás, ezeket az adatokat vissza lehet keresni. Egy FDA vizsgálat esetében a laboratórium a vizsgálati jegyzőkönyveket, az alapanyagok adatait, a módszerek jellemzőit rendelkezésre tudja bocsátani.

Összeállította: Pál Károlyné

Dirk, W.: Biopharmazeutische Präparate verpacken und lagern = Kunststoffe, 105. k. 4. sz. 2015. p. 26–30.

Miszczak, M.: Eingebaute Qualität = Kunststoffe, 105. k. 8. sz. 2015. p. 64–66.

Schneebacher, E.: Maintaining high standards for medical packaging = Plastics Engineering, 71. k. 4. sz. 2015. p. 28–32.

Változás az autóablakokra vonatkozó nemzetközi előírásban

A nemzetközi érvényű *ECE R43* előírásban módosították a járművek ablakaira vonatkozó követelményeket. Az új szabályozásban a kis méretű, háromszög alakú műanyag ablakok esetében engedélyezték a bevonat nélküli ablakok alkalmazását.

Az Evonik cég *Plexiglas* PMMA anyaga ezzel zöld lámpát kapott az ilyen típusú autóablakokhoz. A *Plexiglas* átlátszósága, felületi keménysége alapján alkalmas erre a célra. Az új szabályozás a műanyagok versenyképességét növeli, hiszen a bevonat eltörlésével az ablakot egy lépésben elő lehet állítani.

P. M.

Auftrieb für Kunststoffscheiben = K-Zeitung, 18. sz. 2015. p. 10.

www.quattroplast.hu