

**USP 797**

**FARMASÖTİK BİLEŞİMLER STERİL PREPERATLAR**

## İÇİNDEKİLER TABLOSU

<b>FARMASÖTİK BİLEŞİMLER STERİL PREPERATLAR</b>	<b>1</b>
<b>KISALTMA AÇIKLAMALARI</b>	<b>6</b>
<b>FARMASÖTİK BİLEŞİMLER STERİL PREPERATLAR</b>	<b>7</b>
<b>GİRİŞ</b>	<b>7</b>
<b>BU BÖLÜMÜN ORGANİZASYONU</b>	<b>9</b>
<b>TANIMLAMALAR</b>	<b>10</b>
<b>BİLEŞİM PERSONELİNİN SORUMLULUKLARI</b>	<b>13</b>
<b>CSP MİKROBİK KİRLENME RİSK SEVİYELERİ</b>	<b>15</b>
Düşük risk Seviyeli CSPler	16
Düşük risk bileşimlerine örnekler	16
Orta Risk Seviyeli CSPler	18
Orta-Risk Şartları-	18
Orta-Risk Bileşimlere Örnekler-	19
Yüksek Risk Seviyeli CSPler	20
Yüksek- Risk Şartları	20
Yüksek-Risk Şartlarına Örnekler-	21
Filtreleme yoluyla sterilize olmuş CSPler için Medya Dolum Test Prosedürü-	21
<b>ASEPTİK MANİPÜLASYON BECERİLERİNDE PERSONEL EĞİTİMİ VE DEĞERLENDİRMESİ</b>	<b>22</b>
<b>DERHAL KULLANIM CSPler</b>	<b>23</b>
<b>TEKLİ DOZ VE ÇOKLU DOZ KONTEYNİRLARI</b>	<b>24</b>
<b>CSP OLARAK TEHLİKELİ İLAÇLAR</b>	<b>24</b>
<b>CSP OLARAK RADYOFARMASÖTİKLER</b>	<b>26</b>
<b>CSP OLARAK ALERJEN BİLEŞENİ</b>	<b>27</b>
<b>BİLEŞİM DOĞRULUĞU VE STERİLİTESİNİN DOĞRULANMASI</b>	<b>28</b>
Sterilizasyon Yöntemleri	29
<b>YÜKSEK RİSK SEVİYELİ CSPLERİN FİLTRELEME YÖNTEMİ İLE STERİLİZASYONU</b>	<b>29</b>
<b>YÜKSEK RİSK SEVİYELİ CSPLERİN BUHAR YOLU İLE STERİLİZASYONU</b>	<b>30</b>
Yüksek Risk Seviyeli CSPlerin Kuru Isı Yöntemiyle Sterilizasyonu	30
Kuru Isı ile Depirojenleşme	31
Kritik Alanların Maruz Kalması	31
<b>ÇEVRESEL KALİTE VE KONTROL</b>	<b>31</b>
Kritik Alanların Maruz Kalması	31
ISO Sınıf 5 Hava Kaynakları, Tampon Alanlar ve Giriş Alanları	32
Tesis Dizaynı ve Çevresel Kontroller	34
Primer Mühendislik Kontrollerinin Yerleştirilmesi	36

Canlı ve Cansız Çevresel Örneklem Testi(ES) _____	37
<b>ÇEVRESEL CANSIZ PARTİKÜL TEST PROGRAMI</b> _____	37
Mühendislik Kontrolü Performans Doğrulaması _____	37
<b>BASINÇ FARKI GÖRÜNTÜLEME</b> _____	38
<b>ÇEVRESEL CANLI PARTİKÜL TEST PROGRAMI</b> _____	38
Hava Örneklem Aletleri _____	39
Hava Örneklem Frekans ve Yöntemi _____	40
İnkübasyon Dönemi _____	40
Aksiyon Seviyeleri, Belgeleme ve Veri Değerlendirmesi _____	40
Ek Personel Gereksinimleri _____	41
Bileşik Alanını Temizleme ve Dezenfekte Etme _____	41
Personel Temizliği ve Giyimi _____	43
Giyinme, Aseptik Çalışma Gereklilikleri ve Temizlik/Dezenfektasyon Prosedürleri ve Personel Eğitimi _____	44
<b>GİYİNME VE ASEPTİK İŞ UYGULAMALARININ UYUMLULUK DEĞERLENDİRMESİ</b> _____	45
Personel Eldiven Parmak Ucu Örneklemesi yolu ile Aseptik iş uygulama değerlendirme _____	45
Giyinme ve Eldiven Giyme Uyumluluk Değerlendirmesi _____	45
Eldivenli Parmak Ucu Örneklemesi _____	45
İnkübasyon Dönemi _____	46
Aseptik Manipülasyon Uyumluluk Değerlendirmesi _____	46
<b>YÜZEY TEMİZLEME VE DEZENFEKSİYON ÖRNEKLEME VE DEĞERLENDİRME</b> _____	46
Temizlik ve Dezenfekte Uyumluluk Değerlendirmesi _____	46
Yüzey Toplama Yöntemleri _____	47
Aksiyon Seviyeleri, Belgeleme ve Veri Değerlendirmesi _____	47
<b>ÖNERİLEN STANDART İŞLETME PROSEDÜRLERİ(SOP)</b> _____	47
<b>KALİTE KONTROL ELEMENTLERİ</b> _____	50
İçerik ve Aletler _____	50
Steril İçerikler ve Aletler _____	50
Ekipman _____	50
<b>PARENTERAL BESLENME BİLEŞENLERİ İÇİN OTOMATİK BİLEŞİM ALETLERİNİN(ACD) DOĞRULANMASI</b> _____	51
<b>Doğruluk</b> _____	51
Keskinlik _____	52
<b>BİTMİŞ HAZIRLIKLARI PİYASAYA SÜRME KONTROL VE TESTLERİ</b> _____	52
Solüsyon Dozaj Formlarının Denetimi ve Bileşim Prosedürlerinin İncelenmesi _____	52
<b>FİZİKSEL DENETİM</b> _____	53

Bileşim Doğruluk Kontrolleri	53
Sterilite Testi	54
Bakteriyel Endotoksin (pirojen) Testi	54
Bileşenlerin Kimlik ve Kuvvet Doğrulaması	54
<b>DEPOLAMA VE EK KULLANIM SÜRESİ</b>	<b>55</b>
Ek Kullanım Süresini Belirleme	55
Tescilli Çanta ve Flakon Sistemleri	57
Kontrol Edilmiş Depolama Alanlarını Gözlemlenmesi	58
<b>DAĞITIMA GEÇMİŞ CSPlerin STERİLİTE, SAFLIK VE STABİLİTESİNİN KORUNMASI</b>	<b>58</b>
Paketleme, Ele Alma ve Taşıma	59
Kullanım ve Depolama	60
Uygulama için Hazırlanma	60
Tekrar Dağıtılan CSPler	60
CSP'lerin Paketlenmesi ve Taşınması	61
<b>HASTA YA DA HASTABAKICI EĞİTİMİ</b>	<b>61</b>
Hasta Gözleme Ve Elverişsiz Durum Raporlaması	62
Kalite Güvencesi	62
<b>EKLER</b>	<b>63</b>
Giriş	63
Organizasyon	64
Tanımlamalar	64
Karışım Hazırlayan Personel Sorumluluğu	64
CSP Mikrobik Kontaminasyon Risk Seviyesi	64
Düşük Risk Seviyeli CSP'ler	64
12 veya Daha Az Saatlik BUD ile Düşük Risk Seviyeli CSP'ler	64
Orta Risk Seviyeli CSP'ler	64
Yüksek Risk Seviyeli CSP'ler	65
Aseptik Manipülasyon Seviyesinde Personel Eğitimi ve Değerlendirmesi	65
Derhal CSPleri	65
Tek ve Çoklu Doz Konteynırları	65
CSPler Gibi Tehlikeli İlaçlar	66
CSPler Gibi Radyofarmasötikler	66
CSPler Gibi Alerjen Çıkarımlar	67
Bileşen Onayı ve Sterilizasyon	67
Tamamlanmış CSPlere sterilizasyon testi	67
Sterilizasyon Yöntemleri	67
Filtrelemeyle Yüksek Risk Seviyeli CSP'lerin Sterilizasyonu	67
Buharla Yüksek Risk Seviyeli CSPlerin Sterilizasyonu	68

Isıtmayla Depirojen	68
Çevresel Partikül Test Programı	69
Toplam Partikül İçeriği	69
Basınç Değişimi Gözlemi	69
Havadan Yayılan Çevresel Partiküller Test Programı-Örnek Plan	70
Büyüme Ortamı	70
Uygun Hava Örneklemesi	70
Hava Örnekleme Cihazları	71
Hava Örnekleme Sıklığı ve İşlemi	71
Kuluçka Dönemi	71
İşlem Seviyeleri, Belgeleme ve Veri Gelişimi	71
Bina Dizaynı ve Çevresel Kontroller	72
Personel Temizliği ve Kıyafetler	75
Giyinme, Aseptik Çalışma Pratikleri ve Temizlik/Dezenfektasyon Prosedürleri ve Personel Eğitimi	76
Aseptik Çalışma Pratikleri ve Giyinmede Uzmanlık Gelişimi	76
Giyinme ve Eldiven Kullanma Yetkinliği Gelişimi	77
Dinlendirme Periyodu	77
Aseptik Manipülasyon Eğitimi Değerlendirmesi	78
Medya Dolu Testi Prosedürü	78
Temizlik ve Dezenfektasyon Yeterliliği Değerlendirmesi	78
Yüzey Toplama Yöntemleri	78
<b>ÖNERİLEN STANDART İŞLEM PROSEDÜRLERİ</b>	<b>79</b>
<b>BİTEN HAZIRLIK KONTROLLERİ VE TESTLERİ</b>	<b>79</b>
Steril Testi	79
Bileşenlerin Tanım ve Güç Onaylaması	79
<b>SAKLAMA VE SON KULLANIM TARİHLEMESİ</b>	<b>79</b>
Tekrar Dağıtılan CSP	80
<b>HASTA YA DA HASTABAKICI EĞİTİMİ</b>	<b>80</b>
<b>HASTA GÖZLEMLEME VE ELVERİŞSİZ DURUM RAPORLAMASI</b>	<b>80</b>

## KISALTMA AÇIKLAMALARI

ACD	Otomatik İlaç Hazırlama Cihazı
ACHP	Saatlik Hava Değişimi
ALARA	Mümkün Olduğunca Düşük
ASHRAE	Amerikan Isıtma, Soğutma ve Klimatizasyon Mühendisliği Derneği
BI	Biyolojik İndikatör
BSC	Biyolojik Güvenlik Kabini
BUD	Ek Kullanma Süresi
CACI	Kontrollü Aseptik İlaç Hazırlama İzolatörü
CAI	Aseptik İlaç Hazırlama İzolatörü
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CETA	Kontrollü Ortam Denetimi Derneği
Cfu	Koloni Oluşturan Birim(ler)
CSP	Hazırlanmış Steril İlaç
CSTD	Kapalı Sistem İlaç Transfer Cihazı
DCA	Direkt İlaç Hazırlama Bölgesi
ECV	Endotoksin Ölçüm Flakonu
EU	Endotoksin Birimi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HEPA	Yüksek Verimli Partiküle Hava
HICPAC	Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları Danışmanlık Komitesi
HVAC	Isıtma, Havalandırma ve Klimatizasyon
IPA	İzopropil Alkol
ISO	Uluslararası Standartlar Organizasyonu
LAFW	Laminer Akımlı Çalışma Tezgâhı
MDVler	Çoklu Dozlu Flakonlar
MMWR	Haftalık Hastalık ve Ölüm Oranı Raporu
NIOSH	Amerikan İş Sağlığı ve Güvenliği Kurumu
NIST	Amerikan Standartlar ve Teknoloji Kurumu
PEC	Primer Mühendislik Kontrolü
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPE	Kişisel Koruyucu Ekipman

Psi	İnç Başına Düşen Pound Miktarı
QA	Kalite Güvencesi
SOP	Standart İşlem Prosedürü
SVI	Enjeksiyon İçin Steril Flakon
TSA	Trypticase Soya Agarı
USP	Amerikan Farmakopesi

## **FARMASÖTİK BİLEŞİMLER STERİL PREPERATLAR**

### **GİRİŞ**

Bu bölümün amacı, hastalara zarar veren, hatta ölüme neden olan koşulları ve uygulamaları tanımlamaktır. Bu zararlar şunlardan kaynaklanır; (1) Mikrobik kontaminasyon(nonsterilite), (2) Aşırı miktarda bakteri endoksinleri, (3) Resmi makalelerde belirtilen monografi limitlerini ya da, resmi olmayanlarda belirtilen %10 limitini aşan doğru içeriğin amaçlanan gücündeki değişkenlik, (4) Beklenmeyen kimyasal ya da fiziksel kirleticiler, (5) Hazırlanmış steril ilaçta (CSP) uygun olmayan kalitede içerik CSPlar hastalarda vücut boşluklarında, merkezi sinir ve damar sistemlerinde, gözlerde ve eklemlerde uygulandığında, ayrıca canlı organ ve dokuların yıkanmasında kullanıldığında en zararlı durumundadır. CSPlar aşırı bakteriyel endotoksin içerdiklerinde, merkezi sinir sistemine uygulanan hastalarda potansiyel olarak en zararlı durumundadır.

Hava kalitesinin şartları, korunması ve değerlendirmesine bu bölümde verilen yoğun özene rağmen, direkt ya da fiziksel temastan kaynaklanan kontaminasyonun olması kaçınılmazdır. CSPlerin kritik alanlarının kontaminantlara özellikle de mikrobik kaynaklarla olan direk ya da fiziksel temasının hastalara en yüksek risk olasılığını sunduğu genel olarak kabul edilen bir görüştür. Bu nedenle bileşen hazırlama personeli, ISO Sınıf 5 alanlarının hem içinde hem de dışında CSPlerin temas kirliliğini önlemek için oldukça dikkatli olmaları gerekir.

Yukarıda ki uygulamayı elde etmek için, bu bölüm var olan bilimsel bilgi ve en iyi steril bileşen uygulamalarına dayanan ilaç ve gıdaların CSPleri için minimum uygulama ve kalite standartlarını sunmaktadır. Bu bölümde tanımlananlardan başka, diğer teknoloji, teknik, materyal ve prosedürlerin kullanımı, istatistiksel önemi bakımından burada tanımlananlara eşdeğer ya da üstün olarak kanıtlandıkları sürece uygundur. Bu bölümün standartları,

uygulama, implamentasyon, infüzyon, soluma, enjeksiyon, yerleştirme, damlatma ve sulama yoluyla hastalara verilen CSPlerin klinik uygulamalarıyla ilgili değildir. Bu bölümde dört belirgin CSP kategorisi tanımlanmaktadır: düşük risk seviyesi, orta derece risk seviyesi, yüksek risk seviyesi ve hemen kullanım. Steril bileşenler steril olmayanlardan farklılık gösterir, öncelikli olarak steril içerik ve bileşenlerle birleştiğinde sterilizenin korunmasını gerektirir(hemen kullanım CSPler, düşük seviye CSPler ve orta risk seviyesi CSPler ile), ve steril olmayan içerik ve bileşenlerle birleştiğinde sterilizeye ulaşmayı gerektirir(yüksek risk seviyesindeki CSPler ile). Bu bölümde belirtilen steril bileşen standartları ile, Farmasötik Bileşenler-Steril olmayan ilaçlar(795) da ki steril olmayan bileşenler için belirtilen standartlar arasındaki bazı farklılıklar ISO ile sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma; hava ortamlarını, personel giysi ve eldivenlerini, aseptik manipülasyon ve sterilizasyonda uygulama ve ilkeler üzerine personel eğitimi ve testlerini, çevresel kalite özellikleri ve görüntülemeyi ve ISO Sınıf 5 kaynaklarına göre eldiven ve yüzeyleri dezenfekte etmeyi içerir fakat bunlarla sınırlı değildir.

**Tablo 1. Oda havasındaki partikül maddesinin ISO sınıflandırması**

Sınıf adı	Partikül sayısı		
ISO sınıf	U.S. FS 209E	ISO, m <sup>3</sup>	FS 209E, ft <sup>3</sup>
3	Sınıf 1	35.2	1
4	Sınıf 10	352	10
5	Sınıf 100	3,520	100
6	Sınıf 1,000	35,200	1,000
7	Sınıf 10,000	352,000	10,000
8	Sınıf 100.000	3.520.000	100.000

Bu bölümdeki standartlar CSP hazırlayan tüm kişilere ve CSPlerin hazırlandığı her yere(hastane ya da diğer sağlık bakım kuruluşları, hasta tedavi klinikleri ve CSPlerin hazırlandığı, depolandığı ya da taşındığı diğer yerler) uygulama amacını gütmektedir. Steril bileşenleri kullanan kişiler eczacılar, hemşireler, ecza teknikerleri ve fizikçileri içerir. Bu terimler en steril bileşenleri eczanelerde eczacıların gözetimi altında uygulandığını ve bu bölümün CSPleri hazırlayan, depolayan ve taşıyan sağlık personeline uygulandığını göstermektedir. Bu amaçlar doğrultusunda CSPler aşağıdakilerden herhangi birini içerebilir;



Hastalara uygulandığında steril olması gereken dozaj formlarına örnekler; Diagnostikler, ilaçlar, besin maddeleri ve radyo farmasötikler: aköz bronş ve burunla ilgili solumalara, canlı organ ve dokular için yıkama ve ıslatma, enjeksiyonlar(koloidal dağılım, emülsiyonlar, solüsyonlar, süspansiyonlar), yara ve vücut boşlukları için sulama, göz damlaları, merhemleri ve doku implantlarını içerir ama tamamı değildir.

## **BU BÖLÜMÜN ORGANİZASYONU**

Bu bölümdeki parçalar CSPLeri hazırlamada temel doğruluk ve kalite uygulamalarının uygulayıcı tarafından kolayca anlaşılmasını sağlamak için organize edilmiştir. Mikrobik, kimyasal ve fiziksel kontaminasyon potansiyellerine göre sınıflandırılan düşük risk, orta derece risk, yüksek risk ve ara kullanım CSPLerinin güvenli bir şekilde hazırlanması için temel prosedürlerin gelişimi ve tamamlanmasında bir alt yapı sağlar. Bölüm aşağıdaki temel bölümlere ayrılmaktadır:

- Tanımlamalar
- Birleştirme Personelinin Sorumluluğu
- CSP Mikrobik Kontaminasyon Risk Seviyeleri
- Aseptik Manipülasyon Becerilerinde Personel Eğitimi ve Değerlendirmesi
- Derhal Kullanım CSPLer
- Tek-Doz ya da Çoklu-Doz Konteynırları
- CSP Olarak Zararlı İlaçlar
- CSP Olarak Radyo Farmasötikler
- CSP Olarak Alerjen Ekstreleri
- Bileşim Doğruluğu ve Sterilitesinin Doğrulanması
- Çevre Kalite ve Kontrolü
- Önerilen Standart İşleme Prosedürleri(SOP)
- Kalite Kontrol Elemanları
- Parenteral Beslenme Bileşenleri için Otomatik Bileşim Araçları(ACD) nın Doğrulanması
- Bitmiş Hazırlık Piyasaya Sürme Kontrol ve Testleri
- Depolama ve Ek Kullanım Süreleri
- Yayılmış ve Dağıtılmış CSPLerin Sterilite, Saflık ve Stabilizesini Korumak
- Hasta ya da Hastabakıcı Eğitimi
- Hasta Denetleme ve Ters Olayları Raporlama

- Kalite Güvenlik(QA) Programı
- Kısaltma ve Akronimler
- Ekler I-V

Bu bölümdeki gereklilik ve öneriler Ek-I de özetlenmektedir.

CSP hazırlayan tüm personel uygun prosedürleri geliştirmek, tamamlamak için, bu prosedürleri son CSPnin kalitesini sürekli değerlendirmek için bu temel uygulama ve önlemleri anlamakla sorumludur.

## **TANIMLAMALAR**

**Giriş alanı-ISO Sınıf 8-** (Tablo 1) ya da daha iyi alan, personel el hijyen ve giysi prosedürlerinin, bileşenlerin yerleştirilmesi, sipariş girişi, CSP etiketleme ve diğer yüksek partikül yaratan aktivitelerin uygulandığı yerdir. Burası ayrıca bir geçiş alanıdır ve (1) basınç ilişkilerinin sabit olarak korunduğunu ve böylece havanın temiz alandan kirli alana aktığını temin eder ve (2) büyük arızalara cevap vermek için ısıtma, havalandırma ve klimatizasyon kontrol sistemi (HVAC) ihtiyacını azaltır.

**Aseptik işleme-** (Temiz odaların ve diğer kontrollü çevrelerin mikrobiyolojik değerlendirmesine bkz.(116)- ürün ve paketin ayrı sterilizasyonunu(medikal aletler için konteynır-kapak ya da paketleme malzemesi) ve ürününü konteynıra transferini ve en az ISO Sınıf 5 şartları altında kapatılmasını içeren tıbbi ve medikal ürünleri işleme modudur.

**Ek Kullanım Süresi(BUD)-** (bkz. Genel Uyarı ve Gereksinimler ve Farmasötik Bileşim-steril olmayan İlaçlar(795))- Bu bölümün amacı doğrultusunda bir CSP nin depolanamayacağı veya taşınamayacağı tarih veya zamandır. Tarih, ilacın hazırlandığı tarihten itibaren belirlenir.

**Biyolojik Güvenlik Kabini(BSC)-** CSP, personel, ürün ve çevre koruması için havalandırılan bir kabindir. Personel koruması için içeri doğru hava akışı veren açık bir ön cepheye, ürün koruması için aşağı doğru yüksek etkili partikül hava filtreli(HEPA) laminar hava akışı ve çevresel koruma için HEPA filtreli egzoz havasına sahiptir.

**Tampon Alanı-** Primer mühendislik kontrollerinin(PEC) fiziksel olarak yerleştiği alandır. Bu alanda meydana gelen aktiviteler CSPLer birleştirirken kullanılan bileşen ve maddelerin hazırlanması ve aşamalarını içerir.

**Temiz Oda-** (Temiz odaların ve diğer kontrollü çevrelerin mikrobiyolojik değerlendirmesine bkz.(116) ve ayrıca Tampon alanın tanımı)- Havadaki partikül yoğunluğunun belirli partikül temizlik seviyesinde tutacak şekilde kontrol edildiği odadır.

**Koruyucu Aseptik İlaç Hazırlama İzolatörü(CACI)-** Bileşim ve malzeme transfer uygulamaları boyunca işçilerin maruz kalmasını önlemek ve bileşen steril ilaçlar için aseptik bir ortam sağlamak adına tasarlanan bir birleştirme aseptik ilaç hazırlama izolatörü(CAI)dür. Hava, ilk önce fiziksel boyuttaki havada asılı partikül konsantrasyonları içinde barındırabilen bir mikrobik tutucu filtresi(HEPA minimum) içinden geçmezse, ortamda bir hava değişimi meydana gelmemelidir. Uçucu ve tehlikeli ilaçlar hazırlandığında, izolatörden gelen hava uygun şekilde dizayn edilen bina havalandırması yoluyla yok edilmelidir.

**Aseptik İlaç Hazırlama İzolatörü (CAI)-** Farmasötik bileşen ve ilaçların hazırlığı için özel olarak tasarlanan bir izolatör yapısıdır. Bileşen ve malzeme transfer yöntemi boyunca, izolatör içerisinde aseptik bileşen ortamını korumak için tasarlanmıştır. Çevreden İzolatöre doğru gelen hava değişimi, hava önce mikrobik tutucu bir filtreden geçmeden oluşmaz. (HEOPA minimum)

Kritik alan- bir ISO Sınıf 5 ortamıdır.(bkz Tablo 1)

**Kritik bölge-** Kritik alanlar, hava(ambiyans oda veya HEPA filtreli), nem(ağız ya da burun salgılaması) ya da dokunma ile kirlenme riski altında ya da bunlara maruz kalan herhangi bir bileşen yada sıvı yolu yüzeyini(şişe septası, enjeksiyon kanalları, beher) ya da ağızları(açık ampuller, iğne gövdeleri) içeren bölgelerdir. Kritik alanların mikroorganizmalara ya da yabancı maddelerle kirlenme riski ya da potansiyeli, kritik alanların artan maruz kalma durumu, kirlenici konsantrasyonlarının yoğunluğu ve ISO Sınıf 5ten daha kötü alanlara maruz kalma ile artar.

**Direkt İlaç Hazırlama Bölgesi (DCA)-** Kritik alanların ilk hava da denilen çift yönlü HEPA filtreli havaya maruz kaldığı ISO sınıf 5 ilk mühendislik kontrolü(PEC) içerisindeki kritik bölgedir.

**Dezenfektan-** Genellikle kimyasal fakat bazen fiziksel bir ajandan kaynaklanan enfeksiyondan serbest, ve hastalığa sebep olan patojenleri ve diğer zararlı mikroorganizmaları yok eden, fakat bakteri ve mantar sporlarını öldürmeyen bir ajandır. Cansız nesnelere uygulanan madde anlamına gelir.

**İlk hava-** Partiküllerden kurtulmuş çift yönlü hava akımında HEPA filtresinden çıkan havadır.

**Tehlikeli İlaçlar-** Eğer hayvanlar ve insanlar üzerindeki çalışmalar bunlara maruziyetin kansere yol açma, toksisiteyi artırma veya organlara zarar verme potansiyeline sahip olduğunu gösterirse ilaçlar zararlı olarak sınıflandırılır.

**Etiketleme-** Bir hazırlık veya maddenin konteynırında veya içine yerleştirilmiş sarılı bir paketteki tüm etiket ve diğer yazılı, çıktısı alınmış ya da grafik şeklindeki maddeleri belirten terimdir. Etiket terimi ara konteynırdaki etiketlemenin bir parçasını belirtir.

**Medya dolum testi-** Kullanılan yöntemlerin mikrobik kontaminasyon olmadan steril ürünler üretebildiğini göstermek için birleştirme personeli ya da yöntemlerin aseptik tekniğini nitelendirmek için kullanılan bir testtir. Bu test sırasında bir mikrobik büyüme suşu,(soya fasulyesi-kazein sindirim suşu olabilir.) karışımı simule etmek için ilaç ürünün yerine konur. Bir medya dolum testinin gelişiminde göz önüne getirilmesi gereken şeyler medya dolum prosedürleri, medya seçimi, doldurma hacmi, inkübasyon, zaman ve ısı, doldurulan ünitelerin denetimi, belgelemek, sonuçların yorumlanması ve olası düzeltme hareketleridir.

**Çoklu doz konteynırı-** Sadece anti mikrobik koruyucuları içeren ve genellikle Parenteral uygulama için tasarlanan madde ve ilaçlar için çoklu ünite konteynırdır. Ek kullanım süresi anti mikrobik koruyucularla açılmış ya da girilmiş bir çoklu doz konteynırı için 28 gündür.

**Negatif basınç odası-** Komşu alanlardan daha düşük basınçtaki odadır ve böylece net hava akışı bu odaya olur.

## **BİLEŞİM PERSONELİNİN SORUMLULUKLARI**

Bileşim personeli CSPLerin doğru şekilde tanımlandığını, ölçüldüğünü, sulandırıldığını, karıştırıldığını ve düzgün şekilde arıtıldığını, sterilize edildiğini, paketlenildiğini, damgalandığını, etiketlendiğini, depolandığını ve dağıtıldığını garantilemekle sorumludur. Bu performans sorumlulukları uygun temizlik şartlarını koruma ve CSPLerin uygun klinik uygulamaları için etiketleme ve ek talimatlar sağlamayı içerir.

Birleştirme denetçileri direk ölçüm ya da uygun bilgi kaynakları yoluyla CSPLerin BUDlara kadar USP maddeleri için monografi limitlerinde veya belirtilememişse %10 da etiketlenmiş güçlerini koruduklarını temin ederler. Tüm CSPLer sterilizasyonu koruyan ve partikül materyallerin girişini en aza indirgeyen bir şekilde hazırlanır.

Yazılı bir kalite güvence prosedürü spesifik CSPLer için aşağıdaki uygulanan işlem kontrollerini içerir: ölçüm ve tartımda doğruluk ve kesinlik; sterilite gereksinimi, sterilizasyon ve arıtım yöntemleri, bileşenlerin kuvvetleri için güvenlik limit ve oranları, bakteriyel endotoksinler ve partikül materyaller, pH, doğruluk ve tamlığı etiketleme, BUD belirlenmesi, paketleme ve depolama gereksinimleri. Dağıtıcı uygun ve uygulanabilir olduğunda, bir CSP dağıtılmadan önce kimlik, kuvvet, saflık ve sterilite test sonuçlarını elde eder ve değerlendirir. CSPLerin birleşim ve dağıtımını denetleyen kıdemli ve lisanslı sağlık profesyonelleri aşağıdaki hedeflerin ulaşıldığını temin etmelidir:

1. Birleştirme personeli, steril birleştirme görevlerinde aşağıdaki aktiviteleri düzgün şekilde uygulama ve belgelendirmek için yeterince eğitilmiş, talimat verilmiş ve yetenekli olmalıdır:
  - a) Steril olmayan bileşim yüzeylerinin dezenfeksiyonu ve antiseptik el temizliği uygulaması
  - b) Koruyucu giysileri seçmek ve uygun şekilde giymek
  - c) CSPLerin sterilizasyonu ISO sınıf 5 (tablo 1) PEC araçlarında elde etmek ve tutmak ve radyoaktif, sitotoksik ve kemo toksik ilaçlarla personeli ve birleştirme ortamlarını kirlenmeden korumak (bkz. CSP olarak zararlı ilaçlar ve CSP olarak Radyofarmasötikler)
  - d) Bileşenleri belirleme, tartma ve ölçme
  - e) Steril ürünleri aseptik olarak manipüle etme, yüksek risk seviyeli CSPLeri sterilize etme, CSPLerin etiket ve kalite denetimi

2. Bileşenler düzgün kimlik, kalite ve saflığa sahiptirler.
3. CSPLerde sonraki kullanımlar için bileşenlerin açılmış ya da kısmen kullanılmış paketleri, bileşim tesisinde sınırlı giriş şartları altında düzgünce depolanır. Görsel denetlemeler konteynırda, kapakta ya da mühürde onaysız çatlaklar tespit edildiğinde, bileşimler beklenen görüntü, aroma ve dokuda olmadığında, bileşimler bileşim tesisi tarafından belirlenen kimlik testlerini geçmediğinde, BUD ya da son kullanma tarihi aşıldığında, bu tür paketler kullanılamaz.
4. Bileşim prosedürünün herhangi bir aşaması boyunca steril olmayan su içeren CSPLer, bakteriyel endotoksinlerin üremesini en aza indirmek için hazırlığı tamamlandıktan sonraki 6 saat içinde sterilize edilir.
5. Aktif bileşenlerin etiketlenmiş güçlerini ve paketlemenin fiziksel bütünlüğünü korurken, sterilizasyon yöntemleri CSPLerin sterilizesini elde eder.
6. Ölçme, karıştırma, sterilize etme ve aletleri temizleme amaçlanan kullanımları için temiz, doğru ve etkilidir.
7. Eklenen maddelerden gelen potansiyel zarar ve sözlü yönetimden başka diğerleri için aktif bileşenlerin biyolojik uygunluklarındaki değişiklik oran ve dereceleri bu tür CSPLer dağıtılmadan ya da uygulanmadan önce dikkatlice değerlendirilir.
8. CSPLer için seçilen paketleme BUDA kadar sterilite ve kuvveti korumak için uygundur.
9. Kullanılırken, bileşim ortamı CSPLerin sterilizesini veya sterilizasyon öncesi saflığını, hangisi uygunsa, korur.
10. CSPLer üzerindeki etiketler aktif bileşen konsantrasyonlarının isim ve miktarlarını listeler, etiket veya enjeksiyon etiketlemeleri(bkz. Genel Uyarılar ve Gereklilikler de Koruma, Paketleme, Depolama ve Etiketleme) tüm bileşim konsantrasyonlarının isim ve miktarlarını listeler. (bkz. Enjeksiyonlar(1)). Dağılımdan ya da uygulanmadan önce, çözümlerin açıklığı görsel olarak doğrulanır; ayrıca bileşenlerin kimlik ve miktarları, CSP hazırlama ve sterilize etme prosedürleri, spesifik piyasaya sürme kriterleri doğruluk ve kesinliklerini garantilemek için incelenir.
11. BUDlar güvenilir literatür kaynakları ve diğer belgelerden direkt test etme ya da dış değerlendirme temelinde atanır. (bkz. Farmasötik Bileşenler-Steril olmayan ilaçlar altında Stabilite Kriterleri ve Ek Kullanım Süreleri(795)).
12. Ölçme, karıştırma, sulandırma, arındırma, sterilizasyon, paketleme ve etiketleme prosedürleri özel CSP için belirlenmiş düzgün sıra ve kaliteye uyar.

13. Bileşim, etiketleme, paketleme, kalite testi ve denetimdeki eksiklikler hızlıca belirlenip giderilebilir.
14. Zaman ve personel müsait oldukça, bileşim manipülasyon ve prosedürleri CSPLer dağıtılmadan önce bileşim sonrası kalite denetim ve incelemelerinden ayrılır.

Bu bölüm, yöntem, bileşen ve ortamların kalite ve kontrolü için ve CSPLeri hazırlayan personelin bilgi ve becerileri için yüksek standartları koruma ihtiyacını vurgulamaktadır. Yöntem içi kalite kontrollerin ve bileşim sonrası kalite denetim ve testlerinin zorluğu uygulama rotasının verdiği potansiyel zararlarla birlikte artar. Örneğin steril olmama durumu, aşırı bakteriyel endotoksin kontaminasyonu, doğru bileşenlerin gücündeki büyük hatalar ve CSPLer içinde doğru olmayan bileşenler, CSPLer vasküler veya merkezi sinir sistemi yoluyla uygulandığında diğer yollara göre hastalar için daha tehlikelidir.

### **CSP MİKROBİK KİRLENME RİSK SEVİYELERİ**

Bu bölümde tanımlanan üç CSP, kontaminasyon kategorisi düşük risk seviyesi veya orta risk seviyesi CSPLerin bileşimi sırasında mikrobik kirlenme potansiyeline, ya da hastalara ölüm de dahil zarar verme riski olan sterilize olmayan herhangi bir yüksek risk seviyeli CSP potansiyeline göre atfedilmektedir. Yüksek risk seviyeli CSPLer hastalara uygulanmadan önce sterilize edilmelidir. Uygun risk seviyesi-düşük, orta, yüksek- bir CSP nin şunlarla kontaminasyona göre belli olur; (1) mikrobik kontaminasyon(mikrobik organizmalar, sporlar, endotoksinler) ve (2) kimyasal ve fiziksel kontaminasyon(yabancı kimyasallar, fiziksel maddeler). Potansiyel kontaminasyon kaynakları birleştirme personeli ya da nesnelere oluşan katı veya sıvı maddeler, son sterilizasyondan önce uygulanan steril olmayan bileşenler, sınırlı bileşim ortamında uygun olmayan şartlar; sulu hazırlıklar da uzun süren sterilizasyon öncesi prosedürler; CSPLeri birleştirmek için kullanılan steril olmayan dozaj yapıları örnek olarak verilebilir fakat bunlarla sınırlı değildir.

Düşük, orta ve yüksek riskli CSPLer için aşağıda tanımlanan özellikler bileşimde gerekli olan bakımın derinlik ve genişliğine bir rehber olarak amaçlanmaktadır. Bileşimi denetleyen lisanslı sağlık bakım profesyonelleri spesifik CSPLere atadıkları risk seviyeleri için gerekli prosedür ve ortam uygulamalarını belirlemekle sorumludur.

Hazırlığın spesifik özellikleri ile engellenmezse, bu risk seviyeleri son aseptik karıştırma veya doldurmadan sonra ya da son sterilizasyondan hemen sonra CSPLerin kalitesine etki eder.

Yeni bitmiş CSPLerin depolanması ve taşınmasında, bileşenlerin kimyasal ayrışması, fiziksel hasardan paketlenmeye kontaminasyon riski ve plastik ve elastomerik paketlenmenin geçirgenliği risklerinde bir artış beklenir. Bu gibi durumlarda birleştirme personeli BUDları belirlerken CSPLerin bütünlüğüne karşı potansiyel riskleri düşünmekle sorumludur. Aşağıdaki alt bölümlerde belirtilen uygulama öncesi depolamada dayanıklılık ve ısı limitleri, spesifik CSPLeri için farklı limitleri doğrulayan sterilite test sonuçlarının yokluğunda uygulanır.

### **Düşük risk Seviyeli CSPLer**

Aşağıdaki şartlar altında birleştirilen CSPLer düşük kirlenme riski seviyesi altındadır.

Düşük risk şartları

1. CSPLer yalnızca steril içerik, ürün, bileşen ve aletler kullanılarak ISO sınıf 5 ya da daha iyi hava şartlarında tam olarak aseptik manipülasyonlarla birleştirilir.
2. Bileşim; transfer, ölçüm ve karıştırma manipülasyonlarını içerir. Karıştırma manipülasyonları; CSP hazırlamak için ticari olarak paketlenmiş steril ürünlerden üçten fazla, steril konteynır ya da paketlere (flakon, torba gibi) ikiden fazla girişe izin vermez.
3. Manipülasyonlar, aseptik olarak açılan ampuller, steril iğne ve şırıngalarla şişelerdeki dezenfekte stoperlere giriş, ve steril şırıngalardaki steril sıvıları steril uygulama aletlerine, diğer steril ürünlerin konteynırlarına ve depolama ve taşıma konteynırlarına transfer etmekle sınırlıdır.
4. Düşük risk seviyeli hazırlık için, sterilite testi geçme durumu olmadığında, depolama periyotları aşağıdaki zaman periyotlarını aşamaz: Uygulamadan önce CSPLer kontrollü oda sıcaklığında 48 saatten fazla olmamak kaydıyla, soğukta 14 günden fazla olmamak kaydıyla ve katı donmuş durumda -25 ve -10 dereceler arasında 45 gün boyunca düzgün şekilde depolanırlar.

### **Düşük risk bileşimlerine örnekler**

1. Steril iğneli steril şırınga, diğer uygulama gereçleri ve diğer steril konteynırların kullanımıyla ampul, şişe, çanta ve ilaç şişlerinden steril dozaj formlarının tek hacimli transferi. Ampullerin solüsyon içeriği partikülleri yok etmek için bir steril filtreden geçirilmelidir.



2. İlaç karışımları ve besin solüsyonlarını birleştirmek için bir infüzyon ya da seyreltici solüsyonu içeren üç paketten fazla olmamak kaydıyla üretilmiş steril ürünleri basit aseptik olarak ölçme ve transfer etme

**12 Saat ya da daha az BUD ile Düşük Risk Seviyeli CSPlar-** Eğer PEC, Premier Mühendislik kontrollerinin yerleştirilmesinde tanımlanan gereksinimleri karşılamayan bir CAI veya CACI ise ya da bir ISO sınıf 7(tablo 1) tampon alanına yerleştirilemeyen laminar hava akım tezgâhı(LAFW) veya biyolojik güvenlik kabini(BSC)- ise bu durumda belirli bir hasta için doktorun emirleri doğrultusunda yalnızca düşük risk seviyeli zararsız ve farmasötik CSPlar hazırlanabilir ve bu tür CSPlerin uygulanması, üreticinin paket ekinde önerildiği gibi ya da 12 saatlik hazırlık içinde başlar. 12 saat ya da daha az BUDA sahip düşük risk seviyeli CSPlar aşağıdaki dört kriterin hepsini karşılamalıdır:

1. PEClar(LAFW, BSC, CAI, CACI) kritik alanlara maruziyet açısından, Tesis Dizaynı ve Çevresel Kontrollerde tanımlandığı gibi onaylanmalı ve ISO sınıf 5 i korumalıdır ve CSP kontaminasyon riskini minimize eden steril bileşim aktiviteleri ile sınırlı ayrı bileşim alanlarında yer almalıdır.
2. Ayrılmış bileşim alanı, dışarıya ya da yoğun trafik akışına bağlanan pencere ve kapıları olan ya da inşaat alanı, ambar ya da gıda hazırlama alanlarına komşu olan bir lokasyonda olmamalıdır. Bu listenin kapsamlı olmadığına dikkat ediniz.
3. Bileşimden önce personel, Personel Temizlik ve Giyimi ve Ek Personel Gereksinimlerinde tanımlanan prosedürleri izlemelidir. Küvetler ISO Sınıf 5 PECE yakın olarak yerleştirilmemelidir. Küvetler, ISO Sınıf 5 PEC aletinin ara alanından ayrılmalıdır.
4. Steril Bileşim Alanlarını Temizleme ve Dezenfekte Etme, Personel Eğitimi ve Giyinmede Uygunluk Değerlendirmesi, Aseptik Çalışma Uygulamaları, Temizleme/Dezenfeksiyon Prosedürleri, Canlı ve Cansız Çevresel Örnekleme Testlerindeki özellikler bölümde açıklandığı gibi izlenmelidir.

Bileşim personeli genel kontrol edilmeyen bir ortamda ISO sınıf 7 tampon alanının yokluğunun mikrobik kontaminasyon potansiyelini artırdığını ve mikrobik olarak kontamine olmuş CSPlerin birkaç saati aşan uygulama sürelerinin klinik olarak belirgin mikrobik kolonizasyon potansiyelini ve özellikle kritik hastalara zararı artırdığının farkına varmalıdırlar.

**Kalite Garantisi-** Kalite garanti uygulamaları aşağıdakileri içerir fakat bunlarla sınırlı değildir:

1. Mikrobik yüzey kontaminasyonunu en aza indirmek ve ISO Sınıf 5 hava kalitesini korumak için direk bileşim ortamının rutin dezenfeksiyon ve hava kalitesi testi,
2. Gözlük ve yüz maskeleri de dahil olmak üzere bileşim personelinin düzgün şekilde giyinip uygun araç ve koruyucu eldivenleri kullandığı ile ilgili görsel doğrulama
3. Doğru kimlik ve miktarlardaki bileşenlerin birleştirildiğini temin etmek için bileşenlerin tüm sıra ve paketlerinin incelenmesi
4. Solüsyonlarda partikül madde yokluğunu, flakon ve çantalardan sızıntı olmadığını ve etiketlemenin doğruluk ve kesinliğini garantilemek için CSPLerin görsel denetimi

**Medya-Dolum Test Prosedürü-** Bu test ya da eşdeğer bir test, düşük risk seviyeli CSPLeri birleştirme sırasında karşılaşılan en güç ve stresli şartlara yakın simülasyon şartları altında düşük risk seviyeli bir ortamda bileşim yapmak için yetkilendirilen her bir personel tarafından en azından yıllık olarak uygulanır. Bir kez başlatıldığında bu test bölünmeden tamamlanır. Test Prosedürü Örneği: ISO Sınıf 5 hava kalitesi ortamında, dört tane 5mL steril soya-kazein sindirme suşundan ulaşan üç set aynı steril 10mL şırınga ile transfer edilir ve ayrı sızdırmaz, boş, steril 30 mL temiz flakonlara delik açılır. Steril yapışkan mühürler, üç dolumlu flakonlardaki lastik kapaklara aseptik olarak eklenir ve sonra flakonlar minimum 14 gün boyunca 20–25 veya 30–35 derecelerde kuluçkaya yatırılır. Medya dolum örneklerinin kuluçkası için iki sıcaklık kullanılırsa, bu doldurulan konteynirler her bir sıcaklıkta en az 7 gün kuluçkaya yatırılmalıdır. Personel Eğitimi ve Giyinmede Uygunluk Değerlendirmesi, Aseptik Çalışma Uygulamaları ve Temizleme/Dezenfeksiyon Prosedürlerinde tanımlandığı gibi 14 günde mikrobik büyüme denetlenir.

### **Orta Risk Seviyeli CSPLer**

CSPLer aseptik olarak düşük risk seviyesi şartları altında birleştirilirse ve aşağıdaki şartlardan bir ya da daha fazlası mevcutsa, bu tür CSPLer orta risk seviyeli CSPLerdir.

### **Orta-Risk Şartları-**

1. Çok sayıda hastaya ya da çok sayıda durumu olan tek bir hastaya uygulanacak bir CSP hazırlamak için çoklu bireysel ya da küçük dozlarda steril ürün bir araya getirilir.

2. Bileşim yöntemi tek hacimli transfer dışında diğer kompleks aseptik manipülasyonları içerir.
3. Bileşim yöntemi tam çözünme ya da homojen karışımlarda gerekli olduğu gibi uzun süre gerektirir.
4. Bir orta risk hazırlığı için, sterilité testini geçme durumu olmadığında(bkz. Sterilite Testleri 71), depolama süreleri aşağıdakileri aşmaz:
  - Uygulamadan önce, kontrollü oda sıcaklığında 30 saatten fazla olmamak kaydıyla(bkz. Genel Uyarı ve Gereksinimler),
  - Soğuk oda sıcaklığında 9 saatten fazla olmamak kaydıyla (bkz. Genel Uyarı ve Gereksinimler),
  - -25 ve -10 derece arasında katı donmuş durumda 45 gün boyunca CSPLer düzgün şekilde depolanır ve maruz bırakılır.

#### **Orta-Risk Bileşimlere Örnekler-**

1. Tüm besinsel bileşenleri son bir steril konteynıra iletmek için, besin kaynağı ürünlerin alet ya da makineye çoklu enjeksiyon veya eklenmesi sırasında el kılavuzu veya otomatik araçlar kullanarak toplam parenteral beslenme sıvılarını birleştirmek.
2. Üçten fazla steril ilaç ürünü ile rezervuarların enjeksiyon ve infüzyon araçlarını doldurmak ve doldurulan araç dağıtılmadan önce havanın bu rezervuarlardan boşaltımı.
3. Çoklu ampul ya da flakonlardan volümlerin bir ya da daha fazla son steril kaplara transferi.

**Kalite Garantisi-** Orta risk seviyeli CSPLer için kalite garanti prosedürleri, yıllık veya daha sık yapılan daha zorlayıcı bir medya dolun testi gibi düşük risk seviyeli CSPLer için olanları içerir.

**Medya dolun testi prosedürü-** Bu test ya da eşdeğer bir test, düşük risk seviyeli CSPLeri birleştirme sırasında karşılaşılan en güç ve stresli şartlara yakın simülasyon şartları altında düşük risk seviyeli bir ortamda bileşim yapmak için yetkilendirilen her bir personel tarafından en azından yıllık olarak uygulanır. Bir kez başlatıldığında bu test bölünmeden tamamlanır.

**Test Prosedürü Örneği-** ISO Sınıf 5 hava kalitesi ortamında, dört tane 5mL steril soya-kazein sindirme medyumundan ulaşan üç set aynı steril 10mL şırınga ile transfer edilir ve ayrı sızdırmaz, boş, steril 30 mL temiz flakonlara delik açılır. Steril yapışkan mühürler, üç dolumlu flakonlardaki lastik kapaklara aseptik olarak eklenir ve sonra flakonlar minimum 14

gün boyunca 20-25 veya 30-35 derecelerde kuluçkaya yatırılır. Medya dolmuş örneklerinin kuluçkası için iki sıcaklık kullanılırsa, bu doldurulan konteynırlar her bir sıcaklıkta en az 7 gün kuluçkaya yatırılmalıdır. Personel Eğitimi ve Giyinmede Uygunluk Değerlendirmesi, Aseptik Çalışma Uygulamaları ve Temizleme/Dezenfeksiyon Prosedürlerinde tanımlandığı gibi 14 günde mikrobik büyüme denetlenir.

### **Yüksek Risk Seviyeli CSPLer**

Aşağıdaki şartların herhangi birinde bileştirilen CSPLer ya kontaminedir ya da yüksek kontaminasyon riski altındadır.

### **Yüksek- Risk Şartları**

1. Steril uygulama amaçlamayan ürünleri içeren steril olmayan bileşenler dahil edilir veya steril olmayan bir araç son sterilizasyondan önce uygulanır.
2. 1 saatten fazla(ara kullanım CSPLer) ISO sınıf 5 ten kötü hava kalitesine maruz kalan aşağıdakilerden herhangi biri:
  - Ticari olarak üretilen ürünlerin steril içerikleri
  - Etkili anti mikrobik koruyuculara sahip olmayan CSPLer
  - CSPLerin hazırlığı, transferi, sterilizasyonu ve paketlenmesi için araç ve konteynırların steril yüzeyleri
3. Bileşim personeli düzgün olmayan şekilde eldiven ve kıyafet giymesi (bkz. Personel Temizliği ve Bariyer Koruyucu Ekipmanın Kullanımı)
4. Sterilize edilmeden önce, steril olmayan su içeren ilaçlar sterilize edilmeden önce 6 saatten fazla sürede depolanır.
5. Direk belirleme yoluyla ya da temin edicilerin etiketleme ve belgeleme açıklamaları yoluyla doğrulanmayan fakat varsayılan şudur ki, bileşenlerin kimyasal saflık ve içerik gücü, açılmamış veya açılmış yığın bileşen paketlerinde orijinal spesifikasyonlarını karşılar.(bkz. Farmasötik Bileşenler Altında Bileşen Seçimi-Steril Olmayan İlaçlar)(795).

Bir sterilize yüksek risk hazırlığı için, sterilite testini geçme durumu olmadığında(bkz. Sterilite Testleri 71), depolama süreleri aşağıdakileri aşmaz: uygulamadan önce, kontrollü oda sıcaklığında 30 saatten fazla olmamak kaydıyla(bkz. Genel Uyarı ve Gereksinimler), soğuk oda sıcaklığında 9 saatten fazla olmamak kaydıyla (bkz. Genel Uyarı ve Gereksinimler), ve -

25 ve -10 derece arasında katı donmuş durumda 45 gün boyunca CSPLer düzgün şekilde depolanır.

Tüm steril olmayan ölçme, karıştırma ve arındırma araçları steril, pirojensiz su ile güzelce yıkanır ve sonra yüksek riskli bileşenlerde kullanılmadan önce tam olarak kurutulur. Son sterilizasyona maruz kalan tüm yüksek risk seviyeli CSP solüsyonları, partikül maddeyi yok etmek için son kaplarına doldurulması sırasında veya daha önce 1.2 µm dan büyük olmayan delik boyutlarına sahip bir filtreden geçerek filtrelenir.

### **Yüksek-Risk Şartlarına Örnekler-**

1. Son olarak sterilize olacak solüsyonları oluşturmak için steril olmayan yığın ilaç ya da besin tozlarının çözünmesi
2. 1 saatten fazla( derhal kullanım CSPLer) ISO sınıf 5 ten kötü hava kalitesine, CSPLeri hazırlamak ve paketlemek için kullanılan içerik ve bileşenlerin maruz bırakılması
3. Sterilizasyon uygulanmadan önce, steril olmayan aletlerde steril bileşenleri ölçme ve karıştırma
4. Yığın içeriklerin paketlerinin aktif kimyasal ağırlıklarının %95 ini içerdiği ve kullanımlar arası kirlenmediği durumu.

**Kalite Garantisi-** Yüksek Risk seviyeli CSPLer için kalite garanti prosedürleri düşük risk seviyeli CSPLerde kilerin hepsini içerir. Buna ek olarak, yüksek risk seviyeli bileşimi temsil eden bir medya dolun testi yüksek risk seviyeli CSPLeri birleştirmek için yetkilendirilmiş her bir kişi tarafından her yarım yılda uygulanır.

### **Filtreleme yoluyla sterilize olmuş CSPLer için Medya Dolun Test Prosedürü-**

Bu test ya da eşdeğer bir test, düşük risk seviyeli CSPLeri birleştirme sırasında karşılaşılan en güç ve stresli şartlara yakın simülasyon şartları altında düşük risk seviyeli bir ortamda bileşim yapmak için yetkilendirilen her bir personel tarafından en azından yıllık olarak uygulanır.

1. Bir kez başlatıldığında bu test bölünmeden tamamlanır. Test Prosedürü Örneği: ISO Sınıf 5 hava kalitesi ortamında, dört tane 5mL steril soya-kazein sindirme suşundan oluşan üç set aynı steril 10mL şırınga ile transfer edilir ve ayrı sızdırmaz, boş, steril 30 mL temiz flakonlara delik açılır.

2. Steril yapışkan mühürler, üç dolumlu flakonlardaki lastik kapaklara aseptik olarak eklenir ve sonra flakonlar minimum 14 gün boyunca 20-25 veya 30-35 derecelerde kuluçkaya yatırılır.
3. Medya dolum örneklerinin kuluçkası için iki sıcaklık kullanılırsa, bu doldurulan konteynırlar her bir sıcaklıkta en az 7 gün kuluçkaya yatırılmalıdır. Personel Eğitimi ve Giyinmede Uygunluk Değerlendirmesi, Aseptik Çalışma Uygulamaları ve Temizleme/Dezenfeksiyon Prosedürlerinde tanımlandığı gibi 14 günde mikrobik büyüme denetlenir.

## **ASEPTİK MANİPÜLASYON BECERİLERİNDE PERSONEL EĞİTİMİ VE DEĞERLENDİRMESİ**

CSPleri hazırlayan personel, CSPleri hazırlamaya başlamadan önce ISO sınıf 5 çevresel şartlarını elde etme ve korumada ve aseptik manipülasyonların teorik prensip ve pratik becerilerinde uzman personel tarafından, görüntülü ve sesli eğitici kaynaklar ve profesyonel yayınlar ile eğitilmelidir. Bileşim personeli, düşük ve orta risk seviyeli bileşimler için en az yıllık ve yüksek risk seviyeli bileşimler için en az yarım yılda bir, didaktik inceleme uygulamalı ve aseptik manipülatif becerilerle ilgili yazılı ve medya dolum testlerinden geçmelidir. Yazılı testlerden kalan ya da medya dolum test flakonları büyük mikrobik kolonizasyonla sonuçlanan bileşim personeli, tüm aseptik uygulama eksikliklerinin tamamlanması için uzman bileşim personeli tarafından hemen tekrar değerlendirilmeli ve tekrar eğitime tabi tutulmalıdır.

**Medya Dolum Zorluk Testi-** Aseptik olarak CSPleri hazırlayan personelin yeteneği; steril sıvı bakteri kültürleri kullanılarak yapılabilir. (Örneğin, steril enjektör ya da iğne yardımıyla steril bakteri kültür suşu transferi) Medya dolum testi personelin aseptik ilaç hazırlama becerilerini ölçmek için kullanılır. Medya dolum testleri, çeşitli risk seviyelerinde CSP hazırlayan personelin karşılaştığı zorlukları içerir.

Ticari olarak bulunabilen sıvı steril kültür suşu (soya kazein) gibi, bileşim hazırlayan personelden ve çevreden CSPye geçen bakterinin hızla büyüyen kolonizasyonunu teşvik etmelidir. Suşu dolum flakonları 20 – 25 derece ya da 30 – 35 derecede en az 14 gün inkube edilmelidir. Suşu örnekleri inkubasyon için eğer iki sıcaklık kullanılıyor ise, o zaman, dolu konteynırlar bu sıcaklık derecelerinde en azından 7 gün inkube edilmelidir. Başarısızlık suşu içinde bulanıklık olarak kendini gösterir.

## **DERHAL KULLANIM CSPLer**

Ara kullanım, acil bir durum olduğunda ya da hemen hastaya CSP uygulaması gerektiğinde kullanıldığı durumu içerir. Bu tür durumlar, kardiyopulmonar resüsitasyon, acil oda tedavisi, diyagnostik ajanların hazırlanması ve terapideki gecikmeler sebebiyle hastayı ek olarak riske maruz bırakan düşük risk seviyeli CSPLer için tanımlanan şartlar altında CSPLerin hazırlandığı yerleri içerebilir. Derhal kullanım CSPLer tahmin edilen ihtiyaç veya grup bileşimlerinin depolanmaları için amaçlanmamıştır. Orta ve yüksek risk seviyeli CSPLer için olan hazırlıklar ara kullanım CSPLeri olarak hazırlanmaz.

Derhal kullanım CSPLer, ancak aşağıdaki tüm kriterler karşılandığında düşük risk seviyeli CSPLer için tanımlanan gereksinimlerden muaf tutulurlar;

1. Bileşim yöntemi üçten fazla olmayan üreticinin orijinal konteynırlarından ticari olarak üretilmiş steril zararsız ürünler ve diyagnostik radyofarmasötiklerin basit transferi ve bir konteynır ya da paket steril infüzyon solüsyonu veya uygulama konteynır/aletine ikiden fazla olmayacak şekilde girişini içerir. Örneğin: anti neo-plastikler derhal kullanım CSPsi olarak hazırlanmamalıdır çünkü bunlar zararlı ilaçlardır.
2. Hazırlık için gerekli olmazsa, bileşim prosedürü 1 saati aşmayan bir süreçtir.
3. Hazırlık sırasında aseptik teknik izlenir ve eğer hemen uygulanmamışsa, bitmiş CSP steril olmayan yüzeylerle temas potansiyelini, partikülat madde ya da biyolojik sıvıların girişini, diğer CSPLerle karışımı ve dış yüzeylerle direk teması en aza indirmek için sürekli bir denetim altındadır.
4. Uygulama, CSP nin hazırlığının başlamasından sonraki 1 saatten geç olmamak kaydıyla başlar.
5. Hazırlayan kişi tarafından hızlıca ve tamamen uygulanmamışsa, ya da hızlı ve tam bir uygulama hazırlayıcı tarafından görülmemişse, bu durumda CSP, hasta kimlik bilgileri, isimler ve tüm bileşenlerin miktarları, CSP yi hazırlayan kişinin isim ya da baş harfleri ve kesin 1 saatlik BUD süresini listeleyen bir etiket taşınmalıdır.
6. CSPLeri hazırlamaya başladıktan sonraki 1 saat içerisinde uygulama başlamamışsa, CSP düzgün, uygun ve güvenli bir şekilde elden çıkarılmalıdır.

ISO sınıf 5 şartlarından daha kötü şartlardaki bileşim mikrobik kontaminasyon olasılığını artırır ve birkaç saati aşan mikrobik olarak kontamine CSPLerin uygulama süresi, hasta için özellikle de kritik hastalara ve immünitesi zayıflamış hastalarda belirgin olarak mikrobik kolonizasyon potansiyelini artırır.

## **TEKLİ DOZ VE ÇOKLU DOZ KONTEYNİRLARI**

Steril ürün ve CSPLerin çanta, şişe, şırınga ve flakon gibi açık veya iğne delikli tekli doz konteynirleri, ISO sınıf 5 hava kalitesinden daha kötü şartlarda açılmış ise 1 saat içinde kullanılmalıdır. (bkz. derhal kullanım CSPLer), ve geride kalan bileşenler de yok edilmelidir. ISO Sınıf 5 ya da daha temiz havaya maruz kalan tekli doz flakonları ilk iğne deliği açıldıktan sonra 6 saate kadar kullanılabilir. Açılmış tekli doz ampulleri hiçbir zaman dilimi içerisinde depolanmamalıdır. Çoklu doz konteynirleri(flakonlar) çoklu durumlarda parçaların yok edilmesi için formüle edilir çünkü genellikle anti mikrobik koruyucular içerirler. Çoklu doz konteynirlerini ilk açma veya ilk girişten sonra BUD, üretici tarafından aksi belirtilmedikçe 28 gündür. (bkz. Anti mikrobik Etkinlik testi(51)).

## **CSP OLARAK TEHLİKELİ İLAÇLAR**

Birleşmiş steril tehlikeli ilaçların potansiyel tedavi edici yararları genellikle hastalarda yan etki risklerinden fazla da olsa, buna maruz kalan sağlık bakım görevlileri hiçbir tedavi edici yarar olmadan benzer yan etki riskleri ile karşılaşmaktadır. Zararlı ilaçlara iş sebebiyle maruziyet şunlarla sonuçlanabilir: (1) deri döküntüleri gibi akut etkiler; (2) yan üretici olayları içeren kronik etkiler (3) muhtemelen kanser(bkz. Ek A NIOSH yayını no 2004–165).

Tehlikeli ilaçlar, sağlık bakım personeli ve diğer personeli hazırlık ve depolama alanlarında koruyan şartlar altında uygulama için hazırlanmalıdır. Kontaminasyon ve personelin maruziyeti engellemek için zararlı ilaçlar diğer envanterden ayrı şekilde depolanmalıdır. Çoğu tehlikeli ilaç, oda sıcaklığında uçmaya izin veren yeterli buhar basıncına sahiptir, bu nedenle depolama negatif basınç odası gibi bir alanda olabilir. Herhangi bir havada asılı kirleticiyi yok etmek için depolama alanı saat başına en azından 12 hava değişimi(ACPH) olan yeterli genel egzoz havalandırmasına sahip olmalıdır.

Tehlikeli ilaçlar, alım, dağıtım, depolama, envantere alma, uygulamaya hazırlama ve elden çıkarma sırasında uygun kemoterapi eldivenleri kullanılarak dikkatle tutulmalıdır. Zararlı ilaçlar, yerinde yapılan mühendislik koruma kontrolleri ile ve bu bölümde tanımlanan uygun kontaminasyon risk seviyeleri için belirlenmiş aseptik uygulamaları izleyerek bir ISO sınıf 5 ortamında hazırlanmalıdır. İlaç hazırlığında yer almayan kişileri korumak için ulaşım ilaçların depolandığı ve hazırlandığı alanlarla sınırlandırılmalıdır.



Tüm zararlı ilaçlar, bu bölümde verilen CACI standartlarını karşılayan ya da aşan bir BSC ya da CACI da hazırlanmalıdır. ISO sınıf 5 BSC veya CACI fiziksel olarak ayrılmış bir ISO sınıf 7 alanına yerleştirilmeli(örneğin diğer hazırlık alanlarından farklı bir alan), ve optimal olarak komu pozitif basınç ISO sınıf 7 ya da daha iyi giriş alanlarına 0.01 inç ten az su kolonu negatif basıncına sahip olmalıdır. Böylece havada asılı herhangi ilacı içermesi için içeri doğru bir akım sağlar. Doğru oda basıncı için düzenli şekilde görüntülenen bir basınç indikatörü yerleştirilmelidir. BSC ve CACI optimal olarak HEPA filtreleme yoluyla %100 dış havaya verilmelidir.

Eğer bu bölümde belirtilen gereksinimleri karşılayan bir CACI tampon alanının dışında kullanılırsa, birleştirme alanı minimum 0.01 inç negatif basınç su kolonunu korumalı ve en az 12 ACPH ye sahip olmalıdır.

Kapalı sistem, ilaç transfer cihazları (CSTD)(örn: çevreye hiçbir zararlı maddenin verilmesine izin vermeyen ilaç transfer sistemleri) kullanıldığında, bir BSC ya da CACI nın ISO sınıf 5 alanında kullanılmalıdır. CSTD nin kullanımı kapalı sistem süreçleri nedeni ile tercih edilir. Düşük hacimde tehlikeli ilaç hazırlayan tesislerde, iki seviyede birleştirmenin kullanımı kabul edilebilir.(negatif olmayan bir basınç odasında yer alan bir BSC ya da CACI içerisinde CSTD).

Bir BSC ya da CACI da birleştirme yaparken ya da CSTD aletleri kullanırken uygun kişisel koruyucu ekipman(PPE) giyilmelidir. CACI kullanılırken giyilen PPE önlük, yüz maskesi, gözlük, bone, galoş, steril kemo tip eldivenlerle çift eldivenler ve üreticinin önerilerini içermelidir.

Tehlikeli ilaçların birleşimini yapan tüm personel bu ilaçların depolanması, tutulması ve elden çıkarılması konusunda tam olarak eğitilmelidir. Bu eğitim zararlı CSPleri hazırlamadan ya da tutmadan önce verilmedir ve etkinliği özel tehlikeli ilaç hazırlık tekniklerini test ederek doğrulanmalıdır. Bu tür bir doğrulama en azından yıllık olarak her bir kişi için belgelenmelidir. Bu eğitim, mutajenik, Teratojenik ve Karsinojenik özellikleri de içeren zararlı ilaçların didaktik incelemesini içermeli ve piyasaya sürülen her yeni zararlı ilaç için devam eden eğitimleri içermelidir. Üretici kapasiteye sahip bileşim personeli tehlikeli ilaçlarla uğraşmanın risklerini anladıklarını yazılı olarak doğrulamalıdır. Eğitim en azından şunları içermelidir; (1) güvenli aseptik manipülasyon uygulamaları, (2) Bir BSC ya da CACI dan

yararlanırken negatif basınç teknikleri, (3) CSTD aletlerinin doğru kullanımı, (4) Kırılma ya da dökülmeler için koruma, temizleme ve elden çıkarma prosedürleri ve (5) Personelin temas ve solumada maruz kalmasının tedavisi.

NOT- Her bir ilacın deney standartları ve kabul edilemeyen kontaminasyon miktarları literatürde henüz oluşturulmadığı için aşağıdaki paragraf yalnızca bir öneridir. Bu deney yöntemleri geliştirilip kanıtlandığında gelecekteki standartlar kabul edilecektir.

Korumayı garantilemek için, özellikle de yüksek hacimlerdeki tehlikeli ilaç hazırlıklarında, koruma içine alınmamış tehlikeli ilaçları tespit etmede çevresel örnekleme rutin olarak uygulanmalıdır. (örn: ilk önce bir değerlendirme olarak ve en azından her 6 ay ve daha fazla sıklıkta). Bu örnekleme, BSC ve CACIların çalışma alanlarının yüzey süpürme örneklemesini, bitmiş hazırlıkların bulunduğu tezgah üstlerini, direk olarak çalışma alanının altındaki yer döşemesini içeren BSC ve CACI ya yakın alanları ve hasta uygulama alanlarını içermelidir. Deneyi yapılabilen yaygın belirgin zararlı ilaçlar cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate ve fluorouracili içerir. Bu kalite güvence prosedürlerinin herhangi biri tarafından ölçülebilir bir kirlenme tespit edilirse, uygulamacılar kontaminasyonun nedeninin belirleme, belgeleme ve saklama kararını veririler. Bu tür hareketler temizleme yoluyla geri çekme ve mühendislik kontrollerini geliştirmeyi içerebilir. Mühendislik kontrollerini geliştirmeye örnekler şunlardır: (1) BSC ya da CACI nın %100ünü dışarıya vermek, (2) bir CSTD uygulamak veya (3) BSC ve CACI tiplerini yeniden değerlendirmek.

Tüm tehlikeli ilaç atıklarının elden çıkarılması tüm federal ve devlet kurallarıyla uyum göstermelidir. Tehlikeli ilaçlar için depolama ve hazırlık alanlarında rutin atık yok etme ve temizleme işini üstlenen tüm personel kendilerini korumak ve kontaminasyonu önlemek için uygun prosedürlere göre eğitilmelidir.

## **CSP OLARAK RADYOFARMASÖTİKLER**

USP Bölüm <823>'e göre Pozitron Emisyon Tomografisi

Uygun öncül yönetim kontrolü ve radyoaktivite kontrolü ve koruması

Steril bileşenlerle birleşen farmasötikler, kapalı steril konteynırlarda, tek doz enjeksiyonu için 100mL ya da daha az, çoklu doz konteynırından alınan 30mL'den fazla olmayan enjeksiyon düşük risk seviyeli CSP'ler için olan standartlara uymalıdır.

Radyofarmasötik tüpleri çoklu kullanım için hazırlanmıştır bileşiğinde 99m technetium vardır ISO 5.Seviye cihazına yayılmıştır ve kirli olmayan iğnelerle delinmiştir ve üreticinin önerisine göre kullanılır

ISO 8.Sınıf kontrol cihazında öncül yönetim kontrollerinin yerine izin verilmiştir

Technetium-99m/Molybdenum-99 jeneratörleri üreticiye, koşullara ve federal gereksinimlere göre kullanılır.

Radyofarmasötikler 12 ya da daha az saatlik BUD ile düşük risk seviyeli CSP'ler gibi ve ayrılan alanlarda hazırlanır

Materyaller ve giysiler hasta bakımında ve tedavi alanında, ayrılan bölgeyle çakışmamalıdır.

Technetium-99m/Molybdenum-99 jeneratörleri ISO 8.Sınıf şartlarına uygun olarak ayrılmalıdır.

Ayrılan bölgedeki sınırlar belirlenmelidir

Düzgün korunan radyofarmasötik CSP tüplerinin storajı ve taşınması özel ISO sınıf tanımlaması yapılmadan sınırlandırılabilir

### **CSP OLARAK ALERJEN BİLEŞENİ**

Alerjen bileşeni olarak kullanılan CSPlar tek dozlu ya da çok dozlu deri içi ya da subkütan enjeksiyon olarak özel eğitim almış doktorların ve personelin direktifi altında hazırlanır. Alerjen bileşeni olarak kullanılan CSPlar bu yönergede belirtilen personel, çevresel ve saklama koşulları ile ilgili olarak mikrobik kontaminasyon risk düzeyleri gerekliliklerini sadece aşağıdaki kriterler sağlandığında gerektirir:

1. Bileşim yöntemi, ticari steril alerjen bileşen ürünlerinin ve uygun steril eklenecek parçalarının (örneğin; gliserin, sodyum klorür enjeksiyonunda fenol) steril iğneleri ve şırıngaları sayesinde basit transfer yapmayı içerir.
2. Mikroorganizmaların gelişmesini önlemek için, CSP olarak kullanılan tüm alerjen bileşenler etkin konsantrasyonlar içinde, uygun madde içermelidir. Korunmamış alerjen bileşenler bu yönergede geçen uygun CSP risk düzey gerekliliklerine uymalıdır.
3. Bileşim hazırlama aktivitesine başlamadan önce, işlemi yapacak olan personel uygun el temizlik talimatlarını yerine getirmeli, tırnak temizliğine özen göstermeli, ellerini omuz hizasına kadar en azından 30 saniye boyunca mikroplara karşı koruyucu sabun ve su ile yıkamalıdır.
4. Bileşim hazırlayan personelin, bone, yüz maskesi, önlük kullanması gerekmektedir.

5. Bileşim hazırlayan personel, alkol bazlı ameliyat el temizleyicisi ile sürekli bir şekilde, antiseptik el temizliğini yerine getirmelidir.
6. Bileşim manipülasyonlarına başlamadan önce, bileşim hazırlayan personel pudrasız %70 izopropil alkol (IPA) ile uyumlu steril eldivenler giymelidir.
7. Bileşim personeli CSP olarak kullanılan çoklu alerjen bileşeni hazırlıyor ise, eldivenlerini %70 IPA ile dezenfekte etmelidir.
8. CSP olarak alerjen bileşim olarak kullanılmadan önce, işlenmiş steril içerik paketlerinde bulunan ampul başlıkları ve flakon durdurucular %70 IPA kullanılarak dikkatli bir şekilde dezenfekte edilmeli, en az on saniye süresince ıslak kalması sağlanmalı ve kuruması beklenmelidir.
9. Aseptik bileşim manipülasyonları direkt kontak kontaminasyonunu minimize eder.
10. Üreticinin önerilerine ya da onaylanmış yayınlara göre, CSP olarak alerjen bileşimlerin her çoklu doz flakonun etiketi (MDV) bir spesifik hastanın adını, BUD ve saklama sıcaklık aralığını içerir.
11. CSP olarak kullanılan tek-dozlu alerjen bileşimler tekrar kullanım için saklanmamalıdır.

CSP olarak alerjen bileşimleri, daha özenli standartlar sunan mikrobik kontaminasyon risk seviyeleri yerine yukarıda anlatılan kriterlere göre hazırlayan personel, mikrobik ve yabancı madde kontaminasyonundan haberdar olmalıdır. Kontamine olmuş CSP alerjen bileşimler, deri içinden ya da subkütan yolla enjekte edildiğinde hastalara çok büyük sağlık zararlarına sebep olduğu gibi, bu risk bileşim dikkatsiz bir şekilde enjekte edildiğinde çok daha fazla sağlık riskleri meydana getirir.

### **BİLEŞİM DOĞRULUĞU VE STERİLİTESİNİN DOĞRULANMASI**

Bileşim doğruluğunun kontrolü için yazılı prosedürler hazırlık sırasında ve piyasaya sürümden hemen önce her CSP için uygulanmalıdır. Kontrol sistemi devlet düzenlemelerine uymalı ve bitmiş ürünleri ve onların hacim ve miktarlarını hazırlamak için kullanılan tüm ilaç ürünleri ya da içeriklerin etiket doğruluğunu ve ilave doğruluğunu içermelidir. Kullanılan ek konteynirler ve ilaveleri ölçmek için kullanılan şırıngalar son ürün kontrolü tamamlanana kadar son ürünlerle birlikte karantinaya alınmalıdır. Birleştirme personel şırıngada ölçülen içeriklerin birleştirme ile ilgili yazılı kurullarla eşleştirdiğini görsel olarak doğrulamalıdır. Tercihen birleştiriciden başka bir kişi de her bir CSP nin yapımı için doğru bileşenlerin doğru

hacimlerinin ölçüldüğünü doğrulayabilir. Örneğin, bileşim personeli şırınga pistonunu ölçülen hacme geri çeker.

Uygulamada, ölçümlerin doğruluğu ölçülen sıvının hacmini tartarak ve daha sonra ağırlığı sıvının yoğunluğu ve öz ağırlık değerine bölerek doğrulanır. ACDlerde programlanan doğru yoğunluk ve öz ağırlık değerlerin doğrulukları her bir kanal ya da girişe gönderilen sıvıların hacimlerini iletmeden önce ve sonra belirtilmelidir. Bu hacim doğruluk kontrolleri ve daha sonraki ek güvenlik ve doğruluk kontrolleri CSP tesisinin SOP kılavuzunda yer alır.

### **Sterilizasyon Yöntemleri**

Bileşim personeline danışmanlık yapan lisanslı olarak çalışan sağlık çalışanları seçilen metotların; sterilizasyon, saflık, kalite ve CSPnin paketleme bütünlüğü açısından güvenilir olduğundan emin olmalıdır. Seçilen sterilizasyon yöntemi, deneyim ve uygun bilgi kaynaklarına uygun olarak seçilmelidir. CSPler için uygun sterilizasyon seçim methodları aşağıdaki metotları içerir:

1. Seçilen sterilizasyon metodu uygulandığı zaman, CSPnin fiziksel ve kimyasal olarak sabit kaldığının doğrulanmış olması gerekir.
2. Cam ve metal ürünler gergin alüminyum folyo ile sarıldığı ve 30 dakika için, ortalama 250 derecelik fırına konulup kuru ısıya maruz bırakıldığı zaman sterilizasyona ve depirojenleşmeye ulaşılmış olur. Böyle maddeler, ya derhal kullanılır ya da düşük risk seviye CSP ya da orta risk seviye CSP bileşim için kullanım zamanına kadar saklanır.
3. CSP solüsyonlarının sterilizasyonları için kullanılan fitrenin hazırlık ya da kullanım aşamalarında fiziksel ve kimyasal olarak CSPye uygun olması gerekiyor.

### **YÜKSEK RİSK SEVİYELİ CSPLERİN FİLTRELEME YÖNTEMİ İLE STERİLİZASYONU**

Sterilize edilmeden önce çoklu hastalara ya da 12 saatten fazla 2° - 8° ye maruz kalan ve 6 saatten fazla 8° den sığağa maruz kalan hastalara uygulanması için 25 ten fazla tekli doz paketi ya da çoklu doz şişeleri(MDV)nden oluşan gruplarda hazırlanmış tüm yüksek risk seviyesindeki CSPler uygulamaya geçmeden veya dağıtımdan önce sterilite testlerini karşılamalıdır. Zar Filtreleme yöntemi uygun olunan yerlerde tercih edilen yöntemdir. (örneğin bileşenler zarla uyumlu olduğunda). Zar filtreleme yönteminin uygun olmadığı

yerlerde alternatif bir yöntemin en az onun kadar etkili ve güvenilir olduğu doğrulanırsa USP de belirtilmeyen bir yöntem kullanılabilir. CSP ile uyumlu fiziksel ve kimyasal 0.2 um pore boyutlu steril membranlar, Filtre değişimi yapılmadan işlemi hızlı olarak tamamlamak CSP'lerin filtrelenmesinden sonra üreticilerin önerdiği bütünlük testi (örn. Kaynama noktası testi)

## **YÜKSEK RİSK SEVİYELİ CSPLERİN BUHAR YOLU İLE STERİLİZASYONU**

Konteynırların sterilizasyon onayı için test, otoklav içinde seçilen yayılım zamanından sonra steril hale getirilecektir

Yüzeyin ve tüm bileşenlerin sterilizasyonu için tüm buhar bağlantılarının kontrolü

Sterilizasyondan önce partiküllerin kaldırılması için solüsyonların 1.2um veya daha küçük pore boyutlu filtre içinden konteynırlara geçirilmesi

Isınan filtrelenmiş hava üfleyici mekanizma yoluyla oda içine eşit olarak dağıtılmalıdır

Isıtma işlemi sadece rutubetin materyallere zarar verdiği durumda buharla sterilize edilemeyen materyaller için kullanılır

Sıcak havanın sirkülasyonu için materyaller arasında uygun boşluk bırakılmalıdır

Isıtma sterilizasyonu şartları tanımı ve belirlenen CSP süreleri kurumda yazılmış dokümanlara dahil edilmelidir. Isı sterilizasyonunun etkisi uygun biyolojik göstergeler kullanılarak ve diğer onaylama yöntemleriyle onaylanmalıdır

Fırında sıcaklığı ve yayılım periyodunu kontrol etmek için bir sistem bulunmalıdır

## **Yüksek Risk Seviyeli CSPLerin Kuru Isı Yöntemiyle Sterilizasyonu**

Kuru ısı ile sterilizasyon genel olarak sterilizasyon için dizayn edilmiş bir fırında toplu bir yöntem olarak gerçekleştirilir. Hararetli filtrelenmiş hava, çember boyunca üfleyici bir cihaz sayesinde dağıtılmalıdır. Fırın aynı zamanda, hava sıcaklığını ve sıcaklığa maruz kalma periyotlarının ayarlamasını yapan bir sisteme bağlı olmalıdır. Kuru ısı yöntemiyle sterilizasyon, buharla sterilizasyon yöntemine göre çok daha uzun zaman ve daha yüksek sıcaklıklar gerektirir. Kuru ısı ile sterilizasyon sadece, buhar yöntemi kullanılmayan ya da nemim zararlı olduğu materyaller için kullanılmalıdır. Sterilizasyon süresi boyunca, materyaller arasında gerekli boşluk bırakılıp sıcak havanın sirkülasyonu sağlanmalıdır. Kuru ısı ile sterilizasyonun koşulları ve çeşitli CSPLer için gerektirdiği zaman aralıkları, bileşim hazırlanan tesiste yazılı bir kaynak olarak bulundurulmalıdır.

### **Kuru Isı ile Depirojenleşme**

Isıtma depirojenlemesi cam alanı veya pirojen serbestliği olan tüpler gibi konteynırları kaplamak için kullanılır.

Isıtma depirojenlemesi döngü tanımı ve yüklenen öğelerin süresi kurumda yazılmış dokümanlara dahil edilmelidir.

Isıtma depirojenlemesi döngü etkisi endotoksin tüpleri (ECV'ler) kullanılarak onaylanmalıdır Bakteriyel endotoksin testi döngü onaylaması için ECV'lerde yapılmalıdır

### **Kritik Alanların Maruz Kalması**

Kritik alanlar, hava(ambiyans oda veya HEPA filtreli), nem(ağız ya da burun salgılaması) ya da dokunma ile kirlenme riski altında ya da bunlara maruz kalan herhangi bir bileşen yada sıvı yolu yüzeyini(şişe septası, enjeksiyon kanalları, beher) ya da ağızları(açık ampuller, iğne gövdeleri) içeren bölgelerdir. Kritik alanların mikroorganizmalara ya da yabancı maddelerle kirlenme riski ya da potansiyeli, kritik alanların artan maruz kalma durumu, kirletici konsantrasyonlarının yoğunluğu ve ISO Sınıf 5ten daha kötü alanlara maruz kalma ile artar.

Kritik alanın doğası da kirlenme riskini etkiler. Elastomerik bir kapağın nispeten sert girilebilir yüzeyi, steril %70 IPA pediyle silindikten sonra mikroorganizmaları ve diğer kirleticileri tutar ve bunu bir ampulün cam boyun yüzeyinden daha rahatlıkla yapar. Bu yüzden, yüzey dezenfeksiyonu bir ampul için daha etkili olabilir.

## **ÇEVRESEL KALİTE VE KONTROL**

CSP nin kontaminasyonunda sterilite ve bütün bir serbestlik sağlamak ve devam ettirmek bir araya gelen bileşenlerin, faydalanılan yöntemin, personel performansının ve yöntemin uygulandığı şartların kalite durumuna bağlıdır. Çevresel şartlar için gereken standartlar CSP nin işleme boyunca tahmin edilen ara ortamlara maruz kalma miktarına dayanır. Operasyonun her bir risk seviyesi için çevresel şartların kalite ve kontrolü bu bölümde açıklanmaktadır. Ayrıca, steril olmayan bileşenlerin kullanıldığı operasyonlar steril bir ilaç hazırlamak için tasarlanan hazırlık yöntemlerinin kullanımını gerektirir.

### **Kritik Alanların Maruz Kalması**

Kritik alanların temizlik ve sterilizasyonu korumak (steril yabancı maddelerden serbest kalmak) CSPler için öncelikli bir koruyucudur. Kritik alanlar, hava(ambiyans oda veya HEPA filtreli),

nem(ağız ya da burun salgılaması) ya da dokunma ile kirlenme riski altında ya da bunlara maruz kalan herhangi bir bileşen yada sıvı yolu yüzeyini(şişe septası, enjeksiyon kanalları, beher) ya da ağızları(açık ampuller, iğne gövdeleri) içeren bölgelerdir. Kritik alanların mikroorganizmalara ya da yabancı maddelerle kontaminasyon riski ya da potansiyeli, kritik alanların artan maruz kalma durumu, kirlenici konsantrasyonlarının yoğunluğu ve ISO Sınıf 5ten daha kötü alanlara maruz kalma ile artar.

Kritik alanın doğası da kontaminasyon riskini etkiler. Elastomerik bir kapağın nispeten sert girilebilir yüzeyi, steril %70 IPA pedi ile silindikten sonra mikroorganizmaları ve diğer kirlenicileri tutar ve bunu bir ampulün cam boyun yüzeyinden daha rahatlıkla yapar. Bu yüzden, yüzey dezenfeksiyonu bir ampul için daha etkili olabilir.

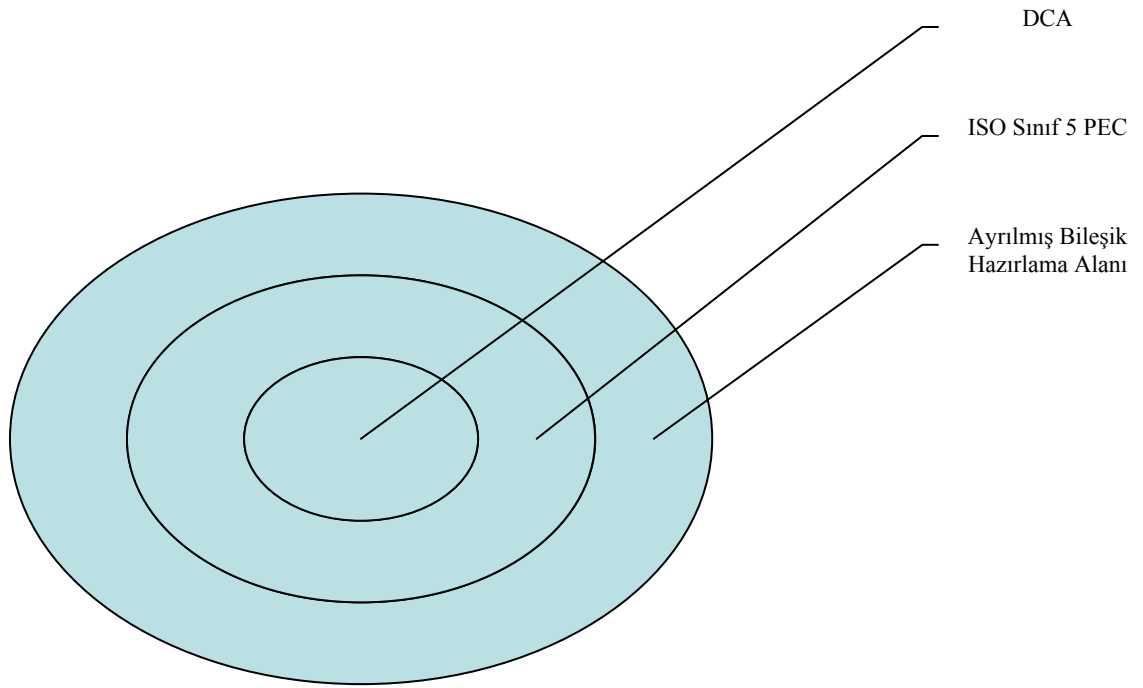
Fiziksel temas ve havadaki partiküllerin önüne geçerek kritik alanların korunması steril birleştirme uygulamalarında öncelik verilmesi gereken şeydir. Havadaki partiküllerin özellikle de birleştirme personeli tarafından yaratılanlar çalışma seviyesinin altında yer ya da diğer yüzeylere yerleşen kirlenicilerden daha çok kritik alanlara ulaşabilir. Dahası, birleştirme manipülasyonları ve personeli tarafından yaratılan geniş ya da yüksek yoğunluklu partiküller, bu kritik alanlar ISO sınıf 5 havasına maruz kalsalar da kritik alanlara yerleşme potansiyeline sahiptir.

### **ISO Sınıf 5 Hava Kaynakları, Tampon Alanlar ve Giriş Alanları**

Kritik alanların maruziyeti için ISO sınıf 5 hava kalitesinin en yaygın kaynakları yatay ve dikey LAFW, CAI ve CACI dır. Temiz bir oda ISO sınıf 7 yi karşılayan HEPA veya HEPA filtreli hava temin edilmiş birleştirme ortamıdır. Buraya giriş eğitimli personel ya da steril bileşim ve tesis temizliğinde yetkili kişilerle sınırlıdır. Tampon alanı en az ISO sınıf 7 hava kalitesini sağlayan bir alandır.

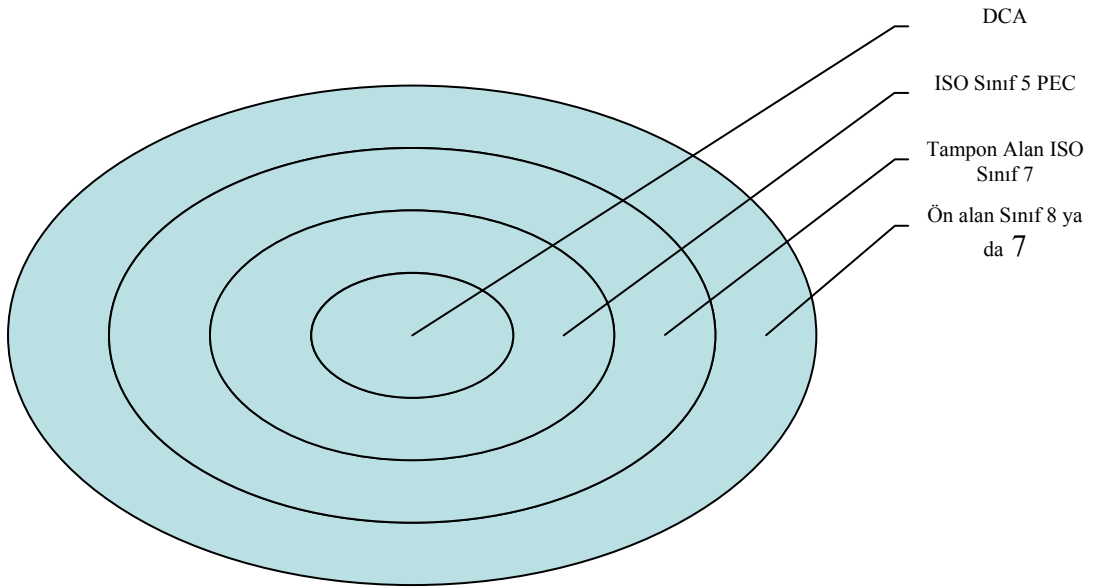
Şekil 1 ISO sınıf 5 PEC in 12 saat ya da daha az BUD a sahip düşük risk seviyeli CSPlar için kullanılan ayrı bileşim alanlarına yerleştirilmesinin kavramsal bir temsildir. Bu plan, CSP hazırlama aktivitelerinden ayrı belirlenmiş bir alanda PEC e yerleştirilen en kritik alanı göstermektedir. Bölünmüş alanda bileşimle ilgili olmayan araç(bilgisayar, yazıcı) ve nesnelerin(kabin, yük arabası) yerleştirilmesi, ISO sınıf 5 PEC teki hava kalitesine olan etkilerine bağlı olarak sınırlandırılmalıdır.





Şekil 1. Düşük risk düzey CSPLerin 12 saatten ya da daha düşük BUDlu ISO sınıf 5 PECnin ayrılmış bileşik hazırlama alanında kavramsal gösterimi

Şekil 2 düşük, orta ve yüksek risk seviyeleri olarak kategorize edilen CSPLerin hazırlığı için yapılan bir tesis düzenlemesi temsilidir. Çevresel havanın kalitesi dış sınırdan direk bileşim alanına hareketle artar. (DCA). Giriş ve tampon alanlara araçların yerleştirilmesi görüntüleme ile doğrulanabilen çevresel yüzey ve atmosfer kalitesindeki etkileriyle anlatılır. Kritik alanların maruziyeti ve filtreleme ile sterilizasyon için ISO sınıf 5 ortamının her bir kaynağının düzgün şekilde yerleştirildiğini, işlendiğini, görüntülendiğini ve doğrulandığından emin olmak her bir bileşim tesisin görevidir.



Şekil 2. Düşük, orta ve yüksek risk düzeyi olarak bilinen CSPLerin hazırlanması için tesis hazırlığının kavramsal gösterimi.

Bölünmüş alanda bileşimle ilgili olmayan araç(bilgisayar, yazıcı) ve nesnelerin(kabin, yük arabası) yerleştirilmesi, ISO sınıf 5 PEC teki hava kalitesine olan etkilerine bağlı olarak sınırlandırılmalıdır. Kritik alanların maruziyeti ve filtreleme ile sterilizasyon için ISO sınıf 5 ortamının her bir kaynağının düzgün şekilde yerleştirildiğini, işlendiğini, görüntülediğini ve doğrulandığından emin olmak tesisinin görevidir.

### **Tesis Dizaynı ve Çevresel Kontroller**

Kritik alanlarla temastan kaynaklanan havadaki partikül kontaminasyonunu en aza indirmek için bileşim tesisleri çevresel olarak kontrol edilir ve tasarlanır. Bu tesisler ayrıca rahat ve iyi ışık alan bir çalışma alanı sağlar, 20 derece veya daha düşük bir sıcaklığa sahiptir. PEC, Kritik alanların maruziyeti için ISO sınıf 5 ortamı sağlayan LAFW, BSC, CAI ve CACıları içerir. PECler CSPleri birleştirirken ISO sınıf 5 ya da daha iyi şartları korumalıdır. Tampon bölgeler ya da giriş bölgeleri gibi ikincil mühendislik kontrolleri PEClerin yerleşimi açısından bir öz olarak hizmet eder. Havadaki partikül kontaminasyon kontrolü PECte HEPA filtrelerinin kullanımı yoluyla elde edilir. PEC teki hava akışı çift yönlü olmalıdır ve fitlerin partikül toplama etkinliği sayesinde fitlerinin yüzündeki ilk hava havada asılı partikül kirlenmesinden kurtulur. HEPA filtreli hava bileşim alanından partikülleri süpürmek ve operasyonlar sırasında çift yönlü bir akış sağlamak için yeterince hızlı şekilde temin edilmelidir. Uygun tasarım ve kontrol kritik alandaki türbülansı ve durgun havayı engeller. Duman çalışmaları yoluyla hava durum analizleri çift yönlü hava akımını ve dinamik koşullar altındaki ürün üzerindeki süpürge etkisini göstermek için kritik alan uygulanır.

Çalışma ortamındaki HEPA filtreli çift yönlü hava akışının ilkeleri, istenilen çevresel şartları elde etmek için birleştirme yönteminde anlaşılmalı ve uygulanmalıdır. PEC alanı içinde koruma ve çalışma politika ve prosedürleri yazılı olmalı ve izlenmelidir. Politika ve prosedürler, CSPlerin hazırlanması sırasında kullanılan aseptik birleştirme aktivitelerinin risk seviyeleri ve alanları ile belirlenmelidir. CSP çalışma ortamı bir tampon bölgeye yerleştirilen en temiz çalışma yüzeylerine sahip olması amacı ile tasarlanır. Tampon alanı en azından dinamik çalışma şartları altında 0.5 µm ya da daha büyük partiküller için ISO sınıf 7 şartlarını karşılamalıdır. Uçan, sürüklenen ya da başka şekillerde filtrelenmiş çift yönlü hava akışına giren kontaminasyon riskini azaltmak için oda çevreden ve sınıflanmamış alanlardan ayrılmalıdır. Ve bu ayrılma sürekli olarak görüntülenmelidir. Duvar veya kapıların kullanımı ile fiziksel bir ayrılma sağlayan odalar için, minimum diferansiyel pozitif basınçlı 0.02-0.05 inç su sütunu gerekmektedir. Giriş alanlarından fiziksel olarak ayrılmayan tampon alanlar için hava akışının yerini değiştirme prensibi uygulanmalıdır. Bu kavram düşük bir basınç farkı ve

yüksek bir hava akış ilkesi kullanır. Hava akışının yerini değiştirme dakikada bir hava hızı gerektirir.

Yer değiştirme kavramı yüksek riskli bileşimler için kullanılmamalıdır. PEC tampon alanına öyle bir yerleştirilmelidir ki operasyonu ters olarak etkileyen şartlardan kaçınılabilsin. Örneğin, açık kapılardan, personel trafiğinden veya HVAC sistemlerinden oluşan hava akışlarından kaynaklanan güçlü hava akımı açık yüzlü çalışma alanlarında çift yönlü hava akışına zarar verebilir. Operatörler de kendi hareketleri ve çalışma alanına aletleri kayarak ile hava akışının bozulmasına sebep olabilir. PEC trafik akışının dışına yerleştirilmelidir ve HVAC sistemleri ya da oda cereyanlarından kaynaklanan bozulmalardan kaçınılmalıdır. Odadaki hava değişimleri ACPH ler olarak ifade edilir. Tampon alanına ve giriş alanına temin edilen yeterli HEPA filtreli hava akışı ACPHlerin sayısı yoluyla operasyon aktiviteleri boyunca temizlik sınıflandırmasını korumayı gerektirir. Hava değişim gereksinimlerini belirlerken göz önüne alınması gereken faktörler sıcaklık etkileri kadar odada çalışan personel sayısını ve partikül yaratan birleştirme yöntemlerini de içerir.

Tampon bölge içerisinde yürütülen görev ve aktiviteler kontrollü bir ortamda çalışırken gerekli olanlarla sınırlandırılmalıdır. Uygulanacak bileşim aktiviteleri için gerekli olan eşya, ekipman, tedarik ve diğer maddeler alana getirilmeli ve bunlar geçirimsiz, sızıntısız, temizlenebilir ve dezenfektanlara dirençli olmalıdır. Bu tür maddeler alana sokulduğunda öncelikle temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Mümkün olan yerlerde, tampon alanda kullanılan diğer ekipman ve maddeler, kalibrasyon, servis ve maddenin bakımı ile ilgili diğer aktiviteler dışında alan dışına çıkarılmamalıdır.

Taban, duvar, yer, raf, dolap ve kabinler yumuşak, çatlaksız ve sızıntısız olmamalıdır böylece temizlenebilirliği artırır ve mikroorganizma ve diğer kirleticilerin toplanabileceği yerleri en aza indirger. Yüzeyler dezenfektan ajanları tarafından verilecek zarara dirençli olmalıdır. Kirin birikebileceği çatlaklardan kaçınmak için duvarlarla tavanın birleştiği yerler girintili olmalıdır. Eğer tavanlar işlemeli panellerden oluşuyorsa, paneller polimerle kaplanmalı ve destek peri metrelerine tutturmak için her peri metrede kalafatlanmalıdır. Duvarlar esnek malzemenen yapılmış olabilir(ağır ölçülü polimer), paneller birlikte kilitlemiş ve birleştirilmiş olabilir.

## **Primer Mühendislik Kontrollerinin Yerleştirilmesi**

PECler aşağıdaki CAI/CACI harici durumlarda ISO sınıf 7 tampon alanına sınırlı bir girişle yerleştirilebilir:

- Tampon alanına sadece yetkili personel, birleştirme ve temizleme için gerekli olan malzemelerin girişine izin verilir.
- Tartma ve karıştırma gibi yüksek risk seviyeli CSPlar için sterilizasyon öncesi prosedürler ISO sınıf 8 ortamından daha kötü bir ortamda tamamlanmamalıdır.
- PECler amaçlanan hava akışını bozabilecek oda trafiğinden ya da oda hava hareketlerinden uzağa yerleştirilmelidir.

Aşağıdaki şartların hepsini karşılamazlarsa CAI ve CACI, ISO sınıf 7 tampon alanına yerleştirilir:

- Bileşen ve aletleri izolatörün içine ya da dışına transfer etmeyi de içeren dinamik operasyonlar ve CSPların hazırlanması sırasında, izolatör odadan izolasyonu sağlar ve ISO sınıf 5 i korur.
- Kritik maruziyet alanının kaynağına yakın yaklaşık 6-12 inç olarak ölçülmüş partiküller birleştirme operasyonları sırasında ISO sınıf 5 seviyesini korumalıdır.
- m<sup>3</sup> başına 3520 den fazla olmayan partiküller (0.5 µm ve daha büyük) transferi engellemeden transfer kapısına mümkün olduğunca yakın yerleştirilmiş partikül sayaç probu ile materyal transferi sırasında sayılır.

CAI/CACI nın bu standardı karşıladığını gösteren belgeyi elde etmek, 0.5 µm ve daha büyük partiküller için partikül sayısının ISO sınıf 8i aştığı çevrelerde yer aldığı, birleştirme personelinin görevidir. İzolatörler steril bileşenler için kullanıldığında, ISO sınıf 5 hava kalitesine ulaşma zamanı belgelenir ve yeterli iyileştirme zamanını temin etmek için geliştirilen iç prosedürlere malzeme transferinden sonra, bileşim işlemlerinden önce ve bu işlemler sırasında izin verilir.

Eğer PEC yukarıdaki gereksinimleri karşılamayan bir CAI ya da CACI ise ya da bir ISO sınıf 7 tampon alanına yerleştirilemeyen bir LAFW veya BSC ise, bu durumda yalnızca spesifik bir

hasta için doktorun isteği doğrultusunda düşük risk seviyeli zararsız radyo farmasötikler hazırlanabilir ve CSP nin uygulanması hazırlıktan itibaren 12 saat içinde başlar.

### **Canlı ve Cansız Çevresel Örnekleme Testi(ES)**

ES programı, çalışanlara ve liderlere şu bilgiyi sağlamalıdır; PEC bileşim alanında kabul edilebilir düşük canlı ve cansız partikül seviyelerini tutarlı olarak veren bir ortamı korumaktadır. Bileşim alanı ISO sınıf 5, PEC, tampon alanı, giriş alanı ve ayrılmış bileşim alanlarını içerir.

Çevresel örnekleme kapsamlı kalite yönetim programının bir parçası olarak ortaya çıkar ve en azından aşağıdaki şartlar altında oluşur:

- Yeni tesis ve ekipmanların kabul ve sertifikasyonun bir parçası olarak
- Tesis ve ekipman hizmetlerinden herhangi birinden sonra
- Tesis ve ekipmanların tekrar sertifikasyonunun bir parçası olarak
- Bitmiş ürün ve çalışan teknikleri ile ilgili belirlenmiş problemlere karşılık olarak
- CSPLer, gözlemlenen bileşim personeli uygulamaları veya hasta ile ilgili enfeksiyonlarla ilgili meselelere cevap olarak.

### **ÇEVRESEL CANSIZ PARTİKÜL TEST PROGRAMI**

Havada ki cansız partikülleri örnekleyen bu program canlı partikülleri örnekleyenden şu yolla ayrılır; çeşitli hava temizlik seviyeleri yaratmak için kullanılan mühendislik kontrollerinin performansını ölçmek için amaçlanmaktadır. Örneğin ISO sınıf 5,7 ya da 8.

### **Mühendislik Kontrolü Performans Doğrulaması**

PECler ve ikincil mühendislik kontrolleri, aseptik bileşimler için bütün bir kirlenme kontrol stratejisinin temel parçalarıdır. Tasarlandıkları gibi uygulanırlar ve kirlenme sonuç seviyeleri kabul edilebilir limitler içindedir. Sertifikasyon prosedürleri nitelikli bir kişi tarafından 6 aydan az olmayacak şekilde ve alet ve oda ne zaman değiştirilirse ya da tekrar yerleştirilirse uygulanır.

**Toplam partikül sayısı-** Her bir ISO sınıflandırılmış alanın, örneğin ISO sınıf 5, 7 ve 8, oluşturulmuş kılavuz hatlar doğrultusunda olan sertifikasyon, her 6 ayda birden daha az olmadan, ve LAFW, BSC, CAI veya CACI yeniden yerleştirildiğinde veya tampon alanının yapısı değiştirildiğinde ve giriş alanı değiştirildiğinde uygulanır. Testler tecrübeli operatörler tarafından güncel, en gelişmiş elektronik ekipman kullanılarak aşağıdaki, sonuçlarla uygulanır:

- ISO Sınıf 5: Herhangi bir LAFW, BSC, CAI ve CACI için metreküp başına 3520 den fazla olmayan 0.5 µm veya daha büyük partiküller
- ISO sınıf 7: Herhangi bir tampon alanı için metreküp başına 352,000 den fazla olmayan 0.5 µm veya daha büyük partiküller
- ISO sınıf 8: Herhangi bir giriş alanı için metreküp başına 3.520.000 den fazla olmayan 0.5 µm veya daha büyük partiküller

Tüm sertifikasyon kayıtları, denetim personeli ve diğer belirlenmiş çalışanlar tarafından korunmalı, incelenmeli ve kontrol edilen ortamın uygun hava temizliği, oda basıncı ve ACPHler ile uyumlu olduğu garantilenmelidir.

## **BASINÇ FARKI GÖRÜNTÜLEME**

Tampon alanı ve giriş alanı arasındaki ve giriş alanı ve bileşen alanının dışındaki genel ortam arasındaki basınç farkı ve hava akışını görüntülemek için bir basınç ölçme aleti veya hız metresi yerleştirilir. Devamlı bir kayıt aleti ile en azından her mesai değişiminde sonuçlar incelenir ve belgelenir. ISO sınıf 7 ve genel ecza alanı arasındaki basınç 5 Pa dan az olmaz. (0.02 inç su sütunu). Düşük ve orta risk seviyeli CSPLerin hazırlandığı tesislerde diferansiyel hava akışı, tampon ve giriş alanı arasında saniyede 0.2 metre minimum hızı korur.

## **ÇEVRESEL CANLI PARTİKÜL TEST PROGRAMI**

Düşük risk seviyesi ve orta risk seviyesi şartları altında hazırlanan bir CSP nin kontaminasyon riski, işin doğrulanmış ve düzgün işleyen ISO sınıf 5, PEC, ikincil mühendislik kontrolleri, ISO sınıf 7 tampon alanı ve ISO sınıf 8 giriş alanında uygulandığı varsayıldığında, düzgün el hijyeni, kıyafet uygulamaları, birleştirme personeli, aseptik teknikleri ve yüzey kontaminasyonunun varlığına bağlıdır. Yüksek risk seviyeli CSPLer hastalara en büyük tehlikeyi oluşturur çünkü, birleştirme personeli sterilizeye ulaşmak için steril olmayan bileşen ve aletleri işleme yükümlülüğü altındadır.

Gözlemsel bir denetimle bağlantılı bir örnekleme programı birleştirme personeli uygulamalarının uygunluğunu değerlendirmek için tasarlanır ve devam eden bir temelde düzeltici hareketlerin alınmasına olanak sağlar.

**Örnekleme Planı-** Uygun bir çevresel örnekleme planı, uygulanan bileşim aktivitelerinin risk değerlendirmesine dayalı havadaki partiküller için geliştirilir.

Seçilen örnekleme alanları, ISO sınıf 5 teki lokasyonları, bir ISO sınıf 7 ve 8 alanını, kirlenme riskinin en yüksek olduğu ayrılmış birleştirme alanlarını içerir. Plan örnekleme lokasyonu, toplama yöntemi, örnekleme frekansı, örneklenen havanın hacmi ve günün zamanını içerir. Bir örnekleme olayı sırasında yaratılan veri incelemesi yükselen sayıda havada asılı mikrobik bio yüklerini tespit edebilir, bu tür değişiklikler ortam içinde ters değişikliklerin belirleyicisi olabilir. Bileşim personelinin Temiz Oda ve Diğer Kontrollü Çevrelerin Mikrobik Değerlendirmesi(1116) ya ve Sağlık Bakım Tesislerinde Çevresel Enfeksiyon Kontrolü İçin Rehber, 2003' e başvurmaları önerilir.

**Büyüme Suşu-** Soya-Kazein sindirim suşu gibi genel bir mikrobiyolojik büyüme medyumu bakterinin büyümesini desteklemek için kullanılabilir. Mantarın büyümesini destekleyen malt ekstresi ya da diğer medya yüksek risk seviyeli bileşim ortamında kullanılabilir. Yüzey örnekleme için kullanılan medya dezenfekte ajanlarının etkilerini nötralize etmek için ilavelerle oluşturulmalıdır. (ör: lecithin ve polisorbate 80, TSA)

**Canlı Hava Örnekleme-** Kontrollü hava ortamlarında volümetrik toplama yöntemleri kullanılarak havada asılı mikroorganizmaların değerlendirilmesi(LAFW, CAI, temiz oda ve tampon alanları, ve giriş alanları) tüm bileşim risk seviyeleri için eğitimli kişiler tarafından uygulanmalıdır.

### **Hava Örnekleme Aletleri**

Onaylama ve elektrikli hava örnekleycilerinin kullanımı için kullanım kitapçığındaki maddeler uygulanmalıdır.

Yeterli hava miktarı, (400–1000 litre) duyarlılığı maksimuma çıkartmak için her bölgede test edilmelidir.

Personelin, volümetrik hava örnekleyicileri kullanımında daha fazla bilgi için USP Bölümü <1116>'ya başvurmaları önerilir.

### **Hava Örneklemeye Frekans ve Yöntemi**

Hava örnekleme öncül yönetim kontrollerinin bulunduğu alanlar için ekipmanın ve kurumların sertifikasyonunun bir parçası olarak en azından yarıyıllık olarak yapılmalıdır (örn. 6 ayda).

Yeterli hava miktarı örneklenmeli ve elektronik hava örnekleme ekipman kullanımı için üretici rehberi kullanılmalıdır.

Herhangi bir bina inşası ve ekipman servisi, hava örnekleme işlemi için gerekli olabilir.

### **İnkübasyon Dönemi**

Örnekleri toplamak için kullanılan mikrobik büyüyen tabakalar; mikroorganizmaların çoğalması için belirli bir ısıda ve periyotta düzenlenmiş, güvenli hale getirilmiş ve kuluçkalanmıştır.

Mikroorganizmaların ayrı grupları sayılmalıdır koloni ünitelerince (cfu) raporlanmalı ve belgelenmelidir. Hava gözlemi sayımları cfu/kubik metreye dönüştürülmelidir.

TSA 35±2 derecede ve 2-3 günde kuluçkalanmalıdır.

MEA ya da diğer uygun mantar ortamları 28±2 derecede ve 5-7 günde kuluçkalanmalıdır.

### **Aksiyon Seviyeleri, Belgeleme ve Veri Değerlendirmesi**

Örnek veri periyodik olarak toplanmalı ve gözden geçirilmelidir.

Eğer örnekleme mikrobik büyüme düzenli olarak artarsa bir mikrobiyoloji uzmanına danışılmalıdır.

Çevresel kirliliğin kaynağını bulmak için araştırma yapılmalıdır.

Uygun işlem seviyesini aşan herhangi bir cfu sayımı personel çalışma pratiklerinin, temizleme işleminin, operasyon prosedürlerinin ve hava filtrelemenin yeterliliği gözden geçirilmelidir.

Mikrobik Kirlenme için Önerilen İşlem Seviyeleri adlı tablo sadece rehber olarak kullanılmalıdır.



## Şekil 2. Mikrobik kontaminasyon için önerilen aksiyon seviyeleri

(cfu per cubic meter [1000 liters] of air per

\_\_\_\_\_ plate) \_\_\_\_\_

Sınıflandırma \_\_\_\_\_ hava örneği

ISO sınıf 5 > 1

ISO sınıf 7 > 10

ISO sınıf 8 ya da daha kötü \_\_\_\_\_ > 100 \_\_\_\_\_

### **Ek Personel Gereksinimleri**

CSPlerin parçalarının ya da içeriklerinin bulunduğu tampon alanlar, ayrılmış bileşik hazırlama alanları ya da ön alanlara; hasta bakım alanında bulunmuş olan yiyecek, içecek ve herhangi bir materyal girişi yapmamalıdır.

Bileşim hazırlama aktivitesi, hastadan alınan kanın manipülasyonu ya da başka bir biyolojik materyali gerektiriyor ise, manipülasyonlar CSP hazırlama aktivitelerinde kullanılan rutin hazırlama prosedürlerinden ayrı tutulmalı ve spesifik SOP ile kontrol edilerek, kontaminasyon önlenmelidir. Paketlenmiş bileşim materyalleri; iğneler, şırıngalar, tüp setleri, küçük ne büyük hacimli parentaller, iz bırakmayan dezenfektan ile temizlenmelidir. (Örn, %70 Steril IPA). Giriş alanında personelin el temizliğine ve kıyafet prosedürlerine dikkate edilmelidir. Giriş alanı ve tampon alanı ayıran bir dizayn oluşturmalıdır.

El temizliği için alkol bazlı el temizleyicisi kullanılmalı, ardından tampon alana giriş ile birlikte steril eldivenler sağlanmalıdır.

### **Bileşik Alanını Temizleme ve Dezenfekte Etme**

Temizleyicilerle, dezenfektanlarla, dağılmayan bez ve paspaslarla ilgili personel prosedürü hazırlığı.

LAFW, BSC, CAI ve CACI yüzeylerini temizlemek ve dezenfekte etmek, her vardiyanın başlangıcını, ekipman hazırlığından öncesini, CSP işlemleri sırasında her 30 dakikayı kapsamalıdır ve sızma yoluyla şüphelenilen veya bilinen yüzey kirlenmelerinde de temizlik işlemi uygulanmalıdır.

Eğitilmiş personelin DCA temizliği ve dezenfekte edilmesi ile ilgili gelişim, uygulama prosedürleri sorumluluğu SOP'larda belirtilmiştir.

Temizlik ve dezenfektasyon işlem uygulanmadan önce yapılmalıdır. Tüm bölgelerdeki eşyalar temizlenmek için kaldırılmalı ve yüzeyler de çeşitli çözeltilerle ve steril suyla

temizlenmelidir. Daha sonra steril IPA %70 gibi dezenfektanla silinmeli ve işlem öncesinde kurumaya bırakılmalıdır.

ISO 7. ve 8. Sınıf çalışma yüzeyleri ve işlem yapılan alanlar en azından günlük olarak temizlenmelidir.

Storaj alanlarındaki toz ve kalıntılar ISO 7. ve 8. Sınıf hava kalitesini düşürmeyecek şekilde temizlenmelidir.

ISO 7. ve 8. Sınıf bölgeleri zemini günlük olarak temizlenmelidir.

IPA (%70 isopropil alkol) kalıntıları CSP hazırlığından en az 30 sn. önce dezenfekte edilmelidir.

Ön bölgelerde boşalan raflar, duvarlar, tavanlar en azından aylık olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

Paspaslama işlemi eğitimli personel tarafından uygun ekipman kullanılarak ve SOP'larda yazılı prosedürlere uygun olarak yapılmalıdır.

Temizlik ve dezenfektasyon araçları SOP'larda yazılanlara uygun olmalıdır.

Bez, sünger, paspas gibi temizlik materyalleri çizmeyen, dağılmayan yapıda olmalı, tercihen sentetik mikro fiberden oluşmalı ve tampon bölgelerde, ön bölgelerde ve işlem yapılan alanlarda bulunmalıdır.

Temizlik materyali yeniden kullanılacaksa (paspas gibi) prosedür oluşturulmalıdır (üreticinin önerilerine göre) böylece temizlik materyalinin de etkisi artmış olur.

Paketlerden çıkarılan ekipmanlar sprey şişeye veya benzer uygun ortamda gelen dezenfektanla silinmelidir (örn. Steril IPA %70).

Yüzeye dezenfektan sıkıldıktan veya yüzey dezenfektanla silindikten sonra dezenfektan kurumaya bırakılmalı ve bu esnada kullanılmamalıdır.

Steril IPA %70'li gazlı bez veya diğer partikül materyalleri paketlerin ve ekipmanların giriş noktasında dezenfekte işlemleri için kullanılmamalıdır.

**Tablo 3. Bileşim alanlarını temizleme ve dezenfekte için minimum sıklık**

Alan	Minimum sıklık
ISO sınıf 5 ( <i>Tablo 1</i> )	Her mesai değişiminin başında
İlk Mühendislik Kontrolleri	Her bir partiden önce İlk yüzey dezenfeksiyonundan
(e.g. LAFW, BSC, CAI, CACI)	Sonra 30 dakikayı Geçmeden, birleştirme Aktiviteleri devam ederken
	Yüzey kirlenmesinden Şüphelenildiğinde
Dolap ve kolayca Temizlenebilir	Günlük
Çalışma yüzeyleri Yerler	Günlük
Duvarlar	Aylık
Tavanlar	Aylık
Depo rafları	Aylık

### Personel Temizliği ve Giyimi

Personel; ekipmanlarla, CSP bileşenleriyle ve diğer bileşenlerle aseptik manipülasyonlar yapmak için çok motive ve uzman olmalıdır.

Deri veya saç döküntüsü, güneş yanığı, yaralı, konjonktiv iltihabı olan, aktif solunum enfeksiyonu olan personel CSP hazırlığında bulunmamalı.

Personel kıyafetlerinde işine mani olacak parçalardan kurtulmalı, kozmetik ürünü kullanmamalı, yapay tırnak, mücevherat gibi giysileri ve eldivenleri giymekte zorluk çıkaracak etmenlerden de kurtulmalıdır ve boyun çevresinde görünebilir piercingi de olmamalıdır.

Ön bölgedeki giyinme ve temizlenme emrine göre: ayakkabı ve galoşları, başı ve sakalı kaplayan koruyucu, yüz maskesi, tırnak temizliği, el ve kol temizliği ve zararsız kıyafetler kullanılmalıdır.

Tampon bölge veya odada kıyafet ve temizlik emrine göre: alkollü bir ürünle el temizliği, elin kurutulması, steril eldivenler gereklidir.

Steril olmayan maddelerle temasa geçildikten sonra steril IPA %70 ile eldiven dezenfektasyonu sağlanmalıdır.

Eldivende delik kontrolü varsa onarımı yapılmalıdır.

Eğer kirli veya ISO 8.Sınıf havadan daha kötü havayla temas halinde olunursa personelin prosedürü tekrar etmesi gereklidir.

Bu gereksinimler onaylama testlerine uygun olarak üreticinin belirttiği doküman için CSP ve CAI'ların hızlı kullanımında geçerli değildir ve CSP sterilliğini sağlamak için bu tür uygulamalar gerekli değildir.

### **Giyinme, Aseptik Çalışma Gereklilikleri ve Temizlik/Dezenfektasyon Prosedürleri ve Personel Eğitimi**

CSP'leri hazırlayan personel uzmanlar tarafından ve çoklu eğitim kaynaklarınca eğitilmelidir.

Eğitim giyinmeyi, aseptik çalışma pratiklerini, ISO 5.Sınıf çevre şartlarını sağlamayı, temizlenmeyi ve dezenfektasyonu hem teorik hem de pratik olarak içermektedir.

Bu eğitim CSP hazırlığı başlamadan önce dökümanlanmalı ve tamamlanmalıdır.

Personel, didaktik eğitimi tamamlamalı, yazılı uzman değerlendirmesinden ve gözlem denetleme araçları kullanılarak yapılan yetenek değerlendirmesinden ve de dolum testinden geçmelidir.

Medya dolum testi, CSP hazırlığına başlamadan önce düşük ve orta risk seviyeleri için en azından yıllık olarak, yüksek risk seviyesi içinse yarıyıllık olarak yapılmalıdır.

Testlerden, gözlemlerden geçemeyen ya da dolum testlerindeki tüplerde bir veya daha fazla mikrobik kirlenme görülen personel, uzmanlar tarafından tekrar eğitilmelidir ve bütün gerekliliklerin düzeltildiğinden emin olunmalıdır.

Personel aldığı eğitimi steril hazırlıklara aktarmalıdır.

Personel didaktik eğitime ve aseptik dolum işlemine ilave olarak el hijyeni, giyinme, temizlik prosedürleri gibi konularda başarı göstermelidir.

Temizlik ve dezenfektasyon prosedürlerini uygulayan diğer destek personeli de el hijyeni, giyinme, temizlenme ve dezenfektasyon prosedürleri konularında eğitilmiş olmalıdır.

Destek personeli rutin olarak el hijyeni, giyinme ve kabul edilebilir temizlik ve dezenfektasyon işlemleri konularında uzmanlarca test edilmelidir.

## **Personel Eğitimi ve Giyim Değerlendirmesinde Uyumluluğu, Aseptik İş Uygulamaları, Temizleme/Dezenfeksiyon Prosedürleri**

### **GIYINME VE ASEPTİK İŞ UYGULAMALARININ UYUMLULUK DEĞERLENDİRMESİ**

Eldiven parmak ucu gözlemlene işlemleri tüm CSP risk seviyeleri için uygulanmalıdır.

Personel eğitimindeki yazılı pratiklere ilave olarak el hijyeni ve giyinme prosedürlerini uygularken personelin yeteneğini geliştirmek için kalıp parmak ucu örnekleme uygulanır.

Tüm personel aseptik çalışma pratiklerine ilave olarak uygun el hijyeni ve giyinme prosedürleri konularında yeterlilik göstermelidir.

Medya dolun hazırlığı bittikten sonra ve giyim konusundaki yeterliliği denetlemek için giyim işleminden sonra personelin kalıplanan parmak ucu örneği için steril agar kullanılmalıdır.

İlk aşamadan örnekleme kadar kalıp, steril IPA %70 ile dezenfekte edilmemelidir.

### **Personel Eldiven Parmak Ucu Örnekleme yolu ile Aseptik iş uygulama değerlendirme**

Eldiven parmak ucu gözlemlene işlemleri tüm CSP risk seviyeleri için uygulanmalıdır.

Personel eğitimindeki yazılı pratiklere ilave olarak el hijyeni ve giyinme prosedürlerini uygularken personelin yeteneğini geliştirmek için kalıp parmak ucu örnekleme uygulanır.

Tüm personel aseptik çalışma pratiklerine ilave olarak uygun el hijyeni ve giyinme prosedürleri konularında yeterlilik göstermelidir.

Medya dolun hazırlığı bittikten sonra ve giyim konusundaki yeterliliği denetlemek için giyim işleminden sonra personelin kalıplanan parmak ucu örneği için steril agar kullanılmalıdır.

İlk aşamadan örnekleme kadar kalıp, steril IPA %70 ile dezenfekte edilmemelidir.

### **Giyinme ve Eldiven Giyme Uyumluluk Değerlendirme**

Personel el hijyeni ve giyinme prosedürleri uygulanırken gözlemlenmelidir.

Gözlem Personelin El Hijyeni ve Giyinme Değerlendirme Örnek Formu'nda dökümanlanmalı ve uzun süreli değerlendirme kaydı sağlamak için düzenlenmelidir.

### **Eldivenli Parmak Ucu Örnekleme**

Personel el hijyeni ve giyinme prosedürlerini tamamladıktan hemen sonra eğitimci personelin her bir parmağını yavaşça uygun agar plakaya bastırarak her iki elden de parmak ucu ve baş parmak örnekleme alır.

Kalıplar, uygun sıcaklıkta ve dinlendirme periyoduna uygun olarak dinlendirilmelidir. CSP'ler kullanıma sokulmadan önce 3 seferden az olmamak üzere tüm personel, yeterlilik testlerinde ve eldivenli parmak ucu/başparmağı örnekleme prosedüründe (0 cfu) başarılı olmalıdır.

Eldiven ve giysi giyebilme yeterliliği sağladıktan sonra işleme başlamadan önce düşük ve orta risk seviyeli CSP'ler için en azından yıllık ve yüksek risk seviyesi için de yarıyılık olarak personel eğitiminin tazelenmesi gereklidir.

Eldivenler test için steril IPA %70 ile dezenfekte edilmemelidir.

Örneklenen eldivenler hemen atılmalıdır ve örneklemeden sonra el hijyeni işlemi uygulanmalıdır. Agar kalıpları ise aşağıda belirtildiği şekilde bırakılmalıdır.

Eldivenli eller için cfu seviyesi, her iki eldivendeki toplam cfu miktarına dayalı olmalıdır. Personel ve el başına (sağ ve sol el) düşen cfu miktarı ayrı ayrı raporlanmalıdır.

### **İnkübasyon Dönemi**

Örnekleme periyodunun sonunda agar kalıpları düzenlenir, güvenli hale getirilir ve mikroorganizmaların çoğalması için belirli bir süreliğine ve belirli bir ısıda dinlendirilir. Lesitinli trypticase soy agarı (TSA) ve polysorbate 80 2-3 günlüğüne  $35 \pm 2$  derecede dinlendirilmelidir.

### **Aseptik Manipülasyon Uyumluluk Değerlendirmesi**

Bütün personel, Personel Aseptik Tekniği ve İlgili Uygulamalar için Örnek Form prosedürlerine uygun olarak yıllık veya yarıyılık medya dolmuş testinde kendi aseptik tekniği ve ilgili uygulamalar konusunda yeterlilik elde etmelidir.

### **YÜZEY TEMİZLEME VE DEZENFEKSİYON ÖRNEKLEME VE DEĞERLENDİRME**

Yüzey örnekleme periyodik olarak tüm ISO Sınıfı bölgelerde yapılmalıdır. Bu örnekleme, işlemin sonunda ve kontak kalıplarla yapılmalıdır.

Örneklenecek yerler örnekleme planında veya formunda belirtilmelidir.

### **Temizlik ve Dezenfekte Uyumluluk Değerlendirmesi**

Temizlikten sorumlu personel ve diğer personeller, temizlik ve dezenfektasyon prosedürü boyunca, personel eğitiminde ve Dolmuş Testi Prosedürü bitiminde ve temizlik personelinin değişiminde gözlemlenmelidir.

Bu gözlem, Temizlik ve Dezenfektasyon Prosedür Değerlendirmesi için Örnek Form'da dökümanlanmalıdır ve uzun süreli personel yeterliliği değerlendirmesi ve kayıtları için düzenlenmelidir.

### **Yüzey Toplama Yöntemleri**

Kontak tabakayla yüzeyi örnekledikten hemen sonra örneklenen alan yumuşak, steril IPA %70'li bir bezle iyice silinmelidir.

Yüzey alanındaki cfu üniteleri gibi sonuçlar raporlanmalıdır.

### **Aksiyon Seviyeleri, Belgeleme ve Veri Değerlendirmesi**

Çevresel örnekleme verisi rutin olarak toplanmalı ve incelenmelidir.

Eğer bir işlemde artan bir mikrobik üreme görülüyorsa, uzman mikrobiyoloji personeline danışılmalıdır.

Kirliliğin kaynağı araştırılmalıdır.

Uygun dinlendirme işleminden sonra eldivenli parmak ucu örnekleme sonuçları işlem seviyesini aşarsa el hijyeni ve giyinme prosedürleri ile eldiven ve yüzey dezenfektasyon prosedürleri uygulanmalı ve dökümanlanmalıdır.

Uygun işlem seviyesini geçen cfu sayımında, personel çalışma gereklilikleri, temizlik prosedürleri, işlem prosedürleri ve aseptik işlem bölgesindeki hava filtreleme işlemleri tekrar değerlendirilmelidir.

---

Tablo 4. Mikrobik kirlenme için önerilen Aksiyon seviyeleri\*

---

Sınıflandırma	Parmak izi	Yüzey örneği
	Örnek	(kontakt tepsisi)
ISO sınıf 5	>3	>3
ISO sınıf 7	N/A	>5
ISO sınıf 8 ya da daha kötü	N/A	>100

---

### **ÖNERİLEN STANDART İŞLETME PROSEDÜRLERİ(SOP)**

Bileşim tesisi bir CSP nin hazırlandığı ortamın kalitesini garantilemek için tasarlanana onaylı ve yazılı SOP lara sahip olmalıdır. Aşağıdaki prosedürler önerilir:

1. Tampon alana giriş bileşim alanında özel sorumluluk ve görevlere sahip kalifiye personelle sınırlandırılır.

2. Temiz ve dezenfekte edilmiş bir taşıyıcıya veya tampon alanına girişi için araca nakledilirken tüm kutulanmış tedarikler, taşıma kartonlarından ayrılarak veya atık bırakmayan dezenfekte ajanıyla sprey sıkarak arındırılır. Üreticinin minimum temas süresi ile ilgili direktif veya verileri izlenir. Tekli olarak poşetlenmiş steril tedariklerin silinmesi gerekmez çünkü poşetler, bu steril tedarikler tampon alanına girdiğinde kaldırılabilir.
3. Sıkça gerekli olan ya da devamlı el atında bulunması gereken, fakat özellikli olarak vardiyada belirtilen listedeki operasyonlarda kullanılmayan materyaller, dekontamine edilir ve giriş alanının raflarında saklanır.
4. Depodan tedarikleri getirmek için kullanılan araçlar giriş alanındaki sınır çizgisinin ötesine sürülemez ve tampon alanda kullanılan araçlar dönmeden önce temizlenip dezenfekte edilmediği sürece sınır çizgisinin ötesine çıkarılamaz.
5. Genel olarak, shiftlerin program operasyonlarında gerekli olan tedarikler uygun bir dezenfektan ajan ile silinir ve tampon alanına getirilir. Operasyonlara yedek ya da genel destek olarak gerekli olan tedarikler tampon alanında belirlenmiş bir rafa depolanabilir fakat aşırı miktarlardaki tedarikten kaçınılmalıdır.
6. Partikül ortaya çıkaran önemsiz objelere tampon alana getirilmemelidir, örneğin, kalemler, kartonlar, kağıt havlular ve pamuk maddeleri(gazlı bez).
7. Önemli kağıtla ilgili ürünler(kağıt şırınga kapları, koruyucu bir kaptaki tutulan çalışma kayıtları) tampon alana getirilmeden önce uygun bir dezenfektan ajanla temizlenmelidir.
8. Tampon alanın içindeki ve dışındaki trafik akışı minimize edilmez.
9. Tampon alana girmeye hazırlanan personel, PPE nin etkinliğini bozacak tüm giysi, kozmetik, el, boyun ve diğer görünen takılarını çıkarmalıdır.
10. Giriş alanına giren personel, tam olarak Personel temizlik ve giyim ve giyim, Personel Eğitimi ve Giyinme, Aseptik İş uygulamaları ve Temizleme/dezenfeksiyon prosedürlerinin değerlendirmesinde tanımlandığı gibi giyinmelidir.
11. Personel en az 30 saniye su ve sabunla, ellerini ve bileklerini dirseklere kadar yıkamalıdır. Bir kurutucu ya da dökülmeyen havlu elleri ve kolları kurulamak için kullanılmalıdır.
12. Tampon alana giren personel steril eldivenleri giymeden önce susuz alkollü bir el fırçası kullanarak antiseptik el temizliğini gerçekleştirmelidir.



13. Sakız, içecek, Çeker veya gıda maddeleri tampon alana ya da giriş alanına sokulmamalıdır. Hasta bakım ve tedavi alanlarında maruz kalınana materyaller CSPlerin bileşen ve içeriklerinin bulunduğu alana sokulmamalıdır.
14. Her bir bileşim aktivitesi oturumunun başlangıcında, ve sıvılar dökülür ise, direk bileşim ortamının yüzeyleri, öncelikle suda çözünen atıkların yok edilmesi için USP saf su ile temizlenmelidir, ve aynı yüzeyler atık bırakmayan bir ajanla dezenfekte edilmelidir.
15. Bileşim aktiviteleri sırasında primer mühendislik kontrolleri devamlı olarak uygulanmalıdır. Vantilatör kapatıldığında ve diğer personel bileşim aktivitelerini uygulamak için geldiğinde, vantilatörü açması ve çalışma yüzeylerini dezenfekte etmesi için yalnızca bir kişi tampon alana girebilir. (en az 30 dakika)
16. DCA alanındaki trafik minimize ve kontrol edilir.
17. Planlanan prosedürler için DCA da kullanılan tedarikler toplanır ve %70 steril IPA ile dış yüzeyi silinerek ya da sprey sıkılarak, veya madde aseptik alana getirildiğinde DCA nın kabı çıkarılarak arındırılır.
18. Tüm tedarik maddeler, karıŐıklıkları azaltmak ve iş akışı için maksimum etkinlik ve düzen sağlamak için DCA da düzenlenir.
19. Uygulamalar için gerekli ve sınırlı olan tedarik maddelerin DCA ya uygun giriŐinden sonra, HEPA filtreli havanın planlanan prosedürler boyunca tüm kritik alanlara girmesini sağlayacak Şekilde düzenlenir. Yani, HEPA filtrelerinden gelen ilk hava ve maruz kalan kritik alanlar arasında hiçbir obje sokulmamalıdır.
20. Tüm prosedürler dokunma yoluyla kirlenme riskini minimize edecek Şekilde uygulanır. Eldivenler %70 steril IPA gibi onaylı bir dezenfektan ile yeterli sıklıklarda dezenfekte edilir.
21. Flakon, Şişe ve ampullerin tüm plastik durdurucuları %70 steril IPA ile silinerek dezenfekte edilir ve CSPleri hazırlamak için kullanılmadan önce en az 10 saniye beklenir.
22. Her CSP nin hazırlanmasından sonra, konteynırın içeriği tam olarak karıŐtırılır ve partikülat maddenin varlığı, uyumsuzluk kanıtı veya diğer kusurlar açısından denetlenir.
23. Prosedürler tamamlandıktan sonra, kullanılmış Şırınga, Şişe, flakon ve diğer tedarikler yok edilir, bu işlem aseptik çalışma yüzeyinde kontaminasyon riskini en aza indirmek için DCA ya en az Şekilde girişle yapılır.

## **KALİTE KONTROL ELEMENTLERİ**

Steril ürünlerin hazırlanması için aseptik tekniklerin kullanımında yer alan kişilerin eğitim ve performans değerlendirmesi ile ilgili yazılı bir tanımlama her alan için geliştirilmelidir. Bu program uygun bilgi seviyesindeki personeli çalışması ve görevlerini uygulamaları için gerekli beceriler konusunda eğitilirler. Steril ürünlerin hazırlanmasında aseptik alanda görevlendirilen her kişi, CSPleri hazırlamadan önce aseptik teknik ve aseptik alan uygulamaları konusunda tam olarak ve başarılı bir şekilde uzmanlaşmalıdır. (bkz. Personel temizlik ve giyim ve giyim, Personel Eğitimi ve Giyinme, Aseptik İş uygulamaları ve Temizleme/dezenfeksiyon prosedürlerinin değerlendirilmesi)

### **İçerik ve Aletler**

Bileşim personeli, şu bilgiyi kullanarak CSP deki içeriklerin kimlik ve uygunluklarının doğru olduğunu kanıtlar: taşıyon etiketleri, etiketleme, analiz sertifikası, direk kimyasal analizler, ve bileşim tesisi depolama şartları hakkında bilgi.

### **Steril İçerikler ve Aletler**

Ticari olarak elde edilebilen steril ilaç ürünleri, steril kullanıma hazır konteynırlar ve aletler steril bileşenlerin birer örneğidir. Kullanıma hazırlık olarak yazılı bir tek tek fiziksel denetim bu bileşenlerin steril olduğunu, kusurlara sahip olmadığını ve amaçlanan kullanımlarına uygun olduklarını temin etmek için izlenir.

### **Ekipman**

Üretim tesislerinin partiküller ve mikrobik bulaşması ile ilgili çevre kontrolünün derecesi, hammaddelerin bulaşma düzeyi ve bu düzeyin bitmiş ürünlerdeki riski de hesaba katılarak, ürün ve üretim kademesine göre adapte edilmelidir.

Özellikle canlı organizmaların kullanıldığı imalat safhalarında, biyolojik farmasötik ürünler arasında söz konusu olan çapraz bulaşma riski nedeniyle, tahsis edilmiş tesis ve ekipman kullanımı, kampanya tipi üretim yapmak ve kapalı sistemler kullanmak gibi, tesis ve ekipmana yönelik ilave ek önlemler almak gerekebilir. Ürün yapısının yanı sıra, kullanılan ekipman da çapraz bulaşmayı önlemek amacıyla yapılacak ayırmanın derecesini belirler.

Steril ürünlerin işlenmesinde pozitif basınçlı alanlar kullanılmalıdır. Ancak çevreye bulaşmanın önlenmesi için, patojenlere maruz kalınan noktalarda yer alan alanlarda negatif basınç bulunması kabul edilebilir. Patojenlerin aseptik olarak işlenmesi amacıyla negatif basınçlı alanların veya

emniyet kabinlerinin kullanıldığı durumlarda, bu kabin veya alanlar pozitif basınçlı bir steril bölge ile çevrilmelidir.

## **PARENTERAL BESLENME BİLEŞENLERİ İÇİN OTOMATİK BİLEŞİM ALETLERİNİN(ACD) DOĞRULANMASI**

Parenteral beslenme karışımlarının hazırlanması için ACDler hastane ve diğer sağlık kuruluşlarında eczacılar tarafından yaygın olarak kullanılır. Kişisel beslenme bileşenlerini otomatik olarak bilgisayar kontrolü altında önceden belirlenmiş bir sıraya sokarak bu çoklu bileşen formülasyonlarının birleştirilmesinde yer alan yoğun iş gücü gerektiren yöntemleri düzene koymak için tasarlanmıştır. Parenteral beslenme karışımları, 50 ya da daha fazla kişisel bileşeni temsil eden 20 ya da daha fazla kişisel ilaveleri içermektedir. (15-20 kristal amino asit, dextrose monohdrate, ve lipit; 10-12 elektrolit tuz: 5-7 eser mineraller ve 12 vitamin). Böylece, ACD ler geleneksel elle yapılan birleştirme yöntemleri üzerindeki birleştirme yöntemlerinde doğruluk ve kesinlik sağlayabilir.

### **Doğruluk**

Bir ACD nin doğruluğu, doğru miktardaki besin, elektrolit ve diğer beslenme bileşenlerinin son infüzyon kabına iletildiğini temin eden çeşitli yollarla belirlenebilir. Öncelikle ACD hacim ve ağırlık doğruluğu için test edilir. Hacim doğruluğu için, tipik ilave hacmini temsil eden uygun Steril enjeksiyon suyu, USP,(1-100 mL küçük hacimler için 40 mL, 100-1000mL büyük hacimler için 300 mL) ACD ye programlanır ve uygun volumetrik kaba aktarılır. Bu durumda birleştirme personeli, ACD nin hacim performansını değerlendirmek için uygun parametrelere ulaşmada Volumetrik Aparat(31) e başvurmalıdır. Gravimetrik doğruluk için ACD ile bağlantılı olarak kullanılan denge, çeşitli ilaveleri göndermede kullanılan miktarları temsil eden çeşitli ağırlık ölçüleri kullanarak test edilir. Kullanılan ağırlıkların kabul edilebilir toleransları için personel Ağırlıklar ve Dengeler(41)'e başvurmalıdır. Ayrıca, volumetrik doğruluğu değerlendirmek için kullanılan Steril Enjeksiyon suyu bu durumda ACD ile bağlantılı kullanılan dengede tartılır. Örneğin; eğer değerlendirmede 40mL su kullanıldıysa, buna bağlı ağırlığı 40 g olmalıdır. Ayrıca, ACD nin kullanımı sırasında potasyum klor gibi belirli ilaveler işlem testinde olduğu gibi test edilebilir.

Sonuç olarak, doğruluk için ilave testler, parenteral beslenme karışımının son hacmindeki belirli içerikleri belirlemek için uygulanabilir. Genellikle ecza departmanları dextrose ya da elektrot konsantrasyon analizleri gibi kimyasal analizleri rutin olarak uygulama kapasitesine

sahip değildir. Bu durumda hastane ya da kurumsal laboratuarlardan kalite güvenlik testlerini uygulamaları istenebilir. Fakat bu laboratuarlardaki yöntemler sıklıkla farmasötik sistemler değil biyolojik sistemler için tasarlanır. Bu nedenle test prosedürleri test edilen bileşenin kişisel monografında belirtilen USP gereksinimlerini karşılamak için doğrulanmalıdır. Örneğin Dextrose enjeksiyonunda şunlar belirtilmiştir; %95.0 dan az ve %105.0 dan fazla işaretlenmiş CsHnOe \* H20 miktarı içermez. Hastane ya da kurumsal kimya laboratuvarları bu oranda uygulamak için yöntemlerini doğrulamalı ve dextrose monohydrate'a karşı anhydrous dextrose tipik ölçümlerini düzeltmelidir. Benzer oranlar ve durumlar kalsiyum glukonat, magnezyum sülfat ve potasyum klorid enjeksiyonları için de gözlemlenir. Burada önemli nokta USP referanslarının kullanımı ve olası laboratuvar prosedür farklılıklarıdır.

### **Kesinlik**

ACD nin ara kesinliği doğruluk ölçütlerinin performansındaki günden güne değişiklikler temelinde belirlenebilir. Böylece, bileşim personeli yukarıda tanımlanan doğruluk değerlendirmelerinin kaydını günlük olarak tutmalı ve sonuçları incelemelidir. Zaman içinde oluşacak klinik olarak belirgin kümülatif hatalardan kaçınmak için bu inceleme en azından haftalık aralarla yapılmalıdır. Bu, potasyum klorid gibi geniş terapötik içeriği olan ilaveler için özellikle doğru olur.

### **BİTMİŞ HAZIRLIKLARI PİYASAYA SÜRME KONTROL VE TESTLERİ**

Aşağıdaki kalite ölçütleri dağılıma veya uygulamaya geçmeden önce tüm CSPlar için uygulanmalıdır.

### **Solüsyon Dozaj Formlarının Denetimi ve Bileşim Prosedürlerinin İncelenmesi**

Solüsyon olarak amaçlanmış tüm CSPlar partikülat maddenin varlığı açısından görsel olarak incelenmeli ve bu tür bir madde gözlemleniyorsa dağıtılmamalı veya uygulanmamalıdır. Tüm kirlenme seviyelerindeki CSPları hazırlamak için kullanılan reçete siparişleri, yazılı bileşim prosedürü, hazırlık kayıtları ve materyaller, dağıtılmadan ya da uygulanmadan önce doğru özdeşlikleri ve içerik, aseptik karışım ve sterilizasyon, paketlenme, etiketlenme ve umulan fiziksel görünüşün doğruluğu için denetlenir.

## **FİZİKSEL DENETİM**

Bitmiş CSPLer bileşimden sonra yazılı prosedürlere uygun olarak tek tek denetlenir. Eğer hızlı şekilde dağıtılmadıysa, bu CSPLer depo alanından ayrılmadan hemen önce denetlenir. Hemen dağıtılmamış olan CSPLer yazılı prosedürlerde belirtildiği gibi uygun bir yerde depolanır. Bileşim işleminden hemen sonra ve piyasaya sürmenin bir şartı olarak her bir CSP ünitesi mümkün olan durumlarda gözle görülür partikülatlar veya diğer yabancı maddelerin kanıtı için açık beyaz veya siyah fonda ya da her ikisinde de denetlenmelidir. Piyasaya sürme öncesi denetim konteynır-kapak bütünlüğü ve diğer başka gözle görülür kusurları da içerir. Gözle görülür kusurları olan CSPLer uygulamaları önlenecek bir şekilde elden çıkarılır, işaretlenir ya da kabul edilebilir ürünlerden ayrılır. Hazırlamadan sonra CSPLer hızlı bir şekilde dağıtılmadığında, çökme, bulanıklık ve sızıntı gibi piyasa sürme ve dağıtım zamanları arasında ortaya çıkabilecek kusurlara sahip bir CSP nin piyasaya sürülmeyeceğini garantilemek için bir dağıtım öncesi denetim uygulanır.

### **Bileşim Doğruluk Kontrolleri**

Bileşim doğruluğunun iki kez kontrolü için yazılı prosedürler hazırlık sırasında ve piyasaya sürümden hemen önce her CSP için uygulanmalıdır. Çift kontrol sistemi devlet düzenlemelerine uymalı ve bitmiş ürünleri ve onların hacim ve miktarlarını hazırlamak için kullanılan tüm ilaç ürünleri ya da içeriklerin etiket doğruluğunu ve ilave doğruluğunu içermelidir. Kullanılan ek konteynırlar ve ilaveleri ölçmek için kullanılan şırıngala son ürün kontrolü tamamlanana kadar son ürünlerle birlikte karantinaya alınmalıdır. Birleştirme personel şırıngada ölçülen içeriklerin birleştirme ile ilgili yazılı kurallarla eşleştiğini görsel olarak doğrulamalıdır. Tercihen birleştiriciden başka bir kişi de her bir CSP nin yapımı için doğru bileşenlerin doğru hacimlerinin ölçüldüğünü doğrulayabilir. Örneğin, bileşim personeli şırınga pistonunu ölçülen hacme geri çeker.

Uygulamada, ölçümlerin doğruluğu ölçülen sıvının hacmini tartarak ve daha sonra ağırlığı sıvının yoğunluğu ve öz ağırlık değerine bölerek doğrulanır. ACDlerde programlanan doğru yoğunluk ve öz ağırlık değerlerin doğrulukları her bir kanal ya da girişe gönderilen sıvıların hacimlerini iletmeden önce ve sonra belirtilmelidir. Bu hacim doğruluk kontrolleri ve daha sonraki ek güvenlik ve doğruluk kontrolleri CSP tesisi SOP kılavuzunda yer alır.

### **Sterilite Testi**

Sterilize edilmeden önce çoklu hastalara ya da 12 saatten fazla 2° - 8° ye maruz kalan ve 6 saatten fazla 8° den ısıcağa maruz kalan hastalara uygulanması için 25 ten fazla tekli doz paketi ya da çoklu doz şişeleri(MDV)nden oluşan gruplarda hazırlanmış tüm yüksek risk seviyesindeki CSPler uygulamaya geçmeden veya dağıtımdan önce sterilite testlerini karşılamalıdır. Zar Filtreleme yöntemi uygun olunan yerlerde tercih edilen yöntemdir. (örneğin bileşenler zarla uyumlu olduğunda). Eğer Zar filtreleme yönteminin uygun olmadığı yerlerde alternatif bir yöntemin en az onun kadar etkili ve güvenilir olduğu doğrulanırsa USP de belirtilmeyen bir yöntem kullanılabilir.

Yüksek risk seviyeli CSPler sterilite testlerinin sonuçları alınmadan önce dağıtıldığında, test numunelerinde mikrobik büyümenin herhangi bir kanıtı ortaya çıktığında kuluçkadaki test numunelerinin günlük gözlemi ve dağıtılan CSPlerin geri çağrılmasını gerektiren yazılı bir prosedür olabilir. Potansiyel olarak kontamine bir CSP uygulanan hasta ve hastanın doktoru potansiyel risk altındadır. Pozitif sterilite test sonuçları, kontaminasyon kaynaklarını belirlemek ve yöntem ve yöntemlerdeki problemleri çözmek için hızlı ve sistematik bir aseptik teknik, çevresel kontrol ve diğer sterlite garanti kontroller araştırması yürütülmelidir.

### **Bakteriyel Endotoksin (pirojen)Testi**

Solunum ve göz uygulamaları dışındaki sterilize edilmeden önce çoklu hastalara ya da 12 saatten fazla 2° - 8° ye maruz kalan ve 6 saatten fazla 8° den ısıcağa maruz kalan hastalara uygulanması için 25 ten fazla tekli doz paketi ya da çoklu doz şişeleri(MDV)nden oluşan gruplarda hazırlanmış tüm yüksek risk seviyesindeki CSPler, aşırı oranda bakteriyel endotoksin içermediklerini garantilemek için test edilir. Resmi monografi veya diğer CSP formül kaynağında bakteriyel endotoksin sınırının olmadığı durumlarda, CSP, Bakteriyel endotoksin testlerinde belirtilen USP endotoksin birim miktarlarını aşmamalıdır.

### **Bileşenlerin Kimlik ve Kuvvet Doğrulaması**

Dağılmadan ya da uygulanmadan önce CSPlerin kimlik ve kalitesini doğrulamak için birleştirme tesisleri en azından aşağıdaki yazılı prosedürlere sahip olmalıdır;

1. CSP etiketleri güvenli kullanım için bileşen, toplam hacim, BUD, uygun uygulama rotaları, depolama şartları ve diğer bilgilerin doğru isim, miktar ve konsantrasyonlarını taşır.

2. Orijinal yazılı kural CSPLer için yazılı birleştirme kuralları ile karşılaştırıldığında doğru kimlik, saflık ve bileşen miktarı yer almalıdır.
3. CSPLerde düzgün doldurma hacimleri ve CSPLerin doldurulmuş ünitelerinin doğru miktarları elde edilmiştir. Bitmiş CSPLerin kuvvetinin düzgün olduğu doğrulanmazsa, CSPLer aktif bileşenler için özel yöntemlerle analiz edilir.

## **DEPOLAMA VE EK KULLANIM SÜRESİ**

Bileşik hazırlıklar için BUDlar profesyonel deneyim temelinde oluşturulur ve aynı ya da benzer formüller ile ilgili uygun kaynakların dikkatli yorumlamasını içermelidir. CSPLer için BUDlar, nadiren ürünlerin son kullanma tarihlerini belirlemek için Arrhenius denklemi ile kullanılan karışıma özel kimyasal analiz sonuçlarına dayanır. CSPLerin çoğunluğu, sulu solüsyonlardır ve çözünmüş bileşenlerin hidrolizleri en yaygın kimyasal ayrıştırma reaksiyonudur. Bir CSP nin ömründe özel bir zaman diliminde hidroliz ve diğer ısı katalize ayrıştırmalarının derecesi maruziyet ısıları ve kuvvetlerinin termodinamik bir özetini temsil eder. Böyle bir ömür boyu stabilite maruziyeti ortalama kinetik ısı hesaplamalarında temsil edilir. İlaç hidroliz oranları aritmetik ısının artmasıyla artar ve böylece kontrollü oda sıcaklığında 1 günlük beta-laktam antibiyotik solüsyonun maruz kalma durumu soğuk ısı derecelerinde hidrolizin derecesi üzerinde yaklaşık 3-5 gün için eşit bir etkiye sahip olacaktır.

CSPLeri hazırlayan, dağıtan ve uygulayan personel içerikteki ürünler ve bitmiş CSPLerin etiketinde belirtilen şartlara sıkı bir şekilde uyarak bunları depolamalıdır. CSPLerin en sıcak ısıdan daha sıcak bir ısıya maruz kaldığı ya da 4 saatten fazla sürede 40 dereceyi aştığı durumlarda, bu tür CSPLer, eğer direk analiz verileri veya uygun belgelendirme devamlı stabilitelerini doğrulamazsa elden çıkarılmalıdır.

### **Ek Kullanım Süresini Belirleme**

BUD ve son kullanma tarihleri aynı değildir. Kimyasallar ve üretilen steril ürünlerin stabilitesi için son kullanım tarihleri analiz ve performans testlerinin sonuçlarıyla belirlenir ve konteynırda ve belirlenen ışık ve ısıya maruz kalma durumlarında özel bir formülasyon gerektirirler. CSPLer, ürünlerin onaylı etiketlerindeki şartlardan saptıklarında, birleştirme personeli, kimyasal ve fiziksel birleştirme parametrelerine dayanarak BUDlara görev verme konusunda danışmanlık almalıdırlar. Ürün etiketine katı bir şekilde uyarak hazırlanan CSPLer için BUDlar etiketlemede ya da uygun literatür kaynaklarında belirtilen gibi olmalıdır. Uygun literatür kaynakları veya direk test kanıtlarından yoksun olan BUDlar, Farmasötik Bileşim-

Steril olmayan ilaçlar altında Stabilitate Kriterleri ve Ek Kullanım süresinde belirtildiği gibi görevlendirilmelidir.

Ayrıca bileşim personeli, ilaçlar ve bunların türdeşleri ile ilgili stabilite, uyumluluk ve ayrıştırma bilgisini elde etmek için uygun yayınlara da başvurmalıdır. Bir ek kullanım süresi atarken, bileşim personeli ilaca özel ve genel stabilite belge ve literatürüne başvurmalıdır ve ilacın doğasını, ayrıştırma mekanizmasını, paketlenildiği konteynırı, umulan depolama şartlarını ve amaçlanan terapi gücünü göz önüne almalıdır. Stabilitate bilgisi depolama ve kullanım için gerekli gerçek formül ve şartlara göre dikkatlice yorumlanmalıdır. Yayınlar, tablo ve şemalar gibi diğer türdeki tahminlere teorik BUDlarla sonuçlanır. Teorik olarak tahmin edilmiş ek kullanım süresi çeşitli derecelerdeki varsayımları ve böylece hata ya da en azından yanlışlık olasılıklarını ortaya koyar. Hata veya yanlışlık derecesi CSP karakteristikleri veya stabilite veri veya bilgisinin alındığı ürünlerin karakteristikleri arasındaki farkların derecesine bağlıdır. Teorik olarak tahmin edilen ek kullanım süresinin doğruluğu hakkındaki şüphe ne kadar çoksa, süreleri deneysel olarak belirleme ihtiyacı da o kadar çoktur. Teorik olarak tahmin edilen ek kullanım süreleri, tedavi edici aktiviteye sahip steril olmayan aktif bileşenlerden hazırlanan CSPlar için dikkatle göz önüne alınmalıdır. CSPlar sağlık bakım tesislerinden başka yerleşimlere de dağıtılıp uygulandığında, potansiyel olarak kontrol edilmeyene ve görüntülenmeyen sıcaklık şartlarının etkisi BUDları görevlendirirken düşünülmelidir. Bileşim tesisi CSP nin maruziyetinde stabiliteyi sağlayabildiğini doğrulamazsa CSPlerin sıcak ısılarla maruz kalmayacağından emin olunmalıdır.

Ek kullanım süresini tahmin etmek için gerçek geçerli stabilite kanıtının ürüne özel deneysel çalışmalarla elde edilebileceği anlaşılmalıdır. İnce tabaka kromatografisi(TLC) gibi yarı sayısal prosedürler birçok CSP için kabul edilebilir. Fakat yüksek performanslı sıvı kromatografik(HPLC) analizler gibi sayısal stabilite gösteren analizler, bazı CSPlar için daha uygun olabilir. Örnekler, yakından görüntüleme ve doz titremlemenin tedavi edici etkinliği garantilemek ve toksiteden kaçınmak için gerekli olduğu, teorik olarak belirlenmiş bir ek kullanım süresinin sadece marjinal kanıtlarla desteklendiği ve belirli bir güvenlik marjininin önerilen ek kullanım süresi için doğrulanmadığı geniş tedavi edici endekse sahip CSPleri içerir. Kısacası, uygun enstrüman analizlerinden elde edilen ürüne özel verilerden oluşturulmuş ek kullanım süreleri teorik olarak tahmin edilenden daha açık bir şekilde güvenilir olduğu için, önceki yaklaşım 30 günü aşan ek süreleri güçlü şekilde destekler.



BUDları belirleme ya da görevlendirmede tutarlı uygulamalara ulaşmak için, birleştirme tesisi, tüm bileşen ürünleri için BUDların belirlenmesi ile ilgili yazılı prosedür ve politikalara sahip olmalıdır. Teorik bir BUD ı tahmin etmeye çalışırken, bileşik bir hazırlık, bileşenlerinden farklılık gösteren fiziksel ve kimyasal özellik ve stabilite karakteristiklerine sahip olan özel bir sistem gibi düşünülmelidir. Örneğin, bir steril enjeksiyon flakonunun anti oksidant, tampon ya da anti-mikrobik özellikleri(SVI), sulanması üzerine SVI nin aktif bileşenin kimyasal stabilizesiyle ciddi şekilde uyuşma ya da SVI formülasyonunun fiziksel ya da mikrobik stabilizesi ile uyuşma potansiyeliyle kaybedilebilir. Bu durumda, SVI formülasyonunda stabilize olan özelliklerin bileşik hazırlık için de devam etmesi beklenemez. Hazırlığa özel, deneysel olarak belirlenmiş stabilite verilerinin değerlendirme protokolleri yayımlanmış stabilite bilgisine tercih edilir. Bileşim personeli, hazırlığa özel bir stabilite çalışması başlatırken ya da değerlendirirken ele alınması gereken uygun stabilite parametreleri için Farmasötik Stabilite(1150) bölümündeki genel bilgilere başvurmalıdır.

CSP lere BUD atayan bileşim personeli, direk kimyasal deney sonuçlarından yoksunken, konservatif ve güvenli bir BUD belirlemek için en uygun bilgi kaynaklarını yorumlamalı ve değerlendirmelidir. Bileşim tesisinin SOP kullanım kılavuzu ve her spesifik CSP formül kaydı, BUD ve depolama şartları atamak için kullanılan genel temeli tanımlar.

Steril bileşenlerin üretilen MDVleri(Genel Bilgi ve Gerekliliklerde Saklama, Paketleme, Depolama ve Etiketleme altında Çoklu-Doz Konteynır'ına bkz) CSP lerde kullanıldığında, MDVlerin stopperları fiziksel bütünlük için denetlenir ve bir steril çekme aracı ile her girişten önce steril %70 IPA sıyırması ile dezenfekte edilir. MDVlerde kirletici ya da anormal özellikler gözlemlendiğinde veya tespit edildiğinde, bu MDV ler elden çıkarılmalıdır. Üreticisi tarafından aksi belirtilmediği sürece, çoklu doz konteynırlarına ilk giriş ya da ilk açmadan sonra BUD 28 gündür. (bkz.Antimikrobik etkinlik Testi(51)).

### **Tescilli Çanta ve Flakon Sistemleri**

İntravasküler uygulama için ilaç ürünlerinin eklenmiş ve aktive edilmiş konteynır çiftleri için sterilite depolama ve stabilite ek kullanım süreleri.

## **Kontrol Edilmiş Depolama Alanlarını Gözlemlenmesi**

Ürün gücünün üreticinin etiklediği kullanım süresi boyunca korunduğunu garanti etmek için bileşim personeli bileşim tesisi içerisindeki ilaç depolama alanlarını gözlemlemelidir.

## **DAĞITIMA GEÇMİŞ CSPLerin STERİLİTE, SAFLIK VE STABİLİTESİNİN KORUNMASI**

Bileşim personeli CSPLerin doğru şekilde tanımlandığını, ölçüldüğünü, sulandırıldığını, karıştırıldığını ve düzgün şekilde arıtıldığını, sterilize edildiğini, pakletlendiğini, damgalandığını, etikletlendiğini, depolandığını ve dağıtıldığını garantilemekle sorumludur. Bu performans sorumlulukları uygun temizlik şartlarını koruma ve CSPLerin uygun klinik uygulamaları için etiketleme ve ek talimatlar sağlamayı içerir.

Birleştirme denetçileri direk ölçüm ya da uygun bilgi kaynakları yoluyla CSPLerin BUDlara kadar USP maddeleri için monografi limitlerinde veya belirtilememişse %10 da etiketlenmiş güçlerini koruduklarını temin ederler. Tüm CSPLer sterilitiyi koruyan ve partikülat maddelerin girişini en aza indirgeyen bir şekilde hazırlanır.

Yazılı bir kalite güvence prosedürü spesifik CSPLer için aşağıdaki uygulanan işlem kontrollerini içerir: ölçüm ve tartımda doğruluk ve kesinlik; sterilitiy gereksinimi, sterilizasyon ve arıtım yöntemler, bileşenlerin kuvvetleri için güvenlik limit ve oranları, bakteriyel endotoksinler ve partikülat madde, pH, doğruluk ve tamlığı etiketleme, BUD görevlendirmesi, ve pakitleme ve depolama gereksinimleri. Dağıtıcı uygun ve uygulanabilir olduğunda, bir CSP dağıtılmadan önce kimlik, kuvvet, saflık ve sterilitiy test sonuçlarını elde eder ve değerlendirir. CSPLerin birleşim ve dağıtımını denetleyen kıdemli ve lisanslı sağlık profesyonelleri aşağıdaki hedeflerin ulaşıldığını temin etmelidir:

Bu bölüm, CSPLeri hazırlayan personelin bilgi ve becerileri için yöntem, bileşen ve ortam kalite ve kontrollerinde yüksek standartları koruma ihtiyacını vurgular. Bileşim sonrası kalite denetime ve testlerinde ve işlem kalite kontrollerindeki titizlik uygulamadaki potansiyel zarar rotasıyla birlikte artar. Örneğin; steril olmama durumu, aşırı bakteriyel endotoksin kontaminasyonu, doğru bileşenlerin gücündeki büyük hatalar, ve CSPLerde ki doğru olmayan bileşenler, hastalara damar ya da merkezi sinir sistemi yoluyla uygulandığında diğer rotalardan daha tehlikelidir.

## **Paketleme, Ele Alma ve Taşıma**

Paketleme, ele alma ve taşımada yer alan uygun olmayan teknik ve yöntemler CSPlerin kalite ve paket bütünlüğünü ters olarak etkileyebilir. Birleşim personeli rutin olarak bu fonksiyonlarla ilgili görevlerin çoğunu uyguladığı halde, taşıma, ele alma ve depoya yerleştirme gibi bazı görevler, birleşim tesisinin direk yönetsel kontrolü altında olmayan birleştirme dışındaki personel tarafından yerine getirilebilir. Bu şartlar altında, personeli bu CSP ile ilgili fonksiyonları üstlenmeyle sorumlu diğer departmanların katılımıyla uygun SOP ler oluşturulabilir. Birleşim dışındaki personelin performansı verilen prosedür ve politikalara uygunluğu açısından görüntülenir.

CSPlere özel ve CSP kalite ve paketleme bütünlüğünü temin etmek için gerekli olan kritik gereksinimler SOP lere yönelik olmalıdır. **Örneğin, tutma ve taşıma sırasında şırınga daldırma veya şırınga uçlarını çıkarmadaki sorunlara özel teknikler olmalıdır.** Ayrıca sistem bileşenlerinin bağlantısının kopması CSPlerin BUD ları yoluyla önlenmelidir. Kullanılan yöntemlerden ayrı olarak, bileşim tesisi amaçlanan korumanın güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmelidir. Değerlendirme sürekli olmalıdır-örneğin bileşim tesisine problemleri rapor eden bir sistemi de içeren bir denetim sistemi.

Özel stabiliteye sahip belirli CSPlerin kalitesi uygunsuz taşıma ve ele alma ile ters şekilde etkilenebilir. Örneğin, pnömatik tüp taşınması sırasında ortaya çıkabilen fiziksel sallantı veya ısı ve sıcağa maruz kalma hazırlığa özel bir temelde ele alınmalıdır. Alternatif taşıma modları ve özel paketleme ölçütleri bu CSPlerin kalite güvenceleri için gerekli olabilir. CSP portlarındaki kapak ve mühürlerin kullanımı ürün entegretisini garantilemek için ayrıca güvenlik ölçütleri olarak eklenebilir.

Kemotoksik ve diğer zararlı CSPler CSP nin bütünlüğünü koruması ve onlarla temasa geçen personele ve çevreye zararın en aza indirgenmesi için güvenlik önlemleri gerektirir. Pnömik tüple yapılan taşıma, potansiyel çatlama ve kontaminasyon sebebiyle tavsiye edilmez. Bu ajanların paketleme, tutma ve taşıma ile ilgili özel gereklilikleri kazara oluşan maruziyet ve dökülmeleri önleme ve maruziyet ve dökülme durumunda personelin eğitimini içerir. Bu ajanların özel gereklilikleri ile ilgili örnekler, Luer lock şırıngalar, şırınga kapakları, konteynır port kapakları, sızdırmaz plastik torbalar, darbeye dayanıklı konteynırlar ve dikkat etiketlerinin kullanımı gibi maruziyeti azaltma stratejilerini de içerebilir.

## **Kullanım ve Depolama**

Bileşim tesisi, hasta bakım ortamında CSPLerin uygulanana kadar kalitelerini koruduklarını garantileme ile sorumludur. CSP konteynirının ara etiketlemesi uygun depolama ve kullanım sürelerini anlaşılır biçimde göstermektedir. Dağıtım ve hasta bakım personeli CSPLeri uygun depolama alanlarına iletmede düzgün şekilde eğitilmelidir. Zamanı geçmiş ve kullanılmayan CSPLer elden çıkarma için bileşim tesisine geri gönderilmelidir.

SOPlar, hasta bakım alanındaki depolama şartlarının CSPye özel depolama gerekliliklerine uyduğunu garanti etmek için var olmalıdır. Prosedürler, bileşim personeli tarafından tüm ilaç depolama bölgelerinin aylık denetimi ve 2-8 derece arasındaki sıcaklıklarını temin etmek için ilaç depolama dolaplarının günlük denetleme ve belgelenmesini içerir. Denetlemeler uygun depolama şartlarıyla uyumluluk, ilaç ve yiyeceklerin birbirlerinden ayrılması, MDVlerin uygun kullanımı ve MDV olarak tek dozlu ürünlerin kullanımından kaçınılmasını doğrulamalıdır. Diğer ilaç ürünleri gibi CSPLer de, onları yetkili olmayan personel, ziyaretçi ve hastalardan koruyacak şekilde hasta bakım alanına depolanmalıdır.

## **Uygulama için Hazırlanma**

Sonraki uygulaması için bir CSPyi hazırlarken, kaliteyi ve özellikle sterilite garantisini sağlamak için önemli olan prosedürler, uygun şekilde el yıkama, aseptik teknik, alan bakımı ve yönetim düzeninin değişmesini içerir. Bazı CSP, alet ya da teknikler için ayrıca prosedürler de eklenebilir. Bu tür özel prosedürlerin ihtiyaç duyulduğu yerler hat üzerinde filtreleme, otomatik infüzyon kontrol aletlerinin operasyonu, CSPLerin rezervuarlara tekrar yerleştirilmesidir. CSPLer hastalara uygulandıkları sırada 1 saatten fazla bir süre 30 dereceden yüksek ısıya maruz kaldıklarında, sterilite ve stabilite bakımları direk test etme ya da güvenilir ve ilgili kaynaklardan gelen bilgi ile doğrulanmalıdır.

## **Tekrar Dağıtılan CSPLer**

Birleştirme tesisi açılmayan ya da geri gelmiş CSPLerin yeniden dağıtımını belirlemede tek otoriteye sahip kurumdur. Geri dönen CSPLer, steril bileşimlerden sorumlu personelin Sterillik, uygun saflık, güç ve kalite sağlandığında CSPLeri temin etmeleri durumunda tekrar dağıtılabılır.

Yayılan CSP'lerin steril storaj zamanları ve uygun son kullanma tarihleri değerlendirmesi bileşen analizlerine ve steril test sonuçlarına dayanmalıdır.

## **CSP'lerin Paketlenmesi ve Taşınması**

Paketleme işlemi CSP'lerin saflığını, istikrarını, sterillliğini ve bütünlüğünü içerir.

CSPlere verilebilecek hasarı önlemek için uygun sıcaklıktaki taşıma işlemleri. Paketleme, ele alma ve taşımada yer alan uygun olmayan teknik ve yöntemler CSPlerin kalite ve paket bütünlüğünü ters olarak etkileyebilir. Birleşim personeli rutin olarak bu fonksiyonlarla ilgili görevlerin çoğunu uyguladığı halde, taşıma, tutma ve depoya yerleştirme gibi bazı görevler, birleşim tesisinin direk yönetsel kontrolü altında olmayan birleştirme dışındaki personel tarafından yerine getirilebilir. Bu şartlar altında, personeli bu CSP ile ilgili fonksiyonları üstlenmeyle sorumlu diğer departmanların katılımıyla uygun SOP ler oluşturulabilir. Birleşim dışındaki personelin performansı verilen prosedür ve politikalara uygunluğu açısından görüntülenir.

Özel stabiliteye sahip belirli CSPlerin kalitesi uygunsuz taşıma ve tutma ile ters şekilde etkilenebilir. Örneğin, pnömatik tüp taşınması sırasında ortaya çıkabilen fiziksel sallantı veya ısı ve sıcağa maruz kalma hazırlığa özel bir temelde ele alınmalıdır. Alternatif taşıma modları ve özel paketleme ölçütleri bu CSPlerin kalite güvenceleri için gerekli olabilir. CSP portlarındaki kapak ve mühürlerin kullanımı ürün entegretisini garantilemek için ayrıca güvenlik ölçütleri olarak eklenebilir.

## **HASTA YA DA HASTABAKICI EĞİTİMİ**

Hastaların ya da hastabakıcıların; CSP'lerin uygun storaj, kullanım ve atılması ile ilgili bilgi sahibi olması için formal eğitim programı sağlanır. Eğitim programının sonunda hasta veya hastabakıcı şunları düzgün ve tutarlı bir şekilde yapıyor olmalıdır.

1. CSPlerin reçetede yazıldığı hastalık ve şartları içeren terapiyi, terapinin amacını, beklenen tedavi edici sonucu ve CSPlerin potansiyel yan etkilerini tanımlamak,
2. Taşıma sırasında uygun sıranın korunduğunu ve malların hiçbir bozulma ya da kusur göstermediğini kanıtlamak için reçetede tüm ilaç ürünleri, CSPler, aletler, ekipman ve tedarikleri denetlemek,
3. Tüm özel gereksinimleri göz önüne alarak bütün ilaç ürünleri, CSPler, ilgili tedarik ve ekipmanı evde tutmak, depolamak ve gözlemlemek,
4. Tüm maddelerin kullanım için kabul edilebilir olduğunu temin etmek için uygulamadan önce hasta veya hastabakıcının tüm ilaç ürünlerini, CSPleri, alet ve diğer maddeleri görsel olarak denetlemesi. Örneğin, CSPler sızıntısız, çatlaksız, partikülata madde olmadan, çökelme olmadan, renk kaybı ve diğer sapmalar olmadan var

olmalıdır, ve steril ürünlerin ara paketleri tam olarak mühürlenmeli ve paket bütünlüğünü bozan bir kayıp olmamalıdır.

5. Doğru ilaç, doz, hasta ve uygulama zamanının garantilemek için uygulamadan önce etiketleri kontrol etmek,
6. Kurumda hazırlık alanını temizlenmesi, uygun aseptik tekniklerin kullanımı, konteynır, ekipman ve aparatların uygulamaya bağlantılı şekilde manipülasyonu,
7. CSP uygulamasına bağlı tüm teknik ve önlemlerin kullanılması, tedarik ve ekipmanın hazırlığı, aletlerin tutulması, infüzyonun durdurulması,
8. Sondaların bakımı, Kıyafet değiştirme ve belirtildiği gibi alan temizliği,
9. Enfeksiyon, terapatik komplikasyonlar, elektrolit dengesizliği ve sondanın yanlış yerleştirilmesi gibi olayları tespit etme ve görüntülemek,
10. Sonda kırılması, tüp bağlantısının kopması, akış blokajı ve ekipmanın yanlış kullanılması gibi acil ve kritik durumlara hemen cevap vermek,
11. Ne zaman ve ne şekilde profesyonel acil servislerini ve profesyonel tavsiyeleri kullanacağını bilmek,
12. İğne, şırınga, alet, zararlı atık ve döküntüler ve enfeksiyon yaratıcı maddeler gibi atıkları tutma, koruma ve yok etmek.

### **Hasta Gözleme Ve Elverişsiz Durum Raporlaması**

Hastaların CSP ile ilgili soruları, endişeleri ile ilgili durumlar için ve sonradan doğabilecek sorunları önlemek üzere yetkililer için yazılı standart prosedürler.

CSP ile ilgili elverişsiz durumlar ve kusurlar FDA MedWatch'a veya USP MEDMARX programlarına rapor edilmelidir.

### **Kalite Güvencesi**

CSPyi sağlayan tedarikçi resmi bir kalite güvence programına sahip olmalıdır. Bu program bu kılavuzda belirtilen; değerlendirme, düzeltme ve yükseltme becerilerine sahip olmalıdır. Kalite güvence programına gösterilen önem, hasta bakım sistemlerindeki kaliteyi sağlamaya ve arttırmaya yöneliktir. Tıbbi ürünlerin üretimi için uygun Kalite Güvence sistemi şunları temin etmelidir;

- (i) Tıbbi ürünler İyi Üretim Uygulamasının gereksinimlerini göz önüne alacak bir şekilde tasarlanır ve geliştirilir.
- (ii) Üretim ve kontrol uygulamaları açıkça belirlenir ve iyi üretim uygulaması kabul edilir,
- (iii) Yönetimsel sorumluluklar açıkça belirlenir,

(iv) Doğru başlangıç ve ambalajlama malzemelerinin üretimi, temini ve kullanımı için düzenlemeler yapılır,

(v) Ara ürünler üzerindeki tüm gerekli kontroller ve diğer yöntem içi kontrol ve doğrulamalar yerine getirilir,

(vi) Belirlenmiş prosedürlere göre tamamlanan ürün doğru şekilde işlenir ve kontrol edilir,

Nitelikli bir kişi her ürün grubunun pazarlama izninin gereklilikleri ve tıbbi ürünlerin üretim, kontrol ve piyasaya sürülmesi ile ilgili herhangi diğer düzenlemelere uygun şekilde üretilip kontrol edildiğini belgelemeden tıbbi ürünler satılmaz veya temin edilmez.

Tıbbi ürünlerin depolandığı, dağıtıldığı ve yeteri oranda işletildiğini ve böylece raf ömürleri boyunca kalitelerinin korunacağını temin etmek için memnun edici düzenlemeler yapılır.

Kalite güvence sisteminin etkinlik ve uygulanabilirliğini düzenli olarak değerlendiren bir kendi kendini denetleme ve/veya kalite denetleme prosedürü vardır.

## **EKLER**

Ek I. USP Bölümü'nde <797>Gerekli Görülen ve Önerilen Genel yeterlik, Şartlar, Uygulamalar, Kalite Güvencesi

Not: Bu Ek tablosu hızlı referans için <797>'nin tam metninin özetidir. Ayrıca personel, okumak anlamak ve tam metin ile bütün resmi USP terminolojisine, içeriğe ve belirlenen şartlara uymak konusunda sorumludur.

## **Giriş**

Bölüm amacı CSP'lere tabi tutulan hastaların zarar görmesini ve ölmesini önlemektir.

Bölüm; CSP'lerin hazırlığı, taşınması, saklanması ile ilgilidir, yönetimini içermez.

<797> uygulanan personel ve kuruluşlara düzenleyici ve yetkili otoriteler tarafından yaptırımlar uygulanabilir.

CSP'ye tabi olan ilaç tipleri yönetimin fiziksel koşullarına, bölgelere bağlıdır.

Personel, ISO 5.Sınıf alanı dışında ve içinde CSP'lerin kirlenmesini önlemek için titiz ve özenli olmalıdır.

## **Organizasyon**

Tüm personel geliştirilen ve uygulanan düzgün prosedür için USP <797> dahilindeki önlemleri ve belli başlı uygulamaları anlamak ve zararı önlemek için bu prosedürleri sürdürmek ve son CSPlerin kalitesini sağlamak konularından sorumlu olacaktır.

## **Tanımlamalar**

USP <797> ile uyumlu 28 madde tanımlanmıştır.

## **Karışım Hazırlayan Personel Sorumluluğu**

Steril, kabul edilebilir orandaki, saf ve uygun CSP'lerin hazırlanması, stoklanması ve taşınması için kalite güvencesi ve uygulamalar yapılması gerekmektedir.

## **CSP Mikrobik Kontaminasyon Risk Seviyesi**

Personelin uygun şekilde eğitimi ve değerlendirilmesi, personelin temizliği ve arındırılması, çalışma ekipmanlarının temizliği ve dezenfekte edilmesi, kontrol edilen alanlarda uygun bakım ve gözlem yapılması.

### **Düşük Risk Seviyeli CSP'ler**

Iso 5 Sınıfı dahilinde aseptik manipülasyonlar, 3 veya daha az steril ürünleri ve konteynıra girişler.

Steril test yapılmadığında kontrol edilen oda sıcaklığında 48 saat, soğukta 14 gün ve -25 -10 derece soğuklarda 45 günden fazla depolama olmaması

Personelin dolum testini hiç değilse yıllık olarak yapması.

### **12 veya Daha Az Saatlik BUD ile Düşük Risk Seviyeli CSP'ler**

Dört özel kriterle tam uyum

Lavabolar, ISO 5.Sınıf primer mühendislik kontrolüne bitişik olmamalıdır

Lavabolar ISO 5.Sınıf primer mühendislik kontrol mekanizma alanından uzaklaştırılmalıdır

### **Orta Risk Seviyeli CSP'ler**

Iso 5 Sınıfı dahilinde aseptik manipülasyonlar uzatılan karıştırma işlemi ve transfer, üçten fazla steril ürün ve konteynıra girişler, çoklu CSP'ler hazırlamak için çoklu steril ürünleri bileşenlerini toplama,



Steril test yapılmadığında kontrol edilen oda sıcaklığında 30 saat, soğukta 9 gün ve -25 -10 derece soğuklarda 45 günden fazla depolama olmaması,  
Personelin dolum testini hiç değilse yıllık olarak yapması,

#### **Yüksek Risk Seviyeli CSP'ler**

Steril olmayan ilaçlar ve cihazların bulunması ya da 1 saatten fazlası için steril bileşenlerde onaylanan ya da şüphelenilen yayılım,

Konteynırların tipi ve miktarı için gereken sterilizasyona erişmek için onaylanan sterilizasyon yöntemi,

Bakteriyel endotoksinler için kabul edilebilir sınırların karşılanması,

Sterilizasyondan sonra konteynırların bütünlüğünün ve de bileşenlerin saflığının ve gücünün devam etmesi

Steril test yapılmadığında kontrol edilen oda sıcaklığında 24 saat, soğukta 3 gün ve -25 -10 derece soğuklarda 45 günden fazla depolama olmaması,

Personelin dolum testini hiç değilse yarıyılık olarak yapması,

#### **Aseptik Manipülasyon Seviyesinde Personel Eğitimi ve Değerlendirmesi**

Didaktik, pratik kabiliyet değerlendirme ve dolgu testi, düşük ve orta risk seviyesi için yıllık değerlendirme, yüksek risk seviyesi için yarıyılık değerlendirme.

Yazılı testlerde başarısız olan ya da dolum test tüplerinde mikrobik kontaminasyon görülen personel

Tüm aseptik uygulamalardaki tüm yetersizlikleri düzeltmek için uzmanlarca tekrardan eğitilmelidir.

#### **Derhal CSPleri**

6 özel kriterle tam uyum

#### **Tek ve Çoklu Doz Konteynırları**

Açıldıktan veya giriş yapıldıktan sonra kapalı olan çoklu doz konteynırları için kullanım tarihi üretici tarafından aksi belirtilmedikçe 28 gündür.

Açıldıktan veya giriş yapıldıktan sonra ISO 5.Sınıf Seviyesinde veya temizleyicideki kapalı tek doz konteynırları için kullanım süresi üretici tarafından aksi belirtilmedikçe 6 saattir.

ISO 5.Sınıftan daha kötü havada açıldıktan veya giriş yapıldıktan sonra kapalı tek doz konteynırları için kullanım süresi 1 saattir. Açılan tek doz ampüllerinin saklanması yasaktır.

## **CSPler Gibi Tehlikeli İlaçlar**

Uygun personel koruma ekipmanı

Eş zamanlı personel koruması ve kritik alanlardaki yayılım için kullanılan uygun öncül yönetim kontrolleri (BSC'ler ve CACI'lar)

Tehlikeli ilaçlar, personeli yayılımdan korumak için diğer ekipmanlardan ayrı olarak stoklanmalıdır.

CACI'ların bulunduğu alanlarda temiz olmayan odalarda saat başı 12 hava değişimi ve en azından 0.01 inç negatif su basıncı.

Tehlikeli ilaçlar kullanılırken her zaman çok dikkatli olunmalı ve boşaltım, hazırlık, stoklama, yayılım gibi işlemler sırasında uygun kemoterapi eldivenleri kullanılmalıdır.

Tehlikeli ilaçlar koruyucu yönetim kontrolleri ile ISO 5.Seviye teçhizatı içinde hazırlanmalıdır ve uygun risk seviyeleri için aseptik uygulamalar belirlenmelidir.

İlaç hazırlık alanlarına giriş sadece yetkili personelle sınırlandırılmalıdır.

Günlük olarak belgelenen oda basıncını gözlemleyebilecek bir basınç göstergesi yerleştirilmelidir.

Tehlikeli ilaçların boşaltımı, kullanımı ve saklanması ile ilgili tam personel eğitimi yıllık belgelenmelidir.

ISO 5.Sınıf öncül yönetim kontrol cihazı kullanılırken bir CSTD de kullanılmalıdır.

Tehlikeli ilaçların birleştirilmesi için en azından 0.01 inç negatif su basıncı gerekir.

BSC veya CACI'da CSTD kullanılırken düşük bölümlü birleştirme işlemleri için negatif basınç tampon bölgesine ihtiyaç yoktur.

Üretken personel yazılanları onaylamalı ve tehlikeli ilaçlar kullanılırken ortaya çıkacak riskleri kabul etmelidir.

Bütün tehlikeli ilaç artıklarının boşaltımı federal ve ülke yönetmeliğine uygun olarak yapılmalıdır.

Öncül yönetim kontrollerinin dış exhaustu(?)

6 ayda bir yüzey örnekleri tahlili.

## **CSP'ler Gibi Radyofarmasötikler**

USP Bölüm <823>'e göre Pozitron Emisyon Tomografisi

Uygun öncül yönetim kontrolü ve radyoaktivite kontrolü ve koruması

Steril bileşenlerle birleşen farmasötikler, kapalı steril konteynırlarda, tek doz enjeksiyonu için 100mL ya da daha az, çoklu doz konteynırından alınan 30mL'den fazla olmayan enjeksiyon düşük risk seviyeli CSP'ler için olan standartlara uymalıdır.

Radyofarmasötik tüpleri çoklu kullanım için hazırlanmıştır bileşiğinde 99m technetium vardır ISO 5.Seviyeye cihazına yayılmıştır ve kirli olmayan iğnelerle delinmiştir ve üreticinin önerisine göre kullanılır.

ISO 8.Sınıf kontrol cihazında öncül yönetim kontrollerinin yerine izin verilmiştir.

Technetium-99m/Molybdenum-99 jeneratörleri üreticiye, koşullara ve federal gereksinimlere göre kullanılır.

Radyofarmasötikler 12 ya da daha az saatlik BUD ile düşük risk seviyeli CSP'ler gibi ve ayrılan alanlarda hazırlanır.

Materyaller ve giysiler hasta bakımında ve tedavi alanında, ayrılan bölgeyle çakışmamalıdır.

Technetium-99m/Molybdenum-99 jeneratörleri ISO 8.Sınıf şartlarına uygun olarak ayrılmalıdır.

Ayrılan bölgedeki sınırlar belirlenmelidir.

Düzgün korunan radyofarmasötik CSP tüplerinin storajı ve taşınması özel ISO sınıf tanımlaması yapılmadan sınırlandırılabilir.

### **CSPler Gibi Alerjen Çıkarımlar**

Uygun kriterler sağlandığında tüm CSP Mikrobik Kontaminasyon Risk Seviyesi için, alerjen çıkarımlar personel, ortam ve stok gereksinimleriyle ilgili bir konu değildir

### **Bileşen Onayı ve Sterilizasyon**

Sterillik CSPnin içindeki bileşenlerin gücü, saflığı ve tanımını doğrulamak için hesaplama doğrulamaları, aseptik manipülasyonlar ve sterilizasyon prosedürleri

Bileşenlerin gücü ve/veya tanımını doğrulamak için CSP tahlili

### **Tamamlanmış CSPlere sterilizasyon testi**

#### **Sterilizasyon Yöntemleri**

Uygun gücü, saflığı, kaliteyi ve bütünlüğü sağlarken sterillik için gerekli yöntemlerin onayı USP <71>, eşdeğeri veya steril testin yararlılığını kanıtlamak

#### **Filtrelemeyle Yüksek Risk Seviyeli CSP'lerin Sterilizasyonu**

CSP ile uyumlu fiziksel ve kimyasal 0.2 µm pore boyutlu steril membranslar

Filtre değişimi yapılmadan işlemi hızlı olarak tamamlamak

CSP'lerin filtrelenmesinden sonra üreticilerin önerdiği bütünlük testi (örn. Kaynama noktası testi)

## **Buharla Yüksek Risk Seviyeli CSPLerin Sterilizasyonu**

Konteynırların sterilizasyon onayı için test, otoklav içinde seçilen yayılım zamanından sonra steril hale getirilecektir.

Yüzeyin ve tüm bileşenlerin sterilizasyonu için tüm buhar bağlantılarının kontrolü Sterilizasyondan önce partiküllerin kaldırılması için solüsyonların 1.2µm veya daha küçük pore boyutlu filtre içinden konteynırlara geçirilmesi

Isınan filtrelenmiş hava üfleyici mekanizma yoluyla oda içine eşit olarak dağıtılmalıdır.

Isıtma işlemi sadece rutubetin materyallere zarar verdiği durumda buharla sterilize edilemeyen materyaller için kullanılır.

Sıcak havanın sirkülasyonu için materyaller arasında uygun boşluk bırakılmalıdır

Isıtma sterilizasyonu şartları tanımı ve belirlenen CSP süreleri kurumda yazılmış dokümanlara dahil edilmelidir. Isı sterilizasyonunun etkisi uygun biyolojik göstergeler kullanılarak ve diğer onaylama yöntemleriyle onaylanmalıdır.

Fırında sıcaklığı ve yayılım periyodunu kontrol etmek için bir sistem bulunmalıdır.

## **Isıtmayla Depirojen**

Isıtma depirojenlemesi cam alanı veya pirojen serbestliği olan tüpler gibi konteynırları kaplamak için kullanılır.

Isıtma depirojenlemesi döngü tanımı ve yüklenen öğelerin süresi kurumda yazılmış dokümanlara dahil edilmelidir.

Isıtma depirojenlemesi döngü etkisi endotoksin tüpleri (ECV'ler) kullanılarak onaylanmalıdır Bakteriye endotoksin testi döngü onaylaması için ECV'lerde yapılmalıdır.

## **ÇEVRESEL KALİTE VE KONTROL**

Kritik Alanlardaki Yayılma

ISO 5.Sınıf ya da daha iyi hava

Direk temas kirlenmesine engel olma (dokunma ve salgı yoluyla vs.)

Iso 5.Sınıf Hava Kaynakları, Tampon Bölgeler ve Ön Bölgeler

Tampon bölge en azından ISO 7.Sınıf hava kalitesi sağlayan bir bölgedir

Kurum yerleşiminde yeni tasvirler

Her kurum kritik alanlardaki yayılım için ISO 5.Sınıf cihazının her bir kaynağını sağlamalı ve filtreleme sterilizasyonu düzgün yerleştirilmeli, uygulanmalı, ayarlanmalı, gözlenmeli ve onaylanmalıdır.

Cihazların (bilgisayarlar ve yazıcılar gibi) ve objelerin (dolaplar ve al arabaları gibi) yerleşimi tampon bölgelere yapılabilir, test ederek veya gözlemleyerek onaylanmalıdır

Uygulanabilir ve Uygulanamaz Çevresel Örnek (ES) Testi

Çevresel örnek kalite, yönetim programının parçası olmalıdır ve birçok koşulda minimum tutulmalıdır.

ES programı çalışanlara bilgi sağlamalıdır.

### **Çevresel Partikül Test Programı**

Öncül (LAFW, BSC, CAI ve CACI) ve ikincil yönetim kontrolü (tampon ve ön bölgeler) testi ve onaylaması 6 aydan daha az olmamak koşuluyla kalifiye elemanlarca yapılmalıdır ve cihaz ya da oda değiştirildiğinde kurumdaki ana servis uygulanır. Steril Kurumlar için CETA Sertifika Rehberinde belirtilen sertifika prosedürü kullanılmalıdır.

### **Toplam Partikül İçeriği**

Belirlenen sınırlar dahilinde her bir ISO bölgesi (örn. ISO 5,7 ve 8. sınıf) sertifikasyonu 6 aydan daha az olmamalıdır özellikle de LAFW, BSC, CAI ve CACI yer değiştirdiğinde ya da tampon odanın fiziksel yapısı veya ön alan değiştirildiğinde.

Test işlemi bölgenin özelliklerine göre ISO 5,7 veya 8. Sınıf gereksinimlerini karşılayan sanat eseri elektronik ekipmanlarla uzman operatörler tarafından yapılmalıdır.

Bütün sertifikasyon kayıtları, kontrol edilen çevrenin havasının temizlenmesi, oda basıncı ve saat başı hava değişiminin uygun olması için yetkili personel tarafından tutulmalıdır.

### **Basınç Değişimi Gözlemi**

Tampon bölge ile ön bölge ve de ön bölge ile dış çevre arasındaki hava akışını ya da basınç değişimini gözlemek için bir basınçölçer hareket ölçer yüklenmelidir.

ISO 7.Sınıf ve genel farmatik bölge arasındaki basınç 5 Pa'dan (0.02 inç su sütunu) daha az olmamalıdır.

Sonuçlar en azından her vardiyadan sonra (minimum sıklık her gün olmalıdır) günlüğe kayıt edilmeli veya kayıt cihazı kullanılmalıdır.

Düşük ve orta seviye CSP hazırlanan kurumlarda tampon ve ön bölge arasındaki hava akışı değişimi minimum 0.2 m/sn. (40 fpm) olmalıdır.

## **Havadan Yayılan Çevresel Partiküller Test Programı-Örnek Plan**

Gerçekleşen aktivitenin risk raporuna bağlı olarak havaya yayılan partiküller için düzgün bir çevresel örnek planı hazırlanmalıdır.

Seçilen örnekleme alanlarına, yüksek kontaminasyon riski olan alanları (örn. ISO 5.Sınıf alanına yakın çalışma alanları, kapıya yakın tezgahlar, geçirilen kutular) ISO 5,7 ve 8.Sınıf alanlarını da dahil edilmelidir.

Plan; örnek yerini, toplama yöntemini, örnekleme sıklığını, hava örneğini, gerçekleştirilen alandaki aktiviteye bağlı olarak zamanı içermelidir.

Personelin Temiz Odalar ve Kontrol Edilen Diğer Alanların Mikrobiyolojik Gelişimi USP Bölümü'nü ve de Sağlık Kurumlarında Çevresel Enfeksiyon Kontrolü için CDC Rehberi'ni-2003 okuması önerilir.

### **Büyüme Ortamı**

Soya Kazeini Digest Medium gibi (TSB ya da agar (TSA)) genel mikrobiyolojik büyüme, bakterinin gelişimi için destek olarak kullanılmalıdır.

Malt extract agar (MEA) ya da mantar üremesine destek veren diğer ortamlar yüksek risk seviyesindeki aletlerde kullanılır.

Yüzey örnekleme için kullanılan ortam, dezenfekte araçlarının (lecithin ve polysorbate 80 ile TSA gibi) etkilerini yok etmek için katkılarla desteklenmelidir.

### **Uygun Hava Örnekleme**

Kontrol edilen havada volumetrik toplama yöntemleri kullanarak oluşan ve havadan yayılan mikroorganizmaların gelişimi tüm risk seviyeleri için uygun eğitim almış kişilerce yapılmalıdır.

Sıkıştırma, volumetrik hava örneklemesinin tercih edilen bir yöntemi olmalıdır.

Düşük, orta ve yüksek risk seviyeleri için hava örnekleme; evreleme, etiketleme ve temizleme gibi işlemler sırasında kontaminasyona müsait ortamlarda yapılmalıdır.

Ortamlar, havalandırma yapılan tezgahdaki hava türbülansı alanlarını ve hava türbülansının işlem yapılan alana girebileceği diğer alanları kapsamalıdır.

12 veya daha az saatlik BUDlu düşük risk seviyeli CSPlar için hava örnekleme ISO 5.Sınıf ekipmanındaki yerlerde ve öncül yönetim kontrolü sertifikasyonu sırasında ISO 5.Sınıf ekipmana yaklaşan diğer alanlarda yapılmalıdır.

## **Hava Örneklemeye Cihazları**

Onaylama ve elektrikli hava örnekleyicilerinin kullanımı için kullanım kitapçığındaki maddeler uygulanmalıdır.

Yeterli hava miktarı, (400–1000 litre) duyarlılığı maksimuma çıkartmak için her bölgede test edilmelidir.

Personelin, volümetrik hava örnekleyicileri kullanımında daha fazla bilgi için USP Bölümü <1116>'ya başvurmaları önerilir.

## **Hava Örneklemeye Sıklığı ve İşlemi**

Hava örnekleme öncül yönetim kontrollerinin bulunduğu alanlar için ekipmanın ve kurumların sertifikasyonunun bir parçası olarak en azından yarı yıllık olarak yapılmalıdır (örn. 6 ayda).

Yeterli hava miktarı örneklenmeli ve elektronik hava örnekleme ekipman kullanımı için üretici rehberi kullanılmalıdır.

Herhangi bir bina inşaatı ve ekipman servisi, hava örnekleme işlemi için gerekli olabilir.

## **Kuluçka Dönemi**

Örnekleri toplamak için kullanılan mikrobik büyüyen tabakalar; mikroorganizmaların çoğalması için belirli bir ısıda ve periyoda düzenlenmiş, güvenli hale getirilmiş ve kuluçkalanmıştır.

Mikroorganizmaların ayrık grupları sayılmalıdır koloni ünitelerince (cfu) raporlanmalı ve belgelenmelidir. Hava gözlemi sayımları cfu/kübik metreye dönüştürülmelidir.

TSA 35±2 derecede ve 2-3 günde kuluçkalanmalıdır.

MEA ya da diğer uygun mantar ortamları 28±2 derecede ve 5-7 günde kuluçkalanmalıdır.

## **İşlem Seviyeleri, Belgeleme ve Veri Gelişimi**

Örnek veri periyodik olarak toplanmalı ve gözden geçirilmelidir.

Eğer örnekleme mikrobik büyüme düzenli olarak artarsa bir mikrobiyoloji uzmanına danışılmalıdır.

Çevresel kontaminasyonun kaynağını bulmak için araştırma yapılmalıdır.

Uygun işlem seviyesini aşan herhangi bir cfu sayımı personel çalışma pratiklerinin, temizleme işleminin, operasyon prosedürlerinin ve hava filtrelemenin yeterliliği gözden geçirilmelidir.

Mikrobik Kontaminasyon için Önerilen İşlem Seviyeleri adlı tablo sadece rehber olarak kullanılmalıdır.

## **Bina Dizaynı ve Çevresel Kontroller**

Binalar, kritik alanlardan yayılan kontaminasyonu azaltmak için dizayn edilir ve çevresel kontrole tabi tutulur.

Binalar rahat ve iyi aydınlatılan çalışma alanları sunmalıdır. Bu da personele uygun koşullar sağlamak için 20 derece veya daha az sıcaklık demektir.

Öncül yönetim kontrolü, kritik alanlarda yayılan partikülleri önlemek için gereken tek yönlü HEPA havası sağlar.

Duman deneyleriyle yapılan içerideki hava analizi kritik alanlarda tek yönlü hava akışını ve havanın dinamik koşul altındaki üründen temizlenmesini sağlamalıdır.

Öncül yönetim kontrol alanında çalışmakla ilgili prosedürler ve ilkeler hazırlanmalı ve bunlara uyulmalıdır. Bu prosedür ve ilkeler gözleme ve CSP hazırlığındaki risk seviyelerine göre oluşmalıdır.

Çalışma alanındaki HEPA filtreli tek yönlü hava akışı prensipleri anlaşılmalı ve gerekli çevresel koşulların sağlanabilmesi için çalışma yapılmalıdır.

Tehlikeli ve radyoaktif olmayan CSPLer için temiz odalar havalandırmayla tavandan giren HEPA ile desteklenmeli ve saat başı 30'dan az hava değişimi yapılmamalıdır.

Tampon bölgeler 0.02 ve 0.05 inç pozitif su basıncı sağlar ve lavabo ile drenajı yoktur.

Tampon oda veya alanlardan ön alanlara akan hava en azından 40 fit/dk. olmalıdır.

Öncül yönetim kontrolleri, işlemi etkileyebilecek şartları ortadan kaldırmak için tampon bölgeye yerleştirilmelidir.

Öncül yönetim kontrolleri, HVAC sistemindeki etkilerden sakınmak için trafik akışının dışında olmalıdır.

HEPA filtreli hava tavandan gelmelidir.

Tüm HEPA filtrelerine bölücü partiküller kullanılarak verimlilik testi, ve fabrikada da akım testi uygulanmalıdır daha sonra kurulduktan sonra bir daha akıtma testi yapılmalıdır.

Tampon bölgede yapılan aktiviteler, kontrol edilen ortamda çalışırken sadece gerekli olanlarla sınırlandırılmalıdır.

Sadece aktiviteler için gerekli olan eşya, ekipman, kaynak ve diğer materyaller odaya getirilmelidir.

Tampon oda veya bölge ve temiz oda yüzeyi ve eşyalar gözeneksiz, düz, geçirgen olmayan, temizlenebilir ve dezenfektanlara dayanıklı olmalıdır.

Tampon bölgedeki tavan, duvar, yer, raf, tezgah, dolap yüzeyleri pürüzsüz, geçirgen olmayan, kırığı ve çatlağı olmayan, temizlenebilir olmalıdır.



Yüzeyler dezenfektanların yol açabileceği hasara karşı dayanıklı olmalıdır.

Tavan ve duvar bağlantıları toz oluşabilecek yarık ve çatlaklardan kurtulmak için kemerli veya kalafatlı olmalıdır.

Tavan döşemeleri her alan için kalafatlı olmalıdır.

Tavan ışıklandırma araçlarının dış yüzey lensleri pürüzsüz ve ölçeklendirilmiş olmalıdır.

Duvardaki veya tavandaki diğer yarıklar kapatılmalıdır.

Tampon bölgede su kaynağı (lavabolar) veya drenaj olmamalıdır. Çalışma yüzeyleri pürüzsüz, geçirgen olmayan lekesiz çelik ya da kaplanmış plastik gibi materyallerle inşaa edilmelidir ki kolayca temizlenebilsin ve dezenfekte olabilsin.

El arabaları lekesiz çelik telden, geçirgen olmayan plastikten ya da iyi kalite metal plakadan yapılmalıdır ve hareketi için temizlenebilir tekerlekleri olmalıdır.

Saklama rafları, tezgahlar ve dolaplar pürüzsüz, geçirgen olmayan yapıda, çatlaksız, temizlenebilir ve dezenfekte edilebilir olmalıdır.

Yukarıda belirtilen eşyalar dizayn ve kurulum açısından temizlenebilir ve dezenfekte edilebilir olmalıdır.

Eğer tavanlar kakma panellerden oluşuyorsa geçirgenliği önlemek için polimer kullanılmalıdır.

Tavan boruları, pervaz, pencere eşikleri gibi toz toplayan çıkıntılardan uzak durulmalıdır. HEPA filtreli hava ile seyrelen oda havası oluşan duvarda hava dönüşü düşük seviyede olmalıdır.

ISO 7.Sınıf Tampon Bölgelerde Öncül Yönetim Kontrollerinin Yerleştirilmesi

Tehlikeli ve radyoaktif olmayan CSPlar için öncül yönetim kontrolleri tampon bölgelerde bulunur. Dahili ve harici materyallerin transferi esnasında kritik yayılım alanlarının partikülleri 6 12 inç arası olduğunda ISO 5.Seviye havayı yönetmeyi sağlayan CAI'lar buna istisnadır. Aynı durum ISO 7.Seviye'den daha kalitesiz havada CAI bulunduğu ortaya çıkan manipülasyonlar için de geçerlidir.

Yüksek risk seviyeli CSPlar için ölçme ve karıştırma gibi presterilizasyon prosedürleri ISO 8.Seviye çevreden daha kötü olmayan bir ortamda uygulanmalıdır.

Öncül yönetim kontrolleri trafik akışının ve odadaki hava akışının dışında olmalıdır.

Steril işlem için ayırıcılar (izolatörler) kullanıldığında ISO 5.Sınıf hava kalitesine ulaşmak için gereken zaman için ve işlemler sırasında materyal transferinden sonra uygun zamanı belirlemek için prosedürler ve dokümanlar oluşturulmuştur.

İşlemler için hasta kanı veya diğer biyolojik materyallerin manipülasyonu gerektiğinde bu manipülasyon, rutin materyal kullanma prosedüründen ve CSP hazırlığında kullanılan

ekipmandan kesinlikle ayrılmalıdır ve çapraz kontaminasyonu önlemek için belirlenen standart işlem prosedürlerince kontrol edilmelidir.

Hasta bakım alanlarına yayılan yiyecek, içecek ve eşyalar ve ekipmanların boşaltımı ve de personel temizliği, tampon bölge veya odalardan ayrı tutulmalıdır.

Tampon bölge veya odalar ve ön bölgeler arasında sınır belirlenmesi.

Tampon bölge veya odalarda steril eldiven kullanımı ve antiseptik el temizliği.

İğne, şırınga, tüp setleri, parenteraller gibi paketli ekipmanlar artık bırakmayan dezenfektanlar ile (steril IPA %70) açılıp temizlenmelidir ve bu işlem tampon bölgelere sokulmadan önce ve de ISO 8.Sınıf kalitede havası olan ön bölgede yapılmalıdır.

Steril Bölgeleri Temizlemek Dezenfekte Etmek

Temizleyicilerle, dezenfektanlarla, dağılmayan bez ve paspaslarla ilgili personel presedürü hazırlığı.

LAFW, BSC, CAI ve CACI yüzeylerini temizlemek ve dezenfekte etmek, her vardiyanın başlangıcını, ekipman hazırlığından öncesini, CSP işlemleri sırasında her 30 dakikayı kapsamalıdır ve sızma yoluyla şüphelenilen veya bilinen yüzey kirlenmelerinde de temizlik işlemi uygulanmalıdır.

Eğitilmiş personelin DCA temizliği ve dezenfekte edilmesi ile ilgili gelişim, uygulama prosedürleri sorumluluğu SOPlarda belirtilmiştir.

Temizlik ve dezenfektasyon işlem uygulanmadan önce yapılmalıdır. Tüm bölgelerdeki eşyalar temizlenmek için kaldırılmalı ve yüzeyler de çeşitli çözeltilerle ve steril suyla temizlenmelidir. Daha sonra steril IPA %70 gibi dezenfektanla silinmeli ve işlem öncesinde kurumaya bırakılmalıdır.

ISO 7. ve 8. Sınıf çalışma yüzeyleri ve işlem yapılan alanlar en azından günlük olarak temizlenmelidir.

Saklama alanlarındaki toz ve kalıntılar ISO 7. ve 8. Sınıf hava kalitesini düşürmeyecek şekilde temizlenmelidir.

ISO 7. ve 8. Sınıf bölgeleri zemini günlük olarak temizlenmelidir.

IPA (%70 isopropil alkol) kalıntıları CSP hazırlığından en az 30 sn. önce dezenfekte edilmelidir.

Ön bölgelerde boşalan raflar, duvarlar, tavanlar en azından aylık olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

Paspaslama işlemi eğitilmiş personel tarafından uygun ekipman kullanılarak ve SOPlar da yazılı prosedürlere uygun olarak yapılmalıdır.

Temizlik ve dezenfektasyon araçları SOPlar da yazılanlara uygun olmalıdır.

Bez, sünger, paspas gibi temizlik materyalleri çizmeyen, dağılmayan yapıda olmalı, tercihen sentetik mikro fiberden oluşmalı ve tampon bölgelerde, ön bölgelerde ve işlem yapılan alanlarda bulunmalıdır.

Temizlik materyali yeniden kullanılacaksa (paspas gibi) prosedür oluşturulmalıdır (üreticinin önerilerine göre) böylece temizlik materyalinin de etkisi artmış olur.

Paketlerden çıkarılan ekipmanlar sprey şişeye veya benzer uygun ortamda gelen dezenfektanla silinmelidir (örn. Steril IPA %70).

Yüzeye dezenfektan sıkıldıktan veya yüzey dezenfektanla silindikten sonra dezenfektan kurumaya bırakılmalı ve bu esnada kullanılmamalıdır.

Steril IPA %70'li gazlı bez veya diğer partikül materyalleri paketlerin ve ekipmanların giriş noktasında dezenfekte işlemleri için kullanılmamalıdır.

### **Personel Temizliği ve Kıyafetler**

Personel; ekipmanlarla, CSP bileşenleriyle ve diğer bileşenlerle aseptik manipülasyonlar yapmak için çok motive ve uzman olmalıdır.

Deri veya saç döküntüsü, güneş yanığı, yaralı, konjonktiv iltihabı olan, aktif solunum enfeksiyonu olan personel CSP hazırlığında bulunmamalı.

Personel kıyafetlerinde işine mani olacak parçalardan kurtulmalı, kozmetik ürünü kullanmamalı, yapay tırnak, mücevherat gibi giysileri ve eldivenleri giymekte zorluk çıkaracak etmenlerden de kurtulmalıdır ve boyun çevresinde görünebilir piercingi de olmamalıdır.

Ön bölgedeki giyinme ve temizlenme emrine göre: ayakkabı ve ayakkabı koruyucuları, başı ve sakalı kaplayan koruyucu, yüz maskesi, tırnak temizliği, el ve kol temizliği ve zararsız kıyafetler.

Tampon bölge veya odada kıyafet ve temizlik emrine göre: alkollü bir ürünle el temizliği, elin kurutulması, steril eldivenler.

Steril olmayan maddelerle temasa geçildikten sonra steril IPA %70 ile eldiven dezenfektasyonu.

Eldivende delik kontrolü varsa onarımı.

Eğer kirli veya ISO 8.Sınıf havadan daha kötü havayla temas halinde olunursa personelin prosedürü tekrar etmesi.

Bu gereksinimler onaylama testlerine uygun olarak üreticinin belirttiği doküman için CSP ve CAIların hızlı kullanımında geçerli değildir ve CSP sterilliğini sağlamak için bu tür uygulamalar gerekli değildir.

## **Giyinme, Aseptik Çalışma Pratikleri ve Temizlik/Dezenfektasyon Prosedürleri ve Personel Eğitimi**

CSPleri hazırlayan personel uzmanlar tarafından ve çoklu eğitim kaynaklarınca eğitilmelidir. Eğitim giyinmeyi, aseptik çalışma pratiklerini, ISO 5.Sınıf çevre şartlarını sağlamayı, temizlenmeyi ve dezenfektasyonu hem teorik hem de pratik olarak içermektedir.

Bu eğitim CSP hazırlığı başlamadan önce belgelenmeli ve tamamlanmalıdır.

Personel, didaktik eğitimi tamamlamalı, yazılı uzman değerlendirmesinden ve gözlem denetleme araçları kullanılarak yapılan yetenek değerlendirmesinden ve de dolum testinden geçmelidir.

Medya dolum testi, CSP hazırlığına başlamadan önce düşük ve orta risk seviyeleri için en azından yıllık olarak, yüksek risk seviyesi içinse yarıyıllık olarak yapılmalıdır.

Testlerden, gözlemlerden geçemeyen ya da dolum testlerindeki tüplerde bir veya daha fazla mikrobik kontaminasyon görülen personel, uzmanlar tarafından tekrar eğitilmelidir ve bütün gerekliliklerin düzeltildiğinden emin olunmalıdır.

Personel aldığı eğitimi steril hazırlıklara aktarmalıdır.

Personel didaktik eğitime ve aseptik dolum işlemine ilave olarak el hijyeni, giyinme, temizlik prosedürleri gibi konularda başarı göstermelidir.

Temizlik ve dezenfektasyon prosedürlerini uygulayan diğer destek personeli de el hijyeni, giyinme, temizlenme ve dezenfektasyon prosedürleri konularında eğitilmiş olmalıdır.

Destek personeli rutin olarak el hijyeni, giyinme ve kabul edilebilir temizlik ve dezenfektasyon işlemleri konularında uzmanlarca test edilmelidir.

### **Aseptik Çalışma Pratikleri ve Giyinmede Uzmanlık Gelişimi**

Personel CSP işlemi başlangıcında ve Personelin El Hijyeni ve Giyinme Değerlendirmesi Örnek Formu kullanılarak yapılan aseptik dolum olduğunda ve de kalıp parmak ucu örneklemesinde eğitilmelidir.

Kalıp Parmak ucu Örnekleme Yoluyla Aseptik Çalışma Pratiği Değerlendirmesi ve Gelişimi Eldiven parmak ucu gözlemeleme işlemi tüm CSP risk seviyeleri için uygulanmalıdır.

Personel eğitimindeki yazılı gerekliliklere ilave olarak el hijyeni ve giyinme prosedürlerini uygularken personelin yeteneğini geliştirmek için kalıp parmak ucu örnekleme uygulanır.

Tüm personel aseptik çalışma pratiklerine ilave olarak uygun el hijyeni ve giyinme prosedürleri konularında yeterlilik göstermelidir.

Medya dolum hazırlığı bittikten sonra ve giyim konusundaki yeterliliği denetlemek için giyim işleminden sonra personelin kalıplanan parmak ucu örneği için steril agar kullanılmalıdır.

İlk aşamadan örnekleme kadar kalıp, steril IPA %70 ile dezenfekte edilmemelidir.

### **Giyinme ve Eldiven Kullanma Yetkinliği Gelişimi**

Personel el hijyeni ve giyinme prosedürleri uygulanırken gözlemlenmelidir.

Gözlem Personelin El Hijyeni ve Giyinme Değerlendirmesi Örnek Formu'nda belgelenmeli ve uzun süreli değerlendirme kaydı sağlamak için düzenlenmelidir.

#### **Eldivenli Parmak ucu Örnekleme**

Personel el hijyeni ve giyinme prosedürlerini tamamladıktan hemen sonra eğitimci personelin her bir parmağını yavaşça uygun agar plakaya bastırarak her iki elden de parmak ucu ve baş parmak örnekleme alır.

Kalıplar, uygun sıcaklıkta ve dinlendirme periyoduna uygun olarak dinlendirilmelidir.

CSPLer kullanıma sokulmadan önce 3 seferden az olmamak üzere tüm personel, yeterlilik testlerinde ve eldivenli parmak ucu/başparmağı örnekleme prosedürü de (0 cfu) başarılı olmalıdır.

Eldiven ve giysi giyebilme yeterliliği sağladıktan sonra işleme başlamadan önce düşük ve orta risk seviyeli CSPLer için en azından yıllık ve yüksek risk seviyesi için de yarıyılık olarak personel eğitiminin tazelenmesi gereklidir.

Eldivenler test için steril IPA %70 ile dezenfekte edilmemelidir.

Örneklenen eldivenler hemen atılmalıdır ve örneklemeden sonra el hijyeni işlemi uygulanmalıdır. Agar kalıpları ise aşağıda belirtildiği şekilde bırakılmalıdır.

Eldivenli eller için cfu seviyesi, her iki eldivendeki toplam cfu miktarına dayalı olmalıdır.

Personel ve el başına (sağ ve sol el) düşen cfu miktarı ayrı ayrı raporlanmalıdır.

### **Dinlendirme Periyodu**

Örnekleme periyodunun sonunda agar kalıpları düzenlenir, güvenli hale getirilir ve mikroorganizmaların çoğalması için belirli bir süreliğine ve belirli bir ısıda dinlendirilir.

Lesitinli trypticase soy agarı (TSA) ve polysorbate 80 2-3 günlüğüne  $35 \pm 2$  derecede dinlendirilmelidir.

### **Aseptik Manipülasyon Eğitimi Değerlendirmesi**

Bütün personel, Personel Aseptik Tekniği ve İlgili Uygulamalar için Örnek Form prosedürlerine uygun olarak yıllık veya yarıyıllık medya dolum testinde kendi aseptik tekniği ve ilgili uygulamalar konusunda yeterlilik elde etmelidir.

### **Medya Dolum Testi Prosedürü**

CSP aseptik hazırlığı için personelin kabiliyeti, steril sıvı bakteriyel kültür medya dolum onaylaması ile değerlendirilmelidir.

Doldurulan tüpler 14 gün boyunca  $35 \pm 2$  derecede dinlendirilmelidir.

Yüzey Temizliği ve Dezenfektasyonu Örneği ve Değerlendirmesi

Yüzey örnekleme periyodik olarak tüm ISO Sınıfı bölgelerde yapılmalıdır. Bu örnekleme, işlemin sonunda ve kontak kalıplarla yapılmalıdır.

Örneklenecek yerler örnekleme planında veya formunda belirtilmelidir.

### **Temizlik ve Dezenfektasyon Yeterliliği Değerlendirmesi**

Temizlikten sorumlu personel ve diğer personeller, temizlik ve dezenfektasyon prosedürü boyunca, personel eğitiminde ve Dolum Testi Prosedürü bitiminde ve temizlik personelinin değişiminde gözlemlenmelidir.

Bu gözlem, Temizlik ve Dezenfektasyon Prosedür Değerlendirmesi için Örnek Form'da belgelenmelidir ve uzun süreli personel yeterliliği değerlendirme ve kayıtları için düzenlenmelidir.

### **Yüzey Toplama Yöntemleri**

Kontak tabakayla yüzeyi örnekledikten hemen sonra örneklenen alan yumuşak, steril IPA %70'li bir bezle iyice silinmelidir.

Yüzey alanındaki cfu üniteleri gibi sonuçlar raporlanmalıdır.

İşlem Seviyeleri, Belgeleme ve Veri Değerlendirmesi

Çevresel örnekleme verisi rutin olarak toplanmalı ve incelenmelidir.

Eğer bir işlemde artan bir mikrobik üreme görülüyorsa, uzman mikrobiyoloji personeline danışılmalıdır.

Kirliliğin kaynağı araştırılmalıdır.

Uygun dinlendirme işleminden sonra eldivenli parmak ucu örnekleme sonuçları işlem seviyesini aşarsa el hijyeni ve giyinme prosedürleri ile eldiven ve yüzey dezenfektasyon prosedürleri uygulanmalı ve belgelenmelidir.

Uygun işlem seviyesini geçen cfu sayımında, personel çalışma pratikleri, temizlik prosedürleri, işlem prosedürleri ve aseptik işlem bölgesindeki hava filtreleme işlemleri tekrar değerlendirilmelidir.

## **ÖNERİLEN STANDART İŞLEM PROSEDÜRLERİ**

Bütün binalarda bunlar yapılmalıdır ve bu bölümde sayılan öğeler uygulanmalıdır.

## **BİTEN HAZIRLIK KONTROLLERİ VE TESTLERİ**

Solüsyon Dozaj Formu ve İşlemlerinin İncelenmesi

Sterilliği, saflığı, bileşen miktarı ve uygun tanımı ve istikrar için doküman ve prosedür incelemesi.

Normal olmayan partikül rengi ve maddesi ile sağlam konteynırlar ve kapaklar için görsel araştırma.

### **Steril Testi**

25 ve daha fazla eş konteynırda hazırlanan ya da sterilize olmadan 12 saat için 2-8 derecede ve 6 saat için 8 dereceden daha sıcakta yayılan yüksek risk seviyeli CSPlar.

Bakteriyel Endotoksin (Pirojen) Testi

25 ve daha fazla eş konteynırda hazırlanan ya da sterilize olmadan 12 saat için 2-8 derecede ve 6 saat için 8 dereceden daha sıcakta yayılan ve oftalmik yönetimin dışında kalan yüksek risk seviyeli CSPlar.

### **Bileşenlerin Tanım ve Güç Onaylaması**

CSPlar de kullanılan bileşenlerin uygun tanımı, kalitesi, miktarı ve saflığını doğrulamak için yazılı prosedürler.

CSP etiketlerindeki bileşenlerin düzgün ad ve miktarları, son kullanım tarihleri, saklama şartları doğrulamak için yazılı prosedürler.

## **SAKLAMA VE SON KULLANIM TARİHLEMESİ**

Son Kullanım Tarihlerini Belirlemek

Otorite literatürü ya da uygun değerlendirmeler olmadığında USP <795>'teki genel kriteri kullanınız.

Dağıtılan ve Yayılan CSPlerin İstikrar, Saflık ve Steril Kontrolü

CSPlerin gücünü, saflığını, sterillliğini ve kalitesini kontrol etmek için uygun paketlenme, saklama ve taşıma koşulları yazılı prosedürleri.

### **Tekrar Dağıtılan CSP**

Sterillik, uygun saflık, güç ve kalite sağlandığında.

Yayılan CSP'lerin steril saklama zamanları ve uygun son kullanma tarihleri değerlendirmesi bileşen analizlerine ve steril test sonuçlarına dayanmalıdır.

CSPlerin Paketlenmesi ve Taşınması

Paketlenme işlemi CSP'lerin saflığını, istikrarını, sterillliğini ve bütünlüğünü içerir.

CSPlere verilebilecek hasarı önlemek için uygun sıcaklıktaki taşıma işlemleri.

### **HASTA YA DA HASTABAKICI EĞİTİMİ**

Hastaların ya da hastabakıcıların; CSP'lerin uygun saklama, kullanım ve atılması ile ilgili bilgi sahibi olması için formal eğitim programı.

### **HASTA GÖZLEMME VE ELVERİŞSİZ DURUM RAPORLAMASI**

Hastaların CSP ile ilgili soruları, endişeleri ile ilgili durumlar için ve sonradan doğabilecek sorunları önlemek üzere yetkililer için yazılı standart prosedürler.

CSP ile ilgili elverişsiz durumlar ve kusurlar FDA MedWatch'a veya USP MEDMARX programlarına rapor edilmelidir.

Ek III. Personelin El Hijyeni ve Ekipmanı Pratikleri için Örnek Form

Değerlendiren kişinin adı pozisyonu/unvanı \_\_\_\_\_

Bina adı ve yeri \_\_\_\_\_

El Hijyeni ve Ekipman: Eğitimli denetmen, belirlenen aktiviteyi tamamlayan kişiler için her bir bölüme; aktivite başarılı olduysa X, aktivite gözlenmediyse N/O ve aktivite değerlendirmeye uygun olmadıysa N/A koyacaktır\*

\_\_\_\_\_ 'in Giyim ve temizliği uygundur.

\_\_\_\_\_ Ön bölgelere girişte kozmetik malzeme kullanmamış, mücevherat takmamıştır (saat, yüzük, küpe gibi)

\_\_\_\_\_ Tampon Bölgelere veya ön bölgelere yiyecek ve içecek sokmamıştır



- \_\_\_\_\_ Temiz ve kirli alanları ayıran sınırın farkındadır ve gereken uygulamayı yapmıştır
- \_\_\_\_\_ Temiz bölge için belirlenen ayakkabıları giymiştir, ayakkabılarını ve galoşlarını uygun bölümde bırakmıştır
- \_\_\_\_\_ Gerekliyse sakal örtücü kullanmıştır
- \_\_\_\_\_ Saçlarını kapatan bone takmıştır
- \_\_\_\_\_ Çeneyi ve burnun alt kısmını kapatan maske takmıştır
- \_\_\_\_\_ Ellerini ve kollarını yıkayarak ve en az 30 saniyelik sıcak su ve sabun kullanarak el hijyeni prosedürünü uygulamıştır
- \_\_\_\_\_ Yumuşak havlu veya kurutucu kullanarak el ve kollarını kurulamıştır
- \_\_\_\_\_ Herhangi bir yırtık veya sökülük var mı diye kontrol ederek uygun giysi seçmiştir
- \_\_\_\_\_ Tam korunma sağlayan kıyafet giymiştir
- \_\_\_\_\_ Alkollü fırça kullanarak susuz olarak ellerini tekrar dezenfekte etmiş ve steril eldivenleri takmadan önce ellerini tamamen kurutmuştur
- \_\_\_\_\_ Elleri tam uyan uygun boydaki steril eldivenleri takmıştır
- \_\_\_\_\_ Herhangi bir yırtık veya sökülük var mı diye eldivenlerini kontrol etmiştir
- \_\_\_\_\_ Direk çalışma alanında (DCA) belirli steril uygulamaları yaparken ve eşyalara dokunduktan sonra oluşabilecek kirliliğe karşı eldivenlerini steril IPA %70 ile rutin olarak dezenfekte etmiştir
- \_\_\_\_\_ Ön bölgenin temiz tarafındaki PPE'yi kaldırmıştır
- \_\_\_\_\_ Eldivenlerini çıkarmış el hijyeni işlemi uygulamıştır
- \_\_\_\_\_ Elbiselerini çıkartmış ve atmış ya da aynı çalışma gününde tekrar kullanılacaksa asmıştır
- \_\_\_\_\_ Maskesini, bonesini ve (eğer kullanıldıysa) sakal örtücüsünü çıkartmış ve atmıştır
- \_\_\_\_\_ Ayakkabısını ve galoşunu çıkartmış ve koruması olmayan ayağının ayırım bölgesinin kirli tarafında kalmasına özen göstermiş ve el hijyeni işlemi tekrar uygulamıştır (Çalışma bölgesinden her çıkışında ayakkabı koruyucularını çıkartmış ve atmıştır)

\* Kabul edilemeyen uygulamalar (örn. Çek işaretleri, N/A ve N/O arasında boşluk bırakılmadıysa) değerlendirilen kişiye acilen bildirilmelidir ve düzeltme yapılmalıdır.

\_\_\_\_\_

Değerlendirilen kişinin imzası

\_\_\_\_\_

Adı

## Ek IV. Personel Aseptik Teknik ve İlgili Değerlendirme için Örnek Form

Değerlendirilen Personelin pozisyonu/ünvanı ve adı \_\_\_\_\_

Bina Adı veya Konumu \_\_\_\_\_

Aseptik Teknik, Güvenlik ve Kalite Güvencesi Pratikleri: Eğitimli denetmen, belirlenen aktiviteyi tamamlayan kişiler için her bir bölüme; aktivite başarılı olduysa X, aktivite gözlenmediyse N/O ve aktivite değerlendirmeye uygun olmadıysa N/A koyacaktır.\*

\_\_\_\_\_ El Hijyeni ve Giyinme Yeterliliği Değerlendirme Formu'nu tamamlamıştır.

\_\_\_\_\_ SOPlara uygun olarak el hijyeni, giyinme ve eldiven takma prosedürlerini uygulamıştır.

\_\_\_\_\_ ISO 5.Sınıf teçhizat yüzeyini uygun ekipman ile dezenfekte etmiştir.

\_\_\_\_\_ ISO 5.Sınıf çalışma alanına bileşenleri/tüpleri yerleştirmeden önce uygun ekipmanla dezenfekte işlemi uygulamıştır.

\_\_\_\_\_ ISO 5.Sınıf çalışma alanında sadece gerekli materyalleri düzenlemiştir.

\_\_\_\_\_ Kritik alanlardaki hava akışını engellememiş, saptırmamıştır.

\_\_\_\_\_ Kişisel ekipmanları arasında şırınga, iğne, tüp olduğunu kontrol etmiş ve bunları sadece ISO 5.Sınıf çalışma alanında açmıştır.

\_\_\_\_\_ Sadece ISO 5.Sınıf teçhizatın uygun DCA'sında manipülasyon uygulamıştır.

\_\_\_\_\_ Kontaminasyon olan veya ISO 5.Sınıf Hava'dan daha kötü kritik alanlara girmemiştir.

\_\_\_\_\_ Tıpa, enjeksiyon girişi ve ampul boyun kısmını steril IPA %70 ile silip kurumaya bırakmıştır.

\_\_\_\_\_ Kontaminasyon olmadan iğneleri şırıngayla birleştirmiştir.

\_\_\_\_\_ Tüp tıplarını ve infüzyon girişlerini kirlenme olmadan delmiştir.

\_\_\_\_\_ Hazırlık(ları) düzgünce etiketlemiştir.

\_\_\_\_\_ Uzayan işlemler sırasında eldivenleri rutin olarak steril IPA %70 kullanarak dezenfekte etmiştir.

\_\_\_\_\_ Üretici talimatlarına göre işlem teçhizatını (TPN birleştiricisi) temizlemiş ve ayarlarını yapmıştır.

\_\_\_\_\_ Enstitü ilkesine ve yönergelere dayanarak kesici aletleri atmış ve atıkları dökmüştür.

\* Kabul edilemeyen uygulamalar (örn. Çek işaretleri, N/A ve N/O arasında boşluk bırakılmadıysa) değerlendirilen kişiye acilen bildirilmelidir ve düzeltme yapılmalıdır.

\_\_\_\_\_ Değerlendirilen kişinin imzası \_\_\_\_\_ Adı \_\_\_\_\_ Tarih

\_\_\_\_\_ Uzman denetmen imzası \_\_\_\_\_ Adı \_\_\_\_\_ Tarih

#### Ek V. Temizlik ve Dezenfektasyon Prosedürleri Değerlendirmesi için Örnek Form

Değerlendiren kişinin adı pozisyonu/ünvanı \_\_\_\_\_

Bina adı ve yeri \_\_\_\_\_

Temizlik ve Dezenfektasyon Gereklilikleri: Eğitimli denetmen, belirlenen aktiviteyi tamamlayan kişiler için her bir bölüme; aktivite başarılı olduysa X, aktivite gözlenmediyse N/O ve aktivite değerlendirmeye uygun olmadıysa N/A koyacaktır.\*

##### Günlük Görevler:

\_\_\_\_\_ Üretici talimatlarına göre düzgün dezenfektasyon solüsyonu hazırlamıştır.

\_\_\_\_\_ Temizlenecek yüzey tipi (zemin, duvar, üretim varilleri vs) için düzgün etiketlenmiş konteynır kullanmıştır.

\_\_\_\_\_ Dezenfektasyon solüsyonu hazırlığını belgelenmiştir.

\_\_\_\_\_ Herhangi bir temizlik aktivitesi yaparken giyinme prosedürlerini uygulamıştır.

\_\_\_\_\_ Her vardiyanın başlangıcında işlem alanına girmeden önce sırayla duvarları, IV çubukları, otomatik bileşenleri ve çalışma yüzeyini temizlemiştir.

\_\_\_\_\_ Sabunlu ve steril IPA %70'li bir bez veya diğer dezenfektan solüsyonlarını kullanmış ve tamamen kurumaya bırakmıştır.

\_\_\_\_\_ Her vardiyanın sonunda yukarıda belirtildiği gibi tüm ISO 5. Sınıf alanları temizlemiş ve bileşenleri kaldırmıştır.

\_\_\_\_\_ Tezgahları ve kolay temizlenebilir yüzeyleri temizlemiştir.

\_\_\_\_\_ Giriş kapısının karşısından başlayarak üzerinde “yer paspası” etiketi olan paspasla temizlik yapmıştır. Yerleri temizlemek için gerekliyse ekipman arabasını taşımıştır. Paspaslamaya alternatif olarak mikrofiber temizlik sistemi kullanmıştır.

\_\_\_\_\_ Ön Bölgede lavaboları ve yüzeyleri temizlemiş mikrofiber temizlik sistemi veya dezenfektasyon solüsyonları kullanarak yerleri silmiştir.

#### Aylık Görevler

\_\_\_\_\_ Belirlenen günde aylık temizlik yapmıştır. Yüzeyleri silmek için günlük görevde belirtildiği gibi dezenfektasyon solüsyonu hazırlamıştır.

\_\_\_\_\_ Paspas ve dezenfektasyon solüsyonu veya mikrofiber temizleme sistemi kullanarak tampon ve ön bölgedeki rafları, duvarları, tavanları temizlemiştir.

\_\_\_\_\_ ISO 5.Sınıf alan temizlendikten sonra işlem odasının tavanını, duvarları ve yerleri temizlemiştir. Uygun etiketlenmiş paspas ve mikrofiber temizleme sistemi kullanmıştır.

\_\_\_\_\_ Tüm tampon bölgelerdeki rafları içlerini boşaltarak antiseptik deterjanlı bezle temizlemiş, eşyaların yüzeylerini silmiş ve kurumaya bırakmıştır. Steril IPA %70 dezenfektan kullanmış gerekirse yeni bez almıştır.

\_\_\_\_\_ Bütün tampon bölgelerdeki erzak arabalarını ilerini boşaltarak ve antiseptik deterjanlı bez kullanarak temizlemiştir. Arabaları üst kısımdan ve üst raftan başlayarak tekerleklere kadar temizlemiştir. Aynı şekilde rafların alt yüzeyini de silmiştir. Her araba için ayrı bez kullanmıştır. Kurumaya bırakmıştır. Bezlerde steril IPA %70 dezenfektan kullanmıştır.

\_\_\_\_\_ Tampon bölgedeki sandalyeleri, çöp tenekelerinin ve storaj kaplarının iç ve dışlarını, dezenfektan solüsyonlu bezle temizlemiştir.

\_\_\_\_\_ Bütün temizlik aktivitelerini; yapan kişi, tarih ve zaman bilgisiyle birlikte belgelenmiştir.

\_\_\_\_\_ Değerlendirilen kişinin imzası

\_\_\_\_\_ Adı

\_\_\_\_\_ Tarih

\_\_\_\_\_ Uzman denetmen imzası

\_\_\_\_\_ Adı

\_\_\_\_\_ Tarih