

VYR-32, doplněk 6, verze 1

Výroba medicínálních plynů

-  Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 6, Manufacture of Medicinal Gases, ve znění platném k 31.7.2010.
-  Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Doplněk 6.
-  Doplněk byl revidován v důsledku restrukturalizace Pokynů SVP a potřeby upravit požadavky části II Pokynů tak, aby byly použitelné pro medicínální plyny. Bylo potřeba jasněji definovat, co by mělo být považováno za výchozí materiál a co za nerozplněný léčivý přípravek (bulk). Při této příležitosti byla také provedena celková aktualizace doplňku.

Zásady

- Na plyny, které splňují definici léčivého přípravku podle Směrnice 2001/83/ES nebo Směrnice 2001/82/ES (dále jen medicínální plyny), se vztahují požadavky stanovené v těchto směrnících, včetně požadavků na výrobu. V důsledku toho se tento doplněk zabývá výrobou plynů jako léčivých látek a výrobou medicínálních plynů.

Zásady

-  **Vymezení výroby léčivé látky a výroby léčivého přípravku má být jasně definováno v každé registrační dokumentaci. Obvykle patří výroba plynu a čistící kroky do oblasti výroby léčivých látek. Plyny vstupují do farmaceutické oblasti od prvního skladování plynu určeného pro takové použití.**

Zásady

-  **Výroba plynů jako léčivých látek má splňovat základní požadavky Pokynů SVP (Část II), příslušnou část tohoto doplňku a další doplňky Pokynů SVP, pokud jsou relevantní.**
-  **Výroba medicínálních plynů má splňovat základní požadavky Pokynů SVP (Část I), příslušnou část tohoto doplňku a další doplňky Pokynů SVP, pokud jsou relevantní.**

Zásady

- Ve výjimečných případech nepřetržitých procesů, kde není možné skladovat plyn jako meziprodukt mezi výrobou léčivé látky a výrobou léčivého přípravku, by měl být celý proces (od výchozích materiálů pro léčivou látku až po hotový léčivý přípravek) považován za příslušející do farmaceutické oblasti. To má být jasně uvedeno v registrační dokumentaci.

Výroba plynů jako léčivých látek

 Plyny klasifikované jako léčivé látky mohou být připraveny chemickou syntézou nebo se mohou získávat z přírodních zdrojů a následným čištěním, je-li to zapotřebí (jako např. v zařízení na dělení vzduchu).

1. Procesy odpovídající těmto dvěma způsobům výroby plynů jako léčivých látek musí být v souladu se základními požadavky Části II Pokynů.

Výroba plynů jako léčivých látek

Nicméně:

-  (a) požadavky na výchozí materiály pro léčivé látky (Část II kapitola 7) se nevztahují na výrobu plynů jako léčivých látek pomocí dělení vzduchu (výrobce by měl nicméně zajistit, že kvalita vnějšího ovzduší je vhodná pro stanovený proces a případné změny v kvalitě vnějšího ovzduší nemají vliv na kvalitu plynu jako léčivé látky);

Výroba plynů jako léčivých látek

-  (b) požadavky na průběžné stabilitní studie (Část II kapitola 11.5), které slouží k potvrzení podmínek skladování a doby použitelnosti/data přezkoušení (Část II kapitola 11.6), se neuplatňují v případě, že původní stabilitní studie byla nahrazena bibliografickými údaji (viz Pokyn pro CPMP/QWP/1719/00);
-  (c) požadavky na referenční / retenční vzorky (Část II kapitola 11.7) se nevztahují na plyny jako léčivé látky, pokud není uvedeno jinak.

Výroba plynů jako léčivých látek

2. Výroba plynů jako léčivých látek kontinuálním procesem (např. dělením vzduchu) má být průběžně kontrolována na jakost. Výsledky tohoto monitorování mají být uchovávány způsobem, který umožní hodnocení trendů.

Výroba plynů jako léčivých látek

3. Kromě toho:

-  (a) přeprava a dodávky nerozplněných plynů jako léčivých látek (v bulku) mají být v souladu se stejnými požadavky, které jsou uvedeny níže pro medicínální plyny (odstavec 19 až 21 tohoto doplňku);
-  (b) plnění plynů jako léčivých látek do lahví nebo do mobilních kryogenních nádob má splňovat stejné požadavky, které jsou uvedeny níže pro medicínální plyny (odstavec 22 až 37 tohoto doplňku), jakož i v Části II kapitola 9.

Výroba medicínálních plynů

-  Výroba medicínálních plynů se obecně provádí v uzavřeném zařízení. V důsledku toho je kontaminace produktu z okolí minimální. Nicméně riziko kontaminace (nebo křížové kontaminace s jinými plyny) se může objevit, zejména z důvodu opakovaného použití nádob.

-  4. Požadavky uplatňované na lahve se mají vztahovat také na svazky lahví (s výjimkou skladování a dopravy s krytím před povětrnostními vlivy).

Pracovníci

-  5. Všichni pracovníci zapojení do výroby a distribuce medicínálních plynů mají obdržet odpovídající školení ŠVP vztahující se konkrétně na tento typ produktů. Mají si být vědomi kriticky důležitých hledisek a potenciálních rizik vyplývajících z těchto přípravků pro pacienty. Vzdělávací programy mají zahrnovat řidiče kamionů (tankerů).

-  6. Pracovníci subdodavatelů, kteří by mohli mít vliv na jakost medicínálních plynů (např. pracovníci zodpovědní za údržbu lahví nebo ventilů), musí být náležitě vyškoleni.

Prostory

- 7. Lahve a mobilní kryogenní nádoby mají být kontrolovány, připraveny, plněny a uloženy v zóně oddělené od nemedicinnálních plynů a nemá docházet k výměně lahví /mobilních kryogenních nádob mezi těmito zónami. **Lze však akceptovat, aby kontrola, příprava, plnění a skladování jiných plynů probíhaly ve stejných zónách za předpokladu, že tyto plyny splňují specifikace medicinnálních plynů a že výrobní operace jsou prováděny podle standardů SVP.**

Prostory

9. Prázdné lahve/kryogenní nádoby pro domácí použití po vytrídění nebo údržbě a naplněné lahve/kryogenní nádoby pro domácí použití mají být **skladovány v krytém prostoru**, chráněny před nepříznivými povětrnostními podmínkami. Naplněné lahve/mobilní kryogenní nádoby mají být skladovány takovým způsobem, který zajistí, že **budou dodány v čistém stavu, v souladu s prostředím, ve kterém budou použity.**

Prostory

- 10. **Specifické podmínky** skladování mají být zajištěny **v souladu s rozhodnutím o registraci** (např. pro směsi plynů, kde za mrazu dochází k oddělení fází).

11. Zařízení má být navrženo tak, aby bylo zajištěno, že správný plyn je naplněn do správné nádoby. Mezi potrubími, jimiž jsou jednotlivé plyny přiváděny, nemá obvykle existovat žádné křížové propojení s výjimkou automatizovaných plnicích procesů.

Pokud je vzájemné propojení zapotřebí (např. plnicí zařízení pro směsi), má být kvalifikací zajištěno, že neexistuje žádné riziko křížové kontaminace mezi jednotlivými plyny. Kromě toho má být rozdělovací potrubí vybaveno specifickými koncovkami/přípojkami. Tyto koncovky mohou být předmětem národních nebo mezinárodních norem. Použití koncovek podle různých norem na stejném plnicím místě má být pečlivě kontrolováno, stejně jako použití adaptérů nutných v některých situacích pro obejití konkrétních systémů plnicího připojení.

Zařízení

12. Zásobníky a cisterny určeny pouze pro jeden plyn o definované jakosti.

Skladování nebo přeprava ve stejných zásobnících jako nemedicínální plyn za předpokladu, že jeho jakost je přinejmenším rovnocenná jakosti medicínálního plynu a jsou dodržována pravidla SVP. V takových případech má být prováděno a zdokumentováno řízení rizik pro jakost.

Zařízení

14. Plnicí zařízení má být určeno pro daný medicínální plyn nebo pro určitou směs medicínálních plynů. **Ve výjimečných případech** může být přijatelné plnění plynů používaných **pro jiné lékařské účely** na plnicím zařízení, které je určené pro medicínální plyny, pokud je to odůvodněné a prováděné pod kontrolou. V těchto případech má být jakost nemedicínálního plynu přinejmenším stejná jako požadovaná jakost medicínálního plynu a mají být **dodržovány požadavky SVP**. Plnění pak má být prováděno **kampaňovitě**.

Zařízení

- 15. Opravy a údržba (včetně čištění a proplachování) zařízení, nemají mít nepříznivý vliv na jakost medicínálních plynů. Postupy mají zejména popisovat opatření, která mají být přijata po opravě a údržbě zařízení zahrnující **porušení integrity systému**. Konkrétně má být **prokázáno, že zařízení je bez jakékoliv kontaminace**, která může nepříznivě ovlivnit jakost konečného produktu před uvolněním k použití. **Záznamy** mají být uchovány.

Zařízení

16. Postup má popsat opatření, která mají být přijata v případě, kdy se cisterna vrátí zpět do servisu pro medicínální plyny (po transportu nemedicínálního plynu za podmínek uvedených v bodu 12, nebo po činnostech údržby). To má zahrnovat analytické zkoušky.

Dokumentace

17. Záznamy o šarži obsahují:

- 👁 (b) číslo šarže;
- 👁 (m) množství zamítnutých lahví/mobilních kryogenních nádob s individuálními identifikačními čísly a důvody pro zamítnutí;
- 👁 (o) prohlášení kvalifikované osoby o osvědčení, datum a podpis

Dokumentace

- 18. Mají být vedeny záznamy pro každou šarži plynu, která má být dodána **do zásobníků nemocnice**. Tyto záznamy mají podle potřeby zahrnovat následující položky (položky, které mají být zaznamenány, se mohou lišit v závislosti na místní legislativě):

-  a) **název výrobku;**
-  (b) **číslo šarže;**
-  (c) **identifikační údaje pro zásobníky (cisterny), ve kterých jsou certifikovány šarže;**
-  (d) **datum a čas plnění;**
-  (e) **identifikaci osoby (osob) provádějící plnění zásobníku (cisterny);**
-  (f) **odkaz na dodávající cisternu (zásobník), odkaz na zdroj plynu (je-li to použitelné);**
-  (g) **příslušné podrobné údaje o plnění;**
-  (h) **specifikace konečného přípravku a výsledky zkoušek kontroly jakosti (včetně odkazu na stav kalibrace zkušebních zařízení);**
-  (i) **podrobnosti o jakýchkoliv problémech nebo neobvyklých událostech a podepsané povolení k odchylce od plnicích pokynů a**
-  (j) **prohlášení kvalifikované osoby o osvědčení, datum a podpis.**

Plnění a označování lahví a mobilních kryogenních nádob

-  23. V případě nepřetržitých procesů uvedených v kapitole 'Zásady' má být zajištěna přiměřená mezioperační kontrola, aby se zajistilo, že plyn vyhovuje specifikacím.

Plnění a označování

-  25. Lahve, mobilní kryogenní nádoby a ventily mají být kontrolovány před prvním použitím ve výrobě a mají být řádně udržovány. V případě, že jsou používány zdravotnické prostředky se značkou CE, má být údržba prováděna podle pokynů výrobce zdravotnického prostředku.

-  26. Činnosti kontroly a údržby nemají mít vliv na jakost a bezpečnost léčivého přípravku. **Voda používaná pro tlakovou vodní zkoušku , která se provádí u lahví, má být alespoň v kvalitě pitné vody.**

Plnění a označování

-  **27. Po montáži musí být ventil uzavřen, aby se zabránilo jakékoli kontaminaci vstupující do lahve. Pokud existuje sebemenší pochybnost o vnitřním stavu lahve, má být ventil odstraněn a lahev vnitřně zkontrolována, zda nebyla kontaminována.**

Plnění a označování

- 28. Činnosti údržby a oprav lahví, mobilních kryogenních nádob a ventilů jsou v odpovědnosti výrobce léčivého přípravku. V případě subdodávek mají být prováděny pouze schválenými subdodavateli a mají být uzavřeny smlouvy včetně technických dohod. Subdodavatelé musí být auditováni, aby se zajistilo, že jsou dodržovány příslušné normy.

30. *Kontroly, které mají být provedeny před plněním, mají zahrnovat:*

-  (a) v případě, že je lahev opatřena ventilem minimálního zbytkového tlaku a není zjištěn signál o pozitivním zbytkovém tlaku, má být zkontrolována **správná funkce ventilu**, a pokud je prokázáno, že ventil nefunguje správně, je třeba lahev zaslat k údržbě,

Plnění a označování

- 🌀 (c) ověření, že každé **poškozené označení** produktu bylo odstraněno a nahrazeno;
- 🌀 (f) kontrolu **data příští zkoušky**, která má být provedena na ventilu (v případě ventilů, které je třeba pravidelně testovat);

Plnění a označování

-  **33. Mobilní kryogenní nádoby, které byly vráceny k opětovnému naplnění, mají být připravovány s péčí tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace, v souladu s postupy stanovenými v rozhodnutí o registraci. Zejména mobilní nádoby bez zbytkového tlaku mají být připravovány validovanou metodou.**

Plnění a označování

- 38. V případě medicínálních plynů získaných **smícháním** dvou nebo více různých plynů (v potrubí před plněním nebo přímo v lahvích) má být **proces míchání validovaný**, aby se zajistilo, že plyny jsou řádně promíchány v každé lahvi a směs je homogenní.

Kontrola jakosti

- 39. Každá šarže medicínálního plynu (lahve, mobilní kryogenní nádoby, zásobníky nemocnic) má být zkoušena v souladu s požadavky registrace a certifikována.

Kontrola jakosti – bod 40

- ❏ (c) V případě plnění medicínálního plynu připraveného smícháním dvou nebo více plynů v lahvi ze stejného potrubí má být zkoušen plyn z každé lahve na totožnost a obsah. Pro pomocné látky, pokud existují, by mohly být zkoušky na totožnost provedeny u jedné lahve z plnicího cyklu na stojanu (nebo z nepřetržitého plnicího cyklu v případě lahví plněných postupně). V případě validovaného automatizovaného plnicího systému může být zkoušen menší počet lahví.

Kontrola jakosti – bod 40

-  (d) Předem připravené směsi plynů se mají řídit stejnými zásadami jako v případě jednosložkových plynů, pokud je prováděno kontinuální zkoušení směsi určené k plnění.
-  Předem připravené směsi plynů se mají řídit stejnými zásadami jako medicínální plyny připravované směšováním plynů v lahvích, pokud není prováděno nepřetržité zkoušení směsi určené k plnění.

Kontrola jakosti

-  40. Pokud to není odůvodněno, má být provedena **zkouška na obsah vody**. Mohou být oprávněné jiné postupy odběru vzorků a zkoušení, které poskytují přinejmenším rovnocennou úroveň jištění jakosti.

-  41. Nejsou-li v registraci vyžadována odlišná ustanovení, závěrečné zkoušení **u mobilních kryogenních nádob** má zahrnovat zkoušku na **totožnost a obsah** každé nádoby.

Kontrola jakosti

-  **44. Průběžná stabilitní studie se nevyžaduje v případě, že původní stabilitní studie byla nahrazena bibliografickými údaji (viz Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00).**

Přeprava balených plynů

- 45. Naplněné lahve s plynem a kryogenní nádoby pro domácí péči mají být chráněny během dopravy tak, aby zejména byly dodány zákazníkům v **čistém stavu v souladu s prostředím, ve kterém budou použity.**

Definice pojmů

Plyn jako léčivá látka (*Active substance gas*) - jakýkoli plyn, který má být léčivou látkou léčivého přípravku.

Medicínální plyn (*medicinal gas*) - plyn nebo směs plynů, které jsou klasifikovány jako léčivý přípravek (jak je definováno ve směrnících 2001/83/ES a 2001/82/ES).

Mobilní kryogenní nádoby (*Mobile cryogenic vessel*) -

Mobilní tepelně izolované nádoby určené k udržení obsahu v kapalném stavu. V tomto Doplnku tento pojem nezahrnuje cisterny.

Definice pojmů

Proplach (Purge) - odstranění zbytkového plynu z nádoby/systému tím, že se provede nejprve natlakování a potom odvzdušnění plynu používaného pro proplach na 1,013 bar.

Odvzdušnit (odvětrat) (Vent) - odstranit zbytkový plyn z nádoby/systému až na 1,013 bar, otevřením nádoby/systému do atmosféry.

Děkuji za pozornost.