BIULETYN TECHNICZNY

Opracowanie: AHG-M.12 TB 02/20 – Lipiec 2020 r.

Mikrobiologiczna jakość gazów gatunku medycznego, farmaceutycznego i spożywczego

1 Wstęp

Niniejszy Biuletyn Techniczny przedstawia stanowisko EIGA w sprawie mikrobiologicznej jakości gazów używanych w zastosowaniach medycznych, farmaceutycznych i spożywczych. Ma on w zamierzeniu pomóc w udzielaniu odpowiedzi zarówno końcowym użytkownikom gazów, jak organom regulacyjnym pytanym o mikrobiologiczną jakość gazów.

W specyfikacjach dla gazów gatunku spożywczego nie ma określonych standardowych wymagań dotyczących poziomów skażenia mikrobiologicznego, lecz Farmakopea Europejska w rozdziale 5.1.4 „Mikrobiologiczna jakość niesterylnych preparatów farmaceutycznych" określa ogólny wymóg dla produktów przeznaczonych do inhalacji.

Choć gazy dostarczane z przeznaczeniem do tych celów nie są określone jako sterylne, to procedury i procesy przyjęte w przemyśle gazowym zapewniają, że procesy wytwarzania i napełniania ograniczają skażenie mikrobiologiczne. Wszelkie badania przeprowadzone w przemyśle wykazały, że typowe wartości skażenia mikrobiologicznego są znacząco niższe od wartości granicznej ustalonej przez Farmakopeę Europejską.

Określenie „medyczne" używane w niniejszym dokumencie odnosi się zarówno do gazów leczniczych używanych do podawania pacjentom, jak i do gazów medycznych używanych jako produkt medyczny, jak określono w europejskim rozporządzeniu 2017/745 w sprawie urządzeń medycznych.

2 Zakres

Zakres niniejszego dokumentu obejmuje w szczególności wymagania dotyczące jakości mikrobiologicznej dla gazów używanych w zastosowaniach medycznych, farmaceutycznych i spożywczych. Obejmuje on gazy sprężone i skroplone dostarczane w butlach pod wysokim ciśnieniem oraz ciecze kriogeniczne dostarczane cysternami samochodowymi do masowych zbiorników magazynowych lub w przenośnych pojemnikach kriogenicznych.

Obejmuje jakość gazów aż do punktu dostawy do zbiornika magazynowego klienta lub do wylotu zaworu w butlach wysokociśnieniowych albo przenośnych zbiornikach kriogenicznych. Nie obejmuje jakości gazu od momentu, gdy został on odprowadzony do punktu użycia poprzez układ rurociągu klienta. Nie obejmuje gazów gatunku medycznego lub spożywczego, które są wytwarzane za pomocą instalacji adsorpcji a odwracaniem ciśnienia (PSA) lub instalacji sprężania gazu w zakładach klientów.

Niniejszy Biuletyn Techniczny dotyczy wyłącznie mikrobiologicznej jakości gazu i nie obejmuje zewnętrznego stanu zbiornika.

3 Warunki minimalizacji skażenia

Gazy używane do zastosowań medycznych, farmaceutycznych i spożywczych są wytwarzane i dostarczane z szeregu różnych rodzajów źródeł i procesów.

Badania analityczne przeprowadzone przez przemysł gazów wykazały, że poziomy mikrobiologicznego skażenia gazów sprężonych, skroplonych i kriogenicznych są znacznie poniżej poziomów określonych w rozdziale 5.1.4 Farmakopei Europejskiej.

Skażenie jest ograniczone do minimum dzięki temu, że gazy są wytwarzane w układach zamkniętych i są dostarczane pod ciśnieniem, co zapewnia brak kontaktu z powietrzem otoczenia. Ponadto, utrzymuje się w nich wyjątkowo niskie zawartości wilgoci, co stwarza warunki niesprzyjające dla wzrostu mikroorganizmów.

Tam, gdzie woda wchodzi w kontakt z gazem procesowym w ramach procesu wytwarzania, jakość wody jest kontrolowana (jak określono w unijnych Wytycznych dla dobrych praktyk wytwarzania) przy użyciu potwierdzonych metod. W celu zapewnienia ograniczenia do minimum skażenia mikrobiologicznego używa się wody o jakości zdatnej do picia lub wody po specjalnej obróbce. W ramach procesu wytwarzania, przed końcowymi etapami procesu gazy są osuszane, co zapewnia, że wzrost wszelkich mikroorganizmów w gazie jest ograniczony do minimum.

W przypadku gazów dostarczanych w butlach lub pojemnikach kriogenicznych, po napełnieniu wyloty zaworów przykrywa się, aby mieć pewność, że żadne zanieczyszczenie nie przedostanie się do wylotu. W przypadku gazów kriogenicznych i skroplonych dostarczanych za pomocą cysterny samochodowej, przed przystąpieniem do dostawy wąż przesyłowy przepłukuje się wstecznie gazem, tak aby zapewnić usunięcie jakiegokolwiek zanieczyszczenia, zanim produkt będzie przesyłany do zbiornika klienta. Ponadto, ekstremalne temperatury nie sprzyjają wzrostowi mikroorganizmów.

Nie było zgłoszonych przypadków interwencji nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub alertu bezpieczeństwa żywności, gdzie w grę wchodziłoby skażenie mikrobiologiczne.

4 Aktualny stan techniki - opis i dyskusja

Firmy EIGA przeprowadziły badania aktywności mikrobiologicznej potwierdzając, że poziom skażenia mikrobiologicznego jest zgodny z kryteriami odbiorczymi Farmakopei Europejskiej. Zostały one podsumowane w raporcie naukowym EIGA Doc 232/20 [1]. W tym raporcie naukowym zamieszczono odniesienia do metod pobierania próbek i analizy gazu. Głównym stwierdzeniem raportu jest to, że gazy mają bardzo nisko lub znikomą mikrobiologiczną zawartość bakterii i drożdży (< 200 CFU/m^3) i że nie przenoszą one czynników chorobotwórczych (brak obecności w 1 m3). Spełnia to wymogi zawarte w rozdziale 5.1.4 Farmakopei Europejskiej „„Mikrobiologiczna jakość niesterylnych preparatów farmaceutycznych” dozowanych w inhalacji (< 200 CFU/ml dla TAMC - łącznej liczny drobnoustrojów tlenowych - oraz < 20 CFU/ml dla TYMC - całkowitej liczby drobnoustrojów drożdżowych -).

5 Proponowane metody badań

Z uwagi na to, że mikrobiologiczne skażenie gazów jest znacznie poniżej ustalonych kryteriów, nie ma potrzeby rutynowych badań pod kątem mikrobiologicznym. Tam, gdzie jest konkretna potrzeba zbadania gazu, badanie takie powinno być przeprowadzone przez odpowiedni wyszkolony personel obeznany z określonymi wymaganiami dotyczącymi pobierania próbek gazów pod wysokim ciśnieniem i w warunkach kriogenicznych.

EIGA 2020 - EIGA udziela zezwolenia na reprodukcję niniejszej publikacji pod warunkiem potwierdzenia, że pochodzi ona od Stowarzyszenia

Metoda badania powinna być dobrana tak, jak podano w raporcie naukowym. Sprzęt do pobierania próbek, w tym regulatory ciśnienia, powinien być utrzymany w odpowiednim stanie, tak aby uniknąć zanieczyszczenia krzyżowego.
Poza metodą pęcherzykową, obecnie wszystkie metody badań dają porównywalne wyniki, lecz tylko metoda wgniatania jest znormalizowana w ISO 8573, część 7 „Sprężone powietrze – metoda badań zawartości żywotnych mikrobiologicznych czynników skażających".

6 Używanie gazów jako produktów gotowych

Zważywszy na to, że gazy są dostarczane do użytkownika końcowego w stanie kontrolowanym, użytkownik końcowy również powinien przeprowadzić ocenę ryzyka całego swojego układu, aby ustalić, czy istnieją czynniki ryzyka związane z jego układami dystrybucyjnymi, które mogłyby spowodować skażenie gazu. Gdy istnieje wymóg kontrolowania mikrobiologicznego skażenia gazu, w punkcie użycia należy stosować odpowiednie filtry bakteryjne lub wirusowe.
Należy ustanowić reżimy konserwacyjne zapewniające wymianę filtrów z odpowiednią częstotliwością określoną przez producenta filtru lub użytkownika.

7 Wniosek

W gazach występuje niezwykle mała liczba mikroorganizmów oraz brak jest czynników chorobotwórczych. Ponadto, warunki procesów wytwarzania i napełniania (temperatura, ciśnienie, niska zawartość wilgoci i składników pokarmowych) są ekstremalne, a podczas przechowywania gazów w zbiornikach i opakowaniach gazowych warunki są niesprzyjające dla wzrostu mikroorganizmów. Atmosferyczne zanieczyszczenie krzyżowe nie jest możliwe, gdyż gaz zawsze jest wytwarzany, przechowywany i transportowany w zamkniętych układach i opakowaniach. I wreszcie, w punkcie użycia, obniżenie ciśnienia podczas pobierania gazu powoduje uszkodzenie komórek mikroorganizmów.
Członkowie EIGA stosują szereg najlepszych praktyk podczas obróbki i używania gazów, które ograniczają do minimum skażenie mikrobiologiczne. Do tych praktyk zalicza się uzdatnianie wody technologicznej w każdym przypadku, gdy może ona stykać się z gazem, oraz kontrolowanie jakości wody używanej do hydraulicznych prób butli. Ponadto, gaz utrzymywany jest w stanie suchym, co zapobiega wzrostowi mikroorganizmów.
Badania przeprowadzone przez członków EIGA udowodniły, że gazy używane w zastosowaniach medycznych, farmaceutycznych i spożywczych nie stanowią nośnika skażenia mikrobiologicznego.
Jak wykazano w powyższym omówieniu, dane z pomiarów analitycznych potwierdzają, że mikrobiologiczna jakość gazów jest znacznie poniżej kryteriów odbiorczych Farmakopei Europejskiej dla niesterylnych produktów przeznaczonych do stosowania w inhalacji.
Na podstawie przeglądu powyższych dokumentów stwierdzić można, iż nie jest wymagane monitorowanie jakości gazów w porównaniu do wartości granicznych ustalonych przez Farmakopeę Europejską.

8 Dokumenty źródłowe

[1] EIGA Doc 232 *Przegląd mikrobiologicznej jakości gazów medycznych i spożywczych - Raport naukowy* www.eiga.eu

EIGA 2020 - EIGA udziela zezwolenia na reprodukcję niniejszej publikacji pod warunkiem potwierdzenia, że pochodzi ona od Stowarzyszenia

EUROPEJSKIE STOWARZYSZENIE GAZÓW TECHNICZNYCH *AISBL*
AVENUE DES ARTS 3 – 5 ♦B-1210 BRUKSELA
TEL.:+32 2 217 70 98 ♦ FAKS: + 32 2 219 85 14 ♦ E-mail : info@eiga.eu - www.eiga.eu

ZRZECZENIE SIĘ

Wszystkie publikacje techniczne EIGA lub dokonane pod nazwą EIGA, w tym kodeksy praktyki, procedury bezpieczeństwa oraz wszelkie inne informacje techniczne zawarte w takich publikacjach zostały uzyskane ze źródeł uważanych za rzetelne i oparte są o informacje i doświadczenie dostępne od członków EIGA oraz innych w dniu ich wydania.

Choć EIGA zaleca korzystanie z jego dokumentów lub odwoływanie się do nich przez jego członków, takie korzystanie lub odwoływanie się do publikacji EIGA przez jego członków lub strony trzecie jest wyłącznie dobrowolne i nie wiążące. Zatem, EIGA i jego członkowie nie gwarantują wyników i nie przyjmują odpowiedzialności w związku z wykorzystaniem zawartych w publikacjach EIGA informacji lub sugestii bądź powołaniem się na nie.

EIGA nie posiada jakiejkolwiek kontroli odnośnie do wypełnienia lub niewypełnienia, błędnej interpretacji, właściwego lub niewłaściwego wykorzystania jakichkolwiek zawartych w publikacjach EIGA informacji lub propozycji przez jakąkolwiek osobę lub podmiot (w tym również członków EIGA), i dlatego EIGA wyraźnie zrzeka się odpowiedzialności w związku z powyższym.

Publikacje EIGA podlegają okresowej rewizji i dlatego przestrzega się użytkowników, aby uzyskali najnowsze wydanie.

EIGA 2020 - EIGA udziela zezwolenia na reprodukcję niniejszej publikacji pod warunkiem potwierdzenia, że pochodzi ona od Stowarzyszenia

EUROPEJSKIE STOWARZYSZENIE GAZÓW TECHNICZNYCH *AISBL*
AVENUE DES ARTS 3 – 5 ♦B-1210 BRUKSELA
TEL.:+32 2 217 70 98 ♦ FAKS: + 32 2 219 85 14 ♦ E-mail : info@eiga.eu - www.eiga.eu