



GENERÁTORY PLYNŮ PRO MEDICINÁLNÍ ÚČELY

Odborný překlad proveden pracovní skupinou PS5 ČATP

Duben 2010

ČESKÁ ASOCIACE TECHNICKÝCH PLYNŮ
U Technoplynu 1324, 19800 Praha 9
Tel: +420 272 100 143 • Fax: +420 272 100 158
E-mail : catp@catp.cz • Internet : <http://www.catp.cz/>

Generátory plynu pro medicínální účely

Ve výše uvedené věci proběhla určitá komunikace, konkrétně jsme byli požádáni, abychom uvedli cenu potrubí pro instalaci plynového generátoru (zařízení označované jako „Pressure Swing Adsorber“ nebo jen jako PSA). Dayamox je společnost akreditovaná organizací Sirim. Již 20 let se zabývá medicínální technikou. Prostřednictvím svých partnerů MOX a The Linde Group se Dayamox dostal k technologii PSA. Naše zkušenosti v této oblasti ale přinesly řadu vážných obav spojených s vhodností uvedené technologie pro medicínální aplikace. Píši vám, abych se s vámi podělil o některé z našich obav, které souvisejí se shora uvedeným návrhem.

Pro moderní nemocnici mají medicínální plyny zásadní důležitost – závisí na nich lidský život. Z důvodů bezpečnosti pacientů proto musí nemocnice spolehlivě splňovat požadavky na jakost, bezpečnost a spolehlivost systémů s medicínálními plyny. Uvedené požadavky uznávají zdravotnická zařízení po celém světě a jsou začleněny do řady respektovaných mezinárodních norem a předpisů, např. HTM 2022. Dayamox a MOX se neustále snaží dosahovat prvotřídních výkonů, bezpečnosti a spolehlivosti, přičemž čerpají ze zkušeností, které při celosvětových dodávkách medicínálních plynů získala jejich mateřská společnost, The Linde Group.

Rád bych se s vámi podělil o odborné znalosti společností MOX a Linde týkající se PSA. Chtěl bych se zaměřit na některé otázky, které by vás mohly zajímat a kterými byste se možná chtěli dále zabývat. Začnu u klinického hlediska, potom se budu zabývat různými provozními úvahami a nakonec uvedu možné dopady, které by PSA mohlo mít na právní odpovědnost nemocnic.

Bezpečnost a účinnost medicínálního kyslíku z PSA

Posuzování bezpečnosti pacienta začíná registračním procesem léčiv a zdravotnických prostředků prostřednictvím shromáždění a vyhodnocení dat o bezpečnosti a účinnosti. MOX a naše mateřská společnost, The Linde Group věří, že s medicínálním kyslíkem vyrobeným v PSA souvisejí vážné nezodpovězené otázky, konkrétně se jedná o fyziologický účinek argonu.

Výroba medicínálního kyslíku v PSA vede k pravděpodobnému čtyřnásobnému zvýšení argonu u anestézie s uzavřeným okruhem nebo u anestézie s minimálním průtokem a dalším obohacením argonem. Bezpečnostní toxikologický profil takových koncentrací u člověka není stanoven ani doložen. Zvláštní pozornost by měla být věnována skupinám pacientů jako jsou těhotné ženy nebo pacienti s vážnou orgánovou dysfunkcí.

Při sledování klinického výzkumu jsme našli řadu publikovaných prací, kde bylo jasně poukázáno na to, že argon může mít na člověka fyziologické účinky. Coby vzácný plyn je argon inertní a jeho přímé reakce s jinými sloučeninami jsou nepravděpodobné. Ale stejně jako helium i argon může ovlivnit difúzní rychlost jiných sloučenin (vliv na distribuci léčiva v organismu). Tímto způsobem může argon ovlivnit krevní koncentraci i jiných sloučenin, např. anestetik jako je enflurane, isoflurane, atp., protože zesiluje difúzi těchto sloučenin v jiných částech těla. Měl by existovat jednoznačný požadavek na provedení studie bezpečnosti a

účinnosti za předpokladu, že bude argon přítomen v kyslíku vyrobeném v PSA. Měly by být zhodnoceny kvalitní vědecké důkazy o takových interakcích a informace by měly být zpřístupněny zdravotnickým profesionálům.

Pro srovnání uvádím, že je 99,5%-ní medicínální kyslík (specifikace medicínálního kyslíku MOX) doložen klinickými argumenty a pojí se s řadou produktových charakteristik (SPC), které vycházejí z rozsáhlé klinické dokumentace. Na rozdíl od produktu z PSA má 99,5%-ní medicínální kyslík na celém světě velmi široké (téměř exkluzivní) použití v nemocnicích a má dlouhodobě doložené dobré výsledky.

Dále platí, že při použití kyslíku vyrobeného v PSA bude obtížné kontrolovat předepsaný obsah kyslíku, protože se specifikovaná čistota kyslíku z PSA obvykle pohybuje mezi 90% a 96%. Navíc, jak uvedu později, je velice důležité, aby byl k dispozici záložní zdroj dodávek medicínálního kyslíku, což bude nejpravděpodobněji kapalným medicínálním kyslíkem s čistotou 99,5 % (převzato z Malaysian Pharmacopoeia). Proto pokud by z jakéhokoli důvodu došlo k přerušení přívodu z PSA, došlo by ke změně čistoty kyslíku z možných 90% až na úroveň vyšší než 99,5 %. Existuje i riziko pro bezpečnost pacientů, které vyplývá z kalibrace zařízení na distribuci plynu.

Kvalita

K zajištění kvality kyslíku z PSA je třeba víc než jen perfektní technický návrh: je třeba zabezpečit související systémy, které v každém okamžiku zaručí 100%-ní plnění všech specifikací. Kvalita závisí na celém systému PSA, který funguje, jak má. Žádný technický systém ale není pochopitelně 100%-ně spolehlivý. Například, jedním z nejkritičtějších prvků PSA jsou síta, která odstraňují dusík a jiné nečistoty. Výkon těchto sít se liší podle provozních podmínek, přítomnosti nečistot v okolním vzduchu a běžném opotřebením. Nemocniční management a technická oddělení by se proto neměla ptát na to, jestli PSA umí za běžných okolností produkovat kvalitní kyslík, ale spíše na to, jaké školení, údržbu, monitoring, výkazy a další systémy potřebují k tomu, aby si mohly být jisty, že bude PSA *vždycky* vyrábět kvalitní kyslík, a to doslova každou minutu každý den.

Když se používá kyslík vyrobený v koncentrátoru, je těžké kontrolovat množství kyslíku, protože specifikovaná čistota 93%-ního kyslíku může být v rozmezí 90%-96%. Kromě toho standard ISO 10083 (Systém na dodávání kyslíku z koncentrátoru pro použití v potrubí s medicínálním plynem) požaduje, aby byl k dispozici sekundární a záložní zdroj dodávek plynu, který by pro koncentrátor vytvářel zálohu. Nejpravděpodobnějším zdrojem záložních dodávek budou tlakové lahve s medicínálním kyslíkem (99,5 %), které budou dodány na základě tržního pověření pověřeným výrobcem. Tam, kde budou požadovány záložní dodávky, dojde ke změně čistoty kyslíku z možných 90% na hladinu vyšší než 99,5 %. Existuje i riziko pro bezpečnost pacientů, které vyplývá z kalibrace zařízení na distribuci plynu.

Když se oba produkty smísí v nemocničním potrubním systému, není už možné definovat odpovědnosti související s kvalitou medicínálního produktu, který se podává pacientovi. Je zásadně důležité, aby bylo možné stanovit, kdo nese odpovědnost v případě, že dojde k negativní události v době, kdy bude pacientovi podávána směs dvou různých produktů s obsahem kyslíku.

Legislativní požadavky

S použitím PSA k dodávkám kyslíku do nemocnic ale souvisí i další možný důsledek, nad kterým byste se měli vážně zamyslet: Nemocnice se stává výrobce medicinálního plynu a tím na sebe bere odpovědnost za jakost, která souvisí se správnou výrobní praxí (Good Manufacturing Practice GMP). Porovnejte si to s dodávkami medicinálních plynů prostřednictvím kapalin nebo lahví, kde je odpovědnost za kvalitu jasně v rukou dodavatele medicinálních plynů.

Evropské směrnice č. 2001/83 ES a 2003/94 ES, Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) a Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) vyžadují, aby byly medicinální produkty vyrobeny na pověřeném pracovišti a aby za ně měla odpovědnost kvalifikovaná osoba. Legislativa požaduje plnění správné výrobní praxe při provozu, což se týká i validace procesů, dokumentace shody produktu s požadavky tržních orgánů a formálního svolnění produktu. Tato ale i další opatření v oblasti zajištění kvality garantují bezpečnost pacienta a současně zaručují účinnost a kvalitu medicinálního produktu.

Kromě toho registrovaný přípravek je neustále monitorován v rámci zavedeného systému farmakovigilance.

Když se kyslík vyrábí v nemocnici, má se za to, že má nemocniční farmaceut stejnou odpovědnost jako kvalifikovaná osoba odpovědná za uvolnění registrovaného kyslíku a tím nese odpovědnost za instalaci, výrobu a řízení kvality výrobního procesu. Protože ale Příloha 6, Evropské směrnice, Manuál správné výrobní praxe, jasně z tohoto požadavku vylučuje nemocniční výrobu; je pravděpodobné, že by se kyslík vyráběl v nemocnici bez přísné kontroly jakosti a sledovatelnosti produktu.

Spolehlivost

Pokud je životně důležitý přívod kyslíku do nemocnice přerušeno, a to i jen na několik minut, může dojít ke ztrátám na zdraví a na životech. Žádný technický systém není stoprocentně spolehlivý. Například, systém PSA je závislý na nepřerušeno přívodu elektřiny a zahrnuje celou řadu technických součástí, ovládacích prvků a pohyblivých součástí, z nichž žádná nemůže být 100%-ně spolehlivá. Proto se *musí* počítat i s poruchou PSA nebo přerušeno dodávky elektřiny. K zajištění nepřetržitého proudění kyslíku je zapotřebí automatického záložního systému o dostatečné kapacitě, aby bylo možno dodávky plnit, zatímco se bude zkoumat problém PSA, navrhnout a realizovat řešení, obnovovat chod vedení a čistota produktu. Úplná odstávka a oprava musí probíhat podle zásad řízení jakosti, musí být validována a zdokumentována. Když zvážíme velikost nemocnice, pro kterou se PSA uvažuje (tato zařízení jsou vzhledem k požadovanému odběru jednoduše malá), a možnou dlouhou odstávku z důvodu opravy systému, je obvykle nejvhodnější zálohou kapalným systémem. Zařízení PSA pochopitelně vyžaduje, aby nemocnice přerušila pravidelné dodávky od dodavatele plynů a takový dodavatel logicky potřebuje delší dobu na to, aby v případě nehody nebo poruchy dodávky obnovil.

Proto není pro nemocnici možné spoléhat se jen na PSA, pokud chce zaručit naprostou spolehlivost přívodu medicínálních plynů. PSA nesnižuje náklady a složitost systémů s kapalným plynem nebo s tlakovými lahvemi, ale představuje dodatečný systém, který se musí

Jsou systémy PSA opravdu nákladově výhodné?

PSA se někdy prezentuje jako varianta, která v oblasti medicínálních plynů vyžaduje o mnoho nižší náklady než systémy pro kapalně médium nebo tlakové lahve. Pokud ale bereme kritéria kvality, spolehlivosti a bezpečnosti opravdu vážně a pokud zvažujeme skutečné náklady na zálohu a potřebné podpůrné systémy, díky kterým lze daná kritéria splnit, je ekonomická argumentace stěží přesvědčivá. Nemocnice musí zároveň zvážit poměrně abstraktní otázku nejasně vymezené odpovědnosti za medicínální plyny v situaci, kdy se stane výrobcem. Toto je důvod, proč velké moderní zdravotnické systémy např. v USA, Evropě, Austrálii, Jižní Africe a Kanadě i přes dostupnost PSA odebírají převážnou většinu medicínálních plynů z kapalných médií nebo tlakových lahví. Zařízení PSA se používají jen zřídka, pokud je přístup ke kapalným médiím nebo tlakovým lahvím podstatně omezen – například na vzdálených ostrovech – což není případ Ipoh GH.

Závěr

Když zvážím výše uvedené znepokojivé skutečnosti, chci Vás důrazně požádat o skutečně obezřetné zhodnocení medicínálního PSA, do kterého spadá i zohlednění a náklady na dodatečné záložní a jiné technické vybavení a řídicí systémy, které jsou nezbytné k zajištění kvality, bezpečnosti a spolehlivosti. Tyto dodatečné systémy pro zajištění kvality, bezpečnosti a spolehlivosti jsou již nákladově zahrnuté ve variantách VIE a tlakové láhve – takže pokud je začleníte do varianty PSA, bude možné náklady porovnat. Možná tak přijdete na to, že vnímané nákladové výhody zařízení PSA prostě zmizí.

Nakonec bych chtěl zmínit, že možné výhody PSA je třeba zvážit i z druhé strany, na které stojí dodatečné odpovědnosti a rizika, které na sebe bere nemocnice. Pokud subjekt zavede zařízení PSA, znamená to, že upustí od široce rozšířeného, prověřeného systému na zásobování medicínálními kapalnými médii, za který nese jasnou odpovědnost dodavatel medicínálních plynů, a sám se stane výrobcem medicínálního plynu. Myslím, že takové rozhodnutí nelze brát na lehkou váhu, a to ne z důvodu malé nákladové výhody.

Rozsah zkušeností s 99,5%-ním medicínálním kyslíkem zdaleka převažuje zkušenosti se zařízením PSA o několik řádů významnosti. Téměř každá nemocnice, která dnes používá kyslík, ho odebírá přes kapalná média a v tlakových lahvích. Toto řešení se v nemocnicích uplatňuje už víc než sto let. Na světě je jen omezený počet zařízení PSA, která dodávají kyslík do nemocnic, a používají se zatím jen relativně krátkou dobu.

Žádný vyspělý zdravotnický systém na světě neprovozuje významný počet zařízení PSA na výrobu kyslíku. Domnívám se, že to přímo vyplývá z nevýhod, které s sebou zařízení PSA na medicínální kyslík přinášejí oproti dodávkám z kapalných médií nebo tlakových lahví. Velice rád bych se s vámi sešel a kterýkoli z uvedených námětů podrobně projednal.

Pokud byste chtěl o této problematice dál jednat nebo si domluvit schůzku, kdykoli mi zavolejte na č. 03-51912959.

