

*VÝROBA MEDICINÁLNYCH PLYNOV***Aktuálna verzia**

## OBSAH:

	<b>Str.</b>
1. Zásady.....	2
2. Pracovníci .....	2
3. Priestory a zariadenia.....	2
4. Dokumentácia .....	3
5. Výroba .....	4
6. Kontrola kvality .....	7
7. Skladovanie a prepúšťanie.....	8
8. Použité pojmy....	8

## Poznámka:

Tento dokument vychádza z odporúčaní PIC/S.

## **1. Zásady**

Tento doplnok sa zaoberá priemyselnou výrobou medicínálnych plynov, ktorá je špecializovaným priemyslovým procesom a bežne ju nevykonávajú farmaceutické spoločnosti. Doplnok nepokrýva výrobu medicínálnych plynov v nemocniciach a manipuláciu s nimi, ktoré budú predmetom národných predpisov. Relevantné časti tohto doplnku však môžu pre takéto činnosti poslúžiť ako základ.

Výroba plynov pre medicínálne účely sa všeobecne uskutočňuje v uzatvorenom zariadení. Z toho vyplýva, že kontaminácia výrobku z prostredia je minimálna. Existuje ovšem riziko vzájomnej kontaminácie s inými plynmi.

Výroba medicínálnych plynov má spĺňať základné požiadavky správnej výrobnéj praxe uvedené v pokynoch pre správnu výrobnú prax, ustanovenia príslušných doplnkov k týmto pokynom, liekopisné štandardy a nasledujúce podrobné pokyny.

## **2. Pracovníci**

- 2.1. Odborný zástupca (qualified person) zodpovedný za prepustenie medicínálnych plynov má mať dôkladné znalosti výroby a kontroly kvality medicínálnych plynov.
- 2.2. Všetci pracovníci vo výrobe medicínálnych plynov majú poznať tie zásady SVP, ktoré sa vzťahujú na medicínálne plyny, a majú si byť vedomí toho, ktoré aspekty sú kriticky dôležité z hľadiska zdravotného rizika pre pacientov pri použití medicínálnych plynov.

## **3. Priestory a zariadenie**

### **3.1. Priestory**

- 3.1.1. Medicínálne plyny sa majú plniť v zóne oddelenej od plnenia nemedicínálnych plynov a nemá dochádzať k presunom nádob z jednej zóny do druhej. Vo výnimočných prípadoch sa môže akceptovať kampaňovité plnenie v rovnakej zóne, ak boli prijaté špecifické opatrenia a ak sa urobila nevyhnutná validácia.

3.1.2. Výrobné priestory majú poskytovať dostatočný priestor na to, aby sa výrobná operácia, skúšanie a skladovanie mohli uskutočňovať bez rizika novej zámesty. Priestory sa majú udržiavať čisté a upratané tak, aby podporovali riadnu činnosť a zodpovedajúce skladovanie.

3.1.3. Zóny na rozplňovanie majú byť dostatočne priestrané a usporiadané tak, aby tu boli:

- a) vyznačené oddelené zóny pre jednotlivé plyny,
- b) jednoznačná identifikácia a oddelenie prázdnych tlakových nádob (cylindrov) a tlakových nádob, ktoré sa nachádzajú v rôznych fázach výroby (napr. „prípravené na plnenie“, „naplnené“, „karanténa“, „prepustené“, „neprepustené“).

Spôsob, akým možno dosiahnuť hore požadované rôzne úrovne oddelenia zón, bude závisieť od povahy, rozsahu a zložitosti všetkých výrobných činností, možno využiť deliace čiary vyznačené na podlahe, prepážky, nápisy alebo iné riešenia.

## **3.2. Zariadenie**

3.2.1. Každé zariadenie, ktoré je určené na výrobu a analýzu, sa má pravidelne kvalifikovať a kalibrovať v primeraných intervaloch.

3.2.2. Treba zabezpečiť, aby sa do správnej nádoby naplnil správny plyn. Medzi potrubiami, ktorými sa jednotlivé plyny privádzajú, nemá existovať žiadne vzájomné prepojenie, s výnimkou validovaných automatizovaných plniacich procesov. Plniace batérie pre paralelné plnenie nádob majú mať takú plniacu koncovku, aby zodpovedala len ventilom používaným pre daný plyn alebo zmes plynov, aby sa k rozdeľovaciemu potrubiu dali pripojiť len správne nádoby. (Použitie ventilov plniacej batérie a nádob môže podliehať medzinárodným či národným normám.)

3.2.3. Uskutočňovanie opráv a údržby nemá v žiadnom prípade ohroziť kvalitu medicínálnych plynov.

3.2.4. Treba sa vyvarovať plneniu nemedicínálnych plynov v zóne a na zariadeniach, ktoré sú určené na výrobu medicínálnych plynov. Výnimky možno akceptovať iba v prípade, keď kvalita plynu použitého na nemedicínálne účely je prinajmenšom rovnocenná kvalite

medicinálneho plynu a dodržiavajú sa pravidlá SVP. Aby sa zabránilo kontaminácii medicínálnych plynov v prírodnom potrubí, požaduje sa v tomto prípade pre výrobnú linku zásobujúcu plniaci systém/priestor aj validovaný postup na zabránenie spätného toku plynu.

3.2.5. Skladovacie a prepravné zásobníky majú byť určené len pre jeden plyn s jednoznačne definovanou kvalitou daného plynu. Avšak skvapalnené medicínálne plyny sa môžu skladovať alebo dopravovať v rovnakých cisternách ako rovnaké nemedicínálne plyny, ak kvalita nemedicínálnych plynov je aspoň rovnocenná kvalite medicínálneho plynu.

#### **4. Dokumentácia**

4.1. Údaje v záznamoch o každej šarži naplnených fliaš musia umožňovať, že každú naplnenú tlakovú nádobu možno spätne vysledovať až po dôležité plniace operácie. Zaznamenávať sa majú nasledujúce údaje:

- názov výrobku;
- dátum a čas plniacich operácií;
- odkaz na použitú plniacu stanicu;
- použité zariadenie;
- názov a odkaz na špecifikáciu plynu alebo každého plynu v zmesi;
- vykonanie prípravných činností pred plnením (pozri nižšie);
- množstvo a veľkosť tlakových nádob pred a po plnení;
- meno osoby, ktorá robí plnenie;
- iniciálky operátorov pre každý dôležitý krok (čistenie potrubí, príjem tlakových nádob, odľahčenie tlakových nádob atď.);
- kľúčové parametre potrebné na zabezpečenie správneho plnenia za štandardných podmienok;
- výsledky skúšok kontroly kvality a tam, kde sa skúšobné zariadenie kalibruje pred každou skúškou, špecifikáciu referenčného plynu a výsledky kalibrácie;
- výsledky príslušných kontrol, ktoré preukazujú naplnenie tlakových nádob;
- vzorka štítku s číslom šarže;
- podrobné informácie o problémoch a nezvyčajných situáciách počas plnenia a podpis oprávnenej osoby pri odchýlke od pracovných inštrukcií;
- dátum a podpis vedúceho, ktorý zodpovedá za plnenie.

## 5. Výroba

5.1. Všetky kritické kroky v rôznych výrobných procesoch sa majú validovať.

### 5.2. Výroba nerozplneného plynu (bulku)

5.2.1. Nerozplnené plyny určené pre medicínálne účely možno pripraviť chemickou syntézou, alebo získať z prírodných zdrojov s ich následným čistením, ak je to potrebné (napr. vo výrobných jednotkách na delenie vzduchu). Na tieto plyny sa môžeme pozeráť ako na liečivá alebo nerozplnené lieky podľa rozhodnutia kompetentnej národnej autority.

5.2.2. Má byť vyhotovená dokumentácia špecifikujúca čistotu, ostatné zložky a možné nečistoty, ktoré môžu byť prítomné v zdroji plynu aj v jednotlivých fázach čistenia tak ako to vyžadujú dané okolnosti ( Pozn. prekl.: napr. povaha výrobku a procesu). Majú byť k dispozícii procesné diagramy každého jednotlivého procesu.

5.2.3. Všetky separačné a čistiace kroky majú byť navrhnuté tak, aby sa uskutočňovali s optimálnou účinnosťou. Napr. nečistoty, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť fázu čistenia, majú sa odstrániť skôr, ako sa táto fáza dosiahne.

5.2.4. Separačné a čistiace operácie sa majú validovať z hľadiska ich účinnosti a monitorovať podľa výsledkov validácie. Tam, kde je to nevyhnutné, má sa v rámci priebežnej výrobnéj kontroly robiť kontinuálna analýza na monitorovanie procesu. Údržba a výmena opotrebovateľných komponentov, ktoré sa v pravidelných intervaloch vymieňajú, napr. čistiacich filtrov, má byť založená na výsledkoch monitorovania a validácie.

5.2.5. Tam, kde je to vhodné, majú sa zdokumentovať teplotné limity procesu a monitorovanie v rámci priebežnej výrobnéj kontroly má zahŕňať meranie teploty.

5.2.6. Počítačové systémy používané v riadení a monitorovaní procesov sa majú validovať.

5.2.7. Pre kontinuálne procesy sa má zaviesť a definovať šarža v závislosti od kontroly kvality nerozplneného plynu.

5.2.8. Pri výrobe plynov sa má priebežne kontrolovať kvalita, vrátane obsahu nečistôt.

5.2.9. Voda, ktorá sa používa na chladenie počas kompresie vzduchu, má sa kontrolovať na mikrobiologickú kvalitu, ak prichádza do kontaktu s medicínalným plynom.

5.2.10. Akékoľvek prečerpávanie skvapalnených plynov z primárneho zásobníka, vrátane kontrol pred prečerpávaním, sa má robiť podľa písomných postupov navrhnutých tak, aby sa zabránilo kontaminácii. Prečerpávacie potrubie má mať spätný ventil alebo obdobné vhodné riešenie. Zvláštnu pozornosť treba venovať čisteniu ohybných spojok, spojovaniu hadíc a koncoviek.

5.2.11. Môže sa robiť dopĺňovanie novej dodávky plynu do skladového zásobníka nerozplneného plynu, ktorý obsahuje rovnaký plyn z predchádzajúcej výroby. Výsledok skúšok vzorky však musí ukázať, že kvalita dodaného plynu je prijateľná. Takáto vzorka sa môže odobrať:

- z novej dodávky pred jej pridaním do zásobníka, alebo
- zo zásobníka po pridaní a zamiešaní plynu.

5.2.12. Nerozplnené plyny určené na medicínalne účely majú mať definovanú šaržu, ktorá sa kontroluje v súlade s príslušným liekopisným článkom a prepúšťa sa na plnenie.

### **5.3. Plnenie a označovanie**

5.3.1. Pri rozplňovaní medicínalných plynov má byť definovaná šarža.

5.3.2. Nádoby na medicínalne plyny majú spĺňať príslušné technické špecifikácie. Ventily na výstupe majú byť po plnení vybavené uzáverom s označením zabezpečujúcim originalitu výrobku. Tlakové nádoby (cylindre) sa majú v prvom rade vybaviť ventilmi, ktoré zabezpečujú minimálny zbytkový tlak vo nádobe, aby sa zabezpečila primeraná ochrana proti kontaminácii.

5.3.3. Plniace zariadenie pre medicínálne plyny, rovnako ako tlakové nádoby, majú byť určené pre daný medicínálny plyn alebo zmes medicínálnych plynov (pozri aj 3.2.2.). Má sa zaviesť systém na zabezpečenie spätnej sledovateľnosti tlakových nádob a ventilov.

5.3.4. Čistenie a preplachovanie plniaceho zariadenia a prírodného potrubia sa má robiť podľa písomných postupov. Je to osobitne dôležité po údržbe alebo po porušení integrity systému. Pred prepustením zariadenia na opätovnú prevádzku sa má overiť, či systém nie je kontaminovaný. O tejto činnosti sa majú uchovávať záznamy.

5.3.5. Tlakové nádoby (cylondre) sa majú podrobiť vnútornej vizuálnej kontrole:

- ak sú nové
- v súvislosti s akýmkoľvek testovaním hydrostatického tlaku alebo s iným rovnocenným testom.

Ventil sa má po namontovaní uzatvoriť, aby sa zabránilo kontaminácii vo vnútri tlakovej nádoby.

5.3.6. Kontrola pred plnením má zahŕňať:

- kontrolu zbytkového pretlaku (>3 až 5 barov) v nádobe, na zistenie, či nádoba nie je prázdna;
- nádoby bez zbytkového tlaku majú byť uložené oddelene, aby sa mohli urobiť ďalšie opatrenia, ktoré majú potvrdiť, že nie sú kontaminované vodou alebo inými kontaminantmi; opatrenia majú podľa potreby zahŕňať čistenie pomocou validovaných metód alebo vizuálnu kontrolu;
- ubezpečenie, že všetky štítky s označením šarže alebo iné nálepky, ak sú poškodené, sa odstránili;
- vizuálnu vonkajšiu kontrolu každej nádoby a ventilu na mechanické poškodenie, na chyby spôsobené pri elektrickom zvarovaní alebo na iné poškodenie a kontamináciu olejom alebo tukom; nádoby sa majú vhodným spôsobom čistiť, skúšať a uchovávať;
- vizuálnu kontrolu správnosti typu ventilov pre plnený medicínálny plyn pri všetkých tlakových nádobách a kryogénnych nádobách;

- kontrolu, či sa s nádobou urobila tlaková skúška vodou alebo ekvivalentná skúška a či doteraz platí jej výsledok;
- kontrolu, či farebné označenie nádoby zodpovedá príslušnej norme.

5.3.7. Tlakové nádoby, ktoré sa vrátili na nové naplnenie, majú sa veľmi starostlivo pripraviť, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie. Pri stlačených plynch má byť maximálny teoretický obsah nečistôt 500 ppm v/v pri plniacom tlaku 200 barov (a ekvivalentný pre iné plniace tlaky).

Nádoby sa môžu pripraviť nasledujúcimi spôsobmi:

- akýkoľvek zbytkový plyn v nádobách sa má odstrániť evakuáciou nádoby (až do hodnoty absolútneho zbytkového tlaku nižšie ako 150 mbarov), alebo
- sa vykoná odtlakovanie, t.j. každá nádoba sa vypustí, aby v nej nezostal žiaden tlak, a potom sa prepláchne (čiastočne sa natlakuje na minimálne 7 barov a potom sa vypustí).

Pri tlakových nádobách, ktoré majú ventil na zbytkový (pozitívny) pretlak, postačí jedna evakuácia na 150 mbarov, ak je v nádobe pretlak. Inou možnosťou je uskutočnenie kompletnej skúšky na zloženie plynu, ktorý zostáva v každej jednotlivjej nádobe.

5.3.8. Vhodným spôsobom sa má skontrolovať, či sú nádoby naozaj naplnené. Ako indikácia, že sa plnenie uskutočnilo správne, môže byť zistenie, že vonkajší povrch tlakovej nádoby je pri plnení teplý na ľahký dotyk.

5.3.9. Každá tlaková nádoba má mať príslušné farebné a doplňujúce označenie. Číslo šarže a/alebo dátum plnenia a dátum expirácie sa môžu nachádzať na samostatnom štítku.

## **6. Kontrola kvality**

6.1. Voda, ktorá sa používa pre tlakovú skúšku, má mať minimálne kvalitu pitnej vody a má sa pravidelne monitorovať na mikrobiologickú nezávadnosť.

6.2. Každý medicínálny plyn sa má skúšať a prepúšťať podľa jeho špecifikácie. Okrem toho sa má každý medicínálny plyn skúšať v plnom rozsahu príslušných liekopisných

požiadaviek s primeranou frekvenciou, aby sa zabezpečila trvalá zhoda s týmito požiadavkami.

- 6.3. Dodávka nerozplneného plynu sa má prepustiť na plnenie (pozri 5.2.12).
- 6.4. V prípade plnenia jednozložkového medicínálneho plynu pomocou plniacej batérie sa má minimálne jedna tlaková nádoba z každého plniaceho stojanu skúšať na totožnosť, čistotu, a ak je to potrebné, aj na obsah vody vždy, keď sa menia tlakové nádoby.
- 6.5. V prípade postupného plnenia jednozložkového medicínálneho plynu sa má skúška totožnosti a čistoty robiť aspoň u jednej z tlakových nádob naplnených v neprerušenom pracovnom cykle. Za neprerušený pracovný cyklus sa považuje napr. plnenie, ktoré sa uskutočňuje počas jednej smeny rovnakou obsluhou na rovnakom zariadení a z rovnakej šarže nerozplneného plynu.
- 6.6. V prípade plnenia zmesi dvoch alebo viac rôznych plynov do tlakových nádob, sa musí aspoň jedna nádoba z každej plniacej batérie skúšať na totožnosť a čistotu a, ak je to nevyhnutné, aj na obsah vody pri všetkých jednotlivých plynov a na dodržanie správneho pomeru plynov v zmesi. Ak sa tlakové nádoby plnia jednotlivo, má sa každá nádoba skúšať na totožnosť a čistotu jednotlivých plynov a minimálne jedna nádoba z každého neprerušeneho plniaceho cyklu sa má skúšať na dodržanie pomeru plynov v zmesi.
- 6.7. V prípade, že sa plyny miešajú v plniacom potrubí pred plnením (ako je to pri zmesi oxidu dusného s kyslíkom), je nutná kontinuálna kontrola zloženia zmesi plynov, ktoré sa plnia do fliaš.
- 6.8. Ak sa do tlakových nádob plní viac ako jeden plyn, musí sa počas plniaceho procesu zabezpečiť, aby sa vo všetkých nádobách dodržal správny pomer plynov a aby bola zmes dokonale homogénna.
- 6.9. Pri každej naplnenej tlakovej nádobe treba urobiť skúšku tesnenia pri použití vhodnej metódy predtým, ako sa nádoba vybaví označením zabezpečujúcim originalitu. Pri

nádobách, z ktorých sa odoberá vzorka na analýzu, sa urobí skúška tesnenia až po vzorkovaní.

- 6.10. Pri kryogénnych plynch naplnených do kryogénnych nádob pre domáce použitie a dodávaných priamo užívateľom, sa má pri každej nádobe urobiť skúška na totožnosť a čistotu.
- 6.11. V prípade, že kryogénne nádoby zostávajú u užívateľov, a medicínálny plyn sa tam dopĺňa z určených mobilných cisterien, netreba po každom doplnení robiť skúšky, pod podmienkou, že dodávateľská firma zároveň dodá i analytický certifikát o výsledku skúšky urobenej na vzorke odobranej z mobilnej cisterny. Kryogénne nádoby, ktoré zostávajú u zákazníkov, majú sa pravidelne skúšať, aby sa overilo, či obsah spĺňa liekopisné požiadavky.
- 6.12. Ak sa to osobitne nevyžaduje, netreba uchovávať odobrané vzorky.

## **7. Skladovanie a prepúšťanie**

- 7.1. Naplnené tlakové nádoby sa majú ponechať v karanténe až do ich prepustenia kvalifikovanou osobou.
- 7.2. Tlakové nádoby s plynmi sa majú skladovať na krytom mieste a nemajú sa vystavovať extrémnym teplotám. Miesta na ich skladovanie majú byť čisté, suché, dobre vetrané a bez horľavých látok na zabezpečenie toho, aby nádoby zostali čisté až do doby použitia.
- 7.3. Usporiadanie skladu tlakových nádob má umožňovať oddelenie nádob podľa druhu plynov a oddelenie plných a prázdnych nádob a má umožňovať obmenu produktov podľa zásady „prvá do skladu - prvá zo skladu“.
- 7.4. Tlakové nádoby s plynmi sa majú chrániť pred nepriaznivými poveternostnými podmienkami počas transportu. Osobitné podmienky na skladovanie a transport sa majú prijať pre prípady plynných zmesí, keď môže zmrazením dôjsť k separácii jednej fázy.

## **Použité pojmy**

Ďalej sú uvedené definície pojmov, ktoré sa vzťahujú na výrobu medicínálnych plynov a nie sú uvedené medzi definíciami v hlavnej časti Pokynov EÚ pre správnu výrobnú prax, ale sa používajú v tomto doplnku.

**Výrobná jednotka na delenie vzduchu** - Výrobná jednotka na delenie vzduchu odoberá atmosférický vzduch, z ktorého sa v procesoch filtrácie, čistenia, kompresie, chladenia, skvapalňovania a destilácie získavajú plyny kyslík, dusík a argón.

**Zóna** - Časť výroby, ktorá je špecifická pre výrobu medicínálnych plynov.

**Odtlakovanie** – Zníženie tlaku na atmosférický.

**Nerozplnený plyn (Bulk)** – Akýkoľvek plyn určený na medicínálne použitie, ktorý prešiel všetkými výrobnými operáciami okrem rozplňovania.

**Stlačený plyn** - Plyn, ktorý je úplne v plynnom stave pri  $-50^{\circ}\text{C}$ , keď sa plní pod tlakom (ISO 10286).

**Nádoba** - Nádoba je kryogénny zásobník, cisterna, autocisterna, fľaša, zväzok fliaš alebo iný obal, ktorý je v priamom styku s medicínálnym plynom.

**Kryogénny plyn** - Plyn, ktorý skvapalňuje pri 1,013 barov a teplote pod  $-150^{\circ}\text{C}$ .

**Kryogénna nádoba** – Prevažateľný alebo neprevažateľný tepelne izolovaný kontajner, ktorý je určený na uchovávanie skvapalnených alebo kryogénnych plynov. Plyn možno vypúšťať v plynnom alebo v kvapalnom stave.

**Tlaková nádoba (cylinder)** - Prepravovateľný tlakový kontajner s (vodnou) kapacitou nepresahujúcou 150 l. Ak sa v tomto dokumente použil výraz tlaková nádoba, zahŕňa to aj možnosť zväzku tlakových nádob (alebo balenia tlakových nádob), ak to prichádza do úvahy.

**Zväzok tlakových nádob - Sada** nádob, ktoré sú spolu pevne spojené konštrukciou a prepojené spojovacím potrubím a prepravované a používané ako celok.

**Evakuovať** - Odstraňovať zbytok plynu z nádoby dosiahnutím vákua v tejto nádobe.

**Plyn** - Látka alebo zmes látok, ktoré sa nachádzajú úplne v plynnom stave pri 1,013 barov (101,325 kPa) a 15 °C, alebo majú tlak pár vyšší ako 3 bary (300 kPa) pri +50 °C. (ISO 10286).

**Tlaková vodná skúška** – Skúška, ktorá sa robí z bezpečnostných dôvodov podľa národných alebo medzinárodných požiadaviek, aby sa zabezpečilo, že fľaše alebo cisterny vydržia vysoký tlak.

**Skvapalnený plyn** - Plyn, ktorý je pri rozplňovaní pod tlakom čiastočne kvapalný (plyn nad kvapalinou) pri -50 °C.

**Plniaca batéria (Manifold)** – Zariadenie alebo aparátúra, ktoré umožňujú, aby jedna alebo viac nádob na plyn boli súčasne vyprázdnené a plnené.

**Maximálny teoretický obsah zbytkových nečistôt** - Plynné nečistoty, ktoré sa môžu vyskytnúť v dôsledku predchádzajúceho znečistenia fliaš a zostanú v nich aj po čistení, ktoré sa vykoná pred plnením. Výpočet maximálneho teoretického obsahu nečistôt sa týka len stlačených plynov a predpokladá sa, že tieto plyny sa správajú ako ideálne plyny.

**Medicinálny plyn** - Plyn alebo zmes plynov určených na podávanie pacientom na liečebné, diagnostické alebo profylaktické účely s využitím farmakologického účinku a klasifikovaných ako liek.

**Ventil na zbytkový pretlak (RPV ventil)** - Ventil vybavený spätným systémom, ktorý zabezpečuje zbytkový pretlak (3 – 5 barov pretlaku) na prevenciu kontaminácie pri použití.

**Spätný ventil** - Ventil, ktorý dovoľuje prietok len v jednom smere.

**Prepláchnutie** - Vyprázdnenie a vyčistenie fľaše:

- odtlakovaním a evakuáciou alebo
- odtlakovaním, čiastočným natlakovaním príslušným plynom a odtlakovaním.

**Zásobník** - Stabilná nádoba na skladovanie skvapalnených alebo kryogénnych plynov.

**Cisterna** - Nádoba umiestnená na vozidle na prepravu skvapalnených alebo kryogénnych plynov.

**Ventil** – Zariadenie na otváranie a uzatváranie nádob.