

SZAKDOLGOZAT

Fodor Gabriella

2024



Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem

Szent István Campus

Műszaki Menedzser alapképzési szak

**CSOMAGOLÓANYAG VÁLTOZÁSÁNAK HATÁSA AZ ÚJ
ORVOSTECHNOLÓGIAI ESZKÖZÖKRE VONATKOZÓ RENDELET
TÜKRÉBEN**

Belső konzulens: Dr. Magó László
egyetemi docens

**Belső konzulens
intézete/tanszéke:** **Műszaki Intézet**

Külső konzulens: Bencsik-Balla Andrea
Kutatás fejlesztési vezető helyettes

Készítette: **Fodor Gabriella**

Gödöllő

2024

MŰSZAKI INTÉZET
MŰSZAKI MENEDZSER ALAPSZAK
Termelés- és minőségmenedzsment specializáció

SZAKDOLGOZAT
feladatlap

Fodor Gabriella (IGO2RI)

részére

A diplomadolgozat címe:

**Csomagolóanyag változásának hatása az új orvostechnikai eszközökre vonatkozó rendelet
tükrében**

Feladatkiírás:

Végezzen irodalmi feldolgozást csomagolóástechnika témakörben. Elemezze az orvostechnikai eszközökre vonatkozó csomagolóanyagok követelményeit az aktuális jogszabályi keretek figyelembevételével. Teszt módszerek alkalmazásával vizsgálja meg, hogy az új csomagolóanyag, hogyan felel meg az előírásoknak. Értékelje a változások közvetlen hatásait az eszközök biztonságosságára és megfelelőségére vonatkozóan.

Közreműködő tanszék: Műszaki Menedzsment Tanszék

Külső konzulens: *Bencsik-Balla Andrea Kutatás-fejlesztési vezető helyettes, magyarországi egészségügyi termékeket gyártó cégcsoport*

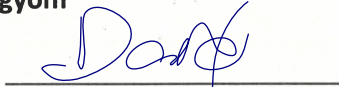
Belső konzulens: *Dr. Magó László egyetemi docens, MATE, Műszaki Intézet*

A dolgozat beadási határideje: 2024. november 5.

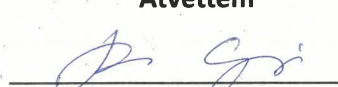
Kelt: Gödöllő, 2024. április 15.

Jóváhagyom


(tanszékegyeztető)


(szakfelelős)

Átvettem


(hallgató)

A dolgozat készítőjének külső konzulense nyilatkozom arról, hogy a hallgató az előre egyeztetett konzultációkon megjelent.

Kelt: Gyöngyös, 2024. november 4.


(külső konzulens)

Tartalomjegyzék:

1. BEVEZETÉS.....	5
2. A TÉMA IRODALMÁNAK ÁTTEKINTÉSE.....	7
2.1. Orvostechnikai eszközök általánosságban	7
2.2. Csomagolás.....	8
2.2.1. Csomagolás szerepe, fontossága	8
2.2.2. Csomagolás megjelenési formái	10
2.3. Az orvostechnikai eszközök csomagolása.....	14
2.3.1. A csomagolási anyagok kiválasztása	15
2.3.2. A csomagolási típusok és formatervezés	16
2.3.3. Csomagolás zárási módszerei	16
2.4. Orvostechnikai eszközök gyártása és csomagolása kontrollált környezetben.....	17
2.4.1. Tisztatér bemutatása	17
2.4.2. Termékek gyártási és csomagolási folyamata	18
2.5. Orvostechnikai eszközök sterilizálása	20
2.5.1. Orvostechnikai eszközök sterilizálása etilén-oxid gázzal	21
3. ANYAG ÉS MÓDSZERTAN.....	24
3.1. Orvostechnikai eszközök csomagolásának design verifikációja	24
3.1.1. Teljesítményteszt	24
3.1.2. Stabilitásra vonatkozó tesztek	26
3.1.2.1. Mesterséges öregítés	26
3.1.2.2. A valós idejű öregítés	27
3.2. Csomagolási és Dobozolási Folyamat Validálás	28
3.2.1. Validálási eljárás (IQ; OQ; PQ)	29
3.2.1.1. Üzembe helyezési minősítés (Installation Qualification IQ)	29
3.2.1.2. Legrosszabb eset tanulmány (Worst Case Study).....	29
3.2.1.3. Működési minősítés (Operational Qualification OQ)	30
3.2.1.4. Teljesítési minősítés (Performance Qualification PQ)	30
3.2.2. Az OQ ÉS PQ fázis alátámasztására szolgáló tesztek módszertana	32
3.2.2.1. Kék-folyadék teszt	33
3.2.2.2. Felnyitási („peel”) képesség és hegesztési szélesség meghatározására szolgáló teszt.....	34
3.2.2.3. Sterilgát-rendszer hegesztési erősségének meghatározása	37
3.2.3. Ekvivalencia vizsgálat (Equivalence study) módszertana – Két mintás ekvivalencia teszt.....	39
4. EREDMÉNYEK.....	44
4.1. Ekvivalencia vizsgálat eredményei.....	44
4.1.1. Alsó paraméteren gyártott minták ekvivalencia vizsgálata.....	45
4.1.2. Felső paraméteren gyártott minták ekvivalencia vizsgálata	48
4.2. A minőségi teljesítésben meghatározott tesztek eredményei	50
5. KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLATOK	53
6. ÖSSZEFOGLALÁS	55
7. SUMMARY.....	56

8. ÁBRAJEGYZÉK.....	57
9. TÁBLÁZATJEGYZÉK.....	58
10. IRODALOMJEGYZÉK.....	59

1. BEVEZETÉS

Az orvostechнікаeszközök fejlesztésének és gyártásának világa immár két éve meghatározó szerepet játszik a szakmai életemben, mivel a kutatás-fejlesztés csapat tagjaként közvetlenül részt vehettem ezen innovatív területen. Csatlakozásomkor az MDR (Medical Device Regulation) új európai szabályozásának való megfelelés volt fókuszban, amely átfogóan érintette a dokumentációs folyamatokat, valamint az eszközök tervezési és gyártási folyamatait, különös tekintettel az alapanyagok megfelelőségére. Az itt megszerzett tapasztalataim révén betekintést nyertem a design verifikáció és validálási folyamatok részleteibe, ami nemcsak szakmailag, hanem személyesen is közel áll hozzám, mivel az újítások és szabályozások iránti felelősségtudat a munkám egyik alapvetése. Az alapanyagváltás az MDR alapján speciális teszteken és validációs lépéseken megy keresztül, hogy minden termék maradéktalanul megfeleljen a piac és a biztonsági követelmények elvárásainak. Ezek a kihívások inspirálnak arra, hogy a munkámmal hozzájáruljak a magas szintű betegbiztonság fenntartásához és az orvostechніка fejlődéséhez.

A modern orvostechнікаi ipar folyamatosan szigorodó szabályzási környezetében az egyszer használatos orvostechнікаi eszközök biztonságos és fenntartható gyártása kulcsfontosságú szerepet játszik. Az Európai Unió új MDR (Medical Device Regulation) rendelete, mely 2017 áprilisában jelent meg és májusában lépett hatályba, szigorúan előírja a gyártók számára az eszközök gyártási, csomagolási és forgalomba hozatali előírásait, amelyek a teljes ellátási láncot érintik. Az utóbbi években a rendelet megjelenésével a gyártóknak és beszállítóknak új kihívásokkal kellett szembenéznük, mely kihívások kiterjedtek az anyagösszetétel és a csomagolástechnika területére is. Az MDR legfőbb célja, hogy növelje az orvostechнікаi eszközök minőségi és biztonsági színvonalát, a betegbiztonságot mindenkor szem előtt tartva. Az MDR szigorú követelményei egyértelmű útmutatást adnak a gyártóknak a tervezési és fejlesztési folyamatokban, kiemelt figyelmet fordítva a termék csomagolására, hiszen azok közvetlen kapcsolatban vannak a termékkel, tehát befolyásolhatják annak sterilitását és teljesítményét.

Az irodalmi feldolgozás során rámutatok a csomagolásokkal szemben elvárt követelmények fontosságára, különösen az orvostechнікаi eszközök esetében. Ugyanis a sterilizált állapotban forgalmazott orvostechнікаi eszközöket úgy kell megtervezni, legyártani és csomagolni, hogy sterilitásuk fennálljon a termék teljes életciklusa során, gyártástól a felhasználásig. Valamennyi a folyamatban és/vagy termékben történő változásnál, beleértve az eljárások, berendezés,

személyek változásait stb., ki kell értékelni és meg kell határozni a változások hatásait és az újvalidálás kiterjedését. A folyamatokat újra kell validálni, ha a berendezésben, annak összetevőiben, az elsődleges csomagolóanyagokban, kartoncsomagolásban vagy a csomagolási folyamatban olyan változtatást hajtanak végre, amelyek hatással vannak a kezdeti folyamat validálás validált státuszára.

A dolgozatom célja, hogy bemutassa, hogy az orvostechikai eszközök csomagolásánál történő adalékanyagváltás esetén, amennyiben a változás nem befolyásolja a csomagolás funkcióit és a folyamatváltozókat, valamint a validálás kritikus pontjai megegyeznek a korábban validált csomagolóanyag verziójával, nem szükséges a teljes design verifikációt és validálási folyamatot újra elvégezni. Az újvalidálás teljes procedúrájának elkerülésére kidolgoztam azokat a lépéseket, melyek megfelelően alátámasztják az új csomagolás biztonságát és teljesítőképességét.

2. A TÉMA IRODALMÁNAK ÁTTEKINTÉSE

2.1. *Orvostechnikai eszközök általánosságban*

Az orvostechnika egy olyan tudományág, amely az orvostudomány és a műszaki tudományok találkozásánál helyezkedik el. Ennek a területnek az a célja, hogy a műszaki tudományok elveit, módszereit és eszközeit felhasználva megoldást találjon az orvostudomány által felvetett kérdésekre és problémákra. A tudományág a legnagyobb fókusz arra helyezi, hogy minél pontosabb információk segítségével olyan orvosi eszközöket fejlesszenek ki, amelyek hatékonyabbá és eredményesebbé teszik a gyógyítást. Az orvosi és műszaki tudományok együttese biztosítja a betegellátás színvonalának emelését és az orvosi problémák hatékony kezelését, valamint megoldását. (Boros, 2007)

Az orvostechnikai eszközöket a 47/1999. (X. 6.) Egészségügyi Minisztériumi rendelet határozza meg, amely szerint ezek olyan készülékek, berendezések, anyagok vagy más termékek, beleértve a szükséges szoftvereket is, amelyeket önállóan vagy más termékekkel együtt alkalmaznak embereken. Az eszközök célja a betegségek megelőzése, diagnosztizálása, megfigyelése, kezelése vagy a betegségek tüneteinek enyhítése. Emellett segítik a sérülések és fogyatékosságok diagnosztizálását, kezelését, valamint az anatómiai felépítés vagy fiziológiai folyamatok vizsgálatát, pótlását vagy módosítását. Az orvostechnikai eszközök hatása nem farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus, de ezek a hatások elősegíthetik a működésüket (Boros, 2007).

Az orvostechnikai eszközöket az alkalmazás célja szerint két fő kategóriába sorolhatjuk: klinikai terápiás készülékek és betegmegfigyelést, illetve betegápolást segítő eszközök. A terápiás készülékeket tovább csoportosíthatjuk a kezelendő szervek vagy funkciók szerint, például:

- *Keringési rendszert kezelő eszközök:* mint az elektroterápia, defibrillátorok, szívritmusszabályozók;
- *Légzést támogató eszközök:* például lélegeztetőgépek;
- *Idegrendszert támogató eszközök:* mint az érzéstelenítéshez és altatáshoz használt gépek;
- *Sebészeti és invazív eszközök:* például szívókészülékek, sebészeti kézeszközök, sterilizátorok, műtőasztalok;
- *Általános állapotfenntartó eszközök:* például inkubátorok.

A mérőeszközök, amelyek a betegmegfigyelést segítik, szintén több csoportra oszthatók, például:

- *Keringési állapot mérőkészülékei:* mint a vérnyomásmérők, a szívfrekvencia és pulzusszám mérésére szolgáló eszközök;
- *Légzésvizsgáló készülékek;*
- *Intenzív osztályon használt betegmegfigyelő eszközök;*
- *Hőmérsékletmérő eszközök.*

(Boros, 2007)

Az orvostechnika innovációjának kulcsfontosságú tényezője a kutatás-fejlesztés (K+F). A K+F tevékenység biztosítja, hogy az új orvosi eszközök és technológiák megfeleljenek a változó klinikai és betegigényeknek. Az innováció gyakran együtt jár új anyagok fejlesztésével. A robotika és az automatizálás szintén egyre fontosabb szerepet kap az orvostechnikában. Az automatizált rendszerek növelik a hatékonyságot és csökkentik a humán hibák lehetőségét.

2.2. Csomagolás

Az orvostechnikai eszközöknél kiemelten fontos a csomagolás kérdése, viszont mielőtt ezt részletezném ismerkedjünk meg a csomagolással, mint fogalom, valamint annak szerepével, fontosságával.

A csomagolás a modern világ elengedhetetlen része. Bár a legtöbb ember csupán a mindennapi termékek csomagolásával találkozik, a csomagolástechnika ennél sokkal összetettebb, számos területet ölel fel, beleértve a design, az anyagtudomány, a logisztika és a környezetvédelem kérdéseit is. A termékek csomagolásának különböző funkciókat kell ellátniuk, elsődlegesen mechanikai védelmet biztosít a tárolás és a szállítás során, védi a környezetet is a termékkel szemben, ezek mellett információhordozó szerepe is van és legtöbb esetben marketingeszközként is szolgál (Paine & Paine, 1992).

2.2.1. Csomagolás szerepe, fontossága

A csomagolás szerepéről már esett néhány szó, azonban érdemes ezt a témát részletesebben megvizsgálni. A csomagolás szerepe rendkívül sokrétű, magában foglalja a termékek védelmét, a szállítási folyamatok megkönnyítését, a szükséges információk közvetítését, valamint a marketing eszközöként való funkcionálását is (Horváth & Karmazin, 2016). A csomagolás

emellett a környezetvédelmi szempontokat is figyelembe veszi, különös tekintettel a fenntarthatósági törekvésekre és az újrahasznosíthatóságra (Paine & Paine, 1992). Nézzük meg részletesen ezeket a funkciókat:

- **Védelem:** A csomagolás elsődleges funkciója a termékek védelme. Ez magában foglalja a fizikai védelem biztosítását az ütődésekkel, zúzódásokkal, törésekkel szemben, valamint a termékek védelmét a környezeti hatásoktól, mint például a nedvesség, fény, oxigén és mikroorganizmusok (Natarajan, Govindarajan, & Kumar, 2014) (Robertson, 2005).
- **Tárolás, összetartás:** A csomagolás biztosítja a termékek megfelelő tárolását a szállítás, raktározás és polcra helyezés során. Ezen funkciója különösen fontos az élelmiszerek és gyógyszerek esetében, ahol a megfelelő tárolási feltételek megőrzése létfontosságú. A csomagolás ezen funkciója optimalizálja a helykihasználást, és hozzájárul a raktárkezelési folyamatok hatékonyságához (Natarajan, Govindarajan, & Kumar, 2014; Robertson, 2005).
- **Szállítás és mozgatás megkönnyítése:** A csomagolás másik fontos szerepe, hogy megkönnyíti a termékek szállítását és mozgatását, minimalizálva a sérülés kockázatát. A hatékony csomagolás segíti a termékek gazdaságos és biztonságos elosztását a gyártótól a végfelhasználóig (Natarajan, Govindarajan, & Kumar, 2014) (Robertson, 2005).
- **Információátadás:** A csomagolás felülete információt hordoz, amely a termék azonosítását, a fogyasztók tájékoztatását, valamint a logisztikai folyamatok támogatását szolgálja. Az ilyen információk között szerepelhetnek az összetevők, a lejárat dátumok, tárolási utasítások, biztonsági figyelmeztetések és a gyártó adatai (Natarajan, Govindarajan, & Kumar, 2014). Ezek az információk elengedhetetlenek a fogyasztók számára, mivel segítenek a tudatos vásárlási döntések meghozatalában és a termék biztonságos felhasználásában (Robertson, 2005).
- **Marketing:** A csomagolás a termékek marketingjének és promóciójának egyik legfontosabb eszköze. A megfelelően megtervezett csomagolás képes vonzani a fogyasztók figyelmét, megkülönböztetni a terméket a piacon és erősíteni a márka imázsát. A színek, formák és anyagok kreatív használata mind hozzájárul ahhoz, hogy a termék vonzóbbá váljon a vásárlók számára, és növelje az eladásokat (Natarajan, Govindarajan, & Kumar, 2014). A márkaépítés szempontjából a csomagolás az egyik legfontosabb érintkezési pont a termék és a fogyasztó között (Robertson, 2005).

- **Fenntarthatóság:** A csomagolásnak egyre inkább figyelembe kell vennie a környezeti szempontokat. A modern csomagolási megoldásoknak minimalizálniuk kell a hulladékot, elő kell segíteniük az újrahasznosítást és a fenntartható anyagok használatát. A fenntartható csomagolási gyakorlatok nemcsak a környezeti hatásokat csökkentik, hanem pozitív hatással vannak a vállalatok imázsára is (Natarajan, Govindarajan, & Kumar, 2014) (Robertson, 2005).

2.2.2. Csomagolás megjelenési formái

A fent említett számos funkció mellett a csomagolás a logisztika és az ellátási lánc kulcsfontosságú eleme. A csomagolás típusai, a palettázási folyamatok és a címkézés mind hozzájárulnak a termékek biztonságos tárolásához, szállításához, valamint a fogyasztói igények kielégítéséhez. Az ellátási lánc minden szintjén a csomagolás biztosítja, hogy a termékek épségben és optimális minőségben érjenek el a végső felhasználókhoz. A különböző típusai közé tartozik az elsődleges, másodlagos, és harmadlagos csomagolás. Mindegyik típus specifikus szerepet tölt be a termékek védelme, tárolása és szállítása során, és különböző információkat nyújt a felhasználóknak.



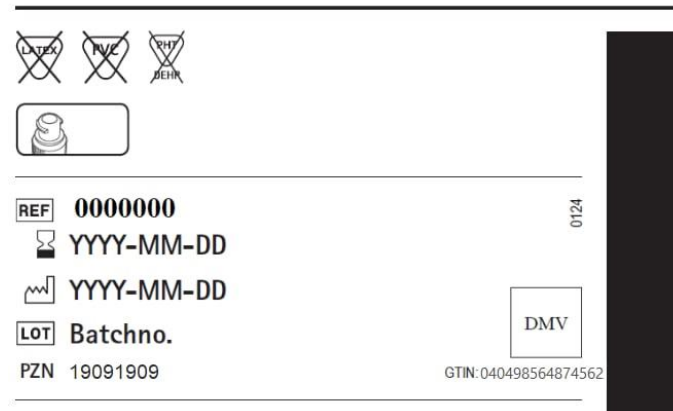
1. ábra: Csomagolási szintek (Forrás: saját szerkesztés)

- **Elsődleges csomagolás:** A legkisebb fogyasztói egységet jelenti, mely közvetlenül érintkezik a termékkel. Fogyasztói csomagolásnak is nevezik, ugyanis a terméket a fogyasztóig kíséri, azonban önmagában való szállításra nem alkalmas (Pánczél, 2006). Az elsődleges csomagolásnak azon kívül, hogy meg kell védenie a terméket a külső tényezőktől (pl. szennyeződés, fény, nedvesség), fontos információkat kell tartalmazzon,

hogy kellő tájékoztatást nyújtson a felhasználónak Elsődleges csomagoláshoz tartoznak például az üvegpalackok, műanyag flakonok, zacskók, fóliák, tubusok.

Orvostechikai eszköz elsődleges csomagolásáról látható konkrét példa a 2. ábrán. Ennek segítségével felsorolom a csomagoláson található fontosabb információkat.

A TERMÉK NEVE



2. ábra: Egyszer használatos orvostechikai eszköz elsődleges csomagolása (Forrás: saját szerkesztés)

Elsődleges csomagolás címkéjén lévő legfontosabb információk:

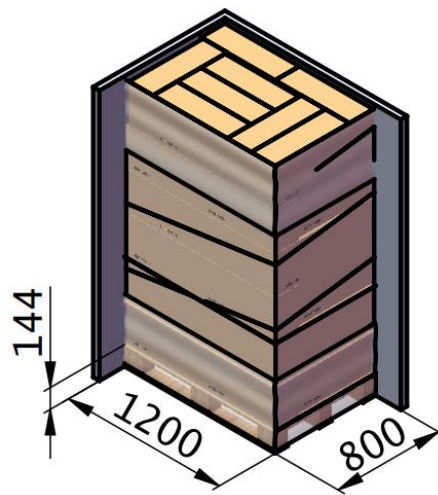
- termék neve;
- gyártási és lejárat dátum;
- gyártási sorszám (batch no.);
- termék referencia száma (cikkszám);
- egyéb termék specifikus adatok;
- GTIN: globális azonosító szám;
- termék specifikus piktogramok.

Továbbá tartalmazhatja még a:

- származási helyet;
- gyártót;
- rövid leírás különböző nyelveken.
- **Másodlagos csomagolás:** Más néven gyűjtőcsomagolás, ezt az elnevezést onnan kapta, hogy több elsődleges csomagolást foglal egy nagyobb egységbe. A másodlagos csomagolás célja a termékek szállításának és tárolásának megkönnyítése (Pánczél, 2006). Például több konzervdoboz kartondobozba helyezése másodlagos csomagolásnak minősül. Ez a csomagolási forma további védelmet nyújt és

optimalizálja a folyamatokat (Robertson, 2005). Másodlagos csomagolások közé tartoznak a kartondobozok, rekeszek, zsugorfóliák, műanyag konténerek. A legtöbb esetben ezek is tartalmaznak információkkal ellátott címkéket, erre a címkézésnél részletesebben is kitérek.

- **Harmadlagos csomagolás:** Ez az összetett csomagolás, olyan nagy mennyiségű termékek szállítására szolgál, amelyek több másodlagos csomagolás együttes kezelését teszik lehetővé. A harmadlagos csomagolás egyik leggyakoribb formája a raklapozás, ahol több kartondoboz vagy zsák egy raklapra kerül, így megkönnyítve a szállítást és a tárolást nagy távolságokra (Robertson, 2005). Nevezhetjük szállítási csomagolásnak is (Pánczél, 2006). A harmadlagos csomagolások eszközei a raklapok, raklaphálók, nyúlékony stretch fóliák.



3. ábra: Szállítói csomagolás példa (Forrás: saját szerkesztés)

A paletta készítés a logisztikai folyamatok egyik kritikus eleme, amely lehetővé teszi a termékek hatékony és biztonságos mozgatását, tárolását és szállítását. A palettázás során a termékeket tartalmazó másodlagos csomagolásokat raklapokra helyezik, amelyek szabványosított méreteik révén könnyűvé és gyorsá teszik a rakodást, a szállítást és a raktározást. A másodlagos csomagolások, jelen helyzetben dobozok, raklapra való helyezését a dobozhoz tartozó különböző sémák határozzák meg. Ezen sémák megtervezésekor fontos figyelembe venni az áruk méretét, formáját, súlyát és csomagolását is, mivel ezek mind hatással vannak a raklap stabilitására és a szállítás közbeni védelmére.

A raklapon történő szállításnak számos előnye van többek között:

2.3. Az orvostechnikai eszközök csomagolása

A steril orvostechnikai eszközök csomagolásának több alapvető funkciója van. Először is, a csomagolásnak meg kell védenie a terméket a környezeti szennyeződésektől, például mikroorganizmusoktól és baktériumoktól, hogy megőrizze a termék sterilitását a végfelhasználásig. A sterilitás olyan állapot, amelyben egy tárgy, eszköz vagy környezet teljesen mentes minden élő mikroorganizmustól, beleértve a baktériumokat, vírusokat, gombákat és azok spóráit. Ez azt jelenti, hogy a steril felület vagy anyag nem tartalmaz semmilyen fertőzést okozó mikroorganizmust, így nem jelent egészségügyi kockázatot a betegek számára, különösen az orvosi és sebészeti eszközök használata során. Másodszor, a csomagolásnak biztosítania kell, hogy az eszköz eljusson a felhasználóhoz anélkül, hogy megsérülne vagy elveszítené funkcionalitását a szállítás és kezelés során fellépő dinamikus hatások, például ütések és rezgések miatt. Harmadszor, a csomagolásnak kompatibilisnek kell lennie a választott sterilizációs módszerrel, és képesnek kell lennie a sterilizációs eljárások hatékony végrehajtására anélkül, hogy károsítaná az anyagokat vagy a terméket (Nolen, 2016).

A csomagolás fejlesztése magában foglalja az anyagok kiválasztását, a csomagolás tervezését, a gyártási folyamat érvényesítését és a végső csomagolás validálását. Minden lépésnél szigorú szabályozási és minőségi követelményeknek kell megfelelni, hogy biztosítsák a termék sterilitását és biztonságát a végfelhasználás során. Az orvostechnikai eszközök csomagolását különféle szabványok határozzák meg (Nolen, 2016).

Orvostechnikai eszközöket érintett szabványok:

A steril orvostechnikai eszközök csomagolásának tervezéséhez és fejlesztéséhez számos nemzetközi szabvány vonatkozik, amelyek közül a legfontosabbak:

- ISO 11607: Ez a szabvány irányelveket ad a csomagolóanyagok kiválasztásához, a gyártási folyamat tervezéséhez és validálásához, valamint a végső csomagolás tervezésének validálásához. A szabvány első része a csomagolás fejlesztésének és érvényesítésének alapvető szabványa, meghatározza a követelményeket az anyagok kiválasztásához és a végső csomagolás tervezéséhez. A második rész a gyártási folyamat validálását foglalja magában. Előírja, hogy a gyártóknak dokumentált validációs programot kell kialakítaniuk, amely biztosítja a sterilizálás és a csomagolási folyamat hatékonyságát és ismételhetőségét.
- ISO 13485: Ez a szabvány az orvostechnikai eszközökre vonatkozó minőségirányítási rendszerek követelményeit tartalmazza. A szabvány célja, hogy biztosítsa a gyártási

folyamatok és a csomagolási eljárások szigorú minőségellenőrzését, amely elengedhetetlen a sterilitás fenntartásához.

- **EN 868:** Ez az európai szabvány részletesebb iránymutatást ad az anyagok kiválasztására és a csomagolási rendszerek validálására. Az EN 868 sorozatban található szabványok különböző anyagokra és csomagolási típusokra vonatkozó követelményeket tartalmaznak, például sterilizáló csomagolásokra, hőzárható tasakokra és fedőanyagokra.

2.3.1. A csomagolási anyagok kiválasztása

A steril orvostechikai eszközök csomagolásának fejlesztésében az egyik legfontosabb lépés a megfelelő csomagolási anyagok kiválasztása. A csomagolási anyagoknak számos követelménynek kell megfelelniük, beleértve a sterilizálhatóságot, a fizikai védelmet, a kémiai ellenállóságot és a mechanikai stabilitást. A leggyakrabban használt csomagolási anyagok közé tartozik a Tyvek, a papír és különféle műanyag fóliák (Nolen, 2016).

- **Tyvek:** Egy rendkívül sokoldalú, szálakból készült anyag, amelyet széles körben használnak orvosi csomagolásokban a kiváló szilárdság, a kémiai inertség és a mikrobiális gátlás miatt. A Tyvek kiválóan alkalmas az etilén-oxiddal történő sterilizálásra, mivel magas porozitást és mikrobiális áthatolhatatlanságot biztosít.
- **Papír:** Bár a papír számos korlátozással bír, például alacsony szakítószilárdság és nedvességérzékenység, még mindig széles körben használják a költséghatékonyság miatt, valamint jól kombinálható más anyagokkal. A papír gyakran alkalmazható fedőanyagként félmerev és rugalmas tálcák esetében, valamint hőzárható tasakok gyártásánál.
- **Műanyag fóliák és bevonatok:** Számos műanyag fólia használható az orvostechikai eszközök csomagolásában, amelyek különböző teljesítménybeli tulajdonságokkal rendelkeznek, például magas szűrásállósággal, hőállósággal és kiváló zárhatósággal. A fóliák hátránya, hogy rossz a gázáteresztőképességük, ami gondot jelent a sterilizálási folyamat során, a gát diffúzióhoz szükség van egy úgynevezett „venting” anyag alkalmazására, mint például a papír. Azzal, hogy a csomagolás egyik oldalának anyaga papír, vagy papír sávot tartalmaz, biztosítva van a gázsterilizálás átjárása a csomagolás belsejében is.

2.3.2. A csomagolási típusok és formatervezés

A csomagolás tervezésének fontos része a megfelelő típusú csomagolás kiválasztása, amely megfelel az orvostechikai eszköz jellemzőinek és felhasználási céljának (Nolen, 2016). A leggyakrabban alkalmazott csomagolási típusok közé tartoznak:

- **Hőformázott tálcák:** Ezeket különféle műanyagokból készítik, és különösen alkalmasak szabálytalan alakú és magas profilú eszközök csomagolására (Nolen, 2016). A hőformázott tálcák előnye, hogy az eszközöket biztonságosan tartják a helyükön, és lehetővé teszik az eszközök könnyű hozzáférhetőségét.
- **Bliszter tasakok:** A bliszter egy olyan csomagolási típus, amely lágy, hőformázott műanyagfólia és papír együttese, mely négy oldalon hegesztéssel le van zárva. Ezek a csomagolások alacsony költségűek és könnyen formázhatók, de kevés szerkezeti védelmet nyújtanak. Alkalmasak egyszerűbb eszközök és alacsony profilú termékek csomagolására.
- **Nyitható tasakok (angolul „peel pouch”):** Ezek a tasakok két különböző anyagból készülnek, és könnyen nyithatók. Különösen népszerűek a kis méretű eszközök csomagolásában, mivel biztosítják a sterilitást és könnyű hozzáférést kínálnak a termékhez (Nolen, 2016).

2.3.3. Csomagolás zárási módszerei

A csomagolás lezárása kritikus fontosságú a sterilizálás után a sterilitás fenntartásához. A lezárásnak biztosítania kell, hogy a csomagolás védett legyen a környezeti hatásoktól, miközben megőrzi az eszköz mikroorganizmusoktól való mentességét. A leggyakrabban alkalmazott lezárási módszerek közé tartozik a hőzárás és az oldószeres zárás.

- **Hőzárás:** A hőzárás során hőt és nyomást alkalmaznak a csomagolóanyagok rétegeinek összekapcsolására. Ez a módszer gyors és hatékony, és kiváló tömítést biztosít a nedvesség és mikroorganizmusok ellen. A hőzárás ideális választás a műanyag csomagolások esetében (Yam, 2009).
- **Oldószeres zárás:** Ebben a módszerben egy vegyi oldószert használnak a csomagolóanyagok rétegeinek összekapcsolására. Az oldószeres zárás általában alacsonyabb hőmérsékleten történik, és ideális lehet hőérzékeny anyagok esetében (Yam, 2009).

Az orvostechnikai eszközök steril csomagolásának fejlesztése összetett és részletes folyamat, amely számos szabályozási és minőségi követelménynek való megfelelést igényel. A sterilitás elérése érdekében különféle sterilizálási módszereket alkalmaznak, például hővel, vegyszerekkel vagy sugárzással végzett kezelést (Szabó, 2022). A csomagolás tervezése és validálása kritikus lépések a termék sterilitásának fenntartása és a biztonságos felhasználás biztosítása érdekében (Nolen, 2016). Az anyagok kiválasztása, a csomagolási típusok és a tesztelési módszerek mind hozzájárulnak a végső csomagolási rendszer hatékonyságához és megbízhatóságához. Az ilyen alaposság és a részletekre fordított figyelem kulcsfontosságú a sikeres termékfejlesztés és piacra lépés szempontjából.

Azonban még mielőtt kitérnénk a termékek sterilizálási folyamatára, fontos kiemelni a terméket nagy mértékben befolyásoló gyártási és csomagolási folyamatát.

2.4. Orvostechnikai eszközök gyártása és csomagolása kontrollált környezetben

2.4.1. Tisztatér bemutatása

Az orvostechnikai eszközök gyártási és csomagolási folyamata a tisztatérben történik, mivel ezek az eszközök közvetlen kapcsolatba kerülhetnek a beteg testével, így bármilyen szennyeződés súlyos következményekkel járhat a beteg egészségére nézve. A tisztatér (angolul "cleanroom") olyan kontrollált környezet, amelyben alacsony szintű szennyezőanyag, például por, mikroorganizmusok, aeroszolrészecskék és kémiai gázok vannak jelen. Annak ellenére, hogy a termékek sterilizálási folyamaton is átesnek, fontos a tiszta, kontrollált környezet fenntartása, mivel a sterilizálási módszereknél meg van határozva, hogy mekkora alap szennyeződést képes leölni. Ezért már a termék gyártásánál és csomagolásnál is biztosítani kell a megfelelő mikrobiológiai terhelés mértékét (Carlberg, 2004). Az ilyen terekben szigorú szabályozásoknak kell megfelelni, a tisztaterek tervezésére, ellenőrzésére és fenntartására vonatkozó követelményeket az ISO 14644-es szabvány határozza meg (Whyte, 2010).

- **ISO 14644-1:2015:** Ez a szabvány a tisztaterek levegő tisztasági osztályozására szolgál részecskeszám alapján. Az osztályozás az 1. osztálytól (rendkívül tiszta) a 9. osztályig (kevésbé tiszta) terjed, és minden osztály megadja a megengedett részecskeszámot köbméterenként különböző méretű részecskékre.
- **ISO 14644-2:2015:** Ez a szabvány a tisztaterek és a szabályozott környezetek nyomon követésére és ellenőrzésére vonatkozó követelményeket tartalmazza. Leírja, hogyan

kell a tisztaságot folyamatosan figyelni és karbantartani, valamint, hogy milyen gyakran kell ellenőrzéseket végezni a levegő tisztaságának fenntartása érdekében.

- **ISO 14644-7:** Ez a szabvány az izolátorokra vonatkozik, amelyek olyan zárt eszközök, amelyek egy adott tisztasági szintet biztosítanak, függetlenül a külső környezettől.



5. ábra: Tisztatéri körülmények példa (Forrás: www.rkmcorp.com)

A tisztaterekben a levegő minőségét HEPA (High-Efficiency Particulate Air) vagy ULPA (Ultra-Low Penetration Air) szűrők segítségével szabályozzák, amelyek képesek eltávolítani a levegőben lebegő mikrorészecskék nagy részét (Carlberg, 2004). A tisztaterek fenntartása és működtetése szigorú eljárásokat és technológiákat igényel. A tisztatéri technológiák közé tartozik a megfelelő szűrési rendszerek használata, a légnyomás ellenőrzése (pozitív nyomás fenntartása a tiszta területeken), a hőmérséklet és páratartalom szabályozása, valamint a munkatársak által viselt speciális védőruházat alkalmazása (lásd 5. ábra). Ezen kívül a tisztaterekben dolgozó személyzetnek szigorú protokollokat kell követnie a belépés és kilépés során, hogy minimalizálják a szennyeződés lehetőségét (Whyte, 2010).

2.4.2. Termékek gyártási és csomagolási folyamata

Az orvostechikai eszközök gyártása és csomagolása szorosan összefügg, mivel mindkét folyamat kritikus eleme a termék sterilitásának és biztonságának fenntartása. Fontos, hogy ezek a folyamatok jól szervezettek legyenek, valamint, hogy minden szabálynak megfeleljenek. Dióhéjban ismertetem a fontosabb lépésekkel:

Alapanyagok kezelése és azonosítása a tisztatérben

A gyártási folyamat első lépése az alapanyagok fogadása és kezelése. Minden alapanyag speciális ládákban érkezik, amelyek egyedi azonosítóval vannak ellátva. Ezek az egyedi azonosítók lehetővé teszik az alapanyagok pontos nyomon követését az egész gyártási folyamat során. Az SAP gyártási és raktárkezelési („warehouse management”) rendszere biztosítja a ládák hozzárendelését a megfelelő gyártási folyamatokhoz. A hozzárendelést egy kézi eszközzel, egy „pocket PC”-vel végzik, amely rögzíti az összes fontos adatot, mint például az alapanyag származását, cikkszámát, gyártási sorszámát („charge/batch”), valamint a mozgatás dátumát és pontos időpontját. A ládák nem csak az anyagok azonosítására szolgálnak, hanem védelmet nyújtanak a külső hatásokkal szemben is, biztosítva, hogy az alapanyagok és termékek sértetlenek maradjanak a gyártási folyamat során. A ládák a tisztatérben erre kialakított kalodarendszerben, más néven „supermarket”-ben kerülnek betárolásra, ahol könnyen hozzáférhetőek a következő gyártási lépésekhez.

Gyártási folyamat és ellenőrző rendszer

Az alapanyagok a tisztatérben végig haladnak a gyártási folyamat különböző szakaszain. Minden folyamatváltásnál egy úgynevezett "checkpoint" ellenőrzésen készül, amely rögzíti az anyagmozgásokat. Ez a rendszer biztosítja, hogy az alapanyagok és a félkész termékek mindig könnyen beazonosíthatók és nyomon követhetők legyenek. Az ellenőrző rendszerek (angolul „checkpointok”) lehetővé teszik a gyártás folyamatos monitorozását, és biztosítják, hogy minden alapanyag és termék megfeleljen a minőségi követelményeknek.

A gyártási folyamat végén a termékek áttárolásra kerülnek a csomagolási területre, ahol a csomagolás előkészítése történik. Itt a megfelelő gép és szerszám kombinációjával ellátott csomagológéphez készítik elő a termékeket, amelyeket előzetesen ellenőriznek a tartalom megfelelőségének szempontjából.

Csomagolás előkészítése és a csomagolási folyamat

A csomagológépek előkészítése az adott termék csomagolási követelményei szerint történik. A gépek beállításait szakképzett, minősítéssel rendelkező dolgozók végzik, akik gondoskodnak arról, hogy a csomagológépek megfelelően működjenek, és készen álljanak a termékek csomagolására. A csomagolás során minden szükséges kartont és egyéb csomagolóanyagot előkészítenek, és a minősített dolgozók felügyelete alatt kerülnek a palettákra a termékek.

Minőségellenőrzés (Quality Control - QC) a csomagolási folyamat során

A csomagolási folyamat során a minőség-ellenőrzés kiemelten fontos szerepet játszik. A minőségellenőrök ellenőrzik, hogy a csomagolás a kihelyezett termékdokumentáció szerint

történik-e, amely tartalmazza a rajzokat, utasításokat, csomagolási anyagokat és a termék megfelelőségi követelményeit. Ha minden ellenőrzési pont megfelel a követelményeknek, a termékek megkapják a végső jóváhagyást minőségi oldalról.

Szállítmányozás előkészítése

Miután a termékek megkapták a minőségi jóváhagyást, kiállítják a szállítólevelet, más néven palettakísérőt. Ez a dokumentum biztosítja, hogy minden információ megfelelően rögzítve van a termékekről és a szállítmányról. A csomagolt termékeket ezután a raktár részlege veszi át, ahol megkezdődik a szállításra való előkészítés, ami magába foglalja az egységrakomány fóliázását, és betárolását a későbbi logisztikai folyamatokhoz. A szállításhoz pontos és részletes dokumentációt kell készíteni, amely lehetővé teszi a szállítási lánc során a termék nyomon követését és a vevői elégedettség biztosítását.

2.5. Orvostechnikai eszközök sterilizálása

Az orvostechnikai eszközök sterilizálása alapvető fontosságú a fertőzések megelőzése és a betegek biztonsága szempontjából. Azzal, hogy a termékeket szigorú szabályozásoknak megfelelő kontrollált környezetben gyártják, a szennyeződések minimalizálódnak, azonban a teljesen biztonságos felhasználás érdekében a termékeknek még egy sterilizálási folyamaton is át kell esniük. A sterilizálás folyamata során minden mikroorganizmust, beleértve a baktériumokat, vírusokat, gombákat és spórákat, eltávolítanak vagy inaktívnak az eszközökről, ezáltal biztosítva, hogy a használat során semmilyen kórokozó ne kerülhessen a betegek szervezetébe. A sterilizálás különböző módszereit alkalmazzák az orvostechnikai eszközök anyagának és céljának megfelelően, és ezek a módszerek szigorú szabványok és irányelvek szerint működnek (Nolen, 2016).

Orvostechnikában használt sterilizálási módszerek:

- **Gőzsterilizálás:** A gőzsterilizálás a leggyakrabban alkalmazott módszer az orvostechnikai eszközök sterilizálására, különösen a hőálló anyagok esetében. Ez a módszer magas hőmérsékletű, telített gőzt használ, amely behatol az eszközök minden felületére és elpusztítja a mikroorganizmusokat. A gőzsterilizálás hatékonysága függ a hőmérséklettől, a nyomástól és az időtől; általában 121-134°C-on történik, különböző időtartamokban (pl. 15-30 percig) (Szabó, 2022).
- **Etilén-oxid (ETO) sterilizálás:** Az ETO sterilizálás egy alacsony hőmérsékletű módszer, amelyet hőérzékeny eszközök, például műanyagok, elektronikus eszközök és

optikai műszerek sterilizálására használnak. Az etilén-oxid gáz hatékonyan inaktiválja a mikroorganizmusokat, beleértve a baktériumok spóráit is, anélkül, hogy károsítaná az eszközöket. Az ETO sterilizálás során a gáz behatol a csomagoláson keresztül az eszközökbe, biztosítva a sterilitást még nehezen hozzáférhető helyeken is (Szabó, 2022).

- **Gamma-sugárzás:** A gamma-sugárzást olyan orvosi eszközök sterilizálására használják, amelyek nem alkalmasak hősterilizálásra vagy ETO sterilizálásra, például egyszer használatos műanyag eszközök és néhány implantátum esetében. A gamma-sugárzás nagy energiájú fotonjai behatolnak az eszközökbe, és károsítják a mikroorganizmusok DNS-ét, ami végül a pusztulásukat okozza (Nolen, 2016).
- **Plazmasterilizálás:** A plazmasterilizálás, más néven hidrogén-peroxid plazma sterilizálás, egy viszonylag új módszer, amelyet hőérzékeny és nedvességérzékeny eszközök sterilizálására használnak. A plazma állapotban lévő hidrogén-peroxid rendkívül reaktív szabad gyököket termel, amelyek elpusztítják a mikroorganizmusokat. Ez a módszer gyors és hatékony, és nem hagy maradványanyagot az eszközökön (Szabó, 2022).
- **Formaldehid gáz sterilizálás:** Hasonlóan az ETO-hoz, a formaldehid gáz sterilizálás is alacsony hőmérsékletű módszer, amelyet műanyagok és érzékeny eszközök esetében használnak. A formaldehid gáz elpusztítja a mikroorganizmusokat az eszközök felületén és belsejében egyaránt, bár használata szigorú biztonsági intézkedéseket igényel a formaldehid toxicitása miatt (Szabó, 2022).

A sterilizálási folyamatok során számos kihívással kell szembenézni. Az egyik legfontosabb kihívás a megfelelő sterilizálási módszer kiválasztása, amely figyelembe veszi az eszköz anyagát és érzékenységét. Ezenkívül biztosítani kell, hogy a sterilizálási folyamat során az eszközök ne sérüljenek meg, és ne veszítsenek a funkcionalitásukból. A mikroorganizmusok spórái különösen ellenállóak lehetnek a sterilizálási módszerekkel szemben, ezért a sterilizálási folyamatnak megfelelően dokumentált és ellenőrzött módon kell történnie (Szabó, 2022).

2.5.1. Orvostechnikai eszközök sterilizálása etilén-oxid gázzal

Az orvostechnikai eszközök sterilizálása alapvető követelmény annak érdekében, hogy a betegek biztonságban legyenek a különböző diagnosztikai és sebészeti beavatkozások során. Az etilén-oxid (ETO) gázzal történő sterilizálás az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer, különösen az olyan eszközök esetében, amelyek hőérzékenyek vagy összetett szerkezetük miatt

más sterilizálási módszerekkel nem kezelhetők hatékonyan. Az ETO sterilizálás alacsony hőmérsékleten működik, ami ideálissá teszi a hőre érzékeny anyagok, például műanyagok és elektronikai komponensek sterilizálására (Nolen, 2016).

Az etilén-oxid sterilizálás folyamata:

Az ETO sterilizálási eljárás több lépésből áll, amelyek biztosítják a hatékonyságot és a biztonságot. Az első lépés a kondicionálás, amely során az eszközöket egy előre meghatározott páratartalmú és hőmérsékletű kamrában helyezik el. A megfelelő páratartalom kritikus, mivel elősegíti az etilén-oxid gáz penetrációját az eszközök anyagaiba és felületeibe, növelve a sterilizáció hatékonyságát (Nolen, 2016).

A következő lépés a gáz bejuttatása a sterilizáló kamrába. Az etilén-oxid gáz erős alkiláló szer, amely hatékonyan megöli a mikroorganizmusokat, beleértve a baktériumokat, vírusokat, gombákat és a baktériumspórákat is. Az ETO gáz a mikroorganizmusok DNS-ével és fehérjeivel reagál, amely a sejtek halálát okozza. Az eszközök teljes sterilizálásához szükséges gázkoncentráció, hőmérséklet és expozíciós idő függ az eszköz típusától és a sterilizálási ciklus egyéb paramétereitől (Nolen, 2016) (Carlberg, 2004).

A gáz bejuttatását követően a sterilizáló kamrát egy előre meghatározott ideig lezárják, hogy biztosítsák a megfelelő expozíciót. Ezután a sterilizált eszközök átesnek egy szellőztetési fázison, amely során a kamra levegőztetésével eltávolítják az etilén-oxid maradványait, ugyanis a maradék gáz (EO/ECH) rákkeltő, ezért kiemelten fontos a karantén idejének betartása, mely akár 15 nap is lehet. A szellőztetési fázis biztosítja, hogy a sterilizált eszközök biztonságosan használhatók legyenek, és ne tartalmazzanak az emberi egészségre káros vegyi maradványokat (Nolen, 2016).

Az ETO sterilizálás előnyei és hátrányai:

Az etilén-oxid sterilizálás számos előnnyel rendelkezik. Az egyik legnagyobb előnye az, hogy alacsony hőmérsékleten (általában 37–63°C) történik, így alkalmas a hőre érzékeny anyagok sterilizálására, amelyek nem lennének alkalmasak hősterilizálásra. Emellett az ETO gáz képes behatolni a csomagolásokon, amennyiben azok anyag jó gáz áteresztő képességgel rendelkezik – például papír, ehhez elégséges az anyag egy sávjában való alkalmazása – ezáltal az eszközök belsejébe is biztosítva a teljes sterilizációt, beleértve a nehezen elérhető területeket is (Carlberg, 2004). Ez különösen fontos az összetett orvostechnikai eszközök esetében, ahol a szennyeződések eltávolítása kritikus jelentőségű.

Az ETO sterilizálásnak azonban vannak hátrányai is. Az etilén-oxid rendkívül mérgező és robbanásveszélyes, ezért a sterilizálási folyamat során szigorú biztonsági intézkedéseket kell betartani. A sterilizálási ciklus utáni szellőztetési fázis szükséges az ETO gáz eltávolításához az eszközökről, mivel a maradványok irritációt vagy egészségügyi problémákat okozhatnak a felhasználóknak. Emellett az ETO sterilizálás viszonylag hosszú időt vehet igénybe a megfelelő kigázosítási idő miatt, ami lassíthatja a sterilizálási folyamatot, különösen nagy volumenű sterilizálási igény esetén (Nolen, 2016).

Szabályozási követelmények:

Az etilén-oxid sterilizálást szigorú nemzetközi szabványok és irányelvek szabályozzák annak biztosítására, hogy a folyamat hatékony és biztonságos legyen. Az ISO 11135 szabvány specifikus követelményeket tartalmaz az etilén-oxiddal történő sterilizálási eljárásokra vonatkozóan, beleértve a folyamat validálását, a monitorozást és a rutinellenőrzést. Ezek a szabályozások célja a sterilizálási eljárás következetességének és hatékonyságának biztosítása, valamint a maradványanyagok minimalizálása az eszközökön (Nolen, 2016).

Az etilén-oxid gázzal történő sterilizálás egy nélkülözhetetlen módszer az orvostechikai eszközök sterilizálásában, különösen azoknál az eszközöknél, amelyek érzékenyek a hőre vagy összetett geometriával rendelkeznek. Az ETO sterilizálás előnyei közé tartozik a hőmérséklet-érzékeny anyagok kezelhetősége és a teljes penetráció képessége. Ugyanakkor fontos figyelembe venni a módszer előírásai és a vele járó biztonsági követelményeket, valamint betartani a nemzetközi szabványokat és irányelveket, hogy a sterilizálás hatékony és biztonságos legyen (Nolen, 2016).

3. ANYAG ÉS MÓDSZERTAN

3.1. *Orvostechnikai eszközök csomagolásának design verifikációja*

A termék, ez esetben csomagolás, váltásánál először meg kell vizsgálni, hogy az elvárt, specifikus funkciói teljesülnek-e, a meggyőződés érdekében tehát design verifikációt szükséges végezni, ami egy olyan folyamat, amely során megerősítik és dokumentált bizonyítékokkal alátámasztják, hogy a csomagolási rendszer megfelel az előírásoknak és követelményeknek, valamint rendeltetésének megfelelően ellátja funkcióit. A folyamat fő célja annak igazolása, hogy a csomagolás minden tervezett tulajdonsága és teljesítménykövetelménye teljesül, így biztosítva a termék biztonságos használatát és a sterilitás megőrzését a csomagolás teljes életciklusa alatt, ami akár 5 év is lehet gyártástól felhasználásig. A design verifikáció során teljesítmény és stabilitás tesztekkel kell végrehajtani. A vizsgált folyamatot működtető cég a csomagolóanyagokat és csomagolt termékeket csomagolási családokba osztja, majd minden családnál a különböző tulajdonságokat megvizsgálva (pl.: tömeg, éles alkatrészek tulajdonsága, karton kitöltöttsége, egyedi csomagolásban való mobilitás stb.) meghatároz egy úgynevezett „worst case” terméket, amin ezután a további teszteléseket és validálást el kell végezni. Amennyiben ez a kiválasztott termék és annak csomagolása teljesíti az elvárt eredményeket, a rá vonatkozó tesztek, azok folyamata és végkimenetele lefedi a csomagolási családban lévő többi terméket is.

A sterilgát-rendszereken végzett fentebb említett, teljesítmény és stabilitás tesztek az alábbi módokon előkészített mintákon kell elvégezni:

- steril;
- steril és mesterségesen öregített (gyorsított);
- steril és valós időben öregített;
- steril, transzport szimuláción már tesztelt.

3.1.1. *Teljesítményteszt*

A szállítás során fellépő mechanikai és termikus igénybevételt az ASTM 4169 szabvány szerint szimulálják, mely azokat a gyakorlati tesztek foglalta össze, amelyek a szállító egységek teljesítményére vonatkoznak. Ezt a szabványt a hosszú távú tapasztalat, a piacról érkező pozitív visszajelzések és a szállítási folyamat jól ismert jellege alapján választották.

A transzport szimuláció során az ISO 291-es szabvány szerint a sterilgát-rendszert normál környezeti hőmérsékleten kell vizsgálni, mivel normál szállítási körülmények között nem várható a sterilgát-rendszer károsodása. Ugyanakkor a további szélsőséges hőmérsékletek hatását is szükséges vizsgálni, ezért a tesztelést el kell végezni -20°C és +40°C-on előkondicionált mintákon is.

A teljes vizsgálat az alábbi lépésekből áll, ezeket egy részletes tesztervben kell dokumentálni:

- **Mechanikai kezelés** – Forgatásos leejtési teszt és oldalirányú ütészvizsgálat.
Ez a teszt a csomagolás mechanikai kezelésének szimulálására szolgál, például amikor a raklapok mozgatása során a dobozok leesnek vagy eldőlnék. A teszt során a csomagolást különböző szögben forgatják és leejtik az éleire, hogy ellenőrizzék, ellenáll-e az ilyen típusú behatásoknak, és nem sérül-e a benne lévő termék.
- **Jármű vibrációs teszt** – A szállítás közben fellépő vibráció szimulálása az ASTM 4169-22 szabványnak megfelelően, kombinált frekvencia spektrum alkalmazásával, beleértve a kamion és légi szállítási profilokat is. Ez a teszt a szállítás során fellépő vibrációs hatásokat modellezi, amelyek például közúti, tengeri vagy légi szállítás során jelentkeznek. A teszt során a csomagolási egységeket különböző frekvenciájú és intenzitású vibrációnak teszik ki, így szimulálva a járművek mozgásából adódó rázkódásokat.
- **Kompresszió teszt** – A raklapos tárolás kompressziós igénybevételének ellenőrzése.
A teszt célja annak meghatározása, hogy a szállítás vagy tárolás során a csomagolási egységek mennyire ellenállóak a függőleges kompressziós erővel szemben, amikor kartonok egymásra vannak helyezve. Ezzel a teszttel szimulálható a raktári tárolás és a szállítás közben fellépő terhelés, így biztosítva, hogy a csomagolás és a benne lévő termékek épsége megmaradjon a tényleges logisztikai folyamatok során.
- **Kézi kezelésből adódó ejtési teszt** – A szállítás utáni potenciális sérülések szimulációja meghatározott magasságokból történő ejtéssel, a doboz súlyának megfelelően.
Ez a teszt azt biztosítja, hogy a csomagolási egységek és a bennük lévő termékek épségben maradjanak manuális kezelés során is, például a raktárban vagy a végfelhasználó által történő kipakolás esetén. Az ejtést különböző felületeken és szögekben végzik el (pl. élre, sarkokra és lapos felületekre), hogy szimulálják a valós használat során előforduló véletlenszerű ejtéseket.

A fenti lépésekhez tartozó előkondicionálás kiemelten fontos a valós szállítási modellezés érdekében, ezért ezeket a következőképpen kell előkészíteni:

Forgatásos ejtés, kompressziós teszt és manuális kezelési ejtés esetén 48 órán keresztül normál környezeti hőmérsékleten előkészített termékeken kell elvégezni.

Jármű vibrációs tesztnél négy csoportra kell felbontani az előkondicionálást, a csoportok mindegyikénél kötelező a 48 órás időszáv betartása:

„A” csoport: -20°C, alacsony folyamatparaméteren

„B” csoport: +40°C, alacsony folyamatparaméteren

„C” csoport: -20°C magas folyamatparaméteren

„D” csoport: +40°C magas folyamatparaméteren

A különböző vibrációs és leejtési tesztek különböző biztosítási szinteken (alacsony, közepes, magas) végzik a valós szállítási körülmények minél pontosabb szimulációjához.

3.1.2. Stabilitásra vonatkozó tesztek

A teszt célja, hogy a csomagolási rendszer öregedésre való érzékenységét vizsgálja. Erre a vizsgálatra két féle módszer alapján öregített termékeket kell használni. Ezek közül az egyik, mikor mesterséges körülmények mellett öregszi a termék. Ez azt jelenti, hogy a termékeket öregítő kamrákba kell helyezni, ahol adott hőfok és páratartalom van meghatározva, a kamrában töltött időt pedig az eltarthatósági idő határozza meg, amit egy képlet segítségével kell átszámítani. A másik módja az öregítésnek a valós időben történő, amikor hagyják a termék meghatározott teljes eltarthatósági idejének leteltét, raktári körülményekben. A mintákat meg kell vizsgálni különböző teszt módszerekkel és össze kell hasonlítani azok eredményét a „frissen” gyártott termékével, ez megmutatja, hogy egymáshoz képest hogyan teljesít az öregítési folyamaton átesett minta.

3.1.2.1 Mesterséges öregítés

Ez a módszer a jövőbeni termék vagy anyag viselkedésének szimulálására szolgál. Ezt az eljárást speciális öregítő kamrákban hajtják végre, ahol a hőmérséklet és páratartalom megemelésével olyan körülményeket teremtenek, amelyek felgyorsítják a reakciók kinetikáját. A mesterséges (gyorsított) öregítést az ASTM F1980 szabvány alapján, az Arrhenius-képlet szerint végzett kondicionálással szimulálják:

$$AAF = Q_{10}^{\left[\frac{T_{AA}-T_{RT}}{10}\right]}$$

AAF: gyorsított öregedési tényező

Q₁₀: öregedési tényező

TAA: gyorsított öregítési hőmérséklet (ajánlott hőmérséklet 55°C, maximum 60°C)

TRT: környezeti hőmérséklet (az ASTM F1980 szerint 30°C)

AAT: gyorsított öregítési idő

RT: valós idejű öregítési idő (a termék eltarthatósági ideje)

Ez azt jelenti, hogy a befolyásoló tényezők magas beállítása lerövidíti az öregítést időtartamát. A képlet alapján számolva a 2 és 5 év eltarthatósági idővel rendelkező termékek a kamrában csak a képlet segítségével meghatározott időt töltik, ezek átszámítása látható az 1. táblázatban.

1. táblázat: Példa mesterséges öregítés időtartamára a fenti képlettel számolva (saját szerkesztés)

Öregítési hőmérséklet \ Eltarthatósági idő	2 év (30°C-on)	5 év (30°C-on)
50°C	183 nap	457 nap
55°C	130 nap	323 nap
60°C	92 nap	229 nap

3.1.2.2 A valós idejű öregítés

A valós idejű öregítés során a mintákat a termék tényleges tárolási körülményeinek megfelelő környezetben (előírt hőmérséklet és páratartalom) tárolják a meghatározott teljes eltarthatósági időtartam alatt. Ez a folyamat pontosan megmutatja, hogyan viselkedik a termék valós körülmények között, és igazolja, hogy a termék minősége és stabilitása a teljes eltarthatósági időn belül megmarad. A cég által forgalmazott orvostechikai eszközök eltarthatósági ideje (angolul „shelf-life”) többnyire 2 vagy 5 év. A valós idejű öregítés, hosszú-távú tárolás a WHO technikai jelentése alapján meghatározott hőmérséklet(25-30°C) és páratartalom (60-65%) mellett kell végrehajtani. A folyamat során vagy leteltével azokat a kritikus minőségi jellemzőket vizsgálják, amelyek közvetlen hatással vannak a termék biztonságára és hatékonyságára.

Amennyiben ezek, a design verifikációhoz tartozó stabilitás és teljesítmény tesztek megfelelnek az előírásoknak az eljárás folytatódik a folyamat validálással, amely azt biztosítja, hogy a gyártás minden alkalommal azonos eredményeket produkál.

3.2. Csomagolási és Dobozolási Folyamat Validálás

A hipotézis tesztelése érdekében a dolgozat következő szakaszában részletesen bemutatom a teljes validálási folyamatot, amely az orvostechikai eszközök csomagolására vonatkozik.

A szó „validált” („valid” / „validated”) az ezen tevékenységekkel összefüggésben létrejött állapot leírására szolgál. Célja, hogy megerősítést adjon vizsgálatok és objektív bizonyítékok által az alkalmazott eljárások megfelelőségéről, adott termék kapcsán a rendeltetésszerű használathoz előre meghatározott követelmények konzisztens teljesüléséről. A validálás során az objektív bizonyíték lehet tesztelés, mérés, vagy egyéb tevékenység eredménye.

A sterilizálásra szánt orvostechikai eszközök sterilgát-rendszerének teljesítenie kell az EN ISO 11607 szabványban meghatározott követelményeket. Ez a szabvány az orvostechikai eszközök steril csomagolására vonatkozó nemzetközi előírás, mely egyaránt vonatkozik a csomagolási rendszerek kialakítására és azok validálására. Az ISO 11607 szabvány 1. része meghatározza az anyagok, a sterilgát-rendszer és a csomagolási rendszerek követelményeit. A szabvány e részének célja, hogy biztosítsa a csomagolási rendszer alkalmasságát, különös figyelmet fordítva az alapanyagokra és a sterilizálási folyamat kompatibilitására. A szabvány ezen része kiterjed továbbá a sterilgát rendszer (SBS - Sterile Barrier System) követelményeire is, amely olyan anyagokat és módszereket foglal magában, amelyek biztosítják a sterilitás megőrzését egészen a csomag felnyitásáig. A szabvány második része a sterilgát rendszerek kialakítási, zárási és összeszerelési folyamatainak validálási követelményeire összpontosít. Az ISO 11607-2 célja, hogy az orvostechikai eszközök csomagolásáért felelős gyártók olyan validált folyamatokat alkalmazzanak, amelyek biztosítják a csomagolás megfelelőségét a szabvány követelményei szerint. A validálás három fő eleme a telepítési (IQ), működési (OQ) és teljesítési (PQ) kvalifikáció, amelyek igazolják, hogy a folyamatok képesek stabilan, következetesen teljesíteni a meghatározott kritériumokat. A validálási folyamatot minden esetben a szabvány szerint meghatározott követelményeket magában foglalva kell elvégezni és azt dokumentálni szükséges.

Az ISO 11607-1 és ISO 11607-2 szabványok az Európai Orvostechikai Eszközök Irányelvek alapvető követelményei szerint lettek megalkotva.

3.2.1. Validálási eljárás (IQ; OQ; PQ)

A csomagolási folyamat validálások az ISO 11607 szabvány 2. részén alapulnak. A csomagolási folyamat validálásának tartalmaznia kell legalább egy üzembe helyezési minősítést (IQ), egy működési minősítést (OQ) és egy teljesítési minősítést (PQ) ebben a sorrendben.

3.2.1.1 Üzembe helyezési minősítés (Installation Qualification IQ)

Az Üzembe helyezési minősítés (IQ) egy olyan folyamat, amely során ellenőrzik, hogy az újonnan telepített berendezés vagy rendszer megfelelően került-e beüzemelésre a gyártási helyszínen. Az IQ célja annak biztosítása, hogy a berendezés helyesen kapcsolódik a szükséges energiaforrásokhoz (például villamos energia, központi sűrített levegő ellátórendszer), illetve megkapják a szükséges jelöléseket, karbantartási és kezelési utasításokat. Az IQ során megvizsgálják azt is, hogy a berendezés megfelel-e a biztonsági és műszaki előírásoknak, és hogy minden szükséges elem a helyén van-e. Ide tartozik a vezérlőrendszer működésének ellenőrzése, a rendszer összekapcsolása a megfelelő kommunikációs csatornákkal, valamint annak biztosítása, hogy a berendezés megfelel a sterilitásra és egyéb minőségi követelményekre vonatkozó elvárásoknak. Egyszerűen fogalmazva, az IQ az első lépés abban, hogy meggyőződjünk arról, hogy a berendezés készen áll a biztonságos és hatékony működésre.

3.2.1.2 Legrosszabb eset tanulmány (Worst Case Study)

A csomagolási és dobozolási folyamat validálásának első lépése a termék minőségére közvetlen hatással lévő, berendezésre vonatkozó alsó és felső folyamatparaméterek meghatározása a legrosszabb eset tanulmány segítségével történik. Ez a lépés nem követelménye a csomagolási folyamat validálásának, viszont a folyamatparaméterek (kémiai vagy fizikai paraméterek, melyek potenciálisan hatással lehetnek a folyamat hatékonyságára) határainak megállapítása erősen ajánlott, különösen olyan esetben, amennyiben a folyamat, vagy a folyamatba bevitt anyagok nem ismertek és dokumentáltak egy előző folyamatból. A termék minőségére közvetlen hatással lévő folyamatparaméterek határértékeit (magas és alacsony) alapanyag

adattáblázat, szakirodalom és gép/szerszám konfiguráció, valamint hasonló folyamatokból származó tapasztalatok figyelembevételével kell meghatározni.

Ez a megközelítés azt célozza meg, hogy a legnagyobb potenciális kockázatot hordozó körülmények között történjen a validálás, így biztosítva, hogy az adott termék vagy folyamat mindig megfeleljen a szabványnak és előírásoknak. A legrosszabb eset (angolul „worst case”) kiválasztás azokat a körülményeket, paramétereket vagy folyamatváltozókat jelenti, amelyek a legrosszabb feltételek mellett teszik próbára a rendszert.

3.2.1.3 Működési minősítés (*Operational Qualification OQ*)

A működési minősítés során a berendezés alapvető funkcióinak megléte, illetve megfelelő működése kerül visszaigazolásra. Adott vállalat ezen tevékenységek során a terméken elvégzett mérésekkel és tesztekkel is visszaigazolja a rendszer megfelelő működését. A működési minősítés alapján kerülnek meghatározásra a későbbiekben a folyamat ideális működtetéséhez szükséges folyamatparaméter értékek. A folyamatparaméterek határait próbára kell tenni és meg kell határozni, annak érdekében, hogy ismertté váljanak azon paraméterek (paraméter-kombinációk), melyek elfogadható, összefüggő sterilgát-rendszert fognak eredményezni. Ezért az OQ során készített mintákat az alsó és felső folyamatparamétereken (paraméter limiteken) kell gyártani. Az ezen paramétereken legyártott mintákon a továbbiakban funkció tesztekkel kell végezni. Az ebben a fázisban előírt tesztek elvégzése előtt a mintákat sterilizálni kell a rutin eljárásnak megfelelően.

3.2.1.4 Teljesítési minősítés (*Performance Qualification PQ*)

A teljesítési minősítésnek igazolni kell, hogy a folyamat következetesen gyárt megfelelő minőségű sterilgát-rendszereket, melyek az előre meghatározott követelményeknek megfelelnek. A folyamat során felmerülő feladatoknak tartalmazniuk kell azokat a körülményeket, amelyek várhatóan elő fognak fordulni gyártás során. A validálás/újravalidálás alapján legalább három egymást követő gyártási sorozat az elfogadott. A variábilis jellemzők értékelését és dokumentálását kritikus gépképességi index számításával szükséges végezni, amelyhez a statisztikai folyamatszabályozó (Statistical Process Control SPC) módszert alkalmazzák, ezen belül a folyamat-központossági (Cpk) és gépképességi (Cmk) mutatók

számítását. A folyamatot ellenőrzés alatt kell tartani és képesnek kell lennie konzisztensen előállítani az előre meghatározott követelményeknek megfelelő kimenetet.

Az 2. és 3. táblázat azokat a tesztek tartalmazza, amelyek alkalmazhatóak a OQ és PQ fázis alatt az ISO 11607 szabványnak való megfelelés megállapítására.

2. táblázat: OQ és PQ fázisban meghatározott teszt módszerek 1. rész (saját szerkesztés)

Csomagolás Típusa	Követelmény	Tesztmódszer	Alkalmas az alábbi minőségi jellemzők igazolására
Sterilgát- rendszer (SBS)	ISO 11607-1 [5.1.7.b] bekezdése Az anyagoknak sérüléstől, lyukaktól, szakadásoktól, repedésektől, gyűrődésektől mentesnek kell lenniük. A helyenként elvékonyodott /megvastagodott anyaghiba nem befolyásolhatja negatívan a funkcióit.	102037 Sterilgát-rendszer vizuális ellenőrzése <u>Követelmények:</u> Csomagolási anyag nem sérült (pl.: lyukas, szakadt). A termék nem érintkezhet közvetlenül a sterilgát-rendszer környezetével.	Lyukak, szúrásnyomok, szakadások. Anyag elvékonyodása vagy vastagodása. Anyag leválás/szétnyílás. Anyag delaminációja (rétegenkénti leválása)
Sterilgát- rendszer (SBS)	ISO 11607-2 [5.3.2.b] bekezdése Lezárás a meghatározott szélességben folytonos és sértetlen nyitott csatornáktól, szúrt nyomoktól, szakadástól és anyagleválástól mentes.	102037 Sterilgát-rendszer vizuális ellenőrzése <u>Követelmények:</u> Folytonos, zárt összeillesztés (hegesztés). Nincsen illesztésekbe zárva egyéb anyag.	Sterilgát-rendszer integritása. Sértetlen egybefüggő összeillesztés (hegesztés)
Sterilgát- rendszer (SBS)	ISO 11607-1 [5.1.7.d] bekezdése Az anyagok elfogadható szintet mutatnak tisztaság szempontjából (részecskék, szennyeződés).	102000 Szennyeződés	Vizuális megfelelésség
Sterilgát- rendszer (SBS)	ISO 11607-1 [5.4.a] bekezdése A címkének épnek, a rajta lévő adatoknak olvashatónak kell maradnia a felhasználás pillanatáig.	101000 Csomagoló címkén lévő tartalom ellenőrzése az érvényben lévő specifikáció alapján	Orvostechikai eszköz azonosítása

3. táblázat: OQ és PQ fázisban meghatározott teszt módszerek 2. rész (saját szerkesztés)

Sterilgát-rendszer (SBS)	ISO 11607-1 [5.1.9.b & c] bekezdése Amennyiben hegesztett a kötés, a hegesztésnek a megadott szélességi és szakító szilárdsági követelményeinek meg kell felelnie. A felnyitási jellemzőknek folytonosnak, homogénnek kell lenniük, oly módon, hogy az ne befolyásolja az aszeptikus felnyitást és előkészítést.	109001 „Peel” képesség és hegesztési szélesség meghatározása	Aszeptikus előkészítés. Anyag delaminációja
Sterilgát-rendszer (SBS)		110015 Sterilgát-rendszer hegesztési erősségének megállapítása	
Sterilgát-rendszer (SBS)	ISO 11607-2 [5.3.2.b] bekezdése Meghatározott szélességben ép hegesztés. Nincs csatorna vagy egyéb nyílás a hegesztésben. Nincsennek szűrési, szakadási nyomok. Nincs anyag-delamináció vagy elválás.	107028 Kék-festék teszt	Sterilgát-rendszer sértetlensége. Csatornák vagy nyílások a hegesztésben
Sterilgát-rendszer (SBS)	ISO 11607-1 [6.1.2] & [6.1.5] bekezdése A csomagolási rendszernek védenie kell a sterilgát-rendszert, biztosítva annak sértetlenségét. A sterilgát-rendszer sértetlenségének biztosítása a sterilitás bizonyítására felhasználható.	107009 Standard vizsgálati eljárás szivárgások észlelésére (buborék teszt)	Mikrobiális gát / sterilgát-rendszer sértetlensége.
Sterilgát-rendszer (SBS)	Kockázatelemzés és/vagy vevői követelmény	109046 Bliszter csomagolás szétválasztása, felnyithatósági („peel”) képesség	Vizuális megfeleléség.

A felsorolt tesztmódszerek a nemzetközi standard követelmények alapján lettek összeállítva, melyet az ISO 11607-es szabvány tartalmaz.

3.2.2. Az OQ ÉS PQ fázis alátámasztására szolgáló tesztek módszertana

A validálás során a működési minősítés és a teljesítési minősítés fázisban alkalmazott teszt módszerek segítségével igazolható, hogy a csomagolási rendszer megfelel a szabványban leírt követelményeknek. A felsorolt módszerek közül részletesebben ismertetem azokat az alkalmazott vizsgálati eljárásokat, amelyek alátámasztják, hogy az új csomagolóanyag teljes

mértékben megfelel az előírásoknak, és nem mutat eltérést a már érvényes validált csomagolóanyagtól, ezáltal is igazolva a hipotézisemet.

3.2.2.1 Kék-folyadék teszt

A **107028**-as teszt módszer, azaz a **kék-folyadék teszt** egy olyan csomagolási integritási vizsgálat, amelynek célja az orvostechikai eszközök csomagolásán található hegesztési varratok szivárgásmentességének ellenőrzése. A teszt során egy színezett oldatot alkalmaznak, amelynek segítségével könnyen látható, ha a csomagolás hegesztésen nyílás vagy szivárgási csatorna található. Két módszert különböztetünk meg: az A-módszert (befecskendezés) és a B-módszert (szél-belemerítés).

A vizsgálat kezdetén a tesztfolyadékot a következő lépésekben készítik elő:

1. Keverék elkészítése: A tesztfolyadékot egy adott arányú Triton X-100 oldattal készítik, amelyhez toluidin kék festéket adnak. A folyadék homogén elegyítését keveréssel vagy rázással végzik, így biztosítva, hogy az oldat megfelelően átlátszó és konzisztens legyen a vizsgálat során.
2. Elhelyezés a tesztmedencében: Egy kisebb „medencét” egy nagyobb medencébe helyeznek, melyet abszorbens ruhával bélelnek ki. Ez a felállás segít a munkahelyi tisztaság fenntartásában és megakadályozza a folyadék szivárgását.

A-módszer: befecskendezés:

Az A-módszer során a tesztfolyadékot befecskendezik a csomagolás egyik oldalára. A vizsgálati folyadékból egy kb. 5 mm-es vízoszlopot hoznak létre, ami a tesztelt felülettel maximum 5 másodpercig érintkezhet. Ezt követően minden egyes vizsgált oldalon vizuálisan ellenőrzik a varratot, hogy nincs-e szivárgás vagy folyadékcsatorna. A 6. ábrán nyitott csatornára látható példa. A teljes vizsgálat legfeljebb 20 másodpercig tart, beleértve a négy oldal ellenőrzését. Ez a módszer akkor hasznos, ha a csomagolás egyik oldalán hegesztési varrat vagy más érzékeny terület található, amelyet fontos ellenőrizni.



6. ábra: Nyitott csatorna szemléltetése (A-módszer) (Forrás: saját szerkesztés)

B-módszer: szél-belemerítés:

A B-módszer során a kisebb medencét 3-6 mm magasságig feltöltik tesztfolyadékkal. A csomagolás teljes külső széle, beleértve a hegesztést (de legfeljebb 1 mm-es részig), ebbe a folyadékba merül. Az egyes oldalak merítési ideje maximum 5 másodperc, és az egész vizsgálat nem tarthat tovább 20 másodpercnél. A merítés után minden oldalon azonnali vizuális ellenőrzést kell végezni a hegesztés épségének biztosítására. A 7. ábra jól szemlélteti a nyitott és zárt csatornát.



7. ábra: Zárt és nyitott csatorna szemléltetése (B-módszer) (Forrás: saját szerkesztés)

Elfogadási kritériumok és hibás megközelítések:

A teszt végén akkor tekinthető megfelelőnek a hegesztés, ha nincs vizuálisan látható folyadékcsatorna, amely szivárgást jelezne. A hibásan elvégzett tesztek közé tartozik a túl hosszú nedvességi időtartam, a helytelen keverési arány, vagy ha a csomagolás papír része átnedvesedik a mintán, de ezek nem minősülnek szivárgási hibának.

A kék-folyadék teszt tehát egyszerű, de hatékony eljárás a csomagolási integritás vizsgálatára, és alapvető szerepe van a steril állapot fenntartásában, illetve a betegbiztonság biztosításában.

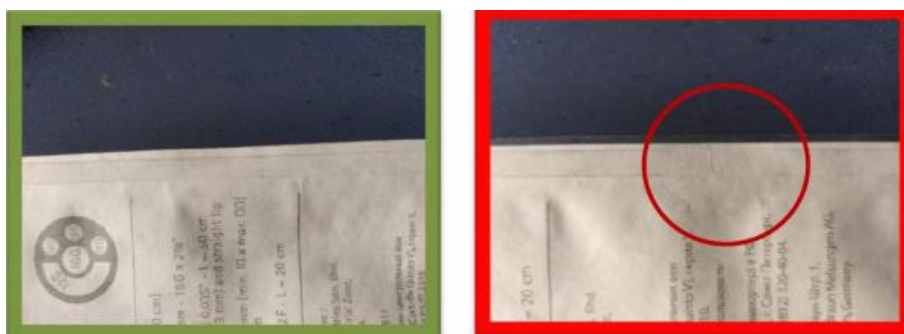
3.2.2.2 Felnyitási („peel”) képesség és hegesztési szélesség meghatározására szolgáló teszt

A 109001-es teszt módszer, azaz a **felnyitási képesség és hegesztési szélesség meghatározása** egy fontos minőségellenőrzési teszt, amely a sterilgát-rendszerek (SBS – Sterile Barrier

System) hegesztési varratainak integritását vizsgálja, különösen papír-műanyag kombinációkból készült csomagolások esetében. A teszt célja, hogy biztosítsa a hegesztési varrat megfelelő szélességét és szilárdságát, valamint a csomagolás könnyű és egyenletes felnyithatóságát, így a steril eszközök biztonságosan eltávolíthatók legyenek anélkül, hogy a csomagolás megsérülne vagy elszakadna részecske szennyeződés nélkül.

A vizsgálat folyamata:

1. **Vizuális ellenőrzés:** A hegesztési varratot először vizuálisan kell megvizsgálni annak érdekében, hogy biztosítsák a varrat homogenitását és épségét. A 8. ábrán láthatunk egy teljesen homogén hegesztést, valamint egy példát a hegesztés inhomogenitására.



8. ábra: Példa homogén (bal) és inhomogén hegesztésre (jobb) (Forrás: saját szerkesztés)

2. Felnyithatósági teszt elvégzése:

- **Rugalmas sterilgát-rendszer fóliák esetén:** A csomagolást a „T-peel” módszerrel kell vizsgálni, ami különösen alkalmas hőhatással zárt, rugalmas fóliák esetén. A buborékcsoomagolást felfelé tartva kell felnyitni (lásd 9. ábra).



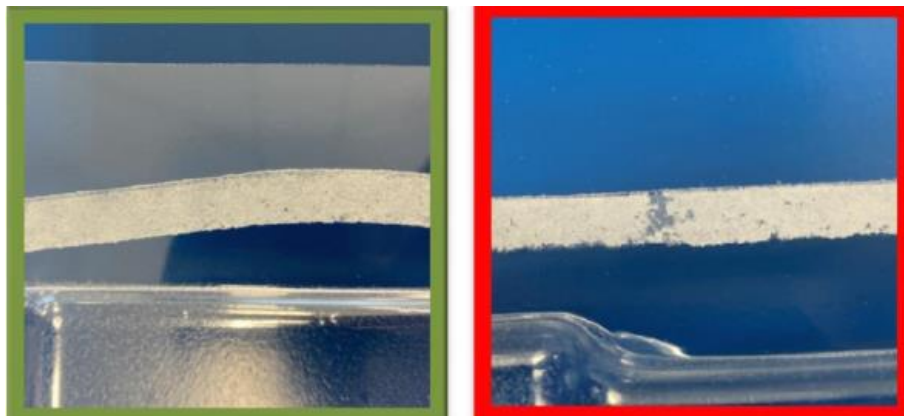
9. ábra: Puha bliszter nyitásának szemléltetése (saját szerkesztés)

- **Kemény fóliás SBS esetén:** A csomagolást az asztalra helyezve, két kézzel, egyenletes erővel kell felnyitni: az egyik kéz tartja a fóliát, míg a másik lehúzza a papírt (lásd 10. ábra).



10. ábra: Kemény bliszter nyitásának szemléltetése (Forrás: saját szerkesztés)

3. **Vizuális ellenőrzés felnyitás után:** A felnyitott hegesztési varratot vizuálisan kell ellenőrizni, hogy nincs-e sérülés, repedés vagy más nem kívánt hiba. A 11. ábrán ezekre láthatunk példát.



11. ábra: Felnyitott hegesztés példa homogén (bal) és inhomogén (jobb) hegesztésre (Forrás: saját szerkesztés)

4. **Hegesztési szélesség ellenőrzése:**

- A teljes hegesztési szélességet vizuálisan kell ellenőrizni, és legalább hat ponton meg kell mérni a hegesztési szélességet.
- A legszűkebb hegesztési szélesség értékét dokumentálni kell, biztosítva, hogy megfelel a teszt specifikációinak.

- Min. szélesség alatt elválhat a csomagolás, ha pedig túl széles a hegesztési szélesség a felnyithatósági (angolul „peel”) képesség romlik, azaz nehezebben bontható a csomagolás.

Elfogadási feltételek:

A hegesztési varrat szélességének és integritásának el kell érnie a teszt specifikációban vagy a termék/bliszter csomagolás rajzán meghatározott értékeket. A külső hegesztési varratok értékelését a hibakatalógus alapján végzik, amely a hibák leírását és értékelési kritériumait tartalmazza. Továbbá, a csomagoló papírnak a felnyitás során minden szakadás- és repedésnyomtól mentesnek kell lennie. A vizsgálat során figyelni kell a felnyitási sebesség egyenletességére, mert egyenetlen sebesség téves eredményhez vezethet. Továbbá a csomagolást megfelelő erővel és technikával kell felnyitni, hogy elkerüljük az anyagok nem szándékos sérülését.

3.2.2.3 Sterilgát-rendszer hegesztési erősségének meghatározása

Az utolsó teszt módszer, melyet a validálás során alkalmazunk, a **110015-ös** számú módszer, mely a **hegesztési erő meghatározására szolgál a sterilgát-rendszerek esetén**. Ez egy olyan módszer, amely a hegesztett varratok szakítószilárdságát vizsgálja, így biztosítva, hogy a csomagolás megfelelő szilárdságú marad a steril állapot fenntartása érdekében. A módszer segítségével számszerűen meghatározható, hogy a hegesztési varrat elég erős-e, megfelel-e az előírásoknak, és biztonságosan lezárja-e a steril csomagolást.

Minta előkészítése:

1. Mintacsík kivágása a hegesztés közepéről:

- A csomagoláson található hegesztett varrat közepéből vágnak ki egy mintacsíkot, amely a hegesztés állapotát a legjobban tükrözi.
- Ha a varrat hossza 500 mm-nél hosszabb, két tesztcsíkot vágnak ki különböző helyekről, általában a teljes hossz egyharmadánál és kétharmadánál, így a varrat egyenletessége is ellenőrizhető.

2. Mintacsík méretezése:

- A csíkot pontosan 15 mm szélesre vágják, és a vágás során ügyelnek arra, hogy a varratra merőlegesen történjen a vágás. Ez a merőleges vágás biztosítja, hogy a mintacsík az összes pontján ugyanazt a szakítóerőt képviselje.

- A pontos szélesség elérése ($15\text{ mm} \pm 0,1\text{ mm}$) fontos, mivel a szélességtől való eltérés torzíthatja az eredményeket. Ha a minta ennél keskenyebb, akkor a mért adatokat korrigálják, hogy a 15 mm-es szélességre vonatkozzanak.

3. A mintacsík hossza:

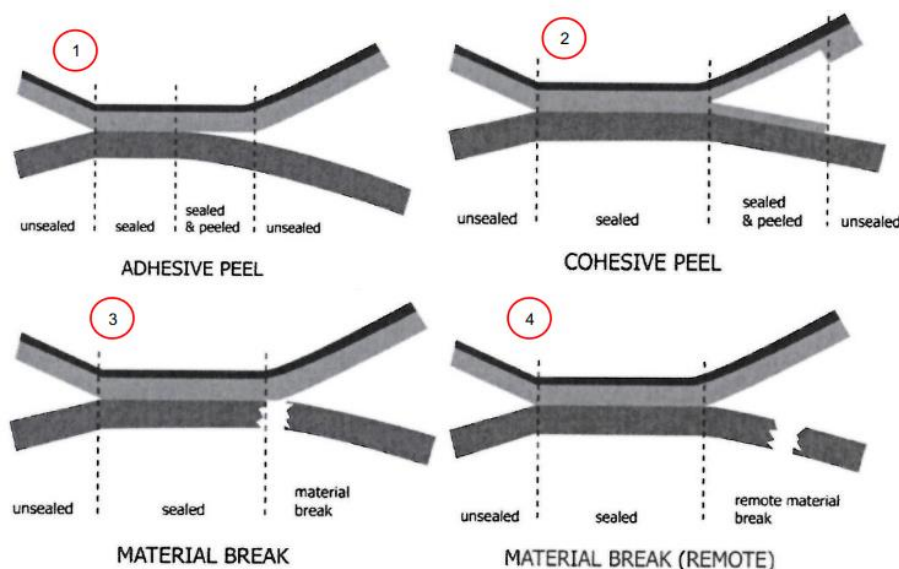
- A mintacsíknak elég hosszúnak kell lennie ahhoz, hogy stabilan rögzíteni lehessen a vizsgálógép befogóiban, ezzel elkerülve, hogy a minta kicsússzon vagy elmozduljon a teszt során.

A vizsgálat folyamata:

Az univerzális vizsgálógépet (ZwickRoell) be kell állítani szakítószilárdság mérésére, amelyhez a megfelelő tesztelő eszközöket rögzítik. A szorító berendezéseket úgy kell elrendezni, hogy a szorítóhorgok és a rögzítő csavarok azonos irányban legyenek.

Elfogadási feltétele:

A minimális megengedett szakítási erőt ($F_{\max}$) a termékspecifikációk határozzák meg, és a mérési tartomány 80%-át veszik figyelembe az átlagos szakítási erő (F_{mean}) kiszámításánál. Ha a csomagolóanyag nem a varrat mentén szakad el, azt az eredményt érvénytelennek tekintik, és további vizsgálat szükséges, ha ismétlődő hibák tapasztalhatók. A 12. ábrán az előforduló mérési hibákra láthatunk példát, valamint a 4. táblázatban láthatjuk a magyarázó táblázatot.



12. ábra: Hibaminta szakítószilárdság vizsgálatánál (Forrás: saját szerkesztés)

4. táblázat: Magyarázó táblázat a 12. ábrához (saját szerkesztés)

Hibasám	Hibaminta	Konfiguráció a 12. ábrán
1.	Hegesztési tapadás hibája	Felső réteg: papír; Alsó réteg: fólia
2.	Anyag kohéziós hibája	
3.	Anyag törése hegesztési ponton vagy hegesztési élen	Felső réteg: papír; Alsó réteg: fólia; vagy fordítva
4.	A hegesztéstől távol eső anyag törése vagy elszakadása	

Hibás megközelítések és lehetséges hibaforrások:

A módszer során számos tényező vezethet hibás eredményhez:

- **Nem megfelelő kondicionálás:** A minták nem megfelelő tárolása vagy előkészítése befolyásolhatja a teszt eredményét.
- **Tengelyre igazítás hiánya:** Ha a mintadarab nincs pontosan a gép tengelyéhez igazítva, akkor az elmozdulás pontatlan mérési adatokat okozhat.
- **Sérült mintadarab:** A vágás során vagy a csomagolás felnyitásakor sérült minta téves szakítási erőt adhat.
- **Helytelen paraméterek:** A mérési hossz túllépése vagy túlzott mértékű szakítóerő alkalmazása szintén torzítja az eredményeket.

Az alkalmazott teszt módszerek célja, hogy biztosítsák a sterilitás megtartását. A módszerek révén pontos képet kaphatunk arról, hogy a csomagolás hogyan teljesít a jogszabályi követelmények tükrében. A teszt módszerek ismertetését követően elérkeztünk az ekvivalencia vizsgálathoz.

3.2.3. Ekvivalencia vizsgálat (Equivalence study) módszertana – Két mintás ekvivalencia teszt

A vizsgálatot statisztikai számítások segítségével végezzük, általában gép-szerszám kombinációjának bizonyítására, vagy alapanyag összetétel módosítás hatásának ekvivalenciájára alkalmazzuk. Alapanyag összetétel változásánál bizonyítja, hogy az új alap-, vagy adalékanyag hasonló tulajdonságokat biztosít, mint a korábbi. Ez lehetőséget ad arra, hogy

a gyártási folyamatokat megőrizték a minőség és teljesítmény megtartása mellett. Ebben a vizsgálatban a cél annak megállapítása, hogy az új antioxidáns mentes csomagolóanyag azonos, vagyis ekvivalensnek tekinthető-e a jelenleg validálttal.

A 2-mintás ekvivalencia teszt célja két független mérési sorozat alapján történő összehasonlítás, mely elméleti levezetése a következő számításokból áll:

Különbség

A különbség D , megegyezik a tesztátlag X , és a referenciaátlag Y különbségével:

$$D = X - Y$$

Átlagok és szórás

Legyenek X_i , ahol $i=1, \dots, n_1$, a tesztminta megfigyelései, és Y_i , ahol $i=1, \dots, n_2$ a referenciaminta megfigyelései.

A vizsgálati minta átlagát, X , a következő képlet adja:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} X_i}{n_1}$$

A vizsgálati minta átlagát, Y a következő képlet adja:

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^{n_2} Y_i}{n_2}$$

A vizsgálati minta szórását S_1 , az alábbi képlettel adjuk meg:

$$S_1 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_1} (x_i - \bar{x})^2}{n_1 - 1}}$$

A referencia minta szórását S_2 , az alábbi képlettel adjuk meg:

$$S_2 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_2} (y_i - \bar{y})^2}{n_2 - 1}}$$

Jelölések:

X : a tesztminta átlaga

Y : a referencia minta átlaga

S_1 : a tesztminta szórása

S_2 : a referencia minta szórása

A különbség standard hibája

A különbség standard hibájának (SE) kiszámításához használt képlet:

$$SE = \sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}$$

Jelölések:

S_1 : a tesztminta szórása

n_1 : a tesztminta megfigyeléseinek száma

S_2 : a referenciaminta szórása

n_2 : a referenciaminta megfigyeléseinek száma

SE: a különbség standard hibája

Ekvivalencia határértékek

Legyen k_1 és k_2 az alsó és felső határértékek, amelyek egy 1,33 képességi mutatót figyelembe véve kerülnek meghatározásra.

k_1 kiszámítása $cp=1.333$ -ra:

$$\frac{LSL-USL}{8s}$$

k_2 kiszámítása $cp=1.33$ -ra:

$$\frac{USL-LSL}{8s}$$

Az alsó és a felső határ meghatározásához az s szórás a $s = 1$ -re kell normalizálni.

Alapértelmezés szerint az alsó ekvivalenciahatár: $\delta_1 = k_1$

Alapértelmezés szerint az felső ekvivalenciahatár: $\delta_2 = k_2$

Jelölések:

k_1 : alsó határ

k_2 : felső határ

USL: felső specifikációs határ

LSL: alsó specifikációs határ

δ_1 : alsó ekvivalenciahatár (LEL)

δ_2 : felső ekvivalenciahatár (UEL)

cp: képességindex

s: szórás

Szabadságfokok

A szabadsági fok v , az alábbi képlettel kerül meghatározásra:

$$v = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1 - 1} + \frac{\left(\frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2 - 1}}$$

Jelölések:

S_1 : tesztminta szórása

n_1 : tesztminta mérete

S_2 : referenciaminta szórása

n_2 : referenciaminta mérete

A különbségek konfidencia-intervalluma

A különbség 100(1 - α) %-os konfidencia-intervalluma (CI):

$$CI = [\min(C, DL), \max(C, DU)]$$

Ahol,

$$C = \frac{\delta_1 + \delta_2}{2}$$

$$D_L = D - t_{1-\alpha, v} \cdot SE$$

$$D_U = D + t_{1-\alpha, v} \cdot SE$$

Jelölések:

D: a vizsgálati átlag és a referenciaátlag különbsége

SE: standard hiba

δ_1 : az alsó ekvivalenciahatár

δ_2 : a felső ekvivalenciahatár

v: a szabadságfokok

α : a teszt szignifikancia szintje

$t_{1-\alpha, v}$: a felső 1 - kritikus érték n szabadságfokkal rendelkező t-eloszláshoz

T-eloszlás

Legyen t_1 a hipotézis t-értéke, $D < \delta_1$, és t_2 a hipotézis t-értéke, $D > \delta_2$, ahol D a teszt sokaság átlaga és az átlaga közötti különbség referencia populáció. Alapértelmezés szerint a t-értékek kiszámítása a következőképpen történik:

$$t_1 = \frac{D - \delta_1}{SE}$$

$$t_2 = \frac{D - \delta_2}{SE}$$

Jelölések:

D: a minta vizsgálati átlaga és a minta referenciaátlaga közötti különbség

SE: a különbség standard hibája

δ_1 : az alsó ekvivalenciahatár

δ_2 : a felső ekvivalenciahatár

4. EREDMÉNYEK

4.1. Ekvivalencia vizsgálat eredményei

A továbbiakban a vizsgált anyagokat az alábbiak szerint fogom említeni:

Anyag_A (antioxidánsot tartalmazó régi csomagolóanyag)

Anyag_B (antioxidáns nélküli új csomagolóanyag)

Az ekvivalencia vizsgálatban a TM 110015-ös (Steril gátrendszer hegesztési (zárási) szilárdságának meghatározása) teszt módszerben kapott eredményeket vettem alapul.

A csoport-összehasonlítás a hegesztési varrat szilárdsági határértékeire vonatkozó azonos specifikációkon alapul. Az egyenértékűségi határértékeket a megadott specifikációs határértékekből számítottam ki, melyek a következők:

Alsó specifikációs határérték LSL (lower specification limit) :1

Felső specifikációs határérték USL (upper specification limit): 8,7

(ezek a határértékek egy korábbi tanulmányban lettek meghatározva)

Alsó egyenértékűségi határ δ_1 : -0,9625

Felső egyenértékűségi határ δ_2 : 0,9625

A tesztelendő minták alsó és felső paraméterbeállítás alapján lettek legyártva, azaz mindkét vizsgálandó mintából készült az alsó és felső paraméterbeállítással. Ezeket általában a sarzsban való jelöléssel különböztetjük meg, én most a következőképpen nevezem el őket:

Anyag_A_LOW (alsó paraméteren gyártott)

Anyag_A_UP (felső paraméteren gyártott)

Anyag_B_LOW (alsó paraméteren gyártott)

Anyag_B_UP (felső paraméteren gyártott)

A vizsgálatot úgy kell elvégezni, hogy az azonos paraméteren gyártott két különböző csomagolóanyagot hasonlítjuk egymáshoz.

A teszt első lépése, hogy két független sorozatban mérjük meg a hegesztési varrat szilárdságát, mindegyik mintából 120-120 darabot teszteltünk.

Ezután az ekvivalencia vizsgálatához szükséges alsó és felső ekvivalencia határértékeket meghatároztam. A specifikációk alapján az LSL és USL közötti toleranciasáv a természetes szórással van kapcsolatban. A C_{mk} minimum 1,33 értékét figyelembe véve, a $T = 8\delta$ kritériumot kell teljesíteni.

$$C_p = 1.33 = \frac{3}{4} = \frac{LSL - USL}{6 \delta}$$

$$\frac{24 \delta}{3} = LSL - USL$$

$$\delta = \frac{LSL - USL}{8}$$

Az ekvivalencia kiszámításához az alábbi limiteket kell figyelembe venni, melyek az adott teszt specifikációjából származnak:

Alsó specifikációs határérték (LSL) = 1

Felső specifikációs határérték (USL) = 8.7

$$\delta_1 = \frac{LSL - USL}{8}$$

$$\delta_1 = \frac{1 - 8.7}{8}$$

$$\delta_1 = -0.9625$$

$$\delta_2 = \frac{USL - LSL}{8}$$

$$\delta_2 = \frac{8.7 - 1}{8}$$

$$\delta_2 = 0.9625$$

4.1.1. Alsó paraméteren gyártott minták ekvivalencia vizsgálata

A zárási szilárdság nyersadatait a qs-STAT® statisztikai szoftver segítségével dolgoztam fel, melynek eredményei a következők:

Anyag_A_LOW		Anyag_B_LOW	
Minta mennyiség (n_1)	120	Minta mennyiség (n_2)	120
Átlag ($\bar{x}_1$)	2.1972	Átlag ($\bar{x}_2$)	2.9062
Variancia (s_1^2)	0.1378	Variancia (s_2^2)	0.2482

A továbbiakban kalkulációt készítettem az alsó és felső megbízhatósági paramétereket illetően, mely különböző alszámításokból áll:

Szabadságfokok számolása

A szabadsági fok leírja, hogy a rendelkezésre álló megfigyelések (értékek) közül hány marad szabadon változtatható, miután kivontuk a becsült statisztikai paramétert (átlagot). Ez határozza meg a t-eloszlás alakját.

$$v = \frac{\left(\frac{s_1}{n_1} + \frac{s_2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{s_1}{n_1}\right)^2}{n_1 - 1} + \frac{\left(\frac{s_2}{n_2}\right)^2}{n_2 - 1}}$$

$$v = \frac{\left(\frac{0.1378}{120} + \frac{0.2482}{120}\right)^2}{\frac{\left(\frac{0.1378}{120}\right)^2}{120-1} + \frac{\left(\frac{0.2482}{120}\right)^2}{120-1}}$$

$$v = \frac{(0.0011 + 0.0021)^2}{\frac{0.0011^2}{119} + \frac{0.0021^2}{119}}$$

$$v = 220$$

Értékelési eredmények qs-STAT® segítségével

A használt statisztikai program tartalmazza a Student féle eloszlást. A konfidenciahatárok kiszámításához ismerni kell a Student féle eloszlás t-elosztását az adott konfidenciaintervallumra és a számított szabadságfokra.

$$\text{Konfidencia intervallum} = 0.95 \text{ (95\%)}$$

$$\text{Szabadságfokok száma } v = 220$$

$$t_{f;1-\alpha} = 1.6518 \text{ (qs - STAT -ból származó adat)}$$

Standard hiba (SE)

Amennyiben a populáció standard szórása nem ismert, abban az esetben alkalmazzuk a standard hiba módszert. Az átlag standard hibája a fősokaságon belüli átlag szórásának becslése.

$$SE - \text{Átlag különbség} = \sqrt{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)}$$

$$SE - \text{Átlag különbség} = \sqrt{\left(\frac{0.1378}{120} + \frac{0.2482}{120}\right)}$$

$$SE - \text{Átlag különbség} = 0.0567$$

A t-kvantil és az átlagok különbségének standard hibájának szorzata

A standard hiba t-kvantilis szorzata a konfidenciaintervallum félszélességét adja, amit a későbbiekben az alsó és felső távolság kiszámításához használtam fel.

$$t_{f;1-\alpha} \cdot SE - \text{Átlag különbség} = 1.6518 \cdot 0.0567 = 0.0937$$

A két anyag mérési átlagának különbsége

Az ekvivalencia teszt megbízhatósági határainak kiszámításához a következő lépés a két populáció mérési átlag közötti különbség kiszámítása.

$$\bar{x}_2 - \bar{x}_1 = 2.9062 - 2.1972 = 0.7089$$

Az alsó és felső határ kiszámítása

Az alsó és felső távolság az egyes mérések eltérését jelenti a meghatározott alsó (LSL) és felső (USL) határértékektől. Ezek segítségével statisztikailag megállapítható, hogy a mintaátlag mennyire közelít vagy tér el a specifikációk által meghatározott elfogadható tartományoktól.

$$\text{Alsó távolság } D_{low} = (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) - (t_{f;1-\alpha} \cdot SE - \text{Átlag különység})$$

$$D_{low} = 0.7089 - 0.0937 = 0.6153$$

$$\text{Felső távolság } D_{up} = (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) + (t_{f;1-\alpha} \cdot SE - \text{Átlag különység})$$

$$D_{up} = 0.7089 + 0.0937 = 0.8026$$

Az alsó és felső konfidenciahatár számítása

Az alsó és felső konfidenciahatár számítása 95%-os konfidenciaintervallumon és a távolságon vagy az átlagos érték ekvivalencia határán alapul.

$$\min(C, D_{low}) = \min(0, 0.6153) = 0$$

$$\max(C, D_{up}) = \max(0, 0.8026) = 0.8026$$

Ekvivalencia eredményei:

$$\delta_1 = -0.9625$$

$$\text{alsó konfidencia határ} = 0$$

$$\delta_2 = 0.9625$$

$$\text{felső konfidencia határ} = 0.8026$$

A 13. ábra jól szemlélteti a vizsgált alsó paraméteren gyártott minták eredményeit és a megengedett konfidencia határ szélső értékeit.



13. ábra: Alsó paraméteren gyártott minták eredményei (Forrás: saját szerkesztés)

4.1.2. Felső paraméteren gyártott minták ekvivalencia vizsgálata

Anyag_A_UP		Anyag_B_UP	
Minta mennyiség (n_1)	120	Minta mennyiség (n_2)	120
Átlag ($\bar{x}_1$)	2.615	Átlag ($\bar{x}_2$)	3.1402
Variancia (s_1^2)	0.1398	Variancia (s_2^2)	0.4768

A továbbiakban kalkulációt készítettem az alsó és felső megbízhatósági paramétereket illetően, mely különböző alszámításokból áll:

Szabadságfokok számolása

$$v = \frac{\left(\frac{s_1}{n_1} + \frac{s_2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{s_1}{n_1}\right)^2}{n_1 - 1} + \frac{\left(\frac{s_2}{n_2}\right)^2}{n_2 - 1}}$$

$$v = \frac{\left(\frac{0.1398}{120} + \frac{0.4768}{120}\right)^2}{\frac{\left(\frac{0.1398}{120}\right)^2}{120 - 1} + \frac{\left(\frac{0.4768}{120}\right)^2}{120 - 1}}$$

$$v = \frac{(0.0012 + 0.004)^2}{\frac{0.0012^2}{119} + \frac{0.004^2}{119}}$$

$$v = 183$$

Értékelési eredmények qs-STAT® segítségével

Konfidencia intervallum = 0.95 (95%)

Szabadságfokok száma $v = 2183$

$t_{f;1-\alpha} = 1.6532$ (qs – STAT –ból származó adat)

Standard hiba (SE)

$$SE - \text{Átlag különbség} = \sqrt{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)}$$

$$SE - \text{Átlag különbség} = \sqrt{\left(\frac{0.1398}{120} + \frac{0.4768}{120}\right)}$$

$$SE - \text{Átlag különbség} = 0.0717$$

A t-kvantil és az átlagok különbségének standard hibájának szorzata

$$t_{f;1-\alpha} \cdot SE - \text{Átlag különbség} = 1.6532 \cdot 0.0717 = 0.1185$$

A két anyag mérési átlagának különbsége

$$\bar{x}_2 - \bar{x}_1 = 3.1402 - 2.615$$

Az alsó és felső határ kiszámítása

$$\text{Alsó távolság } D_{low} = (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) - (t_{f;1-\alpha} \cdot SE - \text{Átlag különbség})$$

$$D_{low} = 0.5253 - 0.1185 = 0.4067$$

$$\text{Felső távolság } D_{up} = (\bar{x}_2 - \bar{x}_1) + (t_{f;1-\alpha} \cdot SE - \text{Átlag különbség})$$

$$D_{up} = 0.5253 + 0.1185 = 0.6438$$

Az alsó és felső konfidenciahatár számítása

$$\min(C, D_{low}) = \min(0, 0.4067) = 0$$

$$\max(C, D_{up}) = \max(0, 0.6438) = 0.6438$$

Ekvivalencia eredményei:

$$\delta_1 = -0.9625$$

alsó konfidencia határ = 0

$$\delta_2 = 0.9625$$

felső konfidencia határ = 0.6438

A 14. ábra a felső paramétereken gyártott minták eredményeit és a konfidencia határ értékeit szemléltet.



14. ábra: Felső paraméteren gyártott minták eredményei (Forrás: saját szerkesztés)

4.2. A minőségi teljesítésben meghatározott tesztek eredményei

A dolgozat további részében ismertetem a működési minősítés fázisban meghatározott tesztek eredményeit is, melyet laboratóriumi háttér segítségével végeztem el. Az abszolvált tesztek a következők: 107028 kék-folyadék teszt; 109001 felnyithatósági képesség és hegesztési szélesség meghatározása; 110015 sterilgát-rendszer hegesztési (zárási) szilárdságának meghatározása. A tesztek aló és felső paraméterbeállításon gyártott antioxidáns mentes csomagolásokon végeztem el, melyek már átestek a kétszeres etilénoxid sterilizáláson. A két paraméterbeállításon gyártott mintákat az alábbiak szerint különböztetem meg a dolgozatomban:

A: 2xE0 sterilizált alsó paraméteren gyártott minta

B: 2xE0 sterilizált felső paraméteren gyártott minta

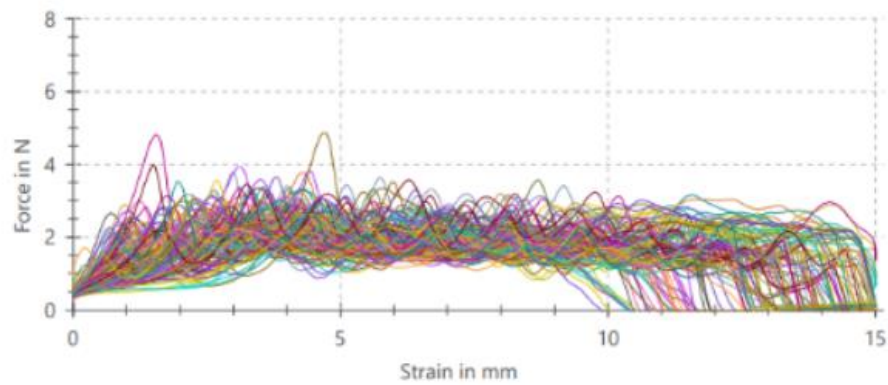
A módszertanban ismertetett teszt metódusok alapján hajtottam végre a minták tesztelését, ezek alapján a 5. táblázatba foglalt eredmények születtek:

5. táblázat: Elvégzett tesztek eredményei (saját szerkesztés)

Előkondicionálás	Teszt módszer	Követelmény	Minta-nagyság n _x	Eredmény	Konklúzió
A	107028 – Kék folyadék teszt		30	Nincs vizuálisan látható folyadékcsatona.	Megfelelt – minden minta teljesítette az előírt követelményt.
B	107028 – Kék folyadék teszt		30	Nincs vizuálisan látható folyadékcsatona.	Megfelelt – minden minta teljesítette az előírt követelményt.
A	109001 – Peel-képesség vizsgálat	A hegesztési varrat sértetlen, szivárgás mentes.	30	Tiszta felnyitási felület, a papír nem szakad fel a tömítési területen kívül, a tasak belseje felé.	Megfelelt – minden minta teljesítette az előírt követelményt.
B	109001 – Peel-képesség vizsgálat	A hegesztési varrat sértetlen, szivárgás mentes.	30	Tiszta felnyitási felület, a papír nem szakad fel a tömítési területen kívül, a tasak belseje felé.	Megfelelt – minden minta teljesítette az előírt követelményt.

A mintákon elvégeztem a 110015-ös teszt módszert is, egy Zwick Roell Z010 szakítógéppel segítségével. A mért eredmények a 15. és 16. ábrán látható gráfok szemléltetik:

Series graph:

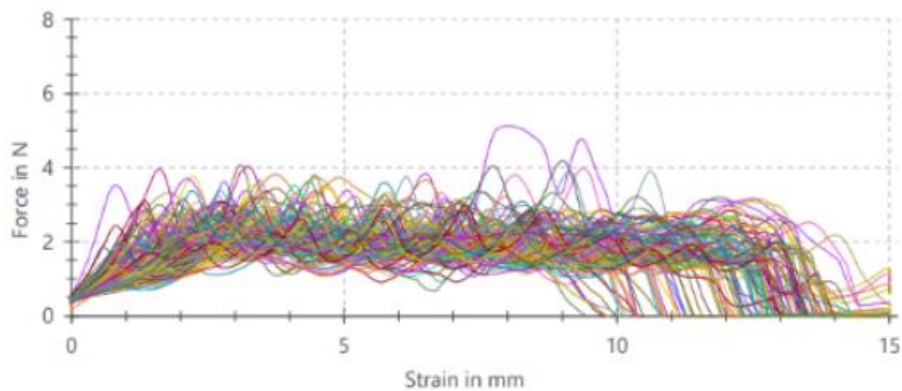


Statistics:

Series	F _{max}
n = 120	N
$\bar{x}$	2,93
s	0,458
v [%]	15,63
max	4,89
min	1,95

15. ábra: Alsó paraméteren gyártott minták szakító szilárdságának eredményei (Forrás: saját szerkesztés)

Series graph:



Statistics:

Series	F _{max}
n = 120	N
$\bar{x}$	2,92
s	0,477
v [%]	16,32
max	5,12
min	2,15

16. ábra: Felső paraméteren gyártott minták szakító szilárdságának eredményei (Forrás: saját szerkesztés)

A szakítószilárdságra vonatkozó teszt módszer kiértékelése látható a 6. táblázatban:

6. táblázat: Szakító szilárdsági mérés eredménye (saját szerkesztés)

Előkondicionálás	Teszt módszer	Követelmény	Minta-nagyság n_x	Eredmény	Konklúzió
A	110015 – Sterilgát-rendszer hegesztési erőssége	Hegesztési varrat erősségének határai: min 0,8N/15mm max 8,7N/15mm	120	$F_{\min} = 1,95 \text{ N}$ $F_{\max} = 4,89 \text{ N}$	Megfelelt
B	110015 – Sterilgát-rendszer hegesztési erőssége	Hegesztési varrat erősségének határai: min 0,8N/15mm max 8,7N/15mm	120	$F_{\min} = 2,15 \text{ N}$ $F_{\max} = 5,12 \text{ N}$	Megfelelt

Az elvégzett tesztek alapján az eredmények mind azt mutatják, hogy az alsó és felső paraméteren gyártott minták megfelelnek a követelményeknek. A kék-folyadék teszt során egyik minta sem mutatott folyadékszivárgást, a felnyithatósági vizsgálat során a nyithatóság minden esetben megfelelt, nem szakadt el a csomagolás és nem volt látható szennyezettség. A szakítószilárdsági vizsgálatnál a termékek a megengedett határokon belül teljesítettek.

5. KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLATOK

Menedzsment és szakmai csoport döntése alapján a csomagolás teljes validálási folyamatának megismétlésétől el lehet tekinteni, amennyiben az adalékanyagváltás hatása csak a teljesítményre és stabilitásra terjed ki. Ennek igazolására kidolgoztam egy részletes elemzési folyamatot. Mely folyamat során design verifikációs oldalról elegendő volt az alsó és felső paramétereken legyártott minták kétszeres etilénoxid-gázzal való sterilizálás utáni hatásának vizsgálata, tehát nem kellett transzport szimulációt és öregítést végezni a mintákon. Validálási oldalról pedig elegendő volt a működési minősítés (OQ) fázis ismételése, valamint a fázis eredményeinek összehasonlítása a korábbi verzióval. Amennyiben ezek a követelmények megegyeznek a korábban validált csomagolással, a validálás további lépése lefedhető a jelenleg érvényben lévővel.

Dolgozatomban részletesen megvizsgáltam az új adalékanyagból előállított csomagolást, és annak viselkedését az előírt, szabványokban megfogalmazott tesztek segítségével. A két különböző csomagolás azonos követelményrendszer alapján lett legyártva, és tesztelve, annak érdekében, hogy bizonyítható legyen azok ekvivalenciája a sterilgát-rendszer integritása szempontjából. A termékeken elvégeztem a kék-folyadék vizsgálatot, a „peel” képesség és hegesztési szélesség méréseket, valamint a sterilgát-rendszer hegesztési erősségének meghatározását. A folyamat validálásához tartozó ekvivalencia vizsgálat segítségével megállapítottam a kritikus minőségi paramétereket a csomagolásokra vonatkozóan.

Az ekvivalencia vizsgálat során összehasonlítottam a régi és új alapanyagból készült csomagolásokat. Az alsó és felső paraméterek beállításával külön-külön legyártottunk mindkét anyagból 120-120 darabot, melyeket Anyag_A_LOW, Anyag_A_UP, Anyag_B_LOW és Anyag_B_UP néven azonosítottam. A hegesztési varrat szakítószilárdságát mértem, hogy mindkét anyag megfeleljen a specifikált minőségi követelményeknek. Az alsó és felső paramétereken végzett mérések alapján a minták átlagos szakítószilárdságát és szórását statisztikai szoftver (qs-STAT®) segítségével elemeztem. A különbségeket a konfidencia-intervallum alapján kiértékeltem, hogy megállapítható legyen, hogy a két anyag között nincs szignifikáns eltérés a teljesítményben. A vizsgálat eredménye alátámasztja, hogy az új csomagolóanyag a kritikus minőségi szempontok alapján azonos hatékonysággal működik a sterilitást és teljesítményt illetően. Ez az ekvivalencia lehetőséget ad az új anyag alkalmazására anélkül, hogy a teljes validálási folyamatot újra el kellene végezni.

A kutatás-fejlesztési csapat segítségével végzett mérések az új csomagolóanyag alsó és felső paramétereken gyártott mintáin készültek. Először elvégeztem a kék-folyadék tesztet, melynek célja a csomagolás hegesztési varratainak szivárgásmentességének és integritásának vizsgálata. Az eljárás során egy színezett folyadékot használtam, amely láthatóvá tette az esetleges nyílásokat vagy szivárgási csatornákat. E teszt különösen kritikus, mivel az esetleges szivárgás lehetővé tenné a mikroorganizmusok bejutását a csomagolásba, veszélyeztetve a steril állapotot. A vizsgálathoz két különböző módszert alkalmaztam: A-módszert, ahol befecskendeztem a folyadékot a varrat egyik oldalára, és B-módszert, ahol a teljes csomagolás szélét a folyadékba merítettem. A vizsgálat eredményei szerint a csomagoláson nem észleltünk vizuálisan látható nyitott folyadékcsatornákat, tehát az integritást nem befolyásolta az adalékanyag változása. A teszt alkalmazásával alátámasztottam, hogy az új anyag használata nem jelent kockázatot a steril állapot fenntartására, és megerősítette, hogy a csomagolás hegesztési varratai megfelelően zárnak.

Ez után megvizsgáltam a csomagolás felnyitási (angolul „peel”) képességét és hegesztési szélességét, mely a hegesztési varratok minőségére és a homogén felnyithatóságára vonatkozik. Vizuális ellenőrzéssel megállapítottam a varratok homogenitását, a megfelelő varratszélességet. Valamint a felnyitási teszttel a különböző nyitási technikák alkalmazásával felülvizsgáltam a könnyű és tiszta felnyithatóságot. A vizsgált minták mindegyike teljesítette a specifikációban megfogalmazott elvárásokat, tehát a varrat szélessége a meghatározott határértéken belül van, valamint a csomagolás tiszta felnyithatósági területet eredményezett, ebből az következik, hogy a csomagolás képes fenntartani a steril állapotot gyártástól a felhasználásig.

Majd a steril-gát rendszer erősségére vonatkozóan szakítószilárdság mérést végeztem egy Zwick Roell Z010-es szakítógép segítségével. A hegesztési erősség teszt a sterilgát-rendszer hegesztési varratainak szakítószilárdságát vizsgálja annak érdekében, hogy meghatározza, ellenállnak-e a szállítás és tárolás során fellépő mechanikai igénybevételnek és képesek-e megőrizni a sterilitást. Ez a teszt különösen fontos, mivel a varratok gyenge szilárdsága esetén a sterilgát-rendszer károsodhat, ami a sterilitás elvesztéséhez vezethet. Az eredmények kimutatták, hogy a varrat erőssége minden esetben a szabványban előírt min. 0,8N/15mm, max. 8,7N/15mm, határokon belül volt. Ez bizonyítja, hogy a hegesztési varratok szakítószilárdsága megfelelő, ezáltal biztosított a steril állapot fenntartása a csomagolásban.

Az általam felállított vizsgálati folyamat kimenetele alátámasztja a menedzsment és szakmai csapat döntését, mely idő- és költséghatékonyságot eredményez. Továbbá az új anyag teljesítményére vonatkozó pozitív eredmények figyelembevételével az új csomagolóanyag bevezetése és használata elfogadható orvostechikai termékek csomagolásánál.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Dolgozatom célja annak a hipotézisnek a vizsgálata volt, miszerint az orvostechnikai eszközök csomagolásában történő adalékanyag-változtatás nem követeli meg a teljes validálási folyamat ismétlését, amennyiben a változás a csomagolás teljesítményére és stabilitására nincs hatással. Ennek igazolásához kidolgoztam egy részletes elemzési folyamatot, amely magában foglalta a különböző tesztek és az ekvivalencia vizsgálatot.

Az irodalmi feldolgozás során bemutattam a csomagolás funkcióit, részletesen kitérve az orvostechnikai eszközökre vonatkozóan. Rámutattam arra, hogy a csomagolás nem csak a termék védelmét biztosítja a szállítási és tárolási folyamatok során, hanem a sterilitás megőrzéséért is felelős. A kidolgozásban ismertettem a gyártási és csomagolási folyamatot, azok követelményeit a tisztatér bemutatásával. Kiemeltem és forrásokkal alátámasztottam a sterilitás fontosságát, azok leggyakrabban alkalmazott módszereit, különösen az etilénoxid-gázzal való sterilizálást. A dolgozat anyag és módszertanában részletesen bemutattam a design verifikáció követelményét és a teljes validálási folyamatot. Bemutattam a folyamat minőség minősítés fázisában megkövetelt teszt módszereket, melyek alátámasztják a sterilgát-rendszer teljesítményét és stabilitását. Részleteztem többek között a kék-folyadék tesztet, a felnyithatósági képesség mérést, valamint a hegesztési szélesség meghatározását és sterilgát-rendszer hegesztési erősségére vonatkozó tesztek. Az új adalékanyag vizsgálatát a beszállító által az MDR rendelet tükrében bevezetett módosítások indokolták, melyet a validációs folyamat ekvivalenciavizsgálatával igazoltam, miszerint az új anyag teljesítményében és stabilitásában nem tér el a jelenleg érvényes validált csomagolástól. A bemutatott tesztek segítségével bizonyítottam, hogy a csomagolóanyagtól várt követelmények teljesülnek, mivel az eredmények határértékeken belül vannak. A vizsgálatok pozitív végkifejletei igazolják az új anyag megfelelőségét, annak a hatékonyságát, hogy képes a termék teljes élettartama alatt a szükséges védelmet, stabilitást fenntartani. A vizsgálatok alapján igazolható volt, hogy elegendő a működési minősítés fázis ismétlése, mivel a korábban validált anyaghoz képest azonos teljesítményt nyújt.

A dolgozatban kifejtett tesztek és ekvivalencia vizsgálat alapján a hipotézisem, amely szerint el lehet tekinteni a teljes validálás megismétlésétől, alátámasztott és indokolt. Az eredmények lehetőséget adnak arra, hogy a csomagolóanyagot a validálási folyamat további elvégzése nélkül bevezessük a cég portfóliójába, ugyanis az teljes mértékben kielégíti az ISO 11607-es szabvány szigorú követelményeit.

7. SUMMARY

The aim of my thesis was to investigate the hypothesis that a modification in additives in the packaging material of medical devices does not require a complete revalidation process, provided that the change does not affect the packaging's performance or stability. To validate this hypothesis, I developed a detailed analysis process that included various tests and an equivalency assessment.

In the literature review, I presented the functions of packaging, with a focus on medical devices. I highlighted that packaging not only provides protection for the product during transportation and storage but also responsible for maintaining sterility. The elaboration section included an overview of the manufacturing and packaging processes, their requirements, and an introduction to cleanroom standards. I emphasized the importance of sterility, supported by sources, and detailed the most commonly applied sterilization methods, particularly sterilization with ethylene oxide gas.

In the materials and methodology section, I provided a comprehensive overview of the requirement of design verification and the full validation process. I presented the test methods required during the quality qualification phase, which support the performance and stability of the sterile barrier system. These methods included, among others, the blue dye test, peelability measurements, the determination of seal width, and test on the sealing strength of the sterile barrier system. The examination of the new additive was justified by the modifications introduced by the supplier in line with the MDR regulation, and I validated through an equivalency study, confirming that the new material does not differ in performance and stability from the currently validated packaging.

Through the test presented, I demonstrated that the requirements expected from the packaging material are met, as the results remained within acceptance limits. The positive outcomes of the tests verify the suitability throughout the product's entire lifecycle. Based on the test, it was shown that repeating only the Operational Qualification phase is sufficient, as the new material performs identically to the previously validated material.

The tests and equivalency study outlined in the thesis support and justify my hypothesis that repeating the entire validation process is unnecessary. The results provide an opportunity to introduce the packaging material into the company's portfolio without further validation, as it fully complies with the strict requirements of ISO 11607.

8. ÁBRAJEGYZÉK

1. ábra: Csomagolási szintek (Forrás: saját szerkesztés).....	10
2. ábra: Egyszer használatos orvostechikai eszköz elsődleges csomagolása (Forrás: saját szerkesztés)	11
3. ábra: Szállítói csomagolás példa (Forrás: saját szerkesztés)	12
4. ábra: Gyűjtőcsomagoláson található címke (Forrás: saját szerkesztés).....	13
5. ábra: Tisztatéri körülmények példa (Forrás: www.rkmc.com)	18
6. ábra: Nyitott csatorna szemléltetése (A-módszer) (Forrás: saját szerkesztés)	34
7. ábra: Zárt és nyitott csatorna szemléltetése (B-módszer) (Forrás: saját szerkesztés)	34
8. ábra: Példa homogén (bal) és inhomogén hegesztésre (jobb) (Forrás: saját szerkesztés)	35
9. ábra: Puha bliszter nyitásának szemléltetése (saját szerkesztés)	35
10. ábra: Kemény bliszter nyitásának szemléltetése (Forrás: saját szerkesztés)	36
11. ábra: Felnyitott hegesztés példa homogén (bal) és inhomogén (jobb) hegesztésre (Forrás: saját szerkesztés).....	36
12. ábra: Hibaminta szakítószilárdság vizsgálatánál (Forrás: saját szerkesztés)	38
13. ábra: Alsó paraméteren gyártott minták eredményei (Forrás: saját szerkesztés)	47
14. ábra: Felső paraméteren gyártott minták eredményei (Forrás: saját szerkesztés).....	49
15. ábra: Alsó paraméteren gyártott minták szakító szilárdságának eredményei (Forrás: saját szerkesztés).....	51
16. ábra: Felső paraméteren gyártott minták szakító szilárdságának eredményei (Forrás: saját szerkesztés).....	51

9. TÁBLÁZATJEGYZÉK

1. táblázat: Példa mesterséges öregítés időtartamára a fenti képlettel számolva (saját szerkesztés) ..	27
2. táblázat: OQ és PQ fázisban meghatározott teszt módszerek 1. rész (saját szerkesztés)	31
3. táblázat: OQ és PQ fázisban meghatározott teszt módszerek 2. rész (saját szerkesztés)	32
4. táblázat: Magyarázó táblázat a 12. ábrához (saját szerkesztés)	39
5. táblázat: Elvégzett tesztek eredményei (saját szerkesztés)	50
6. táblázat: Szakító szilárdsági mérés eredménye (saját szerkesztés)	52

10. IRODALOMJEGYZÉK

- ASTM4169. (2024). *Standard Practice of Performance Testing of Shipping Containers and Systems*.
- Boros, M. (2007). *Orvostechnika és monitorozás*. Szeged: Szegedi Tudományegyetem. (pp. 10.)
- Carlberg, D. M. (2004). *Cleanroom Microbiology for the Non-Microbiologist*. Florida: CRC Press.
- EN868. (2018). *Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized*.
- Gerald, D., Nikolas, M., & Merim, K. (2015). *Orvosi mikrobiológia II: Sterilizálás, laboratóriumi diagnosztika és immunválasz*. USA: Cambridge Stanford Books.
- Horváth, A., & Karmazin, G. (2016). *Nemzetközi közúti áru fuvarozás és szállítmányozás*. Budapest: Akadémia Kiadó.
- ISO11135. (2014). *Sterilization of health-care products-Ethylene oxide-Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*.
- ISO11607-1. (2009). *Packaging for terminally sterilized medical devices-Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*.
- ISO11607-2. (2019). *Packaging for terminally sterilized medical devices-Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes*.
- ISO13485. (2016). *Medical devices-Quality management systems-Requirements for regulatory purposes*.
- ISO14644-1. (2015). *Cleanrooms and associated controlled environments-Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration*.
- ISO14644-2. (2015). *Cleanrooms and associated controlled environments-Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration*.
- ISO14644-7. (2004). *Cleanrooms and associated controlled environments-Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)*.
- ISO291. (2008). *Plastics-Standard atmospheres for conditioning and testing*.
- Natarajan, S., Govindarajan, M., & Kumar, B. (2014). *Fundamentals of Packaging Technology*. India: PHI Learning Pvt. Ltd. (pp. 9-10.)
- Nolen, P. (2016). *Sterile Medical Device Packaging Development - Chapter 23*. Minnesota: DDL Inc.
- Paine, F., & Paine, H. (1992). *A Handbook of Food Packaging*. London, UK: Springer Science & Business Media. (pp. 5-6.)
- Pánczél, Z. (2006). *Anyagmozgatás, csomagolás, raktározás*. Győr: Széchenyi István Egyetem. (pp. 48-56.)
- Robertson, G. (2005). *Food Packaging: Principles and Partice*. Florida: CRC Press. (pp. 2-4.)
- Szabó, D. (2022). *Az orvosi Mikrobiológia Alapjai*. Budapest: Semmelweis Kiadó. (pp. 35-40.)

Whyte, W. (2010). *Cleanroom Technology - Fundamentals of Design, Testing and Operation*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd.(pp. 2-5, 26-27, 29-33)

Yam, K. (2009). *The Wiley Eyclopedia of Packaging Technology*. USA: John Wiley & Sons.

NYILATKOZAT

a szakdolgozat nyilvános hozzáféréséről és eredetiségéről

A hallgató neve: Fodor Gabriella
A Hallgató Neptun kódja: IGO2RI
A dolgozat címe: Csomagolóanyag változásának hatása az új orvostechnikai eszközökre vonatkozó rendelet tükrében
A megjelenés éve: 2024
A konzulens intézetének neve: Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem
A konzulens tanszékének a neve: Műszaki Menedzsment Tanszék

Kijelentem, hogy az általam benyújtott szakdolgozat egyéni, eredeti jellegű, saját szellemi alkotásom. Azon részeket, melyeket más szerzők munkájából vettem át, egyértelműen megjelöltem, és az irodalomjegyzékben szerepeltettem.

Ha a fenti nyilatkozattal valótlan állítottam, tudomásul veszem, hogy a záróvizsga-bizottság a záróvizsgából kizár és a záróvizsgát csak új dolgozat készítése után tehetek.

A leadott dolgozat, mely PDF dokumentum, szerkesztését nem, megtekintését és nyomtatását engedélyezem.

Tudomásul veszem, hogy az általam készített dolgozatra, mint szellemi alkotás felhasználására, hasznosítására a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem mindenkor szellemi tulajdon-kezelési szabályzatában megfogalmazottak érvényesek.

Tudomásul veszem, hogy dolgozatom elektronikus változata feltöltésre kerül a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem MATER Hallgatói Dolgozatok repozitóriumába. Tudomásul veszem, hogy a megvédett és

- nem titkosított dolgozat a védelmet követően
- titkosításra engedélyezett dolgozat a benyújtásától számított 5 év eltelte után

nyilvánosan elérhető és kereshető lesz az Egyetem MATER Hallgatói Dolgozatok repozitóriumában.

Kelt: Gyöngyös, 2024. november 4.


Hallgató aláírása

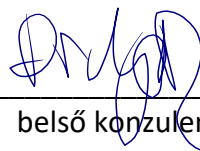
NYILATKOZAT

Fodor Gabriella (hallgató Neptun azonosítója: IGO2RI) konzulenseként nyilatkozom arról, hogy a szakdolgozatot áttekintettem, a hallgatót az irodalmi források korrekt kezelésének követelményeiről, jogi és etikai szabályairól tájékoztattam.

A záródolgozatot/szakdolgozatot/diplomadolgozatot/portfóliót a záróvizsgán történő védésre javaslom / nem javaslom.

A dolgozat állam- vagy szolgálati titkot tartalmaz: igen nem

Kelt: 2024. november 4.



belső konzulens