

Приложение 6

Производство медицинских газов

Общие положения

Настоящее приложение распространяется на производство газов как фармацевтических активных субстанций (далее – активные субстанции) и производство газов для медицинского применения (далее – медицинские газы). Производство медицинских газов, относящихся к лекарственным средствам, должно соответствовать действующим нормативным правовым актам.

Разграничение между производством активных субстанций производством лекарственных средств должно быть четко проведено в каждом регистрационном досье. Обычно стадии получения и очистки газов относятся к производству активных субстанций. Газы относятся к лекарственным средствам с момента первого сохранения газа, предназначенного для такого использования.

Производство газов как активной субстанции должно соответствовать части II настоящего стандарта, данным приложением и другими приложениями, при необходимости.

Производство медицинских газов должно соответствовать части I настоящего стандарта, данным приложением и другими приложениями, при необходимости.

Непрерывные процессы допускаются в исключительных случаях, когда промежуточное хранение газа между производством активной субстанции и производством лекарственного средства невозможно. Такие процессы следует рассматривать как производство лекарственных средств, что должно быть ясно указано в регистрационном досье.

Настоящее приложение не распространяется на получение и обращение медицинских газов в лечебно-профилактических учреждениях за исключением случаев, когда он рассматривается как промышленное производство. Не смотря на это, в этих целях могут использоваться необходимые части данного приложения

Производство газов как активных субстанций

Газы как активные субстанции могут быть получены методом химического синтеза или из естественных источников, в том числе путем очистки (например, на заводах по выделению газов из воздуха).

1 Технологические процессы получения газов указанными выше методами должны соответствовать части II настоящего стандарта, при этом:

а) требования к исходным материалам для активных субстанций (часть II, глава 7) не распространяются на получение газов путем выделения из воздуха (но производитель должен гарантировать, что качество наружного воздуха соответствует установленным требованиям и изменения качества наружного воздуха не окажут влияния на качество газов, получаемых как активные субстанции);

б) требования к последующему анализу стабильности газов как активных субстанций (часть II, п. 11.7 настоящего стандарта), который служит для подтверждения условий хранения сроков годности или повторного контроля (часть II, п. 11.6) не применяются в случае, если вместо первичного изучения стабильности были использованы данные, содержащиеся в научной литературе;

с) требования к контрольным и архивным образцам (часть II, п. 11.7) настоящего стандарта не распространяются на газы как активные субстанции, если нормативными правовыми актами не предусмотрено иное.

2 Следует обеспечить непрерывный контроль газов как активных субстанций в течение непрерывного процесса их получения (например, разделением воздуха). Результаты контроля должны быть представлены в виде, позволяющем проводить анализ тенденций.

3 В дополнение к изложенному:

а) Условия транспортирования и доставки нерасфасованных газов как активных субстанций должны соответствовать требованиям, установленным для медицинских газов (п. п 19-21 данного приложения);

б) Операции наполнения баллонов или передвижных криогенных сосудов газами как активными субстанциями следует проводить в соответствии с требованиями для медицинских газов (п. п 22-27 данного приложения и требованиями главы 9 часть II настоящего стандарта).

Производство медицинских газов

Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. Благодаря этому риск загрязнения газов из окружающей среды минимален. Однако существует риск перекрестного загрязнения другими газами, особенно при повторном использовании контейнеров.

4 Требования к баллонам также распространяются на связки (комплекты) баллонов (за исключением случаев хранения и транспортировки в специальных контейнерах).

Персонал

5 Весь персонал, занятый в производстве и реализации медицинских газов, должен пройти обучение и понимать требования настоящего стандарта (правилам GMP) в отношении медицинских газов, знать критически важные аспекты и возможную опасность для пациентов, которую может представлять эта продукция. Программы обучения должны распространяться и на водителей грузовиков.

6 Персонал, организация, работающих по контрактам, который может оказать влияние на качество медицинских газов (например, занятый техническим обслуживанием баллонов и вентиляей) должен пройти необходимое обучение.

Помещения и оборудование

Помещения

7 Операции наполнения, подготовки и наполнения баллонов и переносных криогенных сосудов медицинскими газами следует выполнять в зонах, отделенных от зон наполнения немедицинскими газами. Обмен баллонами (контейнерами) между этими зонами не допускается. Допускается наполнение, подготовка и наполнение другими газами в одной и той же зоне при условии выполнения требований к медицинским газам и выполнения технологических операций в соответствии с настоящим стандартом (правилами GMP).

Помещения, в которых выполняются операции по производству, проведению испытаний и хранению медицинских газов, должны иметь достаточную площадь для исключения перепутывания.

Проектные решения помещений должны предусматривать:

- а) отдельные маркированные зоны для различных газов;
- б) однозначное обозначение и разделение баллонов (переносных криогенных сосудов), находящихся на разных стадиях производства (например, «Ожидает проверки», «Ожидает наполнения», «В карантине», «Одобрено», «Отклонено», «Готов к отгрузке»).

Способ, используемый для достижения этих уровней разделения, зависит от характера, объема и сложности технологического процесса. Мерами разделения могут служить зоны с разметками пола, перегородки, барьеры, обозначения, этикетки и т.д.

9 Пустые баллоны (переносные криогенные сосуды) после сортировки или технического обслуживания и наполненные баллоны (переносные криогенные сосуды) следует хранить под навесами, защищающими их от неблагоприятных погодных условий. Наполненные баллоны (переносные криогенные сосуды) следует хранить в условиях, гарантирующих их доставку в чистом виде и отвечающем условиям их использования.

10 Производитель должен обеспечивать особые условия хранения, соответствующие требованиям регистрационного досье (например, для смесей газов, в которых происходит разделение фаз при замораживании).

Оборудование

11 Газом следует наполнять только предназначенный для него баллон (контейнер), что должно обеспечиваться конструкцией оборудования. Трубопроводы, по которым проходят различные газы, не должны, как правило, иметь соединений. Если такие соединения необходимы (например, при наполнении смесями газов), следует провести аттестацию оборудования и показать, что риск перекрестного загрязнения разными газами отсутствует. В дополнение к этому распределительные коллекторы должны быть оборудованы специальными соединительными элементами. Эти соединения должны соответствовать действующим нормам. При использовании на одном участке наполнения соединений, выполненных по разным стандартам, их следует тщательно контролировать, так же как и адаптеры, применение которых необходимо в некоторых случаях для устройства обходных соединений в специфических системах наполнения.

12 Резервуары для хранения и передвижные цистерны для доставки должны быть предназначены для одного вида газа определенного качества. Допускается хранить или транспортировать сжиженные медицинские газы в тех же резервуарах (контейнерах), что и такие же немедицинские газы, при условии, что качество последних, по меньшей мере, эквивалентно качеству медицинских газов и выполняются требования настоящего стандарта. В этих случаях следует провести и документально оформить анализ рисков.

13 Допускается применение общей системы распределения газов с коллекторами медицинского и немедицинского назначения только при наличии аттестованного метода, при котором обратный поток газа из немедицинской системы в медицинскую исключен.

14 Коллекторы для наполнения должны быть предназначены только для одного медицинского газа или для определенной смеси медицинских газов. В исключительных случаях допускается наполнение газов для других медицинских целей с использованием коллекторов, предназначенных для медицинских газов, если доказана такая возможность и такой процесс контролируется. В этих случаях качество немедицинского газа должно быть, по крайней мере, эквивалентным качеству медицинского газа и должны соблюдаться требования настоящего стандарта. Наполнение должно производиться

по принципу организации производства циклами.

15 Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования (включая очистку и продувку) не должны влиять на качество медицинских газов.. В частности, производитель должен разработать и документально оформить мероприятия, проводимые после ремонта и технического обслуживания, сопровождающихся разгерметизацией систем. Производитель должен гарантировать, что оборудование не содержит никаких загрязнений, которые могут оказать влияние на качество готового продукта до его выпуска. Следует вести и хранить документацию о проведенных работах.

16 Производитель должен разработать и документально оформить инструкцию, регламентирующую действия после возврата цистерны на участок или в организацию обеспечения медицинскими газами (после транспортирования немедицинского газа в условиях, указанных в п. 12 данного приложения, или после операций по техническому обслуживанию). Такие действия подлежат аналитическому контролю.

Документация

17 Данные, включаемые в протокол на каждую серию наполненных баллонов (переносных криогенных сосудов), должны позволять проследить информацию обо всех основных параметрах соответствующих стадий наполнения для каждого наполненного баллона. Эти данные должны включать следующее (где требуется):

- a) наименование продукции;
- b) номер серии;
- c) дату и время проведения операции наполнения;
- d) сведения о персонале, выполнявшем основные стадии процесса (например, очистку линий, приемку материалов, подготовку до наполнения, наполнение);
- e) ссылку на номер(а) серии(ий) газа(ов), который использовался для операций по наполнению согласно п. 22 данного приложения, включая его статус (разрешение к наполнению);
- f) используемое оборудование (например, коллектор для наполнения);
- g) количество баллонов и (или) переносных криогенных сосудов до операции наполнения, включая обозначение каждой емкости и ее геометрическую емкость;
- h) операции, выполненные до наполнения (п. 30 данного приложения);
- i) основные параметры, необходимые для обеспечения правильного выполнения операции по наполнению при стандартных условиях;
- j) результаты проверок фактического наполнения баллонов и/или передвижных криогенных сосудов;
- k) образец этикетки серии;
- l) спецификацию на готовый продукт и результаты контроля качества (включая данные о калибровке испытательного оборудования);
- m) количество отклоненных баллонов и (или) переносных криогенных сосудов с указанием их обозначений и причины отклонения;
- n) подробные сведения обо всех проблемах и необычных событиях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;
- o) разрешение уполномоченного лица на выпуск серии с датой и подписью.

18 Следует вести и хранить протоколы для каждой серии газа, предназначенного для наполнения резервуаров лечебно-профилактических учреждений. Эти протоколы должны включать следующее (где требуется):

- a) наименование продукции;
- b) номер серии;
- c) ссылку на номер резервуара (цистерны), в которой серия разрешена к выпуску;
- d) дату и время операции по наполнению;
- e) сведения о персонале, выполнившем наполнение резервуара (цистерны);
- f) данные о резервуаре (цистерне), из которой производилось наполнение, и данные о происхождении газе;
- g) все существенные детали при наполнении;
- h) спецификацию на готовый продукт и результаты контроля качества (включая данные о калибровке испытательного оборудования);
- i) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;
- j) разрешение уполномоченного лица на выпуск серии с датой и подписью.

Производство

Перемещение и подача криогенных и сжиженных газов

19 Перемещение криогенных или сжиженных газов с места первичного хранения, включая контроль перед перемещением, должно осуществляться в соответствии с аттестованными методами, разработанными с целью предотвращения возможного загрязнения. Трубопровод, по которому перемещается газ, должен быть оборудован обратным клапаном или другим аналогичным устройством. Гибкие соединения, нестационарные соединительные шланги и средства для соединения перед использованием должны быть промыты потоком соответствующего газа.

20 Шланги, используемые для наполнения резервуаров и цистерн, должны быть оборудованы средствами для соединения, специально предназначенными для данного газа. Следует контролировать адаптеры для подключения резервуаров и цистерн.

21 подача газа в резервуары, содержащие аналогичный газ такого же уровня качества, может быть осуществлена при наличии положительных результатов контроля пробы подаваемого газа. Проба может быть взята как из подаваемого газа, так и из резервуара после завершения подачи газа.

Примечание – Особые условия для наполнения резервуаров, расположенных в помещениях пользователей, приведены в п. 42 данного приложения.

Наполнение и маркировка баллонов и переносных криогенных сосудов

22 До наполнения баллонов или переносных криогенных сосудов следует определить серию продукции, проверить на соответствие спецификации и получить допуск к наполнению.

23 Для непрерывных процессов, указанных в разделе «Основные принципы» данного приложения, следует определить точки внутрипроизводственного контроля для проверки соответствия газа спецификациям.

24 Баллоны, переносных криогенные сосуды и клапаны должны отвечать установленным техническим спецификациям и требованиям регистрационного досье. Они должны быть предназначены только для одного медицинского газа или определенной смеси медицинских газов. Баллоны должны иметь цветовую маркировку в соответствии с установленными требованиями. Для защиты от загрязнений баллоны следует оснащать клапанами удержания минимального давления с механизмами предотвращения обратного потока.

25 Баллоны, переносные криогенные сосуды и клапаны должны быть проверены перед первым использованием в производстве и обслуживаться надлежащим образом. При использовании изделий медицинского назначения их техническое обслуживание следует проводить по инструкциям производителя.

26 Операции по проверке и техническому обслуживанию не должны оказывать отрицательного воздействия на качество и безопасность лекарственного средства. Вода, используемая для испытаний баллонов гидростатическим давлением, должна отвечать требованиям к питьевой воде.

27 Следует проверять внутреннее состояние баллонов до установки клапана, рассматривая это как часть работ по контролю и техническому обслуживанию. При этом следует убедиться в отсутствии воды или других загрязнений. Эта проверка выполняется:

- для новых баллонов, впервые использующимся для медицинских газов;
- после проведения испытаний гидростатическим давлением или эквивалентным методом с демонтажем клапана;
- каждый раз при замене клапана.

После установки клапан должен находиться в закрытом состоянии для предотвращения его загрязнения. В случае возникновения любых сомнений относительно внутреннего состояния баллона клапан должен быть снят, а внутреннее состояние баллона осмотрено, чтобы убедиться в отсутствии загрязнений.

28 Производитель лекарственного средства должен выполнять техническое обслуживание и ремонт баллонов, переносных криогенных сосудов и клапанов. При выполнении этих работ по договору (контракту) работы должны выполняться только исполнителями, указанными в договоре в соответствии с техническими требованиями. Следует проводить аудит исполнителей работ на предмет выполнения ими требований стандартов.

29. Следует иметь систему прослеживаемости баллонов, передвижных криогенных сосудов и клапанов.

30. Перед операцией наполнения следует выполнять:

а) для баллонов – проверку наличия остаточного избыточного давления в каждом баллоне по утвержденной инструкции;

- если баллон оснащен клапаном удержания минимального давления, то при отсутствии сигнала, о наличии остаточного избыточного давления, клапан следует проверить; если клапан функционирует неправильно, баллон следует отправить на техническое обслуживание;
- если баллон не оснащен клапаном удержания минимального давления и в баллоне не обнаружено остаточного избыточного давления, то его следует отправить на дополнительные

испытания с целью проверки отсутствия воды или других загрязнений; дополнительные меры могут включать визуальный осмотр внутреннего состояния баллона, который проводится после очистки по аттестованному методу;

b) проверку отсутствия любых прежних этикеток на серию;

c) проверку того, что все поврежденные идентификационные этикетки удалены и заменены;

d) внешний визуальный осмотр каждого баллона, передвижного криогенного сосуда и клапана на наличие раковин, сварочных прожогов, других повреждений и загрязнения маслами; следует выполнить очистку, при необходимости;

e) проверку соединения патрубка каждого баллона или передвижного криогенного сосуда на соответствие типу соединения для наполняемого газа;

f) проверку даты следующего испытания клапана (для клапанов, подлежащих периодической проверке);

g) проверку баллонов или переносных криогенных сосудов на предмет того, что все необходимые испытания (например, гидростатическим давлением или эквивалентным методом), которые требуются в соответствии с действующими нормами, проведены и действительны;

h) проверку цветового кодирования каждого баллона в соответствии с регистрационным досье и установленными требованиями.

31 Для операции наполнения должен быть определена серия.

32 Баллоны, возвращаемые на повторную заправку, должны быть тщательно подготовлены с целью минимизации риска загрязнения в соответствии утвержденными методами. Эти методы должны включать операции по откачке газа и/или продувки должны быть аттестованы.

Примечание – Для сжатых газов теоретическое содержание примесей при давлении наполнения 200 бар должно составлять не более 500 ppm (500 объемных частей) на миллион при температуре 15 °С. Для другого давления следует определять эквивалентные значения.

33 Следует тщательно готовить переносных криогенные сосуды, возвращаемые на повторную заправку, согласно утвержденным инструкциям, с целью сведения к минимуму риска загрязнений. В частности, переносные емкости, в которых отсутствует остаточное давление, должны быть подготовлены с использованием аттестованного метода.

34 Производитель должен выполнять необходимые проверки для обеспечения правильного наполнения каждого баллона и (или) переносных криогенного сосуда.

35 Следует выполнить контроль каждого наполненного баллона до установки устройства контроля первого вскрытия (п. 36 данного приложения) с использованием метода на отсутствие утечки. Метод контроля не должен приводить к загрязнению поверхности патрубка клапана баллона. Такой контроль следует проводить после отбора всех образцов для контроля качества, если требуется.

36 После наполнения патрубки клапанов баллонов должны быть закрыты колпачками для защиты от загрязнения. На баллоны и переносных криогенные сосуды следует устанавливать устройства контроля первого вскрытия.

37 На каждый баллон или переносных криогенный сосуд следует нанести этикетку. На этикетке следует указать номер серии и срок годности.

38 При производстве медицинских газов путем смешивания двух или более различных газов (в линии для наполнения либо непосредственно в баллонах) производитель должен использовать аттестованный метод смешивания, который гарантирует, что газы должным образом смешаны в каждом баллоне, и смесь однородна (гомогенна).

Контроль качества

39 Следует выполнить контроль каждой серии медицинского газа (баллоны, передвижные криогенные сосуды, резервуары в медицинских организациях) в соответствии с установленными требованиями и получить разрешение на выпуск.

40 План отбора проб и объем проводимых испытаний должны отвечать следующим требованиям в отношении баллонов (если в регистрационном свидетельстве не указано иное):

a) если только один медицинский газ наполняется в баллоны с использованием распределительного коллектора, к которому одновременно подсоединяются несколько баллонов, то следует выполнить контроль газа, по крайней мере, из одного баллона для каждого цикла наполнения от этого коллектора для установления подлинности и определения количественного содержания при каждой замене баллонов, подключенных к коллектору;

b) если только один медицинский газ наполняется в баллоны в рамках одного производственного цикла в один промежуток времени, то по крайней мере один баллон при каждом непрерывном цикле наполнения должен быть проверен на подлинность и количественное содержание. Примером непрерывного цикла наполнения является производство в течение одной смены одним и тем же персоналом с использованием одного оборудования и одной серии газа, который расфасовывался;

c) если медицинский газ готовится путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же распределительного коллектора, то газ из каждого баллона, то следует вы-

полнить контроль на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси. В отношении вспомогательных веществ (при их наличии) испытание на подлинность может выполняться для одного баллона из цикла наполнения (или для каждого непрерывного цикла наполнения). Меньшее количество баллонов может подвергаться испытаниям в случае использования аттестованных автоматизированных систем наполнения;

d) в отношении газов, смешивание которых происходит до наполнения, следует выполнять те же принципы, что и в отношении наполнения одним газом, если на линии осуществляется непрерывный контроль «на линии» смеси газов, предназначенных для наполнения.

В отношении газов, смешивание которых происходит до стадии наполнения, следует исходить из тех же принципов, что и для газов, смешивание которых проводится в баллонах, при отсутствии непрерывного контроля «на линии» смеси газов, используемых для наполнения.

Следует проводить испытания на содержание воды, если не обосновано иное.

Допускается применять другие методики отбора проб и испытаний при наличии такого же уровня обеспечения качества.

41 В завершающие испытания переносных криогенных сосудов следует включать испытания на подлинность и количественное содержание в каждом сосуде, если иное не предусмотрено регистрационным досье. Выборочный контроль серий допускается проводить только в случае, если было доказано, что перед повторным наполнением критические характеристики остаточного газа в каждом сосуде остались неизменными.

42 Не требуется проводить отбор проб после повторного наполнения криогенных сосудов пользователя в месте использования (сосуды в лечебно-профилактических учреждениях или переносных криогенных сосудов) из специально предназначенных цистерн при наличии документа, подтверждающего качество содержимого цистерны. При этом после последовательных повторных наполнений производитель должен показать, что качество газа в сосудах поддерживается на установленном уровне.

43 Не требуется сохранять контрольные и архивные образцы серий продукции, если это не предусмотрено документацией.

44 Не требуется проведение последующего исследования стабильности, если первичное изучение стабильности было заменено использованием данных, содержащихся в научной литературе.

Транспортирование газов

45 Следует защищать наполненные газовые баллоны и переносных криогенные сосуды во время транспортирования, в частности, их следует доставлять заказчикам в чистом состоянии, соответствующем условиям их дальнейшего использования.

Термины и определения

баллон (cylinder): Транспортируемый контейнер вместимостью не более 150 л воды, находящийся под давлением (для целей данного приложения).

Примечание – В настоящем приложении определение баллон подразумевает, в соответствующем контексте, понятие «связка баллонов» (упаковка).

газ (gas): Вещество или смесь веществ, которые при давлении 1,013 бар (101,325 кПа) и температуре 15 °С находятся полностью в газообразном состоянии или при 50 °С давление паров превышает 3 бар (300 кПа) (ISO 10286:1996 Gas cylinders – Terminology. Bilingual edition).

зона (area): Часть помещения, специально выделенная для производства медицинских газов.

испытание гидростатическим давлением (hydrostatic pressure test): Испытание, проводимое с целью обеспечения безопасности в соответствии с требованиями национальных и международных норм для проверки того, что баллоны или резервуары могут выдержать высокие давления.

клапан удержания остаточного давления (minimum pressure retention valve): Клапан, снабженный обратной системой, поддерживающей определенное давление (около 3—5 бар выше атмосферного давления) и предотвращающей загрязнение клапана при использовании.

контейнер (container): Криогенный сосуд, цистерна, бак, баллон, связка баллонов или любая другая упаковка, которая вступает в непосредственный контакт с медицинским газом.

криогенный газ (cryogenic gas): Газ, который при давлении 1,013 бар сжижается при температуре ниже минус 150 °С.

криогенный сосуд (cryogenic vessel): Стационарный или переносной термически изолированный контейнер, сконструированный для хранения сжиженных или криогенных газов. Из криогенного сосуда газ отбирается в газообразном или жидком состоянии (для целей данного приложения).

максимальный теоретический остаточный уровень примеси (maximum theoretical residual impurity): Примесь газа от возможного предыдущего загрязнения, оставшаяся в баллонах перед наполнением после предварительной обработки.

Примечание – Вычисление максимального теоретического уровня примеси имеет значение только для сжатых газов в предположении, что эти газы ведут себя как идеальные.

медицинский газ (medicinal gas): Любой газ или смесь газов, предназначенные для введения больным в терапевтических, диагностических или профилактических целях для оказания фармакологического воздействия и классифицируемые как лекарственные средства.

нерасфасованный газ (bulk gas): Любой газ, предназначенный для медицинского использования, который прошел все технологические стадии, за исключением стадии окончательной упаковки.

обратный клапан (non-return valve): Клапан, который позволяет потоку проходить только в одном направлении.

откачивать (evacuate): Удалять остаточный газ из контейнера с помощью вакуума.

продувка (purge): Операция по опорожнению и прочистке баллона:

- методом сброса и откачивания или

- методом сброса, частичного создания избыточного давления рассматриваемым газом и его последующим сбросом.

распределительный коллектор (manifold): Оборудование или устройство, сконструированные для одновременного опорожнения или наполнения газом одного или более контейнеров.

резервуар (tank): Стационарный контейнер для хранения сжиженного или криогенного газа.

сброс (blowing down): Сброс давления до атмосферного значения.

связка баллонов (cylinder bundle): Сборка жестко закрепленных в каркасе баллонов, которые подсоединяются к распределительному коллектору, транспортируются и используются как один блок.

сжатый газ (compressed gas): Газ, который при наполнении под давлением остается полностью в газообразном виде при температуре минус 50 °C (ISO 10286).

сжиженный газ (liquified gas): Газ, который при наполнении под давлением находится в двухфазном состоянии (газ над жидкостью) при температуре минус 50 °C.

установка разделения воздуха (air separation plant): Установка для отбора атмосферного воздуха и его разделения путем очистки, фильтрации, сжатия, охлаждения, сжижения и дистилляции на газообразный кислород, азот и аргон.

цистерна (tanker): Передвижной контейнер для хранения сжиженного или криогенного газа.