

## Nadzór nad badaniami mikrobiologicznymi produktów leczniczych (cz. IV)

# Nadzór nad urządzeniami i sprzętem pomiarowym

Jadwiga Marczevska\*

Wytwórcy produktów leczniczych muszą gwarantować, że jakość produktów przez nich wytwarzanych jest zgodna z dokumentacją dopuszczającą produkt na rynek.

Jakość produktów leczniczych jest zapewniana między innymi, poprzez kontrole procesu wytwarzania i produktu leczniczego. Czynniki, które w istotny sposób wpływają na zgodność wyników badań kontrolowanych parametrów z określonymi wymaganiami są urządzenia badawcze i jakość wykonywanych pomiarów podczas wytwarzania i kontroli leków.

## Wymagania prawne i normatywne

Stosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (ang. Good Manufacturing Practice – GMP) w wytwórni farmaceutycznej ma zapewnić, że zarówno w procesie wytwarzania jak i podczas kontroli są wykorzystywane odpowiednie urządzenia i są one obsługiwane przez wyszkolony personel.

W rozporządzeniu w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Część I, Rozdział 3) zaleca się, aby do przeprowadzania czynności kontrol-

nych stosować wyposażenie pomiarowe o odpowiednim zakresie i dokładności. Wyposażenie laboratorium kontrolnego powinno być odpowiednie do wykonywanych badań, których zakres wynika z rodzaju przeprowadzanych operacji wytwarzania i wymagań stawianych produktowi.

W każdym laboratorium oceniającym jakość produktów leczniczych powinna być opracowana procedura nadzoru nad wyposażeniem określająca rodzaj i zakres nadzoru dla posiadanych urządzeń.

W rozporządzeniu w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania wymaga się od wytwórców, aby urządzenia do mierzenia, ważenia, rejestracji i kontroli były kalibrowane i sprawdzane odpowiednimi metodami, w określonych odstępach czasu a zapisy z wykonania tych czynności były przechowywane [1].

Zgodnie z wymaganiami Normy ISO 7218 [2] całe wyposażenie należy utrzymywać w czystości i dobrej sprawności. Przed użyciem wyposażenie należy sprawdzać a następnie monitorować jego sprawność zgodnie z warunkami pracy urządze-

nia i dokładnością wymaganą dla otrzymywanych wyników. Gdy jest konieczne, wyposażenie należy wzorcować, tak aby zapewnić spójność pomiarową tzn., że wynik pomiaru należy powiązać z określonymi odniesieniami, na ogół z wzorcami państwowymi lub międzynarodowymi jednostki miary, za pośrednictwem nieprzerwanego łańcucha porównań (powiązań), z których wszystkie mają określone niepewności [3].

W normie ISO 17025 wymaga się, aby w laboratorium funkcjonował udokumentowany program dotyczący konserwacji, wzorcowania i sprawdzania parametrów jego wyposażenia [4]. Wyposażenie nadzorowane przez laboratorium powinno być identyfikowalne to jest opatrzone etykietami zawierającymi: nazwę wyposażenia, kod lub inne jednoznaczne oznakowanie, status wzorcowania wskazujący na datę ostatniego i ponownego wzorcowania oraz informacje o aktualnym statusie aparatu (zgodny, niezgodny, uszkodzony).

Wytyczne do wyznaczenia odstępów czasu pomiędzy wzorcownikami przyrządów

pomiarowych niezbędne do opracowania harmonogramu wzorcowań zawiera dokument ILAC-G24 (polska wersja dokumentu zamieszczona jest na [www.pca.gov.pl](http://www.pca.gov.pl)) [5].

W dokumencie EA-04/10, który jest uzupełnieniem normy ISO 17025, zawarte są szczegółowe wskazówki jak nadzorować wyposażenie kontrolno-pomiarowe w laboratorium mikrobiologicznym ubiegającym się o akredytację jak również pracującym nad certyfikacją zgodnie z serią norm ISO 9000 [6].

## Konserwacja

Konserwacja wyposażenia powinna być wykonywana w określonych odstępach czasu i w zakresie opisanym w procedurze. Procedury konserwacji mogą być częścią dokumentacji dostarczonej przez dostawcę lub opracowane przez użytkownika aparatu.

Takie procedury powinny określać:

- opis i zakres konserwacji,
- częstotliwość,
- odpowiedzialność,
- materiały niezbędne do wykonania każdej czynności,
- kontrolę zmian,
- sposób dokumentowania wykonanej czynności.



W procedurze konserwacji należy wskazać działania prewencyjne, systematyczne mające na celu utrzymanie aparatu w dobrym stanie funkcjonowania takie jak: czyszczenie, dekontaminacja, wymiana części oraz działania naprawcze spowodowane niewłaściwym funkcjonowaniem aparatury lub jego uszkodzeniem. Planowanie regularnej konserwacji może być wykonane poprzez opracowanie planów rocznych. Przy opracowywaniu harmonogramu należy brać pod uwagę rodzaj oraz częstotliwość wykorzystywania danego urządzenia. Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość zanieczyszczenia krzyżowego pochodzącego ze sprzętu jednorazowego czy też szklanego wielokrotnego użytku, które powinno być czyste i gdy to niezbędne jałowe.

Do wyposażenia, ze względu na rodzaj wymaganej konserwacji (czyszczenie, w razie potrzeby wyjaławianie i serwisowanie w zakresie sprawdzania uszkodzeń), można zaklasyfikować:

- łaźnie wodne, cieplarki, lodówki, zamrażarki, komory laminarne, autoklawy;
- wyposażenie do pomiarów objętości (pipety, automatyczne dozowniki, urządzenia do posiewu spiralnego);
- wyposażenie pomiarowe: termometry, mierniki czasu, wagi, pehametry, liczniki kolonii.

Wszystkie czynności związane zarówno z działaniami prewencyjnymi jak i naprawczymi powinny być zapisywane (*Karta pracy urządzenia, Dziennik*

*roboczy*). Po każdej naprawie powinny być przeprowadzone czynności sprawdzenia i/lub wzorcowania. Laboratorium do ustalenia zakresu i częstotliwości konserwacji określonego wyposażenia może wykorzystać informacje zawarte w normie ISO 7218 jak również w Załączniku F do dokumentu EA-04/10 [6].

### **Sprawdzanie i wzorcowanie**

Laboratorium musi stworzyć program wzorcowania i sprawdzania parametrów wyposażenia, które ma bezpośredni wpływ na wyniki badań [2].

Ważnym aspektem dla utrzymania zdolności laboratorium do uzyskiwania spójnych i rzetelnych wyników pomiarów jest wyznaczenie maksymalnego odstępu czasu pomiędzy kolejnymi wzorcownikami.

Kiedy wykonać wzorcowanie oraz jak często je wykonywać? To zasadnicze pytania, na które laboratorium musi odpowiedzieć biorąc pod uwagę takie czynniki jak np.: niepewność pomiaru, typ przyrządu, zalecenia producenta, dane dotyczące trendu uzyskane na podstawie zapisów z poprzednich wzorcowań, zakres i intensywność użytkowania, czy koszt koniecznych działań korygujących gdy stwierdzono, że przyrząd nie był właściwy do stosowania w długim okresie [5].

Tak więc częstotliwość wzorcowań i sprawdzeń jest określana przez laboratorium na podstawie udokumentowanego doświadczenia. Przy określaniu częstotliwości wzorcowań i sprawdzeń la-

boratorium powinno brać pod uwagę również typ urządzenia, ilość wykonywanych badań. Czynności te powinny być wykonywane zgodnie z instrukcjami producenta [2].

Wzorcowanie wyposażenia powinno zapewnić spójność pomiarową z krajowymi lub międzynarodowymi wzorcami jednostek miar temperatury. Można także korzystać z wyposażenia, o odpowiedniej dokładności, którego zgodność z właściwymi specyfikacjami akceptowanymi na poziomie krajowym lub międzynarodowym. Parametry tego rodzaju wyposażenia należy sprawdzać.

W cieplarkach, łaźniach wodnych, sterylizatorach, przed rozpoczęciem użytkowania należy ustalić i udokumentować stabilność temperatury, jednorodność rozkładu temperatury oraz czas potrzebny do osiągnięcia zadanej, stałej temperatury w odniesieniu do typowych zastosowań np.: ułożenie, odstęp i wysokość stosów płytek Petriego.

Autoklawy powinny być regularnie kontrolowane, zgodnie z instrukcją producenta, przez wyspecjalizowane służby, a wszystkie przyrządy kontrolne powinny być sprawne i systematycznie sprawdzane. Walidacja procesu sterylizacji przeprowadzona przed rozpoczęciem użytkowania powinna obejmować badanie przestrzennego rozkładu temperatur dla wszystkich cykli pracy i wszystkich konfiguracji wsadu. Należy monitorować działanie autoklawu poprzez sprawdzanie przebiegu cyklu sterylizacji. Oprócz

monitorowania temperatury i ciśnienia ważne jest w procesie sterylizacji potwierdzenie, w każdym cyklu z użyciem odpowiednich wskaźników, że cały wsad został poddany procesowi sterylizacji [6].

Wydruki z parametrami procesu sterylizacji należy archiwizować.

Odważniki i wagi należy wzorcować z zapewnieniem spójności pomiarowej w regularnych odstępach czasu.

Wyposażenie do pomiarów objętości należy sprawdzać przed rozpoczęciem ich użytkowania a następnie dokonywać regularnych sprawdzeń w celu zapewnienia, że działają one zgodnie z wyspecyfikowanymi wymaganiami. Sprzęt jednorazowy do pomiaru objętości powinien pochodzić od firm posiadających uznany i odpowiedni system jakości. Dla sprzętu zakupionego od firm z uznanym systemem jakości należy wykonać sprawdzenie przed użyciem a następnie dokonywać sprawdzenia dokładności losowo.

Przykłady częstotliwości wzorcowników i sprawdzania typowych parametrów dla wyposażenia laboratoryjnego zawiera Załącznik D i E dokumentu EA-04/10. W tabeli 2 zamieszczono wymagania i zalecaną częstotliwość wzorcowania dla niektórych, przykładowych urządzeń [6].

Zgodnie z Raportem Komisji SFSTP [7] odpowiednie nadzorowanie wyposażenia w laboratorium mikrobiologicznym, z uwagi na różnorodność stosowanej aparatury, wymaga opracowania procedury weryfikacji dla każdego aparatu.

Weryfikacja polega na stwierdzeniu zgodności tj. zdolności do użytku lub jej braku do określonego zastosowania. Jeśli do przeprowadzenia badania wykorzystano urządzenie, które nie dostarcza wyniku, ale wpływa na jakość wyników to wówczas weryfikacja polega na zapewnieniu, że warunki funkcjonowania aparatu zostały osiągnięte i potwierdzone (np.: jednakowe warunki panujące wewnątrz inkubatora, prędkość przepływu powietrza w komorze laminarnej itd.). W przypadku gdy aparatura dostarcza wyniku pomiaru weryfikacja polega na wzorcowaniu czyli ustaleniu relacji między wartościami mierzonymi, wskazanymi przez przyrządy pomiarowe, a odpowiednimi wartościami wzorców jednostek miar. Przykłady wymagań i częstotliwości przeprowadzenia weryfikacji zawiera tabela 1. Międzynarodowy słownik podstawowych i ogólnych terminów metrologii definiuje wzorcowanie, kalibrację jako zbiór operacji ustalających, w określonych warunkach, relację między wartościami wielkości mierzonej wskazanymi przez przyrząd pomiarowy a odpowiednimi wartościami wielkości realizowanymi przez wzorce jednostki miary [7].

Tabela 1. Częstotliwość i wymogi dla weryfikacji [wg 7]

Urządzenia	Wymogi	Częstotliwość
Aparatura do oznaczania endotoksyn	Kwalifikacja każdego technika Walidacja oprogramowania Weryfikacja gęstości optycznej temperatury czytnika	Przy każdej zmianie serii odczynnika (co najmniej raz w roku w przypadku stosowania jednej serii odczynnika przez wiele lat) Odbiór i zmiana wersji Odbiór i raz w roku
Autoklawy	Weryfikacja temperatur Kwalifikacja fizyczna i mikrobiologiczna dla każdego rodzaju cyklu	Przy każdym cyklu, ciągła rejestracja Odbiór i roczna
Łaźnie temperaturowe termostatowane	Weryfikacja Kartografia	Przy każdym zastosowaniu (jeśli tak zaznaczono w protokole badawczym) Odbiór i roczna
Wagi	Weryfikacja z wzorcem masy i wzorcem roboczym lub adiustacja wewnętrzna Weryfikacja z wzorcem odniesienia	Codzienna przed pierwszym pomiarem Co trzy miesiące
Kolektory mikroorganizmów	Natężenie przepływu/wydajność	Raz w roku
Liczniki cząstek	Liczba i wielkość cząstek	Raz w roku
Suszarki	Weryfikacja temperatur Kartografia	Codzienna Odbiór i raz w roku
Komory laminarne i KBP	Zanieczyszczenie biologiczne powierzchniowe i powietrzne Szczelność filtrów Prędkość i zliczanie cząstek	W każdym dniu stosowania (badanie sterylności) Odbiór i wymiana filtrów Raz w roku
Pehametry	Z roztworem wzorcowym	W dniu stosowania przed pierwszym pomiarem
Pipety automatyczne	Weryfikacja odmierzanych objętości	Co trzy miesiące
Chłodziarki i zamrażarki	Weryfikacja temperatur	Codzienna
Sondy temperaturowe i termometry robocze (również termometry suszarek i autoklawów)	Weryfikacja na wzorcu odniesienia	Co trzy miesiące
Systemy produkcji wody oczyszczonej	Kontrola mikrobiologiczna produkowanej wody Kontrola fizykochemiczna produkowanej wody	Co tydzień Co tydzień

### Zarządzanie urządzeniami i aparaturą pomiarową

Opracowanie i wdrożenie systemu zarządzania urządzeniami i aparaturą pomiarową wymaga aby laboratorium ustaliło poziom jakości jaki chce uzyskać, a także niezbędne środki służące do osiągnięcia zamierzonego celu.

Kontrola urządzeń oraz aparatury pomiarowej w zakresie poprawności jej funkcjonowania i wskazań, może być wykonywana przez użytkownika postępującego zgodnie z opracowanymi zakładowymi, pisemnymi procedurami lub pracowników firm zewnętrznych, którzy będą za-

trudnieni w przypadku usterki urządzenia lub konieczności wykonania np. wzorcowania [8]. Codziennie czynności nadzorowania urządzeń takie jak: czyszczenie, dezynfekcja, regulacja, odczyty wskazań związane z postępowaniem dotyczącym metod badań są zazwyczaj wykonywane przez

personel przeprowadzający badania lub analizy. Opracowanie procedury oraz dokumentacji nadzoru nad wyposażeniem ma na celu zapewnić, że jest ono właściwe do prawidłowego przeprowadzania badań, spełnia określone wymagania, jest nadzorowane zgodnie



z opracowanym harmonogramem i instrukcjami nadzoru oraz jest obsługiwane przez uprawniony personel. W procedurze nadzoru należy określić formy nadzoru dla wyposażenia stosowanego w laboratorium takie jak np.: wzorcowanie, legalizacja, sprawdzenie zewnętrzne, sprawdzenie wewnętrzne, adiustacja. Wskazać jakie dokumenty powinny być opracowane i jak prowadzić zapisy. Zdefiniować odpowiedzialność i sposób postępowania osób biorących udział w wykonaniu procedury tj.: przy zakupie wyposażenia, organizacji i realizacji nadzoru.

W laboratorium powinien być sporządzony spis, zestawienie urządzeń i aparatury pomiarowej z podziałem na grupy sprawowanego nadzoru, zawierający informacje identyfikujące urządzenie takie jak: nazwa aparatu, kod lub niepowtarzalny numer, forma nadzoru oraz miejsce lokalizacji aparatu.

Należy wyznaczyć osobę odpowiedzialną (lub osoby oraz ich zastępców) za urządzenia, do której obowiązków należy nadzorowanie właściwego wykonania przeglądu, utrzymania i weryfikacji, w zależności od obowiązujących procedur. Zakupione urządzenie, po instalowaniu i przeprowadzeniu kwalifikacji instalacyjnej podlega sprawdzeniu (jeśli to celowe), które dotyczy zgodności danych technicznych aparatu ze specyfikacją techniczną. Następnie należy dokonać identyfikacji poprzez właściwe oznakowanie i opracować dokumenty nadzoru dla danego urządzenia.

Tabela 2. Wymagania i zalecana częstotliwość wzorcowania [wg 6]

Rodzaj wyposażenia	Wymagania	Zalecana częstotliwość*
Termometry odniesienia (szklane cieczowe)	Ponowne wzorcowanie w pełnym zakresie z zachowaniem spójności pomiarowej Pojedynczy punkt (np. temperatura topnienia lodu)	Co 5 lat Raz na rok
Termopary odniesienia	Ponowne wzorcowanie w pełnym zakresie z zachowaniem spójności pomiarowej Sprawdzenie w stosunku do termometru odniesienia	Co 3 lata Raz na rok
Termometry i termopary robocze	Sprawdzenie w stosunku do termometru odniesienia w punkcie topnienia lodu i/lub w roboczym zakresie temperatury	Raz na rok
Wagi	Wzorcowanie w pełnym zakresie z zachowaniem spójności pomiarowej	Raz na rok
Odważniki wzorcowe	Wzorcowanie w pełnym zakresie z zachowaniem spójności pomiarowej	Co 5 lat
Odważniki kontrolne	Sprawdzenie przy użyciu wzorowanego odważnika lub na wadze bezpośrednio po wzorcowaniu z zachowaniem spójności pomiarowej	Raz na rok
Szkło miarowe	Wzorcowanie wagowe do wymaganej tolerancji	Raz na rok

\* częstotliwość powinna być ustalona przez użytkownika na podstawie wymagań, rodzaju wyposażenia i wcześniejszego zachowania

Instrukcja nadzoru powinna zawierać opis sposobu postępowania przy planowaniu, realizacji, ocenie i dokumentowaniu nadzoru.

Dla każdego urządzenia należy opracować dokumentację, która będzie zawierać lub odwoływać się (w przypadku gdy np. instrukcja obsługi opracowana przez producenta jest zbyt obszerna) do takich dokumentów jak: specyfikacje techniczne, dowody zamówienia i odbioru, poświadczenie przeprowadzonych kwalifikacji, świadectwa wzorcowania, sprawdzenia, karty pracy, karty konserwacji i napraw, instrukcje nadzoru i obsługi.

#### Podsumowanie

Właściwe zarządzanie wyposażeniem stanowi gwarancję jakości kontroli i uzyskania wyników zgodnych z dokumentacją dopuszczającą produkt leczniczy do obrotu.

Każde urządzenie wykorzystywane w laboratorium powinno być sprawdzane, wzorcowane w zależności od jego wewnętrznych właściwości oraz potrzeb użytkowników, zgodnie z procedurami i opracowaną dokumentacją, przy zachowaniu identyfikowalności wszystkich podejmowanych działań.

#### Literatura

- [1] Rozporządzenie MZ z dnia 1 października 2008r w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143, z późniejszymi zmianami, tekst jednolity).
- [2] PN-EN ISO 7218:2008 Mikrobiologia żywności i pasz, Wymagania ogólne i zasady badań mikrobiologicznych.
- [3] Międzynarodowy słownik podstawowych i ogólnych terminów metrologii. Wydanie polskie na podstawie tłumaczenia prof. dr. inż. Jerzego Dudziewicza, GUM 1996.

[4] PN EN ISO/IEC 17025:2005 Ogólne wymagania dotyczące kompetencji laboratoriów badawczych i wzorcujących.

[5] ILAC-G24, Wytyczne dotyczące wyznaczania odstępów czasu między wzorcownikami przyrządów pomiarowych. Wydanie 2007 E. Dokument międzynarodowy. (International Laboratory Accreditation Cooperation).

[6] EA-04/10 Akredytacja laboratoriów mikrobiologicznych, lipiec 2002.

[7] Dobra praktyka mikrobiologiczna w laboratorium. Raport Komisji SFSTP. Pharmaceutica nr 19, wrzesień 2002.

[8] Declert G., C. Chemtob. Zarządzanie aparaturą pomiarową zgodnie z normą ISO 9002. Pharmaceutica, nr 15, wrzesień 2001.

\* Dr Jadwiga Marczewska – [jmarczewska@interia.pl](mailto:jmarczewska@interia.pl)