

PROIZVODNJA MEDICINSKIH PLINOV V BOLNIŠNICAH



Brošura št. 13 / 2012

Position Paper PP-38/11 December 2011



Brnčičeva 27
1231 Črnuče
Slovenija
Tel. +386 2 669 03 35
Fax +386 1 561 00 20

Evropska direktiva o zdravilih za uporabo v humani medicini (2001/83 EC), zahteva od proizvajalcev in dobaviteljev zdravil, da delujejo v skladu z zahtevami, določenimi za zagotavljanje varnosti bolnikov. Ta direktiva zahteva, da se medicinski proizvodi proizvajajo v skladu z dobro proizvodno prakso (Good Manufacturing Practice - GMP) in se morajo dobaviti v skladu z dovoljenjem za promet z zdravili (Marketing Authorisation - MA). To velja samo za medicinske proizvode, ki so na tržišču. Vendar pa medicinski proizvodi, ki jih proizvajajo neposredno v bolnišnicah in se uporabljajo le interno, niso zajeti v tej evropski zakonodaji.

Bolnišnični farmacevt je odgovoren za kakovost vseh zdravil, ki jih pacienti koristijo v bolnišnicah, vključno s tistimi, izdelanimi na kraju samem (On Site). To zajema tudi medicinske pline, ki so izdelani v sami bolnišnici in se bolnikom posredujejo preko medicinskega plinovodnega sistema, a le ti niso zajeti v tej evropski zakonodaji. Razumljivo je, da bi to lahko privedlo do večje izpostavljenosti tveganju za bolnike, zaradi razlike v zahtevani kontroli kakovosti, ki sta ga deležna proizvod proizveden On Site in licenčni proizvod. Za obravnavo teh morebitnih težav EIGA predlaga, da se pripravi pravilnik, s katerim bi se zagotovila dobra proizvodna praksa (GMP) pri proizvodnji medicinskih plinov On Site in pri distribuciji preko medicinskega plinovodnega sistema. Ta sistem mora zagotavljati, da varnost hospitaliziranih bolnikov ni ogrožena.

Zahteva za kontrolo nad proizvodnjo medicinskih plinov v bolnišnicah, On Site, se lahko doseže z:

- razširitvijo področja uporabe Priloge 6 Pogodbe EU GMP- Vodnik za pokritje te posebne zahteve, in
- z uporabo vodila PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) "Vodnik za dobro prakso za pripravo medicinskih proizvodov, ki jih proizvajajo v zdravstvenih ustanovah" (št. PE 010-3) za izvajanje dobre prakse v proizvodnji medicinskih proizvodov, ki jih proizvajajo On Site.

Uvod

Oskrba z medicinskimi plini, ki se uporabljajo v bolnišnicah, je pod nadzorom Evropske direktive o zdravilih za uporabo v humani medicini, (2001/83 ES).

Ta zakonodaja zahteva, da dobavitelji medicinskih plinov (ne glede na to, ali je ta v jeklenkah ali kot utekočinjen plin iz skladiščne posode), morajo imeti dovoljenje za promet, ki dokazuje, da proizvod ustrezno izpolnjuje varnostne zahteve, ki so glede učinkovitosti in kakovosti zahtevane za promet z medicinskimi proizvodi. Prav tako morajo imeti proizvajalci plinov dovoljenje za proizvodnjo, ki ga izda pristojno ministrstvo. Revizijo dovoljenja za proizvodnjo rutinsko opravljajo pristojni nadzorni organi, ki lahko potrdijo, da so postopki, ki se uporabljajo pri proizvodnji plinov, ustrezno nadzorovani in so skladni z načeli dobre proizvodne prakse (GMP).

Ta evropska zakonodaja še posebej velja za proizvajalce in dobavitelje medicinskih proizvodov, ki se sprostijo na trg in se uporabljajo za oskrbo bolnikov. Glavna izjema je bolnišnica, ki izdeluje medicinske pline On Site, prav tako pa upravljanje proizvodnje izvaja bolnišnica. Medicinski plini proizvedeni v bolnišnicah se običajno uporabljajo pri takojšnji oskrbi bolnikov in distribuirajo po bolnišnici preko medicinskega plinovodnega sistema. Medicinske pline proizvedene v bolnišnicah, On Site, ne obravnavamo kot pline, ki so na trgu, zato niso zajeti v zahtevah navedenih v evropski zakonodaji.

Čeprav je bolnišnični farmacevt odgovoren za kakovost vseh medicinskih proizvodov, ki se uporabljajo na kraju samem, ni potrebna inšpekcija proizvodnje On Site, ki jo rutinsko opravljajo pristojna ministrstva. Prav tako ni potrebno voditi dokumentirane evidence za dokazovanje ustreznega nadzora postopkov, ki se uporabljajo pri proizvodnji plinov. Morajo biti le ustrezno nadzorovani in skladni z načeli dobre proizvodne prakse (GMP) ter primerni za oskrbo bolnikov.



Brnčičeva 27
1231 Črnuče
Slovenija
Tel. +386 2 669 03 35
Fax +386 1 561 00 20

Da bolniki v bolnišnicah ne bi bili izpostavljeni potencialno višji stopnji tveganja moramo zagotoviti, tako priporoča EIGA, da je proizvodnja medicinskih plinov On Site potrebno izvajati na enak način in z enako stopnjo nadzora kakor bi bili ti proizvodi namenjeni za promet z zdravili, ki so na tržišču.

Proizvodnja medicinskih plinov On Site

Običajno je medicinski zrak, ki ga uporabljajo v bolnišnicah, proizveden On Site, bodisi z uporabo zračnih kompresorjev mazanih z oljem, ali z mešanjem kisika in dušika z uporabo mešalne enote za proizvodnjo sintetičnega zraka. Zasnova in postavitve tovrstnega obrata mora izpolnjevati zahteve iz standarda EN ISO 7396-1 (Sistem cevovodov za medicinske pline - 1. del Sistem cevovodov za komprimirane medicinske pline in vakuum).

EN ISO 7396-1 določa le zahteve za zasnovo in testiranje vgrajene opreme, pravtako pa mora biti plin v skladu z zahtevami navedenimi v ustrezni monografiji Evropske farmakopeje (EP). Ni pa obvezna zahteva iz standarda EN ISO 7396-1, ki pokriva sistem vodenja kakovosti za delovanje, oziroma rutinsko kontrolo kakovosti pri uporabi in upravljanju celotne opreme za proizvodnjo.

Z uvedbo monografije Evropske farmakopeje (EP) za 93% kisik, lahko bolnišnice proizvajajo medicinski kisik On Site (z uporabo naprave, ki je konstrukcijsko določena z zahtevami standarda ISO 10083. To je kisikov koncentrador za napajanje medicinskih plinovodnih sistemov). Čeprav je bolnišnični farmacevt odgovoren za vse medicinske proizvode, ki se dajejo bolnikom v bolnišnicah, običajno proizvodnjo plinov On Site upravlja bolnišnični inženiring ali podizvajalci družbe za upravljanje objekta. To lahko vodi k temu, da kakovost medicinskih plinov ne bo nadzorovana na način, ki ga farmacevti zahtevajo in predpisujejo v Vodniku za dobro proizvodno prakso GMP.

Možnost uvedbe proizvodnje medicinskega kisika On Site je povečala zaskrbljenost plinske industrije. Kisik, ki se uporablja za oskrbo bolnikov v bolnišnicah, se dobavlja neposredno v cevovodni sistem, z omejeno neposredno sistemsko kontrolo za zagotavljanje kakovosti proizvoda. Ta nadzor mora biti strog, da bi zagotovil pravilno kakovost samega medicinskega plina. Kakršne koli okvare v sistemu proizvodnje plina, On Site ali pomanjkljiv nadzor lahko hitro privede do nevarnosti za bolnike.

Oskrba z medicinskim plinom

Za razliko od proizvodnje medicinskih plinov On Site, so medicinski plini za bolnišnice v jeklenkah ali kot plin v "utekočinjenem stanju", podrejeni strogim predpisom.

Proizvajalec medicinskih plinov mora imeti dovoljenje za proizvodnjo (ki ga izdaja pristojni nacionalni organ). Za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo, mora proizvajalec izvajati sistemske ukrepe za zagotavljanje kakovosti, ki so v skladu z navodili vodila EU GMP. Del te zahteve je imenovanje večjega števila oseb, ki imajo posebne odgovornosti v zvezi s proizvodnjo in kontrolo kakovosti proizvoda. Prav tako se mora imenovati tudi pristojna oseba za sprostitev vsake serije, da se zagotovi, da je medicinski proizvod primeren za oskrbo bolnikov. Dobavitelj medicinskih plinov mora imeti dovoljenje za promet (MA), s katerim dokumentirano dokazuje, da je kakovost vsakega medicinskega proizvoda primerna za bolnišnično uporabo. Dovoljenje za promet (MA) tudi dokumentirano dokazuje, da je proizvod proizveden v skladu s farmacevtsko zakonodajo.

Poleg teh zahtev mora imetnik dovoljenja za promet (MA) izvajati tudi sistemski farmacevtski nadzor, s katerim se izključijo neželeni učinki. Organom sporoča, da rutinsko zagotavlja kakovost, s katero se ohrani varnost pacientov. To ne velja za medicinske izdelke, ki se proizvajajo znotraj bolnišnice, zlasti za 93 % kisik, kar je pred kratkim definirano v Evropski farmakopeji.



Brnčičeva 27
1231 Črnuče
Slovenija
Tel. +386 2 669 03 35
Fax +386 1 561 00 20

Predlogi

Medicinska plinska industrija se strinja, da je proizvodnja On Site in distribucija preko cevovodnega sistema primeren način oskrbe bolnikov z medicinskimi plini tam, kjer tradicionalne metode ni na voljo.

Predlaga se, da je potrebno proizvodnjo medicinskih plinov v bolnišnicah, On Site, opraviti z istimi predpisi GMP, kot jih predpisuje direktiva EU 2001/83/EC2.

Proizvodnja medicinskih plinov (vključno z 93% kisikom, medicinskim zrakom in sintetičnim medicinskim zrakom) v bolnišnicah, On Site, je opredeljena kot proces izdelave medicinskih izdelkov. Zato je treba zahtevati izvajanje procesa v skladu s splošnimi načeli dobre proizvodne prakse, kot je določeno v EU GMP vodniku in še posebej, da je v skladu z zahtevami, ki so podrobno opisane v prilogi 6 GMP.

To bi zagotovilo, da je kakovost proizvoda, ki ga dajemo bolniku preko cevovodnega sistema enaka, ne glede na to, ali je proizvod izdelan s pomočjo opreme On Site ali dobavljen s strani dobavitelja plina.

EIGA predlaga, da se usklajeni evropski predpisi, ki zagotavljajo GMP načela upoštevajo tudi pri izdelavi medicinskih plinov On Site, za distribucijo preko systemskega plinovoda bolnišnice in da s tem zagotavljamo, da varnost bolnikov ni ogrožena.

Zahtevo za nadzor nad proizvodnjo medicinskih plinov v bolnišnicah, On Site, lahko dosežemo z:

- razširitvijo področja uporabe Priloge 6 Pogodbe EU GMP Vodnik, ki bo zajel te posebne zahteve;

in

- z uporabo PIC / S vodila "Vodnik za dobro prakso za pripravo medicinskih proizvodov v zdravstvenih ustanovah" (št. PE 010-3) za izvajanje dobre prakse v proizvodnji zdravil v bolnišnicah, On Site.

Ker se oprema uporablja za proizvodnjo plinov za takojšnjo uporabo, moramo upoštevati naslednje predlagane uredbe:

- certificiranje sistema za proizvodnjo, On Site, da zagotovimo, da je medicinski pripomoček v skladu z ustreznimi standardi in z oznako CE, ki je določena v direktivi o medicinskih pripomočkih 93/42/EGS.

- vzpostavitev GMP sistema kakovosti za upravljanje, pri izvajanju proizvodnje medicinskih plinov On Site, ki je skladen z zahtevami vodnika EU GMP.

- priprava farmacevtske dokumentacije (ki jo odobri ustrezní pristojni nacionalni organ), ki zajema:

- proizvodni proces, vključno s temeljnimi postopki, ki se uporabljajo v proizvodnji;

- zahteve kontrole kakovosti za proizvode in dokazovanje skladnosti proizvoda med kontinuirano proizvodnjo z ustrežno monografijo EP;

- potrjevanje postopka, da dokažemo skladnost proizvodnega procesa;

- odgovornost za kakovost izdelkov, ki jih dajemo bolnikom v bolnišnicah in

- sledljivost in opredelitev serije.

- Če je proizvod napolnjen v plinsko posodo nad tlakom plinovoda, (kot sredstvo za rezervno dobavo), moramo upoštevati načela upravljanja serije (in sprostitve serije). Bolnišnični farmacevt je odgovoren za sprostitve proizvoda.

- potrditev, da so zahteve direktive EU 2001/83 upoštevane, če je proizvod napolnjen v jeklenke in se dobavlja od zunaj.

Opomba 1: Izraz bolnišnično se nanaša na bolnišnice, klinike, zdravstvene domove in druge kraje, kjer se bolnikom dajejo medicinski plini s strani zdravstvenih delavcev. Ne zajema pa dobavo medicinskih plinov do bolnikov, ki imajo nego na domu.

Opomba 2: To izključuje uporabo koncentradorja kisika, ki je medicinska naprava, namenjena uporabi za posameznega bolnika.

Ali poznate postopek za ukrepanje v sili?