

УДК 621.593(083)

И.П. Подгорный

Частное акционерное общество «Харьковский автогенный завод», ул. Автогенная, 10, г. Харьков, Украина, 61046
e-mail: i.podgorny@etu.com.ua

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ГАЗООБРАЗНОГО КИСЛОРОДА

Медицинский газообразный кислород является одним из самых распространённых лекарственных средств. Его производство представляет собой важнейшую отрасль фармацевтической промышленности. Обеспечение его высокого качества в процессе получения — актуальная задача для предприятий криогенного производства кислорода. Для этого на конкретном предприятии необходимо внедрить систему обеспечения качества при производстве лекарственных средств (СОК). Главной составляющей СОК является надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice, GMP). Показано, как организовать производство медицинского газообразного кислорода с учётом требований GMP.

Ключевые слова: Кислород медицинский газообразный. Лекарственное средство. Надлежащая производственная практика. Система обеспечения качества. Баллоны.

I.P. Podgorny

ACTUAL PROBLEMS OF MEDICAL GAS OXYGEN PRODUCTION

Medical gas oxygen is one of the most popular medicines. Its production is the major branch of the pharmaceutical industry. Provision of its high quality in the process of obtaining is an actual problem for companies of cryogenic oxygen production. For this purpose a concrete enterprise necessary to implement a quality assurance system in the production of medicinal products (QAS). The main component of the QAS is good manufacturing practice (Good Manufacturing Practice, GMP). It is shown how to organize the production of medical oxygen gas with the requirements of GMP.

Keywords: Oxygen gas medical. Medicinal products. Good Manufacturing Practices. (GMP). Quality assurance system. Cylinders.

1. ВВЕДЕНИЕ

Гарантией соответствия производимых лекарственных средств своему назначению и предъявляемым к ним требованиям, с целью недопущения рисков для потребителей из-за нарушений условий производства лекарственных средств, служит соблюдение национального и международного стандартов по надлежащей производственной практике (Good Manufacturing Practice — GMP).

В мировой практике производства медицинского газообразного кислорода исторически сложилось так, что изготовителями данного лекарственного средства являются производители технических газов.

Трагическое событие, произошедшее в январе 2010 года в 7-ой городской клинической больнице г. Луганска (Украина), подтвердило тот факт, что нарушение правил GMP при производстве медицинского газообразного кислорода в баллонах подвергает опасности не только пациентов, использующих данный препарат, но и медицинский персонал. И это, несмотря на то, что с 1-го января 2009 г. в Украине оборот и

производство лекарственных средств осуществляются согласно GMP.

Процедура получения разрешения в Украине на производство традиционных лекарственных средств, к которым относится и медицинский газообразный кислород, аналогична процедурам, которые применяются в Российской Федерации, странах Европейского Союза и СНГ. Потенциальный лицензиат, желающий выпускать медицинский газообразный кислород, должен зарегистрировать (сертифицировать) свой производимый в будущем кислород в органе регистрации (сертификации), а затем получить в установленном порядке лицензию на его производство и реализацию как лекарственного средства.

2. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ GMP

В 1963 г. в США была разработана первая редакция правил GMP. Её утверждение состоялось лишь в 1978 г. Принятие GMP в первой редакции Всемирной организацией охраны здоровья (ВОЗ) было

осуществлено в 1979 г.

В 1991 г. была введена в действие первая редакция GMP в странах ЕС и СССР (РД 64-125-91). В Украине в 1996 г. появился закон «О лекарственных средствах» [1]. Совет по сотрудничеству в области здравоохранения стран СНГ в 1997 г. создал рабочую группу по разработке методических указаний для стран СНГ по GMP.

В Украине в 1998 г. вступила в силу первая редакция НД «Надлежащая производственная практика GMP». В 2000 г. принят закон Украины «О лицензировании определенных видов хозяйственной деятельности». С 1-го января 2009 г. в Украине введено обращение лекарственных средств согласно требованиям GMP и других документов, гармонизированных с соответствующими директивами ЕС и ВООЗ.

3. СПОСОБЫ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ГАЗООБРАЗНОГО КИСЛОРОДА

Способ получения медицинского газообразного кислорода чётко и однозначно стандартизован. В [2] указано, что медицинский газообразный кислород — продукт, получаемый из атмосферного воздуха способом низкотемпературной ректификации.

Медицинский газообразный кислород в баллонах может производиться по двум технологическим схемам:

- сжатие и газификация медицинского жидкого кислорода в аппаратах блока разделения воздуха и наполнение баллонов;
- сжатие и газификация медицинского жидкого кислорода в газификационной установке и наполнение баллонов.

Более предпочтительным с точки зрения безопасности является производство медицинского газообразного кислорода с помощью криогенного газификатора для пациентов и медицинского персонала в связи с отсутствием высокого давления кислорода и операций по заправке его в баллоны. Данный способ производства считается и экономически выгодным, поскольку позволяет существенно уменьшить транспортные затраты и исключить расходы на газификацию и заправку кислорода в баллоны [3].

Существуют другие физические и химические способы производства газообразного кислорода. Но в наше время кислород, полученный этими альтернативными способами, не может являться медицинским газообразным кислородом по двум причинам:

- во-первых, отсутствуют утверждённые Министерством охраны здоровья Украины (МОЗУ) фармакопейные статьи и другие нормативные документы, регламентирующие производство медицинского газообразного кислорода способом, отличным от способа низкотемпературной ректификации атмосферного воздуха по ДСТУ ГОСТ 5583:2009;
- во-вторых, не существуют зарегистрированные МОЗУ лекарственные средства «кислород медицинский газообразный», производимые методами, отличными от способа, указанного в ГОСТ 5583-78.

В Украине в настоящий момент некоторыми коммерческими лечебными учреждениями эксплуатируются так называемые концентраторы кислорода зарубежного производства. Это установки для получения газообразного кислорода способом короткоциклового безнагревной адсорбции с максимальным содержанием кислорода в кислороде 95 % объёмных. Лечебные учреждения, эксплуатирующие концентраторы кислорода, фактически являются и производителями лекарственного средства «кислород медицинский газообразный из адсорбционного концентратора». Здесь возникают два обстоятельства.

Первое из них обусловлено тем, что в соответствии с частью первой статьи 9 закона «О лекарственных средствах» к применению в Украине они допускаются после их государственной регистрации. Следовательно, лекарственное средство «кислород медицинский газообразный из концентратора кислорода», производимое лечебным учреждением, должно пройти процедуру регистрации в установленном порядке до начала его производства и применения. Второе вызвано тем, что в соответствии с частью первой статьи 10 указанного закона Украины производство лекарственных средств осуществляется физическими или юридическими лицами на основании лицензии. Согласно этому, лечебное учреждение, которое предполагает эксплуатировать концентратор кислорода, должно получить лицензию на производство лекарственного средства — «кислород медицинский газообразный».

На данный момент в Государственном реестре лекарственных средств значатся только кислород медицинский газообразный в баллонах вместимостью от 1 л до 40 л и кислород медицинский газообразный, получаемый из криогенного газификатора.

Мировой опыт фармакологического надзора показывает, что отдельные пациенты получили много дорогостоящих уроков от использования препаратов, которые не были надлежащим образом исследованы и испытаны. Отсутствие стабильности у препаратов, произведенных без соблюдения требований GMP и недостаточно проконтролированных, может неблагоприятно сказаться на здоровье пациентов.

4. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО ГАЗООБРАЗНОГО КИСЛОРОДА

4.1. Система обеспечения качества

По определению ISO-8402:1994 качество — это совокупность характеристик объекта, относящихся к его способности удовлетворять установленные и предполагаемые потребности. В критерии качества лекарственных средств, сформулированные ВООЗ, входят следующие обязательные элементы:

- эффективность и безопасность применения лекарственных средств;
- соответствие лекарственных средств требованиям нормативной аналитической документации, техническим условиям, устанавливающим тщательно отобранные нормы, методы контроля.

Поскольку невозможно проконтролировать каждый наполненный медицинским газообразным кислородом баллон, особое значение приобретает обеспечение и удостоверение качества данного лекарственного средства. В мировой фармацевтической практике сложилось понятие «обеспечение качества лекарств».

Первым основополагающим элементом обеспечения качества на национальном уровне является надежная система лицензирования, под которой понимается установленная законами и подзаконными актами система экспертизы и санкционирования, предваряющая производство и реализацию лекарственных средств на рынке. Её подробнее рассмотрим ниже.

Следующим фундаментальным элементом обеспечения качества является надлежащая производственная практика (GMP) лекарственных средств. В определении, которое было дано GMP ВООЗ, придается особое значение тому принципу, что качество должно создаваться во время производства лекарственных средств.

Надлежащая производственная практика — это основная часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению и регистрационному досье. Правила GMP предназначены в первую очередь для снижения риска, присущего любой фармацевтической продукции, который не может быть полностью предотвращен путем проведения испытания готовой продукции. Вторым основополагающим элементом обеспечения качества лекарственных средств является их производство в соответствии с правилами GMP, а также регулярное независимое инспектирование предприятий в целях удостоверения того, что данные правила ими соблюдаются. Третий фундаментальный элемент обеспечения качества — независимый контроль. Контроль качества является частью GMP, связанной с отбором проб и проведением испытаний, а также с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешения на реализацию, которые гарантируют, что все необходимые испытания действительно проведены и что сырьё и материалы не разрешены для использования, а продукция не разрешена для продажи или поставки прежде, чем их качество не будет признано удовлетворительным.

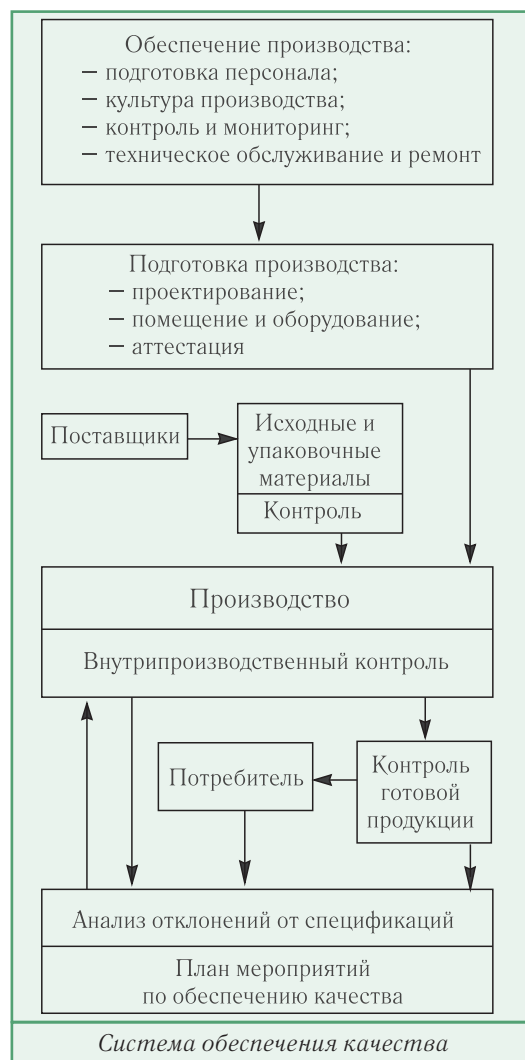
На рисунке представлена блок-схема системы обеспечения качества при производстве лекарственных средств.

5. НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА

5.1. Нормативные документы по надлежащей производственной практике

Каждый из элементов обеспечения качества лекарственных средств одинаково значим для системы в целом. Поэтому недостаточно формально выполнять все указанные виды деятельности, их надо осуществлять эффективно. Механизмы и правила, обеспечи-

вающие эту эффективность, выработаны и отражены как в документах ВООЗ, так и в законодательных, нормативно-правовых актах и стандартах Украины.



Принципы и требования GMP изложены в следующих документах:

- Закон Украины «О лекарственных средствах».
- Лицензионные условия на осуществление хозяйственной деятельности по производству лекарственных средств.
- Руководство «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика» [4].

На этапе производства медицинского газообразного кислорода необходимо следовать указанному Руководству. Конкретные требования GMP, предъявляемые к производству медицинского газообразного кислорода, изложены в приложении 6 «Медицинские газы» к данному Руководству.

Соблюдение требований Руководства, регламентирующих принципы и правила GMP, необходимо для:

- обеспечения качества медицинского газообразного кислорода;
- проектирования предприятий по производству медицинского газообразного кислорода;
- создания систем качества на предприятиях, производящих медицинский газообразный кислород (ана-

логично стандартам ISO серии 9000 на предприятиях нефармацевтического профиля);

- регламентации производства лекарственных средств;
- обучения персонала.

5.2. Основные принципы надлежащей производственной практики

Основные принципы надлежащей производственной практики сводятся к следующим требованиям:

1. Обеспечение гарантии соответствия производства и контроля продукции регистрационному досье и её назначению.

2. Организация изготовления лекарственного средства с одновременным контролем его качества.

В соответствии с принципами надлежащей производственной практики для обеспечения качества производимого предприятием медицинского газообразного кислорода должны выполняться следующие организационные и технические мероприятия:

- Чёткое определение обязанностей и ответственности руководителей и всех сотрудников предприятия. Понимание всем коллективом и, в первую очередь, руководителем предприятия, первостепенной роли системы обеспечения качества в производстве медицинского газообразного кислорода.

- Документальное оформление всех процессов производства, контроля качества в конкретной, исчерпывающей и понятной для каждого работника форме с детализацией каждой операции или каждого требования так, чтобы любое действие выполнялось в соответствии с документом, а не по устному распоряжению или по личной трактовке.

- Организация производства в соответствии с документацией предприятия и действующими нормативными документами.

- Обеспечение контроля всего процесса производства и контроля качества за счёт полного документирования выполнения всех операций и полученных результатов от приёма материалов до реализации продукции.

- Проведение контроля исходных и упаковочных материалов (стальных баллонов), технологических параметров и готовой продукции в соответствии с установленными требованиями.

- Выполнение требований к помещениям, оборудованию и процессам с учётом проекта производства, соответствующего нормативным документам.

- Комплектация производства персоналом, имеющим необходимую подготовку, квалификацию и соблюдающим технологическую дисциплину.

- Обязательное и точное выполнение персоналом своих обязанностей, приказов, распоряжений и других документов, а также информирование руководства о ситуациях, связанных с невыполнением порученного дела.

- Постоянный анализ качества продукции, случаев отклонения от методик и причин рекламаций; организация отзывов продукции, не соответствующей требованиям; анализ рисков и определение критических

точек; проведение самоинспекций, т.е. наличие постоянной обратной связи между результатами работы, с одной стороны, и технологическим процессом, персоналом, материалами и другими ресурсами, с другой.

- Обеспечение чистоты на производстве, выполнение правил личной гигиены персоналом.

5.3. Средства для внедрения надлежащей производственной практики

Реализация принципов надлежащей производственной практики у производителя медицинского газообразного кислорода возможна только при условии наличия следующего:

- обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;

- соответствующих помещений и площадей;

- необходимого оборудования и правильного его обслуживания;

- надлежащих материалов, контейнеров, моноблоков, баллонов и этикеток;

- утвержденных стандартных рабочих методик и инструкций;

- соответствующего существующим правилам хранения и транспортировки медицинского газообразного кислорода.

5.4. Основные требования надлежащей производственной практики

1. Все производственные процессы должны быть четко определены, их следует систематически пересматривать с учетом накопленного опыта.

2. Должна быть продемонстрирована возможность постоянного производства медицинского газообразного кислорода необходимого качества согласно методике его контроля.

3. Должны быть в наличии все указанные в 5.3 средства для GMP.

4. Инструкции и методики должны быть изложены в форме распоряжений четко, однозначно и конкретно с учётом операций технологического процесса.

5. Персонал должен быть обучен правильному выполнению операций технологического процесса в соответствии со своими должностными обязанностями.

6. При производстве следует составлять протоколы рукописным способом или с использованием записывающего прибора для подтверждения, что действительно пройдены все стадии, которые требуют установленные методики и инструкции, а также то, что количество и качество продукции отвечают запланированным нормам. Любые значительные отклонения должны быть запротоколированы и исследованы.

7. Протоколы производства, позволяющие проследить историю производства серии (партии), хранятся в понятной и доступной форме.

8. Должна быть в наличии система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки.

9. Следует рассматривать рекламации на проданную продукцию, выявлять случаи дефектов качества и принимать соответствующие меры как по дефектной продукции, так и с целью предотвращения подобных случаев.

5.5. Требования надлежащей практики к производственным (технологическим) процессам получения медицинского газообразного кислорода

Для организации производственных процессов должны быть чётко установлены:

- состав оборудования и его критические элементы, которые в процессе производства могут повлиять на качество медицинского газообразного кислорода;
- стадии технологического процесса, которые в процессе производства могут повлиять на качество продукта;
- стадии подготовки баллонов к наполнению; их заправки; газификации и наполнения;
- критические параметры технологического процесса, т.е. параметры, которые в процессе производства необходимо поддерживать в пределах заранее установленных диапазонов.

Критические стадии производственного процесса и существенные его изменения должны пройти валидацию, т.е. проверку, инспекцию, квалификацию, идентификацию и документальное подтверждение того, что процесс на данной стадии происходит в рамках установленных параметров и может осуществляться эффективно с воспроизводимым результатом и приводить к получению медицинского газообразного кислорода, который соответствует заранее утверждённым методикам контроля качества.

5.6. Требования надлежащей производственной практики к персоналу

Они в основном сводятся к наличию:

- достаточного количества обученного персонала, имеющего базовое образование в зависимости от должностных обязанностей и прошедшего специальное обучение по основам теории и практики GMP, вопросам охраны труда;
- уполномоченного лица-специалиста с полным высшим фармацевтическим (химическим, биологическим или биотехнологическим) образованием и стажем работы по специальности не менее 2 лет в сфере производства, контроля качества или производства кислорода медицинского газообразного, на которого возложена ответственность за функционирование системы обеспечения качества лекарственных средств при их производстве;
- группы самоинспекций производства медицинского газообразного кислорода (минимум три человека из числа ИТР).

5.7. Требования надлежащей производственной практики к обучению персонала

1. Постоянное, определенное периодичностью обучение всего персонала, который может повлиять на качество медицинского газообразного кислорода.
2. Разработка и утверждение уполномоченным лицом программ обучения и тестов для проверки знаний персонала.
3. Виды обучения персонала, проводимого уполномоченным лицом:
 - первичное при приёме на работу (основы теории

и практики GMP);

- плановое (в соответствии с закреплёнными должностными обязанностями).
- 4. Проверка знаний персонала уполномоченным лицом с помощью тестирования.
- 5. Обучение уполномоченного лица в Государственном учебном центре надлежащей производственной и дистрибьюторской практики.
- 6. Внешнее обучение группы самоинспекций (внутреннего аудита).

5.8. Требования надлежащей производственной практики к документации

В систему документации производства медицинского газообразного кислорода входит:

1. Документация для регистрации медицинского газообразного кислорода (регистрационное досье):
 - Описание технологического процесса изготовления лекарственного средства или технологический регламент (разрабатывается в соответствии с руководством «Лекарственные средства. Технологический процесс. Документация» [5].
 - Методика контроля качества лекарственного средства (разрабатывается в соответствии с действующими методическими указаниями МОЗУ).
 - Инструкция по применению лекарственного средства (разрабатывается в соответствии с действующими методическими указаниями МОЗУ).
2. Документация для получения лицензии на производство медицинского газообразного кислорода:
 - Досье производственного участка (разрабатывается в соответствии с руководством «Лекарственные средства. Досье производственного участка» [6]).
 - Технологический регламент (разрабатывается в соответствии с руководством [5]).
3. Документация системы обеспечения качества. В эту систему входят стандартные рабочие методики (далее СРМ), определяющие состав, содержание, порядок разработки, согласования, утверждения, распространения и пересмотра GMP и других документов, обеспечивающих качество лекарственного средства (разрабатываются в соответствии с руководством [3]).
4. Принципы производственной технологической нормативной документации:
 - Минимизация возможности появления ошибок персонала при устной передаче информации.
 - Предоставление персоналу чётких инструкций по проведению действий, операций.
 - Обеспечение прослеживаемости истории каждой серии (партии) медицинского газообразного кислорода.
5. Состав производственной документации, включающий:
 - Стандартные рабочие методики подготовки оборудования, сырья, баллонов; изготовления серии медицинского газообразного кислорода, отбора проб (сырья, готовой продукции); контроля качества (сырья, материалов, готовой продукции, этикеток); отзыва продукции.
 - Протоколы подготовки оборудования и сырья;

изготовления серии (партии) медицинского газообразного кислорода, отбора проб (сырья, готовой продукции); контроля качества (сырья, материалов, готовой продукции, этикеток); квалификации (проекта, монтажа, функционирования оборудования); очистки (помещений, оборудования); отзыва продукции с рынка.

- Технологический регламент.
- Инструкции по эксплуатации оборудования.

5.9. Требования к хранению и транспортировке

1. Хранение порожних баллонов в месте, защищённом от неблагоприятных погодных условий (навес, помещение).

2. Хранение наполненных баллонов и транспортирование потребителю таким образом, чтобы гарантировать их доставку в чистом состоянии, соответствующем тем условиям, в которых их будут использовать.

5.10. Система отзыва серии (партии) поставляемого потребителям медицинского газообразного кислорода

С этой целью требуется создать систему, которая в случае необходимости позволяет быстро и эффективно отозвать из торговой сети продукцию с предполагаемыми дефектами, а именно:

- назначение приказом лица, ответственного за осуществление и координацию процедуры отзыва;
- разработка и утверждение письменной методики отзыва серии (партии) медицинского газообразного кислорода с поставки, которая должна регулярно проверяться и при необходимости актуализироваться;
- идентификация и хранение отдельно отозванной серии (партии) медицинского газообразного кислорода в безопасной зоне вплоть до принятия решения о дальнейших действиях с ней;
- протоколирование всего хода событий в процессе отзыва с указанием соотношения между количеством поставленных и отозванных баллонов.

5.11. Работа с рекламациями на проданную серию (партию) медицинского газообразного кислорода

Необходимо создать систему, которая в случае выявления дефектной серии (партии) медицинского газообразного кислорода позволяет быстро и эффективно исследовать и принять меры в отношении данной серии (партии), а именно:

- назначить приказом лицо, ответственное за работу с рекламациями и за реализацию мер после получения рекламации;
- разработать и утвердить письменную методику, определяющую действия, которые необходимо предпринять в тех случаях, когда получена рекламация относительно дефектной продукции, включая необходимость принятия решения об её отзыве;
- каждая рекламация должна быть запротоколирована, тщательно исследована и включена в соответ-

ствующее досье серии (партии) медицинского газообразного кислорода с указанием принятых соответствующих корректирующих действий.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в Украине заметен рост потребления и соответственно производства медицинского газообразного кислорода, который является одним из самых широко применяемых лекарственных средств в мире. Поэтому обеспечение безопасного производства и применения медицинского газообразного кислорода всегда будет актуальным для его производителей. Серьёзность данной проблемы объясняется тем, что долгие годы производители по существу не видели различий в производствах медицинского и технического газообразного кислорода.

Решить проблему безопасности медицинского газообразного кислорода для пациентов, медицинского персонала можно только путём организации производителем на своём предприятии системы обеспечения качества медицинского газообразного кислорода. Основой данной системы является надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice, GMP) — результат многолетней работы фармакологов мира по обеспечению качества лекарственных средств, в том числе и медицинского газообразного кислорода.

Медицинский газообразный кислород должен производиться в строгом соответствии с действующим законодательством и нормативными документами органов, контролирующими качество лекарственных средств. «Новаторам», предлагающим пациентам не исследованные и не утверждённые лекарственные средства, не должно быть места на рынке кислорода, производимого для медицинских целей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон Украины «О лекарственных средствах» (введён в действие Постановлением Верховного Совета Украины № 124/96-ВР от 04.04.1996).
2. ДСТУ ГОСТ 5583: 2009 «Кислород газообразный технический и медицинский. Технические условия».
3. **В.П. Чижиченко.** Пособие по безопасной эксплуатации кислородных баллонов. — К.: Охорона праці, 2011. — 196 с.
4. Руководство «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика». — К.: Государственный научный центр лекарственных средств, 2011. — 289 с.
5. Руководство «Лекарственные средства. Технологический процесс. Документация». — К.: Государственный научный центр лекарственных средств, 2003. — 48 с.
6. Руководство «Лекарственные средства. Досье производственного участка». — К.: Государственный научный центр лекарственных средств», 2011, — 16 с.