

### **III. Производство медицинских газов**

10. Производство медицинских газов, как правило, осуществляется в закрытом оборудовании. В связи с этим риск контаминации данной продукции из производственной среды является минимальным. Однако существует риск контаминации или перекрестной контаминации другими газами, особенно при повторном использовании емкостей.

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

#### ***Персонал***

12. (5) Персонал, занятый в производстве и реализации медицинских газов, должен пройти обучение по организации производства и контролю качества лекарственных средств применительно к данному виду продукции. Персонал должен знать критически важные аспекты и возможную опасность лекарственных препаратов в виде медицинских газов. Водители, осуществляющие перевозку медицинских газов, также должны пройти соответствующее обучение.

13. (6) Персонал привлекаемых по договору исполнителей, который может оказать влияние на качество медицинских газов (например, персонал, осуществляющий техническое обслуживание баллонов или клапанов), должен пройти соответствующее обучение.

### **Помещения и оборудование**

#### ***Помещения***

14. (7) Баллоны и переносные криогенные емкости необходимо проверять, подготавливать, наполнять и хранить в зонах, отделенных от зон работы с немедицинскими газами. Запрещается обмен баллонами и переносными криогенными емкостями между этими зонами. Однако в одних и тех же зонах допускается контроль, подготовка, наполнение и хранение медицинских и немедицинских газов, если требования к немедицинским газам соответствуют требованиям к медицинским газам, а производственные операции с немедицинскими газами осуществляются в соответствии с требованиями настоящих Правил.

15. (8) Помещения, в которых выполняются операции по производству, проведению испытаний и хранению медицинских газов, должны иметь достаточную площадь для исключения риска перепутывания. Планировка помещений должна обеспечивать:

а) (а) отдельные маркированные зоны для различных газов;

б) (б) однозначное обозначение и разделение пустых баллонов и (или) переносных криогенных емкостей, а также баллонов и (или) переносных криогенных емкостей, находящихся на разных стадиях производства (например, "ожидает контроля", "ожидает наполнения", "карантин", "разрешен", "забракован", "готов к отправке").

16. Способы разделения зависят от характера, объема и сложности технологического процесса. Мерами по разделению могут быть зоны с разметками на полу, перегородки, барьеры, обозначения.

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

18. (10) Производитель должен обеспечивать особые условия хранения, соответствующие требованиям регистрационного досье (например, для газовых смесей, в которых происходит разделение фаз в случае замораживания).

### **Оборудование**

19. (11) Оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы гарантировать, что газ наполняется в соответствующий контейнер. Как правило, не должно быть соединений между трубопроводами, по которым проходят различные газы. В случае если такие соединения необходимы (например, оборудование, используемое для наполнения смесями газов), производитель должен провести соответствующую квалификацию для гарантии того, что отсутствует риск перекрестной контаминации разными газами. В дополнение к данному требованию распределительные коллекторы должны быть оборудованы специфическими соединительными элементами. Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены требования к использованию распределительных коллекторов и их соединений с клапанами баллонов, такие требования должны соблюдаться. Использование на одном производственном участке соединений, соответствующих различным стандартам, необходимо тщательно контролировать, так же как и использование адаптеров, применение которых необходимо в некоторых случаях соединения специфических систем наполнения.

20. (12) Резервуары для хранения и передвижные цистерны для доставки должны быть предназначены только для одного вида газа определенного качества. Медицинские газы допускается хранить или транспортировать в тех же резервуарах, что и аналогичные немедицинские газы при условии, что качество последних, по крайней мере, эквивалентно качеству медицинских газов, и соблюдаются требования настоящих Правил. В таких случаях производитель должен осуществлять и документально оформить процедуру управления рисками.

21. (13) Общая система распределения газа с коллекторами медицинского и немедицинского назначения допускается лишь при наличии валидированного метода недопущения обратного потока газа из немедицинской системы в медицинскую.

22. (14) Производитель должен иметь коллекторы наполнения, предназначенные 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 настоящих Правил. Наполнение должно производиться по принципу организации циклов производства.

23. (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

свободно от любой контаминации, которая может оказать влияние на качество готового продукта до его выпуска. Производитель должен хранить записи о проведенных работах.

24. (16) Производитель должен разработать и документально оформить процедуры, осуществляемые при возврате цистерны на участок работы с медицинскими газами после транспортировки немедицинского газа в условиях, указанных в пункте 20 настоящего Приложения, или после операций по техническому обслуживанию. Такая процедура должна включать аналитические испытания.

### **Документация**

25. (17) Данные, включенные в досье на каждую серию наполненных баллонов (переносных криогенных емкостей), должны позволять проследить информацию обо всех основных параметрах соответствующих стадий наполнения для каждого наполненного баллона.

26. Досье на серию должно содержать следующую информацию (если это применимо):

- а) (a) наименование продукции;
- б) (b) номер серии;
- в) (c) дату и время проведения операции по наполнению;
- г) (d) персонал, выполнявший основные стадии процесса (например, очистку линий, приемку материалов, подготовку линий наполнения, проведение наполнения);
- д) (e) ссылку на номер(а) серии(ий) газа(ов), который использовался для операций по наполнению согласно пункту 32 настоящего Приложения, включая его статус (разрешение к наполнению);
- е) (f) используемое оборудование (например, коллектор наполнения);
- ж) (g) количество баллонов и (или) переносных криогенных емкостей до операции наполнения, включая идентификационные данные каждой емкости и ее геометрический объем;
- з) (h) операции, выполненные до наполнения (пункт 41 настоящего Приложения);
- и) (i) ключевые параметры, необходимые для подтверждения правильности проведения операции по наполнению при стандартных условиях;
- к) (j) результаты соответствующих проверок, гарантирующих, что баллоны и (или) переносные криогенные емкости были наполнены;
- л) (k) образец этикетки серии;
- м) (l) спецификацию лекарственного средства и результаты контроля качества (включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний);
- н) (m) количество забракованных баллонов и (или) переносных криогенных емкостей с приведением их индивидуальных идентификационных данных и причины забраковки;
- о) (n) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;
- п) (o) разрешение уполномоченного лица на выпуск серии с проставленными датой и подписью.

27. (18) Производитель должен хранить досье на каждую серию газа, предназначенную для наполнения резервуаров в медицинских организациях.

Досье должно включать следующую информацию (если это применимо):

- а) (a) наименование продукции;

- б) (b) номер серии;
- в) (c) ссылку на идентификационный номер емкости (цистерны), в которой серия разрешена к реализации;
- г) (d) дату и время операции по наполнению;
- д) (e) персонал, выполнивший наполнение емкости (цистерны);
- е) (f) информацию о емкости (цистерне), из которой производилось наполнение, информация о газе, использовавшемся для наполнения;
- ж) (g) сведения обо всех существенных деталях наполнения;
- з) (h) спецификацию на готовый лекарственный препарат и результаты контроля качества (включая ссылки на текущее состояние калибровки оборудования, использованного в ходе испытаний);
- и) (i) подробные сведения обо всех проблемах и отклонениях, утвержденное разрешение на любое отклонение от инструкций по наполнению;
- к) (j) разрешение уполномоченного лица на выпуск серии с проставленными датой и подписью.

28. Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования к содержанию указанного досье, такие требования должны соблюдаться.

## **Процесс производства**

### ***Перемещение и доставка криогенных и сжиженных газов***

29. (19) Перемещение криогенных или сжиженных газов с места первичного хранения, включая контроль перед перемещением, должно осуществляться в соответствии с валидированными процедурами, разработанными с целью предотвращения возможной контаминации. Трубопровод, по которому перемещается газ, должен быть оборудован обратным клапаном или другим соответствующим устройством. Гибкие соединения, нестационарные соединительные шланги и средства для соединения перед использованием должны быть промыты потоком соответствующего газа.

30. (20) Шланги, используемые для наполнения резервуаров и цистерн, должны быть оборудованы средствами для соединения, специально предназначенными для данной продукции. Использование адаптеров, позволяющих подключать резервуары и цистерны, должно надлежащим образом контролироваться.

31. (21) Подача газа в резервуары, содержащие аналогичный газ такого же уровня качества, может быть осуществлена при наличии положительных результатов испытаний качества подаваемого газа. Образец может быть отобран как из подаваемого газа, так и из резервуара после завершения подачи газа. Особые условия в отношении контроля качества при наполнении резервуаров, расположенных у приобретателей, изложены в пункте 56 настоящего Приложения.

### ***Наполнение и маркировка баллонов и переносных криогенных емкостей***

32. (22) Перед наполнением баллонов и переносных криогенных емкостей серия(и) газа(ов) должна(ы) быть идентифицирована(ы) и проконтролирована(ы) в соответствии со спецификациями и разрешена(ы) для проведения наполнения.

33. (23) В случае осуществления непрерывных процессов для обеспечения соответствия газа спецификациям необходимо установить соответствующие точки контроля производства.

34. (24) Баллоны, переносные криогенные емкости 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 быть маркированы с использованием цветовой маркировки в соответствии с установленными требованиями. Для обеспечения защиты от контаминации баллоны должны быть оснащены клапанами удержания минимального давления с механизмами предотвращения потока в обратном направлении.

35. (25) Баллоны, переносные криогенные емкости и клапаны должны быть проверены перед первым использованием в производстве и обслуживаться надлежащим образом. При использовании изделий медицинского назначения их техническое обслуживание должно осуществляться согласно инструкциям производителя баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов.

36. (26) Операции по проверке и техническому обслуживанию не должны оказывать отрицательного воздействия на качество и безопасность лекарственного препарата. Вода, используемая для испытаний баллонов гидростатическим давлением, должна отвечать требованиям в отношении качества питьевой воды.

37. (27) Для гарантии отсутствия контаминации внутреннее состояние баллонов до установки клапана должно подвергаться визуальному осмотру на предмет отсутствия остатков воды или других контаминантов. Указанную операцию необходимо выполнять как часть проверок и технического обслуживания. Она должна осуществляться:

в отношении новых баллонов, впервые используемых для медицинских газов; после проведения испытаний гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием с демонтажем клапана; каждый раз при замене клапана.

38. После установки клапан должен находиться в закрытом состоянии для предотвращения любой контаминации. В случае возникновения любых сомнений относительно внутреннего состояния баллона клапан должен быть демонтирован, а внутреннее состояние баллона подвергнуто осмотру для обеспечения уверенности в отсутствии контаминации.

39. (28) Производитель должен осуществлять техническое обслуживание и ремонт баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов. При выполнении этих работ по договору работы должны выполняться только исполнителями, указанными в договоре. В договоры, в соответствии с которыми работы передаются на аутсорсинг, рекомендуется включать технические условия выполнения таких работ. Производитель должен проводить проверки выполнения исполнителями условий договора, включая условия о соблюдении требований настоящих Правил.

40. (29) Производитель должен разработать систему, позволяющую обеспечить прослеживаемость баллонов, переносных криогенных емкостей и клапанов.

41. (30) Проверки, проводимые перед операцией наполнения, должны включать:

а) (а) проверку баллонов по утвержденной процедуре в отношении наличия остаточного избыточного давления для каждого баллона: если баллон оборудован клапаном удержания минимального давления, то при отсутствии сигнала, свидетельствующего о наличии остаточного избыточного давления, должна быть проведена проверка клапана, если клапан функционирует неправильно, баллон должен быть отправлен на техническое обслуживание; если баллон не оборудован клапаном

удержания минимального давления и в баллоне не обнаружено остаточного избыточного давления, такой баллон должен быть отправлен для проведения дополнительных испытаний с целью проверки отсутствия контаминации водой или другими веществами; дополнительные меры могут включать визуальный осмотр внутреннего состояния баллона, который проводится после очистки с использованием валидированного метода;

б) (b) проверку того, что идентификационные этикетки предыдущей серии отсутствуют;

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

г) (d) внешний визуальный осмотр каждого баллона, переносной криогенной емкости и клапана с целью выявления раковин, сварочных прожогов, других повреждений и контаминации маслами, а также при необходимости проведение очистки;

д) (e) проверку соединения патрубка каждого баллона или переносной криогенной емкости на соответствие типу соединения для наполняемого газа;

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

ж) (g) проверку баллонов или переносных криогенных емкостей на предмет проведения всех необходимых испытаний (например, проверку гидростатическим давлением или эквивалентным испытанием), проведение которых требуется в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации, и проверку действительности результатов этих испытаний;

з) (h) проверку цветовой маркировки каждого баллона в соответствии с регистрационным досье (цветовая кодировка согласно установленным требованиям).

42. (31) Размер серии должен быть определен в зависимости от операции наполнения.

43. (32) Баллоны, возвращаемые на повторную заправку, должны быть тщательно подготовлены с целью минимизации риска контаминации в соответствии с установленными процедурами. Методики, включающие процедуры откачивания и (или) продувки, должны быть валидированы. Для сжатых газов теоретическое содержание примеси при давлении наполнения 200 бар должно составлять не более 500 объемных частей на миллион при температуре 15 С. Для другого давления определяются эквивалентные значения.

44. (33) С целью минимизации риска контаминации переносные криогенные емкости, возвращаемые на повторную заправку, должны тщательно подготавливаться согласно утвержденным процедурам. В частности, переносные емкости, в которых отсутствует остаточное давление, должны быть подготовлены с использованием валидированного метода.

45. (34) Производитель должен проводить соответствующие проверки для обеспечения правильного наполнения каждого баллона и (или) переносной криогенной емкости.

46. (35) Каждый наполненный баллон до установки устройства контроля первого вскрытия (пункт 47 настоящего Приложения) должен быть проконтролирован с использованием соответствующего метода на отсутствие утечки. Используемый метод контроля не должен приводить к контаминации поверхности патрубка клапана баллона. При наличии возможности такой контроль должен осуществляться после отбора всех образцов для контроля качества.

47. (36) После наполнения патрубка клапанов баллонов должны быть закрыты колпачками для защиты от контаминации. На баллоны и переносные криогенные емкости должны быть установлены устройства контроля первого вскрытия.

48. (37) Каждый баллон или переносная криогенная емкость должны быть промаркированы с помощью этикеток. Номер серии и срок годности могут быть указаны на отдельной этикетке.

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

### ***Контроль качества***

50. (39) Каждая серия медицинского газа (баллоны, переносные криогенные емкости, резервуары в медицинских организациях) должна быть проконтролирована в соответствии с установленными требованиями. В отношении каждой серии должно быть получено разрешение уполномоченного лица на выпуск.

51. (40) План отбора проб и объем проводимых испытаний должны отвечать следующим требованиям в отношении баллонов (если в процедурах не установлено иное):

а) (а) если только один медицинский газ наполняется в баллоны с использованием коллектора, к которому одновременно подсоединяются несколько баллонов, газ должен быть проконтролирован, как минимум, из одного баллона для установления подлинности и количественного определения, образцы должны отбираться от каждого цикла наполнения при замене баллонов, подключенных к коллектору;

б) (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;

в) (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 должен быть проконтролирован 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 валидированных автоматизированных систем наполнения;

г) (d) в отношении газов, смешивание которых происходит до наполнения, необходимо соблюдать те же принципы, что и в отношении наполнения одним газом, когда на линии осуществляется непрерывный контроль смеси газов, используемых для наполнения.

52. В отношении газов, смешивание которых происходит до стадии наполнения, необходимо придерживаться тех же принципов, как и для газов, смешивание которых проводится в баллонах, при отсутствии на линии непрерывного контроля смеси газов, используемых для наполнения.

53. Должны выполняться испытания на содержание воды, если производителем не обосновано иное.

54. Допускается использование других методик отбора образцов и испытаний при наличии такого же уровня обеспечения качества.

55. (41) Завершающие испытания переносных криогенных емкостей должны включать испытания на подлинность и количественное определение в каждой емкости, если иное не предусмотрено установленными требованиями. Выборочный посерийный контроль может использоваться только в случае, если было доказано, что перед повторным наполнением критические характеристики остаточного газа в каждой емкости остались без изменений.

56. (42) Не требуется проведение отбора образцов после повторного наполнения криогенных емкостей приобретателей в месте использования (резервуары в медицинских организациях или переносные криогенные емкости) из специально предназначенных цистерн при наличии документа, подтверждающего качество содержимого используемой цистерны. При этом после последовательных повторных наполнений производитель должен доказать, что качество газа в емкостях поддерживается на установленном уровне.

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

58. (44) Не требуется проведение продолжающегося изучения стабильности, если первичное изучение стабильности было заменено использованием данных, содержащихся в научной литературе.

### ***Транспортировка газов***

59. (45) Наполненные газовые баллоны и переносные криогенные емкости должны быть защищены во время транспортировки, в частности, доставляться заказчикам в чистом состоянии, соответствующем условиям их дальнейшего использования.