
ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ В РОССИИ

Т.А. Шмалько, А.В. Свистова,
Е.И. Молохова

Кафедра промышленной технологии с курсом биотехнологии
Пермская государственная фармацевтическая академия
ул. Ленина, 48, Пермь, Россия, 614990

Для экспертизы отечественного производства медицинских газов предложены термины, гармонизованные с международными стандартами, и ряд мероприятий, предотвращающих перекрестную контаминацию и перепутывание продуктов.

Ключевые слова: медицинские газы, производство.

Широкое применение медицинских газов в анестезиологии, хирургии, пульмонологии, криотерапии и криогенной консервации делает производство этих лекарственных средств важнейшей социальной задачей. Медицинский газ (medical gas) — это любой газ или смесь газов, предназначенных для введения больным в терапевтических, диагностических или профилактических целях для оказания фармакологического воздействия и классифицируемых как лекарственные средства. Исходя из вышеуказанного определения, промышленное получение медицинских газов должно осуществляться по основным требованиям GMP, соответствующим приложениям и фармакопейным стандартам.

Производство медицинских газов представляет собой специализированный промышленный процесс, осуществляемый, как правило, не фармацевтическими компаниями. Эти организации-производители в своей деятельности сталкиваются с существенными трудностями при подготовке к сертификации на соответствие GMP III. При этом системообразующий национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» применительно к производству медицинских газов содержит ряд положений, требующих дополнительных разъяснений при внедрении обязательных требований к организации фармацевтических производств.

Нами проведена сравнительная характеристика терминологии, используемой в ГОСТ Р 52249-2004, применительно к производству медицинских газов и в документе «Rules Governing Medicinal Products in European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. Том 4. Правила ЕС по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии»), что позволило предложить уточненные определения терминов, представленные в табл. 1. Использование уточненных терминов позволит гармонизировать отечественные требования, предъявляемые к производству медицинских газов, с нормами международного права.

Термины, применяемые при производстве медицинских газов

Термин по ГОСТ Р 52249-2004	Уточненный термин
Баллон (<i>cylinder</i>) — транспортабельный контейнер вместимостью не более 150 л воды, находящийся под давлением	Баллон (<i>cylinder</i>) — контейнер, предназначенный для хранения газа под высоким давлением. Транспортабельный контейнер под давлением вместимостью не более 150 л (по воде). В данном документе применение термина «баллон» в соответствующем контексте может означать группу баллонов (или связку баллонов)
Газ (<i>gas</i>) — 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) при температуре 50 °С (ISO 10286: 1996 Gas cylinders — Terminology. Bilingual edition)	Газ (<i>gas</i>) — вещество или смесь веществ, которые полностью газообразны при давлении 1,013 бар (101,325 кПа) и температуре 15 °С или имеют давление паров свыше 3 бар (300 кПа) при температуре 50 °С (ISO 10286).
Зона (<i>area</i>) — часть помещения, специально выделенная для производства медицинских газов	Зона (<i>area</i>) — часть помещения, специально предназначенная для производства медицинских газов
Контейнер (<i>container</i>) — криогенный сосуд, цистерна, бак, баллон, связка баллонов или любая другая упаковка, которая вступает в непосредственный контакт с медицинским газом	Контейнер (<i>container</i>) — криогенный сосуд, резервуар, автоцистерна, баллон, группа баллонов или любая другая упаковка, непосредственно контактирующая с медицинским газом
Криогенный газ (<i>cryogenic gas</i>) — газ, который при давлении 1,013 бар сжимается при температуре ниже минус 150 °С	Криогенный газ (<i>cryogenic gas</i>) — газ, переходящий в жидкое состояние при давлении 1,013 бар и температуре ниже —150 °С
Криогенный сосуд (<i>cryogenic vessel</i>) — стационарный или переносной терметически изолированный контейнер сконструированный для хранения сжиженных и криогенных газов	Криогенный сосуд (<i>cryogenic vessel</i>) 1. Контейнер, предназначенный для хранения сжиженного газа при очень низкой температуре. 2. Стационарный или передвижной контейнер с теплоизоляцией, предназначенный для хранения сжиженных или криогенных газов. Газ извлекается в газообразной или жидкой форме
Максимальный теоретический остаточный уровень примеси (<i>maximum theoretical residual impurity</i>) — примесь газа от возможного предыдущего загрязнения оставшаяся в баллонах перед наполнением после предварительной обработки. <i>Примечание.</i> Вычисление максимального теоретического уровня примеси имеет значение только для сжатых газов в предположении, что эти газы ведут себя как идеальные	Максимальная теоретическая остаточная примесь (<i>maximum theoretical residual impurity</i>) — газообразная примесь, появляющаяся в результате возможного загрязнения в прошлом и остающаяся после предварительной обработки баллонов перед фасовкой в них газа. Расчет содержания максимальной теоретической остаточной примеси проводится только для сжатых газов и предполагает, что такие газы имеют свойства идеального газа
Нерасфасованный газ (<i>bulk gas</i>) — любой газ, предназначенный для медицинского применения, прошел все технологические стадии за исключением стадии окончательной упаковки	Нерасфасованный газ (<i>bulk gas</i>) — любой газ, предназначенный для медицинского применения, прошедший все стадии обработки за исключением стадии окончательной фасовки
Сброс давления (<i>blowing down</i>) — сброс давления до атмосферного	Сброс давления (<i>blowing down</i>) — снижение давления до атмосферного
Сжатый газ (<i>compressed gas</i>) — газ, который при наполнении под давлением является полностью газообразным при температуре минус 50 °С (ISO 10286)	Сжатый газ (<i>compressed gas</i>) — газ, который при фасовке под давлением является полностью газообразным при температуре –50 °С (ISO 10286)
Сжиженный газ (<i>liquified gas</i>) — газ, который при наполнении под давлением является частично жидким (газ над жидкостью) при температуре минус 50 °С	Сжиженный газ (<i>liquified gas</i>) — газ, который при фасовке под давлением является частично жидким (газ над жидкостью) при температуре –50 °С

Термин по ГОСТ Р 52249-2004	Уточненный термин
Установка для разделения воздуха (<i>air separation plant</i>) — установка для отбора атмосферного воздуха и разделения его очисткой, фильтрацией, сжатием, охлаждением, сжижением и дистилляцией на газообразный кислород, азот и аргон	Установка для разделения воздуха (<i>air separation plant</i>) — установка для разделения атмосферного воздуха на газы (кислород, азот и аргон) с помощью процессов очищения, компрессии, охлаждения, сжижения и дистилляции
Цистерна (<i>tanker</i>) передвижной контейнер, для хранения сжиженного или криогенного газа	Автоцистерна (<i>tanker</i>) — контейнер, установленный на транспортном средстве для транспортирования сжиженного или криогенного газа

Кроме того, для однозначного толкования производственного процесса нами предлагается ввести дополнительные термины: «вентиль» (*valve*) — как устройство для открывания и закрывания контейнеров и «вентиль удерживания минимального давления» (*minimum pressure retention valve*) как устройство, оборудованное системой, препятствующей обратному потоку (давление около 3—5 бар).

Проведена замена понятия «распределительный коллектор» на термин «трубопровод» (*manifold*), рассматриваемый в двух значениях: как оборудование или аппаратура, предназначенные для одновременного наполнения одного или более газовых контейнеров от одного источника, и оборудование или аппаратура, предназначенные для одновременного опорожнения одного или более контейнеров для газа и фасовки в них газа. Проведена также замена термина «продувка» на термин «прочистка» (*purge*), определяемая как процедура для опорожнения и очищения баллона посредством сброса давления и откачки или посредством сброса давления, частичного нагнетания под давлением газа, которым будут заполнять баллон, и последующего сброса давления.

Для исключения риска производственных ошибок нами предлагается учитывать в производстве следующие положения. Установлено, что наиболее типовые ошибками фармацевтических производств являются: перекрестная контаминация, а также смешивание и/или перепутывание продуктов I2I. Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. Соответственно риск контаминации продукции из окружающей среды минимален. Однако существует риск перекрестной контаминации с другими газами, в том числе и немедицинского применения. При этом первостепенное значение имеет понимание работниками требований GMP и их осведомленность о критически важных аспектах и потенциальной опасности для пациентов продукции в форме медицинских газов.

Наполнение медицинскими и немедицинскими газами следует осуществлять в отдельных зонах; обмен контейнерами между этими зонами запрещен. В исключительных случаях допускается наполнение в одной и той же зоне при условии, что приняты особые меры предосторожности и проведена необходимая валидация. При организации производства должны быть предусмотрены помещения, размеры которых позволяют производить, испытывать и хранить газы. Зоны фасовки должны иметь достаточные размеры и правильную планировку для создания отдельных маркированных зон для различных газов; а также четкую иден-

тификацию и разделение пустых баллонов и баллонов на разных стадиях процесса. Трубопроводы должны быть оборудованы соединительными элементами, соответствующими только вентилю емкости для данного газа или конкретной смеси газов, т.е. таким образом контейнеры для другого газа по ошибке не смогут быть подсоединены к этому трубопроводу. Для предотвращения контаминации медицинского газа должен применяться валидированный метод, препятствующий обратному потоку газа на линии, снабжающей зону наполнения немедицинскими газами.

В разделе «Документация» следует обращать внимание на то, что данные, включенные в протоколы для каждой серии наполненных баллонов, должны обеспечивать возможность проследить важные аспекты соответствующих стадий наполнения для каждого баллона. Для этого в протоколы проверок нами предложено включить следующую информацию: основные параметры, необходимые для гарантии правильного наполнения при стандартных условиях, и результаты соответствующих проверок с целью удостоверения в наполнении баллонов.

При производстве нерасфасованной продукции медицинские газы следует рассматривать как активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) или как нерасфасованный лекарственный препарат. В соответствующих случаях необходимо иметь документацию, в которой определены чистота, прочие компоненты и возможные примеси, которые могут присутствовать в исходном газе и на стадиях очистки, а также технологические схемы для каждого отдельного процесса. Стадии разделения и очищения следует валидировать в отношении эффективности и контролировать в соответствии с полученными результатами. При необходимости контроль в процессе производства должен включать непрерывный анализ для мониторинга процесса. На основании результатов мониторинга и валидации следует осуществлять техническое обслуживание оборудования и замену его расходных компонентов, например, фильтров для очищения. Следует документировать предельные значения температур процесса, при этом мониторинг процесса должен включать измерение температуры. Определение серии в случае непрерывного процесса должно быть задокументировано и сопоставлено с анализом нерасфасованного газа.

Для обеспечения адекватной защиты от контаминации нами определены дополнительные требования на стадии наполнения баллонов. Так установлено, что для наполнения медицинскими газами должна быть определена серия. Контейнеры для медицинских газов должны соответствовать установленным техническим спецификациям. Выходные отверстия вентиля после наполнения должны быть опломбированы для контроля первого вскрытия, предпочтительно, чтобы баллоны были снабжены вентилями удерживания минимального давления. Трубопровод для наполнения медицинскими газами, как и баллоны, должен быть специально предназначен для одного газа или для конкретной смеси газов. Необходимо иметь систему, обеспечивающую прослеживаемость баллонов и вентилях. Уточнено назначение некоторых проверок, обязательных перед наполнением баллонов. Так, при отсутствии в баллоне остаточного давления, его следует

отделить от других баллонов для выполнения дополнительных мероприятий с целью подтверждения того, что нет контаминации водой или другими загрязняющими веществами. Кроме того, должна быть разработана схема проверки перед наполнением баллонов, удостоверяющая, что все этикетки, идентифицирующие серию, и другие этикетки в случае их повреждения удалены. Баллоны, которые были возвращены для повторного наполнения, должны быть подготовлены с особой тщательностью. Для сжатых газов максимальное теоретическое значение содержания примеси 500 ppm (объем/объем) должно быть получено при давлении наполнения 200 бар.

При проведении контроля качества медицинский газ следует испытывать согласно его спецификациям и при соответствии им выдавать разрешение на выпуск. Дополнительно каждый медицинский газ следует испытывать на соответствие всем фармакопейным требованиям с частотой, достаточной для гарантии постоянного соблюдения этих требований. Если по трубопроводу, предназначенному для одновременного наполнения нескольких баллонов, подается только один медицинский газ, то при каждой смене баллонов на трубопроводе следует проводить испытания газа, по меньшей мере, из одного баллона от каждого наполняющего трубопровода на подлинность, количественное содержание и при необходимости на содержание воды.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Быстрицкий Л.Д., Бакибаев А.А., Пикула Н.П.* Организация системы качества биотехнологических и фармацевтических производств. — Томск: Изд-во Томского политехн. ун-та, 2008. — 262 с.
- [2] ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» — утв. Минздравом РФ 25 февраля 1998 г.

THE ORGANIZATION OF MANUFACTURE OF THE MEDICAL GASES IN RUSSIA

**T.A. Shmalko, A.V. Swistova,
E.I. Molohova**

Chair of industrial technology with a biotechnology course
Perm state pharmaceutical academy
Lenin's str., 48, Perm, Russia, 614990

For examination of a domestic production of medical gases terms, garmonized with the international standards, and a number of the actions preventing cross kontamination and of products are offered.

Key words: medical gases, manufacture.