



KVALITA PRODUKTU DODÁVANÉHO V TLAKOVÝCH LAHVÍCH S MEDICINÁLNÍMI PLYNY

EIGA Doc209/17/CZ

Odborný překlad proveden pracovní skupinou PS-5 ČATP

**EUROPEAN INDUSTRIAL GASES ASSOCIATION
(EVROPSKÁ ASOCIACE PRŮMYSLOVÝCH PLYNŮ)**

AVENUE DES ARTS 3-5 • B – 1210 BRUSSELS

Tel : +32 2 217 70 98 • Fax : +32 2 219 85 14

E-mail : info@eiga.eu • Internet : <http://www.eiga.eu>

ČESKÁ ASOCIACE TECHNICKÝCH PLYNŮ

U Technoplynu 1324, 198 00 Praha 9

Tel: +420 272 100 143 • Fax: +420 272 100 158

E-mail : catp@catp.cz • Internet : <http://www.catp.cz/>

KVALITA PRODUKTU DODÁVANÉHO V TLAKOVÝCH LAHVÍCH S MEDICINÁLNÍMI PLYNY

Doc 209/17

KLÍČOVÁ SLOVA

- MEDICINÁLNÍ PLYNY
- TYPY LAHVÍ Í
- PLNĚNÍ LAHVÍ
- ZDRAVOTNICKÝ DOZOR
- ANALÝZA MEDICINÁLNÍHO KYSLÍKU Z LAHVÍ

Odmítnutí odpovědnosti

Veškeré technické publikace EIGA, nebo vydané jménem EIGA, včetně praktických manuálů, bezpečnostních postupů a jakýchkoliv dalších technických informací, obsažených v těchto publikacích, byly převzaty ze zdrojů, o které považujeme za spolehlivé a které se zakládají na odborných informacích a zkušenostech, aktuálně dostupných u členů asociace EIGA a dalších, k datu jejich vydání.

I když asociace EIGA doporučuje svým členům používat své publikace nebo se na ně odkazovat, je používání publikací asociace EIGA nebo odkaz na tyto publikace členy asociace nebo třetími stranami čistě dobrovolné a nezávazné. Proto asociace EIGA a členové asociace EIFA neposkytují žádnou záruku za výsledky a nepřebírají žádný závazek či odpovědnost v souvislosti s referencemi a s použitím informací a doporučení obsažených v publikacích asociace EIGA.

Asociace EIGA nemá žádnou kontrolu nad čímkoli, pokud se jedná o provádění nebo neprovádění výkonu, chybnou interpretaci informací, správné nebo nesprávné používání jakýchkoli informací a doporučení obsažených v publikacích asociace EIGA., ze strany osob nebo organizačních jednotek (včetně členů asociace EIGA) a asociace EIGA výslovně neuzná v této souvislosti jakoukoli odpovědnost. Publikace asociace EIGA jsou pravidelně revidovány a uživatelé jsou upozorňováni, aby si opatřili poslední vydání.

**KVALITA PRODUKTU
DODÁVANÉHO
V TLAKOVÝCH LAHVÍCH
S MEDICINÁLNÍMI PLYNY**

Doc 209/17



KVALITA PRODUKTU DODÁVANÉHO V TLAKOVÝCH LAHVÍCH S MEDICINÁLNÍMI PLYNY

Zpracovala skupina Medical Gases Council Ad Hoc Group M.6

Odmítnutí odpovědnosti

Všechny technické publikace EIGA nebo pod jménem EIGA včetně Sbírek praktických postupů, Bezpečnostních postupů a všechny další technické informace v těchto publikacích obsažené, byly získány ze zdrojů, které považujeme za spolehlivé a které se zakládají na odborných informacích a zkušenostech aktuálně dostupných u členů asociace EIGA a dalších k datu jejich vydání.

I když asociace EIGA doporučuje svým členům používat své publikace nebo se na ně odkazovat, je používání publikací asociace EIGA nebo odkaz na tyto publikace členy asociace nebo třetími stranami čistě dobrovolné a nezávazné.

Proto asociace EIGA a členové asociace EIGA neposkytují žádnou záruku za výsledky a nepřebírají žádný závazek či odpovědnost v souvislosti s referencemi a s použitím informací a doporučení obsažených v publikacích asociace EIGA.

Asociace EIGA nemá žádnou kontrolu nad čímkoliv, pokud se jedná o provádění nebo neprovádění výkonu, chybnou interpretací informací, správné nebo nesprávné používání jakýchkoliv informací a doporučení obsažených v publikacích asociace EIGA ze strany osob nebo organizačních jednotek (včetně členů asociace EIGA) a asociace EIGA výslovně neuzná v této souvislosti jakoukoliv odpovědnost.

Publikace asociace EIGA jsou pravidelně přezkoumávány a uživatelé jsou upozorňováni, aby si opatřili poslední vydání.

Obsah

1	Úvod.....	3
2	Historie medicijnálních plynů	3
3	Typy souprav tlakových lahví.....	4
3.1	Tlakové láhve.....	5
3.2	Ventily tlakových lahví	6
4	Plnění tlakových lahví plynem.....	7
5	Vnitřní stav tlakových lahví na plyny	8
6	Zdravotnický dozor.....	9
7	Testování medicijnálního kyslíku z tlakových lahví	9
7.1	Cíle testů.....	9
7.2	Metoda odběru vzorků.....	11
7.3	Výsledky analýzy	13
7.4	Pozorování vnitřku tlakových lahví (dna a stěny), snímky lahví (šarže 1)	15
7.5	Pozorování vnitřku tlakových lahví (dna a stěny), snímky lahví (šarže 2)	19
7.6	Rozbor výsledků analýzy.....	22
8	Závěry	23
9	Reference.....	24
10	Další reference	24
	Tabulka 1: Popis tlakových lahví a příslušenství použitého pro měření koncentrace částic	11
	Tabulka 2: Měření koncentrace částic – výsledky vzorků pro scénář 1 9 a 2 6	14
	Tabulka 3: Data o aplikaci a související výpočty.....	23
	Obrázek 1: Ukázka ventilu tlakové láhve a chrániče ventilu	4
	Obrázek 2: Ukázka soupravy tlakové láhve.....	5
	Obrázek 3: Ukázka soupravy tlakové láhve s příslušenstvím.....	5
	Obrázek 4: Schéma zařízení pro expanzi a filtraci kyslíku z tlakových lahví.....	12
	Obrázek 5: Instalace v laboratoři	12
	Obrázek 6: Instalace v laboratoři	12
	Obrázek 7: Vnější vzhled tlakových lahví č. 1, 2 a 3 od společnosti K93.....	15
	Obrázek 8: Vnitřek tlakové láhve K93.1	15
	Obrázek 9: Vnitřek tlakové láhve K93.2	16
	Obrázek 10: Vnitřek tlakové láhve K93.3.....	16
	Obrázek 11: Vnější vzhled tlakových lahví č. 1, 2 a 3 od společnosti J62	16
	Obrázek 12: Vnitřek tlakové láhve J62.1	17
	Obrázek 13: Vnitřek tlakové láhve J62.2	17
	Obrázek 14: Vnitřek tlakové láhve J62.3	17
	Obrázek 15: Vnější vzhled tlakových lahví č. 1, 2 a 3 od společnosti L89	18
	Obrázek 16: Vnitřek tlakové láhve L89.1	18
	Obrázek 17: Vnitřek tlakové láhve L89.2	18
	Obrázek 18: Vnitřek tlakové láhve L89.3	19
	Obrázek 19: Vnější vzhled tlakových lahví č. 4, 5 a 6 od společnosti K93	19
	Obrázek 20: Vnitřek tlakové láhve K93.4.....	20
	Obrázek 21: Vnitřek tlakové láhve K93.5.....	20
	Obrázek 22: Vnitřek tlakové láhve K93.6.....	20
	Obrázek 23: Vnější vzhled tlakových lahví č. 4, 5 a 6 od společnosti L89	21
	Obrázek 24: Vnitřek tlakové láhve L89.4	21

Obrázek 25: Vnitřek tlakové láhve L89.5	22
Obrázek 26: Vnitřek tlakové láhve L89.6	22

ABSTRAKT

Tuto publikaci zpracovala Evropská asociace průmyslových plynů s cílem prezentovat data, která dokládají, že kovové částice z tlakových lahví nepronikají do medicínálních plynů v množství, které by bylo z toxikologického hlediska nebezpečné.

Medicínální plyny jsou podle evropské směrnice č. 2001/83/ES schváleny jako medicínální produkty, což platí i pro příslušný systém skladování v nádobách, který v případě plynů sestává z tlakových lahví a ventilů.

Zdravotnické dozorové systémy členských společností EIGA nezaznamenaly žádné nežádoucí reakce v důsledku vdechování pevných částic unikajících z tlakových lahví.

Asociace EIGA provedla analytické testy, při kterých byly měřeny kovové prvky, jež by mohly být v medicínálních plynech přítomny. Závěr testů byl takový, že měřené koncentrace nečistot jsou pod úrovní měřitelnosti a v žádném případě nepřekračují limity ICH Q3D.

Asociace EIGA proto došla k závěru, že medicínální plyny včetně příslušných systémů uskladnění nepředstavují žádné riziko pro pacienty z hlediska migrace kovových částic v toxikologicky významném množství. Bilance přínosů a rizik medicínálních plynů se tedy nemění. Tato publikace podrobně vysvětluje testy provedené členskými společnostmi EIGA s cílem ověřit fyzikální pohled na proudění v tlakových lahvích na plyny.

1 Úvod

Medicínální plyny z tlakových lahví se používají již od konce 19. století. Tyto plyny slouží k nejrůznějším účelům a moderní systémy zdravotní péče by bez každodenních bezpečných dodávek medicínálních plynů – a zejména kyslíku – z tisíců plynových tlakových lahví nepřežily.

Medicínální plyny dodávané ve vysokotlakých plynových lahvích vykazují vynikající parametry z hlediska bezpečnosti pacientů; tato publikace dokládá jiskrovou bezpečnost dodávaných systémů a uvádí postupy nutné k zajištění bezpečnosti dodávaného produktu. Tento dokument se dotýká celé řady oblastí včetně historie používání medicínálních plynů a vývoje tlakových lahví až do dnešní podoby technicky dokonalých zařízení. V kapitole 7 je představena studie kvality dodávek medicínálního kyslíku, kterou provedly členské společnosti EIGA. Kapitola 6 uvádí skutečnost, že nejsou doloženy žádné problémy s medicínálním kyslíkem z hlediska bezpečnosti pacientů.

2 Historie medicínálních plynů

Nejpoužívanějším medicínálním plynem je kyslík. Vyrábí se téměř výhradně ve vzduchových odlučovačích (známých pod zkratkou ASU – Air Separation Unit).

První použití kyslíku pro medicínální účely je písemně doloženo na konci 19. století. Výroba kyslíku byla poměrně vzácná a možnosti získat tento plyn byly proto omezené; lékaři ovšem výhody používání kyslíků rozpoznali prakticky okamžitě. Ruku v ruce s vývojem výroby kyslíku pro průmyslové účely rostla i dostupnost kyslíku pro medicínální využití. Jeho využívání souviselo s vývojem vysokotlakých lahví, které umožňují plyn skladovat ve velkém množství a ekonomickým způsobem přepravovat. K širšímu využívání kyslíku přispělo i několik dalších technologií jako např. vynález ohebné trubice nebo obličejové masky.

Výhody kyslíkové léčby se plně projeví během první světové války, kdy kyslík pomáhal při ošetřování následků použití jedovatých plynů. Od roku 1918 umožňovala stále rostoucí výroba kyslíku při nízkých nákladech rozšíření

využívání kyslíku ve stále větším měřítku.

V plynárenském průmyslu se pracovalo se stále vyšším tlakem, lehčími láhvemi a vylepšenými rozvodnými systémy a tyto výhody byly nyní k dispozici i uživatelům medicínálních plynů.

Je třeba mít na paměti, že medicínální plyny včetně příslušných nádob podléhají stejným schvalovacím procesům jako jiné medicínální produkty a vyžadují tedy používání skladovacích systémů sestavených ze stejných modulů. V případě medicínálních plynů sestávají skladovací systémy z tlakových lahví a ventilů. Certifikace různých typů tlakových lahví a ventilů, o němž pojednává tato publikace, je proto důležitou součástí procesu schvalování medicínálních plynů.

3 Typy souprav tlakových lahví

Souprava, která slouží k distribuci stlačených medicínálních plynů, má dvě hlavní části: tlakovou láhev a ventil. K usnadnění bezpečných dodávek stlačených plynů z tlakových lahví lze použít i další příslušenství, např. regulátory či průtokoměry.

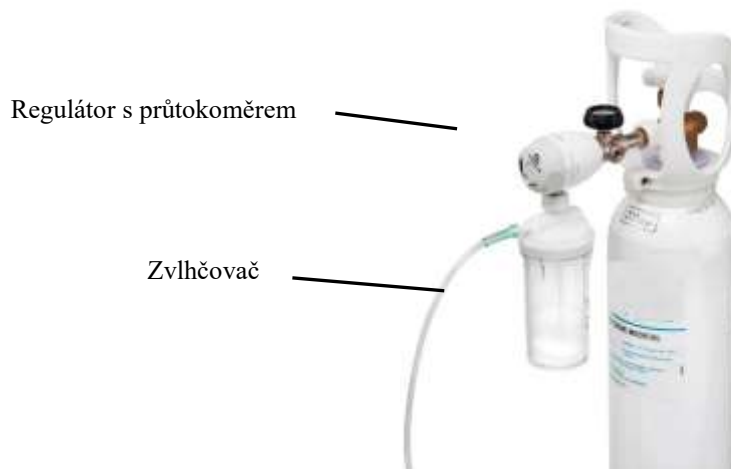
Ukázky běžně používaných souprav tlakových lahví jsou uvedeny na obr. 1, 2 a 3.



Obrázek 1: Ukázka ventilu tlakové láhve a chrániče ventilu



Obrázek 2: Ukázka soupravy tlakové láhve



Obrázek 3: Ukázka soupravy tlakové láhve s příslušenstvím

3.1 Tlakové láhve

Většina vysokotlakých plynových lahví používaných v dnešní době pro medicínální plyny jsou bezešvé ocelové láhve s plnicím tlakem 200 bar.

Tyto ocelové tlakové láhve jsou vyráběny podle evropských nebo mezinárodních norem – např. EN 1964, *Lahve na přepravu plynů. Konstrukce a provedení ocelových bezešvých plnitelných přepravních lahví o objemu kapaliny 0,5 až 150 litrů. Tlakové láhve z bezešvé oceli s hodnotou R_m menší než 1100 MPa* nebo ISO 9809-1 *Lahve na plyny - Znovuplnitelné bezešvé ocelové lahve na plyny - Návrh, konstrukce a zkoušení - Část 1: Lahve ze zušlechtnuté oceli s mezí pevnosti v tahu menší než 1100 MPa*, [1,2]¹. Tyto láhve prošly náročným procesem vývoje i z hlediska mezinárodních standardizačních organizací jako CEN nebo ISO s účastí celé řady členů asociace EIGA, výrobců tlakových lahví a jiných zainteresovaných stran. Ocel používaná k výrobě tlakových lahví je vysoce kvalitní ocel. Aby bylo možno tyto tlakové láhve uvést na trh v Evropské unii, musí projít přísným procesem schvalování podle platné legislativy jako např. směrnice č. 2010/35/EU – *převratitelná tlaková zařízení* (TPED) [3].

Kromě ocelových tlakových lahví existují i hliníkové láhve, které procházejí podobným procesem vývoje a schvalování jako ocelové láhve.

Vzhledem k technickému pokroku hledají dodavatelé medicínálních plynů stále intenzivněji možnosti využití lahví z kompozitních materiálů. Kompozitní tlakové láhve mají kovovou vrstvu obalenou vláknitým materiálem (např. na bázi uhlíkových vláken).

3.2 Ventily tlakových lahví

Ventil tlakové láhve představuje rozhraní mezi uživatelem a dodávaným produktem a členové asociace EIGA věnovali značné úsilí tomu, aby toto rozhraní nejen odpovídalo technickým požadavkům, ale také usnadnilo práci uživatele při dodávkách produktu. Platná legislativa požaduje, aby všechny ventily byly typu schváleného příslušnými orgány podle následujících požadavků:

- ADR – *Evropská úmluva o mezinárodní přepravě nebezpečného zboží po pozemních komunikacích* [4]
- *Směrnice o přenositelných tlakových zařízeních* [1]
- EN ISO 10297, *Lahve na plyny. Ventily lahví. Specifikace a zkoušky typu* [5]
- EN ISO 10524-3, *Redukční ventily k použití s medicínálními plyny. Redukční ventily sdružené s ventily lahví na plyny* [6]
- EN ISO 15996, *Lahve na plyny. Ventily na uvolnění zbytkového tlaku. Všeobecné požadavky a typové zkoušky* [7].

V praxi se používá celá řada typů ventilů tlakových lahví; jejich přehled je uveden níže.

¹ Odkazy jsou vyznačeny čísly v hranatých závorkách uvedeny v pořadí výskytu v seznamu referencí.

3.2.1 Standardní ventily tlakových lahví

Základní ventil tlakové láhve zpravidla označujeme jako ventil s O-kroužkem. Tento název označuje těsnicí mechanismus, který sestává z O-kroužku nasazeného na vřetenu ventilu, jenž zajišťuje těsnost ventilu. V praxi se po celém světě používají miliony ventilů tohoto typu, protože jsou charakteristické vysokou spolehlivostí.

3.2.2 Ventily na uvolnění zbytkového tlaku

Kromě standardních ventilů tlakových lahví se stále více používají ventily na uvolnění zbytkového tlaku (RPV – Residual Pressure Valves). Jde o standardní ventil doplněný o zařízení, které zabraňuje vnikání nečistot (vlhkosti nebo jiných znečišťujících látek) do ventilu během jeho používání.

3.2.3 Ventily s integrovaným regulátorem tlaku (VIPR – Valve with Integrated Pressure Regulator)

Kromě ventilů typu RPV se používají i složitější ventily s integrovaným redukčním ventilem (VIPR). Ventil tohoto typu neplní jen funkci uvolňování zbytkového tlaku, ale zajišťuje též dodávku medicínálního kyslíku pacientovi s požadovaným tlakem a průtokem. Ventil VIPR zároveň zabraňuje zpětné kontaminaci.

4 Plnění tlakových lahví plynem

Kyslík se vyrábí kryogenní destilací ve vzduchových odlučovačích. Tato zařízení nasávají atmosférický vzduch a stlačují jej a roztahují tak, aby se zchladil na kryogenní teplotu a zkapalnil. Poté je z kapalného vzduchu destilován kyslík. Výroba medicínálních plynů ve vzduchových odlučovačích podléhá schválení výrobního procesu.

Kryogenní kapalina je poté přepravována do speciální plnirny tlakových lahví, kde je produkt plněn do lahví ve formě stlačeného plynu.

Proces výroby/plnění medicínálních plynů do tlakových lahví vyžaduje řadu kontrol, mezi které patří následující:

- Kontrola, zda plnicí tlak odpovídá dané kombinaci tlakové láhve a ventilu
- Kontrola, zda jsou dodrženy intervaly kontrol tlakových lahví a ventilů
- Ověření, zda jsou ventily vhodné pro použití s daným plynem
- Ověření, zda v tlakových lahvích není zbytkový přetlak
- Kontrola, zda jsou těla tlakových lahví (tam, kde je to nutné) natřena podle platných norem a směrnic
- Kontrola, zda jsou tlakové láhve a ventily čisté a nepoškozené

Po provedení kontroly před plněním jsou tlakové láhve připojeny k plnicímu systému. Tlakové láhve se obvykle plní v šaržích. Tlakové láhve jsou během plnění kontrolovány, zda nedochází k unikům produktu. Na konci plnění jsou na tlakové láhve osazeny nové štítky označující šarži.

V jedné nebo více tlakových lahvích (podle velikosti šarže) je provedena analýza kvality plynu, jejímž cílem je ověřit, zda šarže splňuje specifikace uvedené v monografiích European Pharmacopeia.

Výsledky všech testů jsou zaznamenány do deníku šarží / do zprávy o šarži a kvalifikovaný pracovník vydá pro danou šarži certifikát a uvolní ji do distribuce.

Tyto procesy výroby, plnění, analýzy a schválení do distribuce procházejí ověřovacím procesem, v jehož rámci se před schválením výroby kontrolují a ověřují všechny jejich kroky. Tyto kroky jsou pak vykonávány podle požadavků dobré výrobní praxe.

Výše uvedené procesy procházejí pravidelným auditem, který provádí jak plynárenské společnosti, tak příslušné úřady s cílem zajistit dodržování podmínek pro výrobu a uvádění na trh.

5 Vnitřní stav tlakových lahví na plyny

Nové tlakové láhve vyráběné podle předpisů uvedených v kapitole 3 musí splňovat požadavky na kvalitu vnitřního povrchu. Tyto požadavky jsou stanoveny např. normou EN ISO 9809-1, kde je uvedeno: „*Povrch kovu a zejména vnitřní stěny musí být dokonale čistý, suchý a zbavený produktů oxidace, koroze, vodního kamene apod., protože tyto nečistoty mohou zakrývat vážnější vady. Na potřebných místech je nutno povrch před další kontrolou vhodným způsobem a za přísně kontrolovaných podmínek očistit*“ [2].

Nové tlakové láhve procházejí 100% kontrolou.

Dobrý stav vnitřku tlakové láhve je během její životnosti v plynárenství udržován pomocí různých opatření:

- Medicinální plyny plněné do tlakových lahví mají nízký obsah vlhkosti do 67 ppm. Kvalita plynu je kontrolována po šaržích podle platného dokumentu European Pharmacopeia; viz kapitolu 4.
- Tlakové láhve je nutno pravidelně testovat podle norem uvedených v předpisech. Během opakovaných testů se provádí povinná kontrola vnitřního povrchu láhve.

Cíle výše uvedených opatření je zabránit nadměrné kontaminace tlakové láhve korozivními produkty za normálních provozních podmínek. Dlouhodobé zkušenosti z plynárenství tyto skutečnosti potvrzují.

Zároveň ale nemá tento závěr zcela absolutní platnost, protože se týká pouze viditelné kontaminace.

Při pohledu na molekulární úrovni je pravděpodobné, že drobnou neviditelnou kontaminaci nelze zcela vyloučit a že tato kontaminace na vnitřním povrchu je možná. Například může jít o zbytkové volné částičky kovu z výrobního procesu nebo o produkty chemických reakcí vzniklé z prvků přítomných v tlakové láhvi (např. oxid železitý). Tyto částice mohou mít různou velikost a mohou být menší nebo větší než aerodynamický ekvivalentní průměr, tj. mohou být unášeny vzduchem, ale neplavou na hladině.

Z fyzikálního hlediska neprobíhá v tlakové láhvi při odběru plynu žádné laminární ani turbulentní proudění; výjimkou je pouze oblast kolem závitů hrdla láhve. Molekuly plynu v tlakové komoře při odběru plynu jednoduše expandují. Částice, které mají dostatečnou hmotnost, aby překonaly vztlakovou sílu, proto zůstávají vlivem gravitace v láhvi. Vzduchem unášené částice byly nicméně řešeny v analytických testech popsanych v kapitole 7.

6 Zdravotnický dozor

Členské společnosti EIGA provedly prostřednictvím svých systémů zdravotnického dozoru podrobnou rešerši všech problémů hlášených v souvislosti s inhalací částic pocházejících z tlakové láhve. Rešerše byla zaměřena především na databázi zdravotnického dozoru jednoho výrobce pro všechny případy uvedení kyslíkových produktů na trh prostřednictvím nástroje SMQ (Standard MedDRA Query) „Oropharyngeální poruchy“. V dozorové databázi, která existuje již od roku 2007, nejsou hlášeny žádné vážné případy spojené s plynným kyslíkem. V dodatečně rešerši mezi členskými společnostmi byly nalezeny tři lehké případy, v nich nebylo možné vliv částic zcela vyloučit. Tyto tři případy nebyly medicínálně potvrzeny a vyřešeny.

V nejnovějších reportech Periodic Safety Update Reports (PSUR) uvedly členské společnosti EIGA, že bilance přínosů a rizik medicínálních plynů zůstává bez ohledu na jejich balení beze změny, což je příznivý stav.

7 Testování medicínálního kyslíku z tlakových lahví

V oboru medicínálních plynů se největší důraz klade na bezpečí pacientů a do úsilí zachovat současnou úroveň bezpečnosti plynou obrovské investice. V rámci neustálé snahy zajistit bezpečnost pacientů provedly členské společnosti EIGA sérii testů, jejichž cílem bylo ověřit kvalitu dodávaného produktu z hlediska průniku pevných částic. Před provedením studie nebyly členským společnostem EIGA známy žádné případy migrace částic z tlakových lahví s medicínálními plyny; cílem testů bylo potvrdit, že migrace částic skutečně nepředstavuje problém.

7.1 Cíle testů

Cíl studie byl následující:

- Kvantifikovat koncentraci kovových částic z tlakových lahví s medicínálními plyny
- Vyhodnotit výsledky vzhledem k platným normám

Bezešvé tlakové láhve jsou obvykle vyráběny z oceli 34CrMo4. Hlavními složkami této oceli je chrom (Cr), železo (Fe), molybden (Mo) a nikl (Ni). Proto byla analyzována přítomnost těchto prvků.

Při testu byly zcela vyprázdněny 10l a 50l tlakové láhve dodané členy asociace EIGA, čímž vznikl dostatečně velký testovací vzorek pro detekci velmi nízkých koncentrací.

Pokud jde o stav vnitřního povrchu testovaných tlakových lahví, byly uvažovány dva scénáře:

- Tlakové láhve s čistým povrchem a bez koroze (standardní provozní podmínky)

- Tlakové láhve se silnou korozí (nejhorší možný případ)

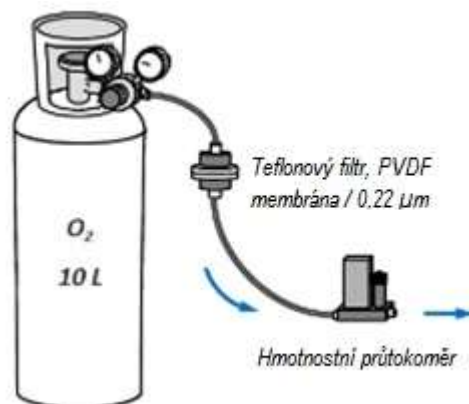
Vzorky tlakových lahví s medicínálním kyslíkem dodali různé plynárenské společnosti. Každá láhev byla vybavena regulátorem tlaku a průtokoměrem. Referenční informace a příslušné regulátory a průtokoměry jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Popis tlakových lahví a příslušenství použitého pro měření koncentrace částic

	Kód láhve	Objem láhve	Datum prvního použití	Datum poslední pravidelné kontroly	Typ ventilu	Regulátor tlaku
1. šarže	K93.1	50 l	1979	Květen 2015	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 60 µm
	K93.2	50 l	1987	Květen 2015	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 60 µm
	K93.3	50 l	1981	Květen 2015	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 60 µm
	J62.1	50 l	2007	Duben 2016	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 60 µm
	J62.2	50 l	2007	Duben 2016	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 60 µm
	J62.3	50 l	2006	Duben 2016	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 60 µm
	L89.1	10 l	1973	Květen 2016	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 75 µm
	L89.2	10 l	1986	Květen 2016	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 75 µm
	L89.3	10 l	1961	Květen 2016	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 75 µm
2. šarže	K93.4	10 l	1980	Září 2012	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 80 µm
	K93.5	10 l	1985	Prosinec 2007	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 80 µm
	K93.6	10 l	1975	Únor 2011	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 80 µm
	L89.4	10 l	1977	Září 2012	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 80 µm
	L89.5	10 l	1977	Září 2012	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 80 µm
	L89.6	10 l	1977	Leden 2008	Typ RPV, bez filtru	Zdravotnický typ s průtokoměrem, filtr 80 µm

7.2 Metoda odběru vzorků

Odběr vzorků nečistot probíhal za běžných podmínek používání tlakových lahví s medicínálními plyny: expanze a úplné vyprázdnění medicínálního kyslíku, v laboratoři, při regulovaném průtoku 15 l/min a při pokojové teplotě (20 °C). Na testovaných tlakových lahvích byly instalovány regulátory tlaku pro rozvod medicínálního kyslíku. Filtrace kyslíku probíhala přes PVDF membrány o porozitě 0,22 µm (Millipore) instalované v držácích filtrů Teflon PFA Savillex®. Kyslíkové potrubí mezi regulátorem tlaku a filtrační jednotkou bylo též zhotoveno z materiálu Teflon™ PFA.



Obrázek 4: Schéma zařízení pro expanzi a filtraci kyslíku z tlakových lahví



Obrázek 5: Instalace v laboratoři



Obrázek 6: Instalace v laboratoři

Před odběrem vzorku byly všechny použité materiály (včetně PVDF membrán) dekontaminovány podle přesných postupů čištění pro účely analýzy malých koncentrací kovových částic: postupné zasakování a čištění v 10% dusičném roztoku a oplach čistou vodou (18Mohm.cm, Millipore) s následným sušením v laminární sušičce. Měření probíhala v čistém prostoru podle třídy ISO7 normy EN ISO 14644-1 *Čisté prostory a příslušné řízené prostředí. Klasifikace čistoty vzduchu podle koncentrace pevných částic* [8], aby byla zaručena nulová kontaminace filtrů z okolního prostředí.

Před expanzí testovaných tlakových lahví byla provedena série testů slepých vzorků na filtrační jednotce Savillex® s PVDF membránami s použitím oplachu argonem (o kvalitě 99,999 %) při stejném průtoku jako u ostrého testu (15 l/min). PVDF filtry byly před a po odběru vzorků a vysušení (24 hodin v laminární sušičce) zváženy s cílem odhadnout hmotnost odebraných pevných částic.

Průtok při expanzi jednotlivých testovaných a filtrovaných tlakových lahví byl regulován pomocí regulátoru na hodnotu 15 l/min a kontrolován průtokoměrem Bronkhorst.

Hodnota průtoku 15 l/min byla zvolena proto, že představuje typický nejvyšší průtok, který lze nastavit na regulátorech tlaku pro medicínální kyslík. Lze proto předpokládat, že vyšší hodnota průtoku znamená vyšší riziko přítomnosti unášených pevných částic.

7.3 Výsledky analýzy

Analýza probíhala ve dvou krocích. Filtry s nečistotami byly ponořeny do kyseliny a poté byla metodou hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (ICP-MS) změřena koncentrace chromu, molybdenu, niklu a železa v kyselině.

PVDF filtry s nečistotami byly poté máčeny v koncentrované kyselině dusičné, chlorovodíkové a fluorovodíkové o vysoké čistotě. Tato směs byla poté zahřívána pomocí termostatických topných článků (DigiPrep SCP Sciences) po dobu 3 hod. na teplotu 90 °C. Po vychladnutí byly extrakty kyselin rozpuštěny ve vodě o vysoké čistotě (18,2 MΩ.cm, Millipore).

Vzhledem k předpokládaným nízkým koncentracím kovových nečistot byla použita analytická metoda ICP-MS (Thermo Scientific Xseries2). Jde o víceprvkovou metodu, která je považována za nejcitlivější metodu analýzy koncentrace prvků, protože umožňuje kvantifikaci koncentrací na úrovni od několika ng/l v kapalném roztoku.

Externí kalibrační roztoky o koncentraci 0,1 až 20 µg/l s obsahem železa, chromu, niklu a molybdenu byly připraveny pomocí kyselého substrátu podle požadavků analýzy ICP-MS. Dále byl do všech analyzovaných vzorků (včetně slepých vzorků) přidán interní etalon (rhodium) o koncentraci 1 µg/l, aby bylo možno vyloučit případný posuv měření vlivem aparatury. Při analýze byly po dobu 50 ms sledovány koncentrace izotopů ⁵²Cr, ⁵⁶Fe, ⁶⁰Ni, ⁹⁵Mo a ¹⁰³Rh a každé měření se opakovalo 3x. K eliminaci případných rušivých vlivů bylo použito kolizní reakční zařízení se směsí 7% vodíku rozpuštěného v heliu.

Výsledné hodnoty hmotnosti a koncentrace železa, chromu, niklu a molybdenu jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 2: Měření koncentrace částic – výsledky vzorků pro scénář 1 9 a 2 6

	Kód láhve	Celková hmotnost částic (g)	Počáteční tlak (bar)	Průměrný průtok (l/min)	Celková hmotnost podle prvků na filtru po odběru veškerého plynu (µg/filtr)			
					Cr	Fe	Ni	Mo
1. šarže	K93.1	<0,001	200	15	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	K93.2	<0,001	200	15	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	K93.3	<0,001	200	15	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	J62.1	<0,001	200	15	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	J62.2	<0,001	200	15	<0,05	<0,5	0,080	<0,01
	J62.3	<0,001	200	15	<0,05	0,63	<0,05	<0,01
	L89.1	<0,001	200	15	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	L89.2	<0,001	200	15	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	L89.3	<0,001	200	15	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
				Limit detekce	0,05	0,5	0,05	0,01
2. šarže	K93.4	<0,001	180	15,7	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	K93.5	<0,001	180	15,9	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	K93.6	<0,001	180	15,6	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	L89.4	<0,001	180	16,0	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	L89.5	<0,001	180	16,1	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
	L89.6	<0,001	180	16,0	<0,05	<0,5	<0,05	<0,01
					Limit detekce	0,05	0,5	0,05

Obrázky v odstavci 7.4 ukazují příslušná endoskopická pozorování provedená uvnitř tlakových lahví použitých pro měření koncentrace částic. Snímky byly pořízeny po provedení analýzy částic.

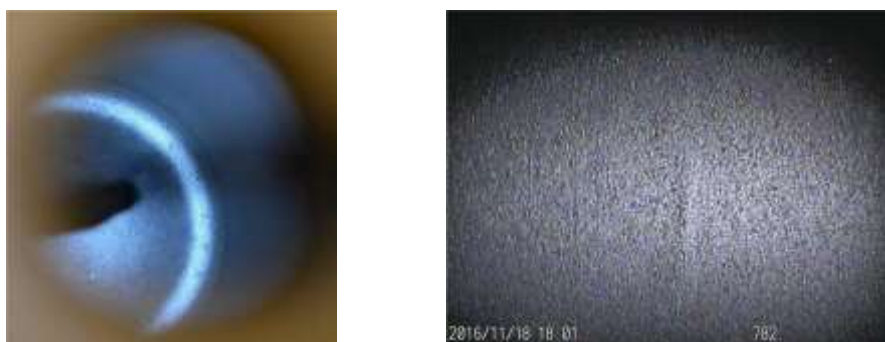
7.4 Pozorování vnitřku tlakových lahví (dna a stěn), snímky lahví (šarže 1)

U všech tlakových lahví byly pořízeny vnější i vnitřní snímky.

7.4.1 Tlakové láhve od společnosti K93



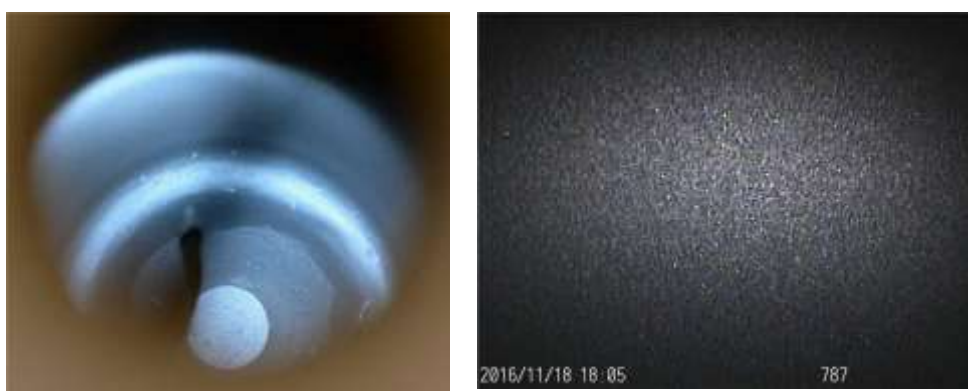
Obrázek 7: Vnější vzhled tlakových lahví č. 1, 2 a 3 od společnosti K93



Obrázek 8: Vnitřek tlakové láhve K93.1



Obrázek 9: Vnitřek tlakové láhve K93.2



Obrázek 10: Vnitřek tlakové láhve K93.3

Žádná viditelná koroze ani vnitřní povrchová oxidace.

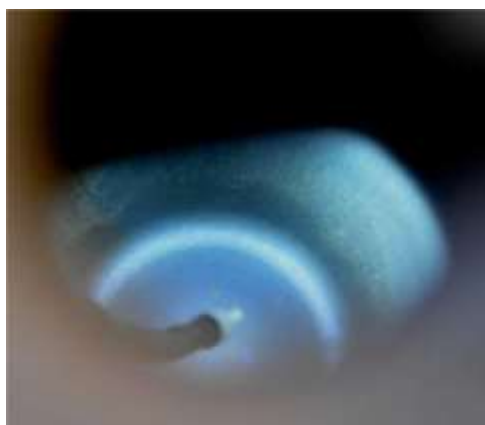
7.4.2 Tlakové láhve od společnosti J62



Obrázek 11: Vnější vzhled tlakových lahví č. 1, 2 a 3 od společnosti J62



Obrázek 12: Vnitřek tlakové láhve J62.1



Obrázek 13: Vnitřek tlakové láhve J62.2



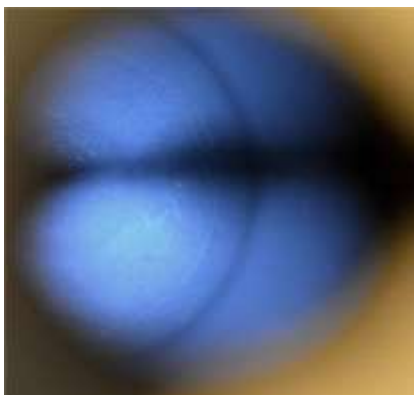
Obrázek 14: Vnitřek tlakové láhve J62.3

Žádná viditelná koroze a lehká vnitřní povrchová oxidace.

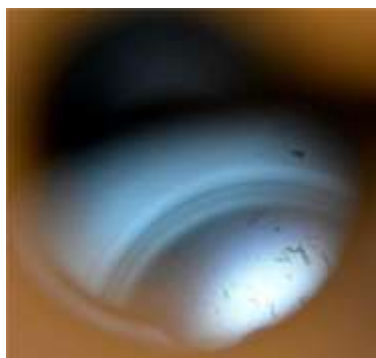
7.4.3 Tlakové láhve od společnosti L89



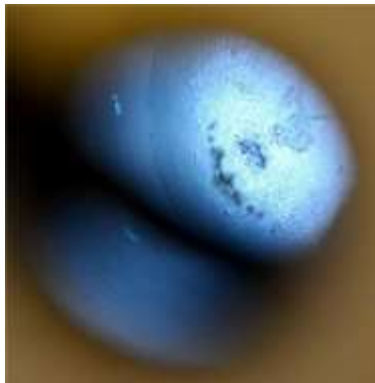
Obrázek 15: Vnější vzhled tlakových lahví č. 1, 2 a 3 od společnosti L89



Obrázek 16: Vnitřek tlakové láhve L89.1



Obrázek 17: Vnitřek tlakové láhve L89.2



Obrázek 18: Vnitřek tlakové láhve L89.3

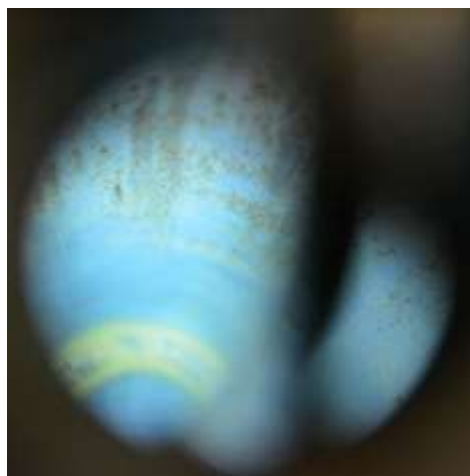
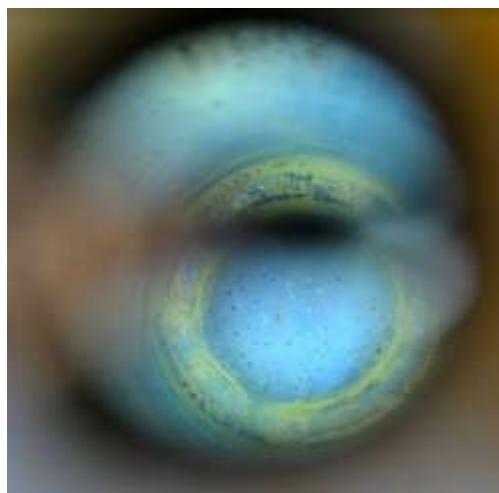
Žádná viditelná koroze a lehká vnitřní povrchová oxidace, několik korozivních prohlubní na povrchu dna a lehké korozivní prohlubně na válcové části láhve L89.3 (způsobené čištěním profukem).

7.5 Pozorování vnitřku tlakových lahví (dna a stěn), snímky lahví (šarže 2)

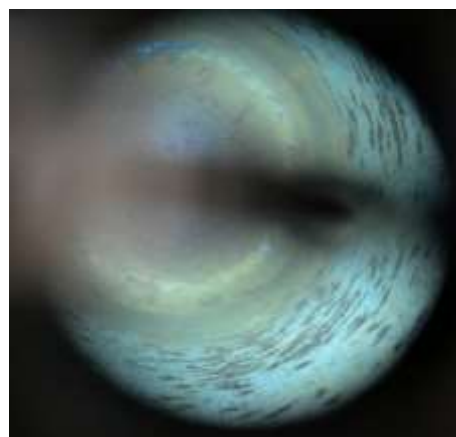
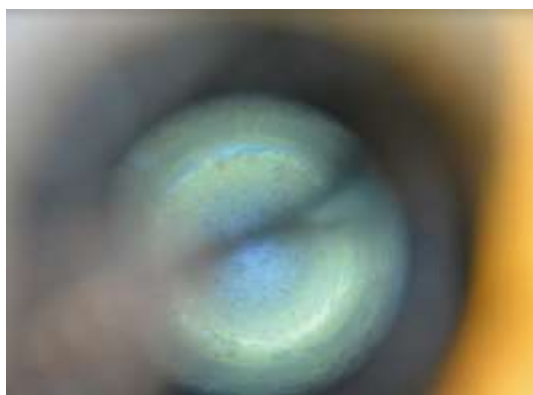
7.5.1 Tlakové láhve od společnosti K93



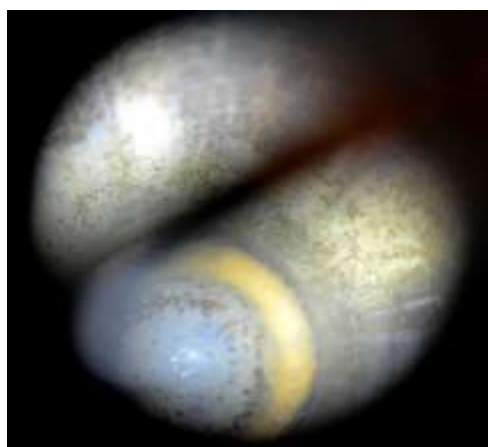
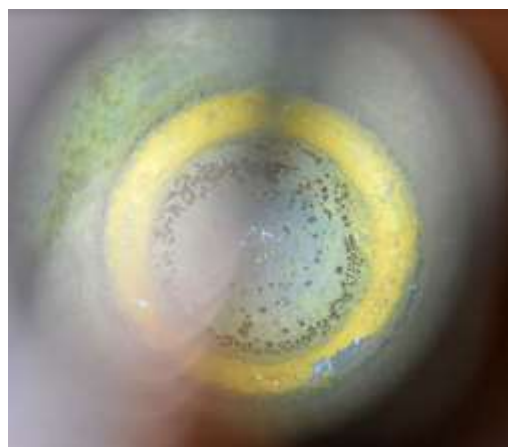
Obrázek 19: Vnější vzhled tlakových lahví č. 4, 5 a 6 od společnosti K93



Obrázek 20: Vnitřek tlakové láhve K93.4



Obrázek 21: Vnitřek tlakové láhve K93.5



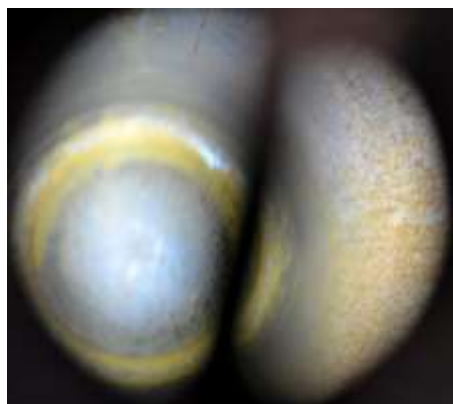
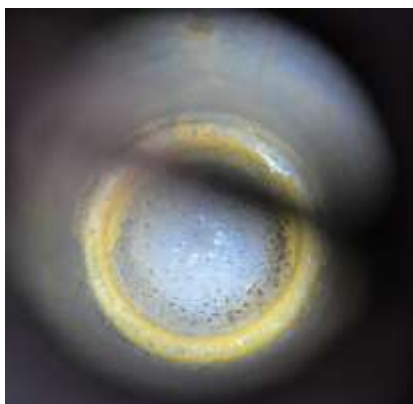
Obrázek 22: Vnitřek tlakové láhve K93.6

Silná vnitřní povrchová oxidace ve všech 3 lahvích, na povrchu dna i na válcové části.

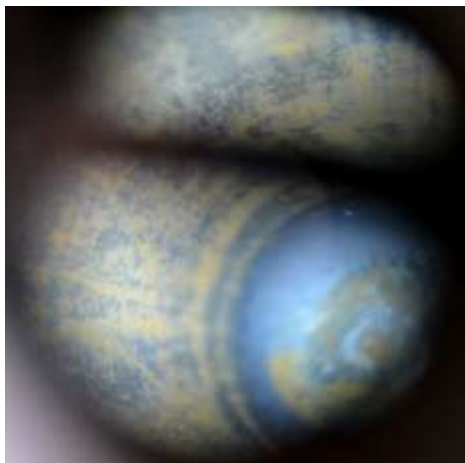
7.5.2 Tlakové láhve od společnosti L89

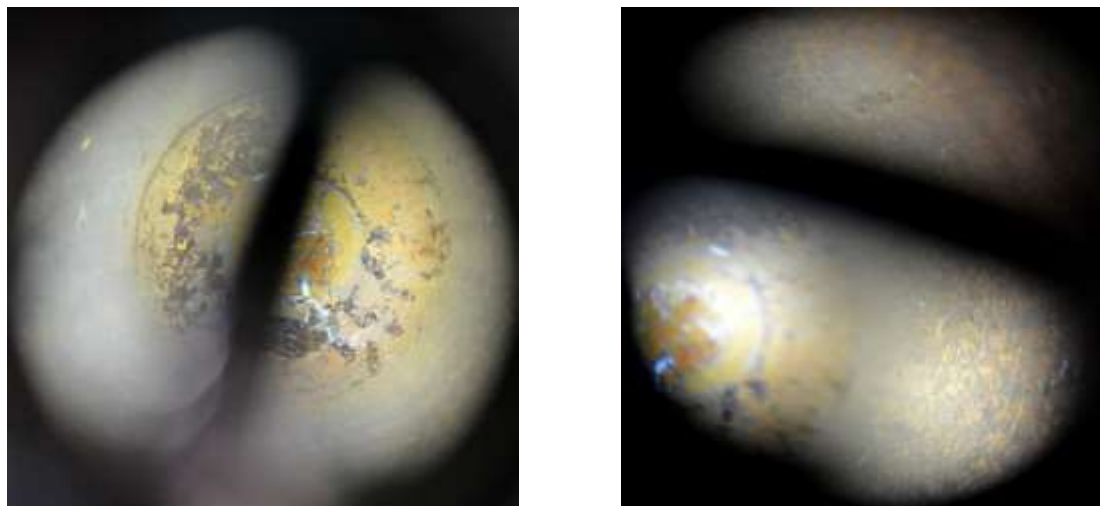


Obrázek 23: Vnější vzhled tlakových lahví č. 4, 5 a 6 od společnosti L89



Obrázek 24: Vnitřek tlakové láhve L89.4



Obrázek 25: Vnitřek tlakové láhve L89.5**Obrázek 26: Vnitřek tlakové láhve L89.6**

Silná vnitřní povrchová oxidace ve všech třech lahvích, na povrchu dna i na válcové části

Měření hmotnosti nečistot ukazuje velmi slabou kontaminaci proudícího kyslíku, a to i v nejhorším případě tlakových lahví se silně oxidovaným vnitřním povrchem.

7.6 Rozbor výsledků analýzy

V roce 2015 vydala organizace European Medicines Agency nový dokument ICH Q3D *Guideline on Elemental Impurities* [9], který se stal součástí evropského právního rámce v oblasti farmacie. Směrnice je závazná pro schvalování nových produktů pro uvedení na trh a od konce roku 2017 bude závazná i pro stávající autorizace.

Směrnice upravuje toxikologické parametry kovových nečistot v léčivech s přihlédnutím ke třem různým způsobům podávání léčiv pacientům. Jde o aplikaci ústní, mimostřevní a inhalační. Pro každý typ aplikace stanovuje směrnice přípustnou denní expozici (hodnotu PDE), která udává maximální množství určitého prvku v léčivu, které nemá negativní účinek na pacienta.

Protože neexistují žádné pokyny k uplatnění směrnice ICH Q3D pro medicínální plyny, je v této publikaci uveden výklad asociace EIGA pro inhalaci medicínálních plynů.

Ve směrnici je sice uvedeno železo (Fe), u něhož ale není uvedena hodnota PDE, protože má příliš nízkou inherentní toxicitu. Výsledky pro železo ukazují, že všechny výsledky jsou pod limitem detekce kromě jednoho, jenž vykazuje velmi nízkou koncentraci. Naměřené koncentrace chromu a molybdeny byly pod limitem detekce i pod limitními hodnotami ICH Q3D.

Jediným prvkem, který je ve směrnici uveden a byl zjištěn jednou ze sond, byl nikl. Hodnota PDE pro tento prvek v případě inhalace je 5 µg/den. Hodnota naměřená v jedné tlakové láhvi s obsahem 1,926 m³ kyslíku (10 l, 180 bar, 15 °C) činila 0,08 µg, což znamená měrnou koncentraci 0,0415 µg/m³.

Medicínální kyslík je pacientům podáván z různých důvodů. V tabulce 3 jsou uvedeny typické hodnoty a některé související výpočty.

Tabulka 3: Data o aplikaci a související výpočty

	Průtok kyslíku (l/min)	Čas	Objem kyslíku (m ³)	Kontaminace Ni (μg/m ³)	Ni pro pacienta (μg)	PDE (μg/den)	Ni/PDE (%)
Situace							
První pomoc	15	30 min	0,45	0,0415	0,0187	5	0,37
Domácí péče	5	24 hod.	7,2	0,0415	0,2991	5	5,98
Nejhorší případ (nerealistický)	20	24 hod.	28,8	0,0415	1,1963	5	23,93

POZN. 1: Předpokládá se, že pacient inhaluje 100 % plynu odebíraného z láhve, tj. žádný plyn neuniká do okolního prostředí.

POZN. 2: Hodnota průtoku 20 l/min v nejhorším scénáři byla převzata ze směrnice ICH Q3D.

Z naměřených dat lze vyvodit dva závěry.

- Koncentrace analyzovaných částic v plynu je výrazně nižší než kritické hodnoty.
- Koncentrace analyzovaných částic v plynu je dokonce nižší než 30 % hodnoty PDE. Podle směrnice ICH Q3D lze tato léčiva vyrábět bez dalšího monitoringu a/nebo analytických kontrol.

8 Závěry

Vzhledem k výše uvedeným výsledkům mají členové asociace EIGA za to, že bilance přínosů a rizik je u dodávek medicínálních plynů od členských společností EIGA příznivá. Toxikologické hodnoty jsou mnohem nižší než limity stanovené ve směrnici ICH Q3D. U železa byly hodnoty neměřitelné nebo velmi nízké. Z toho je zřejmé, že pacient není při inhalaci medicínálního kyslíku z ocelové/hliníkové tlakové láhve vystaven žádnému riziku.

9 Reference

Není-li uvedeno jinak, platí vždy poslední vydání.

- [1] EN 1964-1, *Transportable gas cylinders. Specification for the design and construction of refillable transportable seamless steel gas cylinders of water capacities from 0,5 litre up to and including 150 litres. Cylinders made of seamless steel with an Rm value of less than 1100 MPa* www.cen.eu
- [2] ISO 9809-1 *Gas cylinders -- Refillable seamless steel gas cylinders -- Design, construction and testing -- Part 1: Quenched and tempered steel cylinders with tensile strength less than 1 100 MPa* www.iso.org
- [3] Directive 2010/35/EU - of 16 June 2010 on transportable pressure equipment and repealing Council Directives 76/767/EEC, 84/525/EEC, 84/526/EEC, 84/527/EEC and 1999/36/EC www.europa.eu
- [4] ADR *European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road* www.unece.org
- [5] EN ISO 10297, *Gas cylinders - Cylinder valves -Specification and type testing*, www.cen.eu
- [6] EN ISO 10524-3, *Pressure regulators for use with medical gases. Pressure regulators integrated with cylinder valves* www.cen.eu
- [7] EN ISO 15966 *Gas cylinders. Residual pressure valves. General requirements and type testing*. www.cen.eu
- [8] EN ISO 14644-1 *Cleanrooms and associated controlled environments. Classification of air cleanliness by particle concentration* www.cen.eu
- [9] *ICH Q3D Guideline on Elemental Impurities* www.ich.org

10 Další reference

EN 1968 Transportable gas cylinders. Periodic inspection and testing of seamless steel gas cylinders

EN 1802 Transportable gas cylinders. Periodic inspection and testing of seamless aluminium alloy gas cylinders