

Posebnosti proizvodnje i registracije medicinskih plinova

Šikić, Luka

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:977101>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Luka Šikić

**POSEBNOSTI PROIZVODNJE I REGISTRACIJE MEDICINSKIH
PLINOVA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2017

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 13.12.2017. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu,

Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu

1. Izv. prof. dr. sc. Jasmina Lovrić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2. Doc. dr. sc. Ivan Pepić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
3. Dr. sc. Marjana Dürriegl, znanstvena suradnica, PLIVA Hrvatska d.o.o., Zagreb

Rad ima 95 listova.

Predgovor:

Zahvaljujem svom mentoru, docentu dr. sc. Ivanu Pepiću na korisnim savjetima i usmjeravanju pri izradi rada.

Posebno bih zahvalio svojoj zaručnici Heleni koja mi je pružila veliku podršku i strpljenje tijekom cjelokupnog poslijediplomskog stručnog studija te posebno tijekom pisanja specijalističkog rada. Također zahvaljujem i roditeljima i bratu na podršci tijekom studija.

Zahvaljujem i upravi Messer Croatia Plin d.o.o. koja mi je financijski omogućila studij na Poslijediplomskom specijalističkom studiju Razvoj lijekova.

Sažetak:

Cilj istraživanja

Premda medicinski plinovi čine mali udio u ukupnom zdravstvu Republike Hrvatske, njihova upotreba je neophodna, a važnost neprocjenjiva. Kao i svaka druga farmaceutska industrija, tako i proizvođač medicinskih plinova posjeduje farmaceutski sustav kakvoće koji je temeljen na propisima kojima su strogo definirani postupci od proizvodnje pa sve do isporuke prema zdravstvenim ustanovama.

Cilj ovog rada je opisati glavne indikacije najčešće korištenih medicinskih plinova, način njihove proizvodnje te pakiranja. Također, cilj rada je i istaknuti osnovne zahtjeve dobre proizvođačke prakse koje proizvođač mora zadovoljiti s ciljem dobivanja proizvodne dozvole te osnovne principe registracije lijekova i medicinskih proizvoda.

Materijali i metode

Literatura je pretraživana prema temi i predmetu istraživanja. Ciljana pretraga provedena je na bazama PubMed, Google pretraživaču, na stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode, putem znanstvenih članaka te dostupnim dokumentima proizvođača.

U ovom se radu raspravlja o posebnostima proizvodnje i registracije medicinskih plinova te se metodama deskriptivne analize i kompilacije opisuju specifičnosti vezane uz medicinske plinove.

Rezultati

Iznesene su osnovne indikacije upotrebe medicinskih plinova te je ukratko opisana upotreba takvih plinova izvan zdravstvenog sustava. U osnovnim crtama objašnjeni su postupci proizvodnje tekućih plinova. Opisana je klasifikacija medicinskih plinova sukladno Direktivi 2001/83 te Direktivi za medicinske proizvode (MEDDEV), a približena je i razlika između

lijeka i medicinskog proizvoda. Kroz poglavlja: osoblje, prostori i oprema, dokumentacija, proizvodnja, kontrola kakvoće i transport prikazani su zahtjevi dobre proizvođačke prakse koje je proizvođač dužan zadovoljiti s ciljem pribavljanja proizvodne dozvole, ali i osiguranja da je gotov proizvod siguran i kvalitetan za kliničku primjenu. Kao važan segment vezan uz fizička svojstva plinova opisani su i zahtjevi za sigurnosno rukovanje. Također rad daje pregled osnovnih postupaka registracije lijekova i medicinskih proizvoda s ciljem dobivanja odobrenja za stavljanje u promet.

Zaključak

Medicinski plinovi su plinovi korišteni u zdravstvenom sustavu te kao takvi predstavljaju mali udio u ukupnom zdravstvu. Radi se o vrlo jednostavnim i dugo poznatim molekulama proizvedenim u postrojenjima koja na istom principu rade dulje od 100 godina. Premda su dugo vremena isporučivani u bolnice kao proizvodi bez posebnog statusa, razvojem farmaceutske regulative bivaju prepoznati te u konačnici i registrirani kao lijekovi i medicinski proizvodi. Upravo zbog statusa kojeg su dobili, plinska industrija je dobila status proizvođača lijeka i medicinskih proizvoda. Kroz godine rada nekada samo proizvođači tehničkih plinova, a danas proizvođači lijekova i medicinskih proizvoda ustrojili su snažne farmaceutske sustave kvalitete kojima reguliraju proizvodnju, provjeru kakvoće, puštanje u promet te u konačnici i distribuciju prema zdravstvenim ustanovama.

Summary

Objectives

Although medical gases make a small share in the total healthcare in Republic of Croatia, their use is necessary and the importance is essential. Like any other pharmaceutical manufacturer, manufacturer of medical gases has an organized pharmaceutical quality system based on laws and regulations by which all processes from production to distribution to healthcare institutions are strictly defined.

The aim of this paper is to describe the main indications of the most commonly used medical gases, how they are produced and packaged. Also, the aim of the paper is to highlight the basic requirements of good manufacturing practice that the manufacturer is required to meet with the aim of obtaining a manufacturing licence and the basic principles of the registration of medicines and medical devices.

Materials and methods

Targeted literature search was done on PubMed, Google search engine, website of Croatian Agency of Medicinal Products and Medical Devices, articles in the research journals and available documents of manufacturers.

This paper discusses the specificities of the production and registration of medical gases and by methods of descriptive analyzes and compilations specificities associated with medical gases are described.

Results

Basic indications of the use of medical gases have been described and the use of these same gases outside the health system is also briefly described. In the basic lines, the processes of production of liquid gases are explained. The classification of medical gases according to the

Directive 2001/83 and the Medical Devices Directive (MEDDEV) is also described, and the difference between the medicine and the medical device is approximated. Through the chapters: staff, premises and equipment, documentation, production, quality control and distribution, the requirements of good manufacturing practice that the manufacturer is required to meet with the aim of obtaining a production license are also presented, as well as ensuring that the finished product is safe and of high quality for use on patients. As an important segment related to the physical properties of gases, safety management requirements are also described. This paper also provides an overview of the basic procedures for registering medicines and medical devices with a view to obtaining a marketing authorization.

Conclusion

Medical gases are gases used in the health system and as such they represent a small share in overall health care. These are very simple and long-known molecules produced in plants that work on the same principle for more than 100 years. Although they have been delivered to hospitals for a long time as products without special status, the development of pharmaceutical regulation they are being recognized and ultimately registered as medicines and medical devices. Because of the status they received, the gas industry has gained the status of medicine and medical device producers. Throughout the years, only manufacturers of medicine and medical devices have established strong pharmaceutical quality systems by which they regulate production, quality control, release on the market and ultimately, distribution to health facilities.

Sadržaj

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 1 |
| 1.1. | Uvod u predmetno područje | 2 |
| 1.2. | Izbor problema za specijalistički rad | 5 |
| 2. | CILJ ISTRAŽIVANJA..... | 7 |
| 3. | MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI..... | 9 |
| 3.1. | Plinovi općenito..... | 10 |
| 3.1.1. | Plinovi koji dolaze iz zraka (karakterizacija) | 11 |
| 3.1.2. | Plinovi nastali kemijskom sintezom (karakterizacija)..... | 14 |
| 3.2. | Terapijska primjena medicinskih plinova | 16 |
| 3.2.1. | Kisik | 16 |
| 3.2.1.1. | Liječenje pri normalnom tlaku | 16 |
| 3.2.1.2. | Liječenje pri povišenom tlaku (hiperbarično liječenje)..... | 22 |
| 3.2.2. | Dušični oksidul..... | 28 |
| 3.2.2.1. | Upotreba kod inhalacijske anestezije, ublažavanja jake boli..... | 28 |
| 3.2.3. | Ugljični dioksid | 30 |
| 3.2.3.1. | Plin za insufliranje tijekom laparoskopskih operacija..... | 30 |
| 3.2.4. | Dušik | 31 |
| 3.2.4.1. | Krioterapija..... | 31 |
| 3.2.4.2. | Kriopohrana..... | 32 |
| 3.3. | Proizvodnja medicinskih plinova | 33 |
| 3.3.1. | Postrojenje za razlaganje zraka i proizvodnja tekućih plinova: kisika, dušika i argona.... | 33 |

| | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.2. | Proizvodnja dušičnog oksidula..... | 37 |
| 3.3.3. | Proizvodnja ugljičnog dioksida | 39 |
| 3.4. | Posude za pohranu medicinskih plinova | 40 |
| 3.4.1. | Čelične boce i regulatori tlaka za medicinske plinove | 40 |
| 3.4.1.1. | Veličine | 42 |
| 3.4.1.2. | Sadržaj i tlak..... | 42 |
| 3.4.1.3. | Boja | 42 |
| 3.4.1.4. | Označavanje | 44 |
| 3.4.1.5. | Upute za sigurnosno rukovanje | 48 |
| 3.4.2. | Posude pod tlakom za pohranu tekućih medicinskih plinova..... | 51 |
| 3.4.3. | Posude bez tlaka za pohranu tekućih medicinskih plinova | 52 |
| 3.4.4. | Pokretne posude za pohranu tekućih medicinskih plinova (autocisterne)..... | 53 |
| 3.5. | Monografija Europske farmakopeje i njena upotreba u industriji | 55 |
| 3.6. | Proizvodnja medicinskih plinova: posebosti zahtjeva dobre proizvođačke prakse i registracija medicinskih plinova | 57 |
| 3.6.1. | Klasifikacija medicinskih plinova | 57 |
| 3.6.2. | Registracija medicinskih plinova | 58 |
| 3.6.2.1. | Odobrenje za stavljanje lijeka u promet | 58 |
| 3.6.2.2. | Registracija medicinskih proizvoda..... | 62 |
| 3.6.2. | Osnovni zahtjevi..... | 64 |
| 3.6.3. | Osoblje..... | 65 |
| 3.6.4. | Prostori i oprema | 67 |

| | | |
|--------|-------------------------------------------|----|
| 3.6.5. | Dokumentacija..... | 69 |
| 3.6.6. | Proizvodnja..... | 70 |
| 3.6.7. | Kontrola kvalitete | 72 |
| 3.7. | Zahtjevi dobre distribucijske prakse..... | 73 |
| 4. | RASPRAVA..... | 76 |
| 5. | ZAKLJUČAK | 82 |
| 6. | LITERATURA..... | 85 |
| 7. | ŽIVOTOPIS | 92 |

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Uvod u predmetno područje

Medicinski plinovi u Republici Hrvatskoj relativno su novo registrirana skupina proizvoda, premda je praksa njihove medicinske uporabe relativno duga. Medicinski plinovi predstavljaju mali udio u našem sustavu zdravstva te je relativno nepoznato da su pojedini od njih odobreni za primjenu kao lijekovi na recept (kisik, dušični oksidul, dušikov (II) oksid), dok se ostali registriraju kao medicinski proizvodi (ugljični dioksid, dušik). Upotreba plinova, prvenstveno kisika te kasnije dušičnog oksidula, započela je relativno davno i znatno prije razvoja i odobravanja sintetičkih lijekova. Prva upotreba bilježi se u dvadesetim godinama 20. stoljeća. (1) Upravo iz tog razloga kisik i dušični oksidul pripadaju skupini lijekova sa dobro poznatom upotrebom (engl. Well Established Use). (2) Dovoljno je istaknuti kako od prve registracije kisika i dušičnog oksidula nije bilo prijavljenih nuspojava.

Pozitivni učinci plinova prepoznati su još u prvim počecima devetnaestog stoljeća. Razvojem tehnologije prvenstveno su bili namijenjeni industriji, ali su se koristili i u medicinske svrhe, iako nisu bili klasificirani niti kao lijekovi niti kao medicinski proizvodi. Početkom 1980-ih godina, kisik, dušični oksidul i ugljični dioksid uvršteni su u Europsku Farmakopeju te se može reći da je od tada započeo razvoj regulatornih pravila na području proizvodnje medicinskih plinova. Početkom 1990-ih godina, donošenjem direktive za medicinske proizvode MDD (93/42/EEC), postavljena je jasna razlika između lijekova i medicinskih proizvoda. Tom su prigodom lijekovi definirani kao tvari ili kombinacija tvari koje se mogu upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze, dok su medicinski proizvodi definirani kao različiti proizvodi za uporabu kod ljudi koji svoju osnovnu namjenu ne postižu na temelju

farmakoloških, imunoloških ili metaboličkih svojstava i koji se upotrebljavaju samostalno ili u kombinaciji s programskom podrškom neophodnom za njegovu pravilnu uporabu. (1)

Upravo su zbog toga kisik i dušični oksidul prihvaćeni i relativno jednostavno odobreni kao lijekovi.

Medicinski proizvodi su definirani kao skupina proizvoda koji, između ostalih, imaju određena fizička svojstva i daju potporu pojedinim dijelovima ljudskog tijela pri provođenju određenih medicinskih postupaka, primjerice operacija, tako da primjerice njihova najnovija klasifikacija svrstava ugljični dioksid u sredstvo za ekspanziju trbušne šupljine pri laparoskopiji.

Drugi medicinski plinovi poput dušika dugi se niz godina koriste kao sredstvo za hlađenje, tako da se u području biomedicine primjenjuju za čuvanje različitih uzoraka pri niskim temperaturama (-196°C) ili kao sredstva za brzo smrzavanje pri uklanjanju bradavica.

Zahtjevi za proizvođače medicinskih plinova relativno su veliki. Načela i smjernice Dobre proizvođačke prakse (engl. Good Manufacturing Practice; GMP) zahtjevaju stalna ulaganja u prostor, opremu i stručno osoblje zaduženo za proizvodnju (odgovorna osoba za proizvodnju), provjeru kakvoće (odgovorna osoba za provjeru kakvoće, odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet), distribuciju (odgovorna osoba za promet na veliko lijekovima i medicinskim proizvodima), ali i osiguravanje neovisnog sustava nadzora osiguravanja kakvoće. Obzirom na dinamiku regulatornih promjena vezanih za područje farmaceutske industrije, gdje se svrstava i plinska industrija, moguće je procijeniti da će u budućnosti zahtjevi za obavljanje takvih djelatnosti biti sve kompleksniji. Razvoj tih zahtjeva, kao i nastojanje da se zdravstvenim ustanovama, odnosno pacijentima, osigura proizvod najviše moguće kakvoće poticaj su za daljnje stručno usavršavanje, modernizaciju te promjenu pristupa u radu.

Kako je proizvodnja medicinskih plinova vrlo karakteristična grana farmaceutske industrije te iznosi oko 10% ukupne proizvodnje plinova na području Republike Hrvatske, vrlo je važno pravovremeno poticati svijest svih dionika uključenih u proizvodnju, distribuciju i registraciju medicinskih plinova, a sve sukladno aktualnom regulatornom okviru Europske unije.

Terapijske indikacije kisika odavno su poznate, a prvenstveno je namijenjen za liječenje stanja kao što su hipoksija i hipoksemija, što vrijedi i za dušični oksidul koji je prije više od 200 godina prepoznat i korišten kao jaki analgetik. Upravo se u te svrhe kisik i dušični oksidul i danas najviše koriste. Razvojem i boljim definiranjem regulatornih propisa, medicinski plinovi sve se više registriraju kao medicinski proizvodi raznih klasa rizika. U početku je to bio ugljični dioksid koji se ponajviše koristi kao sredstvo za upuhivanje u abdominalnu šupljinu pri endoskopskim postupcima s ciljem postizanja pneumoperitoneja čime se postiže razmicanje unutarnjih organa te posljedično bolja preglednost tijekom samoga zahvata. Dušik kao najzastupljeniji plin u atmosferi, koji se dugi niz godina koristi kao plin za inertizaciju, pridjev medicinski dobio je zbog kontakta s ljudskim tkivima. Zbog svojih fizičkih svojstava, tj. prijelaza iz plinovitog u tekuće agregatno stanje pri kriogenim temperaturama (-196°C), koristi se kao sredstvo za hlađenje i kriopohranu biološkog materijala, a nešto manje i kao sredstvo za manje invazivne zahvate poput uklanjanja bradavica i sličnih kožnih izraslina (krioterapija). Proizvodnja plinova najvećim se dijelom odvija u postrojenju za razlaganje zraka (engl. Air Separation Unit; ASU), što predstavlja fizički proces odnosno frakcijsku destilaciju plinova na temelju njihovih različitih fizičkih svojstava. Određeni plinovi proizvode se i kemijskom sintezom.

Premda su tehnički plinovi jednake čistoće kao i medicinski plinovi, iza medicinskih plinova stoji farmaceutski sustav kakvoće koji je reguliran Annexom 6. Proizvodni proces ključni je dio takvog sustava koji mora biti jasno definiran te pouzdan u smislu kontinuirane

proizvodnje proizvoda zahtijevanog standarda kakvoće. U proizvodnom procesu važno je prepoznati kritične parametre te ih opisati, validirati i kontrolirati. Načela i smjernice GMP-a propisuju prostore, opremu, materijal i sirovine koji se koriste u proizvodnji, kao i pakiranju lijeka. Medicinski plinovi pakiraju se u čelične boce u stlačenom obliku i autocisterne koje distribuiraju plin u tekućem agregatnom stanju. Svako pakiranje lijeka nužno je ispravno označiti te osigurati potpunu slijedivost proizvoda. Kompletan farmaceutski sustav kakvoće temelji se na nizu pisanih postupaka, radnih uputa i brojnih izvješća. Budućnost proizvodnje medicinskih plinova uključuje poticanje i ulaganje u stručno usavršavanje osoblja, modernizaciju proizvodnih postrojenja, ali i viziju kontinuiranog razvoja novih proizvoda.

1.2. Izbor problema za specijalistički rad

Proizvodnja medicinskih plinova u Republici Hrvatskoj ima relativno dugačku povijest, međutim registracija plinova kao lijekova i/ili medicinskih proizvoda je relativno nova u Republici Hrvatskoj. U ukupnom zdravstvu predstavljaju manji udio te je zanimljiv podatak da od trenutno 23 nositelja proizvodne dozvole, dva od njih su proizvođači medicinskih plinova (lijekova). (3) Za sada u Republici Hrvatskoj nema registriranih proizvođača medicinskih plinova kao medicinskih proizvoda. U ukupnom zdravstvu i potrošnji lijekova medicinski plinovi zauzimaju relativno mali udio stoga ne čudi da je kako općoj populaciji tako i većini stručnjaka iz područja zdravstva nepoznato da su kisik i dušični oksidul odobreni za primjenu kao lijekovi na recept.

U ovome radu bit će opisani najpoznatiji medicinski plinovi, indikacije za njihovu upotrebu, načini proizvodnje i pakiranja lijeka. Kako klasično pakiranje lijeka obično podrazumijeva blistere, male bočice, kutije, vrećice, boce i slično, važno je istaknuti i netipična pakiranja lijeka kao što su autocisterne i čelične boce. Rad također daje pregled osnovnih zahtjeva koje propisuje dobra proizvođačka praksa te izazov proizvođačima da ih zadovolje s ciljem

ispunjavanja strogih zahtjeva farmaceutske inspekcije i posljedično dobivanja proizvodne dozvole.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj specijalističkog rada je opisati glavne indikacije najčešće korištenih medicinskih plinova, način njihove proizvodnje te pakiranja. Također, cilj rada je i istaknuti osnovne zahtjeve dobre proizvođačke prakse koje proizvođač mora zadovoljiti s ciljem dobivanja proizvodne dozvole te osnovne principe registracije lijekova i medicinskih proizvoda.

S obzirom na postavljeni cilj, zadaci koji proizlaze su:

- Opisati medicinske plinove i njihovu široku upotrebu: od industrije do bolnice;
- Utvrditi metode koje će se koristiti u tijeku razrade specijalističkog rada;
- Analizirati i prikazati indikacije za medicinske plinove;
- Analizirati i prikazati procese proizvodnje najčešćih medicinskih plinova;
- Analizirati i prikazati pakiranja lijeka i/ili medicinskih proizvoda te opasnosti koje proizlaze iz njihovih upotreba;
- Analizirati i prikazati upotrebu monografije europske farmakopeje u industriji;
- Analizirati i prikazati posebnosti zahtjeva dobre proizvođačke prakse koje proizvođač medicinskog plina mora zadovoljiti s ciljem pribavljanja proizvodne dozvole;
- Analizirati i prikazati osnovne postupke registracije lijekova i medicinskih proizvoda;

Za izradu specijalističkog rada korištene su sljedeće metode:

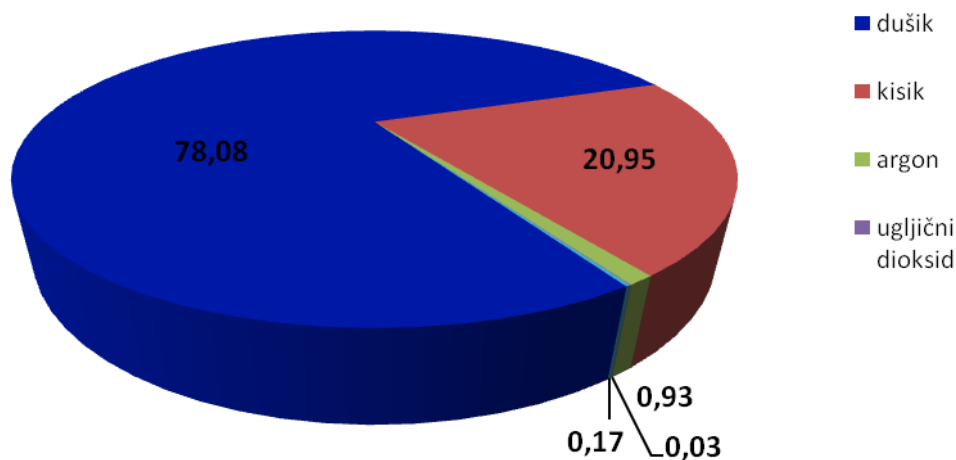
- Metoda deskriptivne analize - za opisivanje činjenica i procesa u proizvodnji i prijevozu medicinskih plinova te analiziranje tekstova zakonskih normi vezanih uz tematiku.
- Metoda kompilacije - preuzimanje dosadašnjih rezultata istraživanja, stavova, shvaćanja i sl. uz citiranje izvora.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1. Plinovi općenito

Kao što se uči u školi na zemljopisu, zrak se definira kao plinoviti omotač koji okružuje Zemlju i tvori atmosferu. Čini ga mješavina plinova, prvenstveno dušika i kisika, ali uz te dvije glavne komponente sadrži još i manje količine argona, vodene pare, ugljičnog dioksida te vrlo male količine ostalih plinova kao što su helij, neon, kripton itd. Premda se u školi kroz zemljopis uči kako zrak odnosno atmosfera u kombinaciji s oceanima i vodama na Zemlji utječu na klimatske i vremenske prilike, postoji i druga priča, vezana uz industriju i medicinu.

U industriji proizvodnje plinova zrak je komercijalni izvor mnogih plinova gdje se procesom frakcijske destilacije separira na svoje komponente koje se potom ukapljuju te skladište u proizvodnim rezervoarima velikih volumena. Takvo razdvajanje komponenti vrši se u postrojenju za razlaganje zraka (ASU).



Slika 1: Glavni konstituenti suhog zraka izraženo u volumenu. (4)

Prosječan sastav atmosfere prikazan je slikom 1, a kao što se može vidjeti Zemljina atmosfera sastoji se od približno 78% dušika, 21% kisika te 0,93% argona, dok se svi ostali spojevi nalaze u tragovima. (4) Upravo ta tri najzastupljenija elementa predmet su industrijske proizvodnje u postrojenju za razlaganje zraka (ASU).

Dušik kao najzastupljeniji element u zraku u atmosferi se akumulirao tijekom geološkog vremena. Taj podatak se zapravo objašnjava njegovom inertnošću, netopljivošću u vodi te svojstvu da ne kondenzira pri uvjetima uobičajenim za atmosferu. (4)

Također ono što je karakteristično svim atmosferskim plinovima je vrlo niska točka vrelišta. S obzirom da su predmet separacije zraka 3 njegova glavna sastojka (kisik, dušik i argon), bitno je spomenuti njihove točke vrelišta jer se na tome temelji cijeli proces separacije. Točka vrelišta plina je ona temperatura na kojoj započinje ukapljivanje plinova. (4)

3.1.1. Plinovi koji dolaze iz zraka (karakterizacija)

3.1.1.1. Kisik

Pri sobnoj temperaturi kisik je bezbojan plin bez okusa i mirisa te je teži od zraka. Ne gori, ali podržava gorenje te kemijski vrlo lako reagira s raznim spojevima. Snižanjem temperature ukapluje se pri čemu postaje plavičasta tekućina. Daljnjim hlađenjem može prijeći u kruto stanje te pri tome postaje krutina plavičaste boje. U vodi je slabo topljiv, ali ipak dovoljno topljiv za opstanak života. Kritičan je element bez kojega nema života na Zemlji, ali je jednako važan i često nezamjenjiv u raznim tehnološkim procesima. Neophodan je za život ljudi, ali i ostalih živih organizama. Svi živi organizmi vrlo su osjetljivi na promjene tlaka i koncentracije kisika pogotovo ukoliko do promjene dolazi naglo.

Osim što je neophodan za život, isto tako je neophodan u mnogim industrijama. Upotreba mu je vrlo raširena pa se koristi u industrijama kao što su željezare, ali i u bolnicama gdje se koristi za udisanje.(4)

Neke najčešće primjene kisika su:

- kao sirovina nezamjenjiv je u metalnoj industriji (željezare i čeličane) gdje se cjevovodom upuhuje u peći pri čemu svojim prisustvom pojačava gorenje te samim

time utječe na povećanje temperature izgaranja. Također, kisik se upuhuje u rastaljeno željezo gdje uklanja višak sumpora i ugljika stvarajući okside tih spojeva;

- u proizvodnji stakla i keramike također se koristi u svrhu povećanje temperature izgaranja.

Premda mu je industrijska upotreba znatno veća nego medicinska, može se zaključiti da je u medicinskom primjeni kisik kao lijek neophodan i nezamjenjiv.

Kisik, namijenjen za industriju ili za medicinsku upotrebu, ima istu molekulu, ista svojstva te se proizvodi istim procesom tj. separacijom zraka.

Kisik koji se koristi u bolnicama registriran je kao lijek, što znači da je proizveden sukladno pravilima GMP-a. Sva pravila koja je potrebno implementirati u sustav proizvodnje kisika kao lijeka bit će detaljnije objašnjena u narednim poglavljima.

Za razliku od kisika namijenjenog industriji, kisik koji odlazi u zdravstvene ustanove tretira se kao i svaki drugi lijek. Glavna značajka je što se proizvodi u serijama te svako pakiranje (čelična boca, prijenosna rashladna posuda ili autocisterna) ima slijedivost od same proizvodnje pa sve do krajnjega korisnika. Osim zahtjeva slijedivosti, medicinski kisik uz mnoštvo popratne dokumentacije prolazi i redovite analitičke kontrole s ciljem dokazivanja sukladnosti sa zahtjevima propisanim Europskom farmakopejom.

Kisik je u Europi registriran kao lijek u dvije njegove forme, a to su komprimirani kisik u čeličnim bocama te tekući kisik u prijenosnim rashladnim posudama i autocisternama. Kao kriogena tekućina u Republici Hrvatskoj se ne isporučuje direktno pacijentu, već se vozi isključivo u bolničke rezervoare iz kojih se putem cjevovoda razvodi do bolničkih soba.

3.1.1.2. Dušik

Dušik je kemijski element simbola N, a pri standardnoj temperaturi i tlaku čini molekulu (N_2). U Zemljinoj atmosferi čini oko 78% njezinog sastava, a može se reći da je osnovni biogeni element jer ulazi u sastav bioloških spojeva kao što su proteini, nukleinske kiseline i razni drugi organski spojevi.

U plinovitoj formi je neutralan i bezbojan plin koji ne gori i ne podržava gorenje. Slabo je topljiv u vodi i kemijski je inertan. Nije toksičan, ali u zatvorenoj sobi može istisnuti kisik te izazvati gušenje. Poput kisika i argona proizvodi se frakcijskom destilacijom tekućeg zraka, a svoju primjenu pronašao je u raznim granama industrije, pa tako: (4)

- U prehrambenoj industriji služi kao zaštitno sredstvo prilikom pakiranja hrane stvarajući inertnu atmosferu koja onemogućuje oksidativno kvarenje. Primjer je pakiranje čipsa, mesa itd. Namjena u prehrambenoj industriji mu je vrlo raširena te je u današnje doba nemoguće zamisliti prehrambenu industriju bez upotrebe dušika. Klasificiran je kao prehrambeni aditiv te nosi oznaku E941. (5)
- U proizvodnji stakla/prozora koristi se kao medij koji se upuhuje između dvije staklene stijenke s ciljem sprječavanja kondenzacije vode uslijed temperaturnih razlika.
- U proizvodnji žarulja puni se u stakleni balon iz kojega je iscrpljen zrak. Dušik kao inertan plin najčešće se koristi kao jeftinija zamjena za argon, a primarna mu je uloga što više smanjiti oksidiranje žarne niti što u konačnici produljuje vijek žarulje. (6)
- Koristi se kao sredstvo za gašenje požara i to prvenstveno na mjestima gdje su prisutne električne instalacije, a djeluje na način da potiskuje kisik te sprječava daljnje gorenje.
- U farmaceutskoj industriji vrlo se često koristi za propuhivanje cjevovoda i raznih strojeva upravo zbog svoje inertnosti. (6)

- U medicini se vrlo često koristi i to isključivo zbog svojih fizičkih svojstava, a to su inertnost i vrlo niska temperatura. Više o medicinskoj upotrebi dušika biti će razrađeno kroz naredna poglavlja. (6)

3.1.2. Plinovi nastali kemijskom sintezom (karakterizacija)

3.1.2.1. Ugljikov dioksid

Ugljični dioksid kemijski je spoj sastavljen od dva elementa: ugljika i kisika. Radi se o molekuli gdje je jedan atom ugljika kovalentno vezan na dvije molekule kisika. U Zemljinoj atmosferi nalazi se u koncentraciji od oko 0,039%.

➤ Plinoviti ugljični dioksid

Plinoviti CO₂ je plin bez boje i mirisa te slabo kiselog okusa. Može izazvati osjećaj gušenja u povećanim koncentracijama. Kod udisanja veće koncentracije stvara gorak okus u ustima i osjećaj peckanja u nosu i grlu. To se događa iz razloga što se plin otapa u sluznici i u slini te formira slabu otopinu ugljične kisline. Opasnom po život smatra se koncentracija u zraku veća od 5%. (7)

Primjena ugljičnog dioksida:

- Ponajviše se koristi u prehrambenoj industriji gdje je registriran kao aditiv pod brojem E290. Najraširenija upotreba mu je u proizvodnji gaziranih pića koja nastaju njegovim upuhivanjem u tekućinu.
- U prehrambenoj se industriji u značajnijim mjerama koristi u svojoj krutoj formi za rashlađivanje (primjerice na ribarnicama) iz razloga što postiže vrlo nisku temperaturu te u potpunosti isparava i ne ostaje na stvari koju je hladio. Najviše se koristi za manje Transporte gdje su veliki rashladni uređaji nepraktični.

- Koristi se i za gašenje požara u aparatima za gašenje požara. Posebno se koristi za požare na električnim instalacijama, ali se ne smije koristiti za gašenje lakih metala kao što su aluminij i magnezij jer takvi metali gore u njegovoj atmosferi. U koncentraciji od 20-30% (V/V) u zraku potpuno anulira djelovanje kisika pa je značajan kao sredstvo za gašenje požara.
- U poljoprivredi industrijski proizveden CO₂ koristi se u staklenicima jer je kao plin neophodan za fotosintezu te može pospješiti rast kultura koje se uzgajaju.

Osim što se koristi u raznim industrijama svoju je primjenu pronašao i u zdravstvu pa zato ulazi u kategoriju medicinskih plinova. Upotreba u zdravstvu bit će opisana u narednim poglavljima. (7)

3.1.2.2. Dušični oksidul

Dušični oksidul, često nazivan i „*rajskim plinom*“, kemijski je spoj između kisika i dušika molekulske formule N₂O. Pri sobnoj temperaturi radi se o bezbojnom i nezapaljivom plinu slatkastog okusa koji je oko 1,5 × teži od zraka. Točka vrelišta dušičnog oksidula je -88,5°C što znači da je pri sobnoj temperaturi plin, a komprimiranjem postaje tekućina. Pri sobnoj temperaturi radi se o stabilnom plinu, pri povišenim temperaturama ima jako oksidacijsko djelovanje, a pri temperaturi od približno 400°C razlaže se na kisik i dušik. Nezapaljiv je plin, ali podržava gorenje. Kako je dušični oksidul oksidans isto kao i kisik, u njegovoj blizini ne smiju se koristiti tvari kao što su masti i ulja jer može doći do samozapaljenja. U kombinaciji s vatrom dolazi do dekompozicije plina, a ukoliko se dekompozicija dogodi u zatvorenim prostorima pod tlakom, rezultat će eksplozijom. (8)

Analgetski učinci dušičnog oksidula prepoznati su još 1799. godine kada je Humphrey Davy prvi opisao njegova analgetička svojstva. On je opisao da udisanjem dušičnog oksidula dolazi do pojave smijeha koji vodi prema histeriji, a potom i do neosjetljivosti. Također je predvidio

da će se plin koristiti kod operacija radi analgetskog učinka. U početku mu je namjena bila isključivo za poboljšanje raspoloženja te mu otuda i potječe naziv „laughing gas“ ili „plin smijavac“. Djelovanjem na središnji živčani sustav ne izaziva depresiju kardiovaskularnog i respiratornog sustava, kao ni relaksaciju skeletne muskulature. Učinak postiže kroz nekoliko sekundi, a u praksi se koristi u kombinaciji s kisikom. (8)

Namjena u industriji i profesionalnoj upotrebi mu je vrlo raširena pa su neka područja primjene sljedeća:

- Koristi se u laboratorijske svrhe za potrebe Atomske emisijske spektroskopije gdje se koristi u kombinaciji sa drugim plinovima u svrhu oksidansa čime se postižu temperature i do 3000°C. (9)
- Kao jak oksidans, često se koristi u automobilske industriji gdje ga se popularno naziva „nitro“.
- U prehrambenoj industriji koristi se kao sredstvo za pjenjenje (posebice tučenog vrhnja i šlaga). (10)

3.2. Terapijska primjena medicinskih plinova

3.2.1. Kisik

3.2.1.1. Liječenje pri normalnom tlaku

Pojam liječenja kisikom pri normalnom tlaku uveden je kao opozicija liječenju kisikom pri povišenom tlaku. Naime, liječiti se može i u posebnim prostorijama (hiperbaričnim komorama) u kojima se primjenjuju terapijski učinci kisika pod povišenim tlakom. Povišen tlak je svaki tlak viši od atmosferskog koji na površini mora iznositi 1 standardnu atmosferu (atmo) odnosno približno 1 bar. (11) Liječenje kisikom pri povišenom tlaku, opisano je dalje u tekstu.

Normobarično liječenje kisikom prema tome predstavlja liječenje kisikom pri normalnom tlaku od 1 atm.

3.2.1.2.1. Pomanjkanje kisika u organizmu

Disanje tijelu osigurava dvije najvažnije funkcije, a to su: opskrba krvi kisikom i održavanje stabilne acido-bazne ravnoteže. Acido bazna ravnoteža podrazumijeva regulaciju koncentracija ugljičnog dioksida u krvi. (12)

Kisik je esencijalan za život sisavaca, a ozbiljna stanje koja se događaju prilikom srčanog zastoja, utapanja ili gušenja će dovesti do gubitka svijesti, otkazivanja organa i posljedično smrti. Kroz organizam se prenosi krvlju vezan za molekulu hemoglobina kojom se dalje transportira do tkiva.

S ciljem boljeg razumijevanja terapije kisikom, potrebno je definirati dvije osnovne mjere koje pokazuju zasićenost krvi kisikom, a to su saturacija kisika u krvi (SaO_2) i arterijski parcijalni tlak (PaO_2). (13)

- 1) **Saturacija kisika u krvi (SaO_2)** direktna je mjera količine kisika u krvi izmjerena plinskom analizom arterijske krvi. Predstavlja količinu hemoglobina u krvi zasićenog kisikom.

Zdrava osoba mlađa od 70 godina ima raspon saturacije kisikom od 94% do 98%. To znači da je 94-98% hemoglobina u krvi potpuno zasićeno kisikom. Gledajući u kontekstu godina, saturacija kisikom pada s godinama radi slabljenja plućne funkcije. (13)

- 2) **Arterijski parcijalni tlak (PaO_2)** je vrijednost kojom se mjeri količina kisika u arterijskoj krvi. Vrijednost se izražava najčešće u kilopaskalima ili u milimetrima žive.

Zdrava osoba ima arterijski parcijalni tlak kisika u rasponu od 90 mmHg do 100 mmHg. Isto kao i saturacija kisika u krvi, ove vrijednosti s godinama padaju. (13)

Tablica 1: Odnos arterijskog tlaka u krvi (mmHg) i saturacije kisika u krvi (%). (13)

| Odnos arterijskog parcijalnog tlaka u krvi (mmHg) i saturacije kisika u krvi (%) | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|------|------|-------|------|------|
| PaO₂ mmHg | 30 | 37,5 | 45 | 52,5 | 60 | 67,5 | 75 | 82,5 | 90 | 97,5 | 104 | 112,5 | 120 | >127 |
| SaO₂ (%) | 57,4 | 71,4 | 80,7 | 86,8 | 90,7 | 93,2 | 94,9 | 96,2 | 97 | 97,8 | 98,2 | 98,6 | 98,8 | >99 |

Smatra se da mentalne sposobnosti padaju kada PaO₂ padne ispod vrijednosti 45 mmHg, odnosno kada saturacija kisikom padne ispod 80%. Gubitak svijesti događa se pri PaO₂ < 30 mmHg što bi rezultiralo saturacijom nižom od 57%. (13)

Osnovna indikacija za primjenu kisika predstavlja stanje arterijske hipoksemije, a određuje se plinskom analizom arterijske krvi. Hipoksemija može biti posljedica raznih stanja, ali kod primjene terapije kisikom, najčešće pacijent ima dovoljnu količinu hemoglobina u krvi, ali je prihvata kisika plućima nedovoljan. Hipoksemija označava stanje u kojem je PaO₂ niži od 60 mmHg, odnosno gdje je saturacija niža od 90%. (13)

Zbog širokog normalnog raspona SaO₂ i pojave hipoksemije, teško je utvrditi pravilo kada započeti terapiju kisikom. Međutim, ukoliko SaO₂ padne ispod 94% potrebno je utvrditi uzrok takvim vrijednostima te ovisno o stanju započeti terapiju kisikom. (13) Terapija kisikom definira se kao primjena kisika u koncentracijama višim nego što ga ima u zraku, a glavni je cilj uz korištenje što manjeg protoka održati parcijalni tlak kisika u krvi višim od 60 mmHg. (13) Premda nema univerzalnog pravila o količini kisika koja se primjenjuje pacijentu, generalno gledano minimalna efektivna koncentracija iznosi oko 24%, dok je minimum koji se obično propisuje oko 30%. Kod plućnih bolesti uobičajen protok koji se daje pacijentu je od 0,5 do 5 L/min u vremenu od 15-24 h/dan, dok je primjerice kod pacijenata kojima je

zdravstveno stanje dovelo do $\text{SaO}_2 < 85\%$ često potrebno pružiti kisik na protoku od 10-15 L/min. (12)

3.2.1.2.2. Cluster glavobolja

Cluster glavobolja je primarna glavobolja iz skupine trigeminalnih autonomnih cefalgija odnosno jednostranih glavobolja u predjelu oka i sljepoočne regije, koju karakteriziraju periodički napadaji kratkog trajanja (15 do 180 minuta). (14) Radi se o neurološkom poremećaju popraćenim autonomnim simptomima koji se pojavljuju na istoj strani kao i bol. Sindrom karakteriziraju kratko trajuć napadi s periodičkim pojavljivanjem s izmjenama perioda remisije. (15)

Kod glavobolja koje traju od 7 dana do 1 godinu te su odvojeni periodom remisije od minimalno mjesec dana, radi se o epizodičkom obliku glavobolje. Od epizodičkog oblika glavobolje pati oko 15% bolesnika. Glavobolje koje traju više od godinu dana s kratkim periodima remisije (manje od mjesec dana) nazivaju se kroničnim cluster glavoboljama.

Radi se o bolesti koja se vrlo rijetko pojavljuje u općoj populaciji pa prema dostupnim podacima prevalencija iznosi 69/100000 stanovnika za San Marino, 92/100000 za Švedsku i 9,8/100000 za SAD. Nešto češće pogađa muškarce u odnosu na žene. Omjer je otprilike 5:1. (14)

Počinja se javljati u mlađoj i srednjoj životnoj dobi, dok se kod žena kronični cluster javlja i u starijoj životnoj dobi. Česti okidači cluster glavobolja su alkohol, vazodilatatori, psihički stres, prekomjerno izlaganje vrućini te predugo spavanje. (15)

Dijagnostički kriteriji za cluster glavobolju propisani su dijagnostičkim kriterijima za klasifikaciju glavobolja (16):

Tablica 2: Cluster glavobolja – Dijagnostički kriterij. (16)

| CLUSTER GLAVOBOLJA- Dijagnostički kriterij (The international Classification of Headache Disorders, 3rd edition ICHD-3) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A) Pojava barem 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B, C, D. |
| B) Izrazito intenzivna jednostrana orbitalna, supraorbitalna ili temporalna bol koja traje između 15 i 180 minuta ukoliko se ne liječi. |
| C) Jedno od navedenih pod 1 i 2 ili oboje <ol style="list-style-type: none"> 1. Glavobolja je udružena s barem jednim od narednih simptoma prisutnih na strani glavobolje: <ol style="list-style-type: none"> a. Konjunktivalna injekcija (crvenilo u očima) te lakrimacija (suzenje očiju) b. Nazalna kongestija (natečenost nosne sluznice) i/ili rinoreja (iscjedak iz nosa) c. Edem vjeđe (nateknuće vjeđe) d. Znojenje na čelu i licu e. Crvenilo čela i lica f. Osjećaj punoće u uhu g. Mioza (suzenje zjenice oka) i /ili ptoza (spušten gornji kapak) 2. Osjećaj nemira |
| D) Učestalost napadaja kreće se od 1 do 8 na dan. |
| E) Ne može se pripisati drugom poremećaju (ako je barem jedan uvjet zadovoljen) <ol style="list-style-type: none"> 1) Anamneza, fizikalni i neurološki pregled ne ukazuje na poremećaje u vezi s traumom, vaskularnim poremećajem, nevaskularnim poremećajem, opijatima, infekcijama, poremećajem homeostaze, psihijatrijskim poremećajem. 2) Ukoliko pregledi i anamneza pacijenta ukazuju na gornje poremećaje, isključuju se pomoću pretraga. 3) Ukoliko takvi poremećaji postoje, ali nisu u vremenskoj svezi s cluster glavoboljom. |

➤ Patofiziologija

Iako je s kliničkog pogleda sindrom vrlo dobro definiran i poznat dulje od 20 godina, patofiziologija nastanka još je uvijek slabo objašnjena. Obzirom na karakteristike sindroma, utvrđivanje patofiziologije vodi se trima glavnima obilježjima glavobolja, a to su:

1. Trigeminalna distribucija boli;
2. Popratni autonomni simptomi orijentirani na istu stranu kao i bol;
3. Periodički obrazac napadaja povezan s cirkadijskim ritmom.

Točan uzrok boli još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, a postoji više mogućih objašnjenja kako i zašto se pojavljuje. (17) Prve teorije dovodile su glavobolju u vezu s promjenama u oku prvenstveno iz razloga što je bol orijentirana orbitalno uz niz popratnih simptoma koji su također i dijagnostički kriteriji za cluster. Teorija je odbačena jer je uočeno da bol ostaje čak i nakon enukleacije očne jabučice. (15)

Vaskularna teorija bazira se na upalnim procesima kavernoznog sinusa što posljedično vodi do dilatacije kavernoznih karotidnih arterija. Dilatacija arterija dovodi do pritiska na trigeminalni živac što u konačnici izaziva bol. Smatra se da faktor boli pridonosi i abnormalna hipersenzitivna reakcija živca. (17) Premda postoji više teorija u genezi cluster glavobolja, sva patofiziološka zbivanja nisu isključivo karakteristična za cluster glavobolju već i za druge glavobolje iz skupine trigeminalnih autonomnih cefalgija. (17)

Novija istraživanja pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) pokazala su da je bol centralnog porijekla. PET mjerenja pokazala su pojačanu aktivnost u području hipotalamusa, dijelu mozga koji upravlja i regulira unutrašnjim biološkim satom. (17) Uzrok aktivacije nije poznat, međutim aktivnost u dijelu hipotalamusa kao mogućeg izvora glavobolje objašnjava prirodu napadaja koji se pojavljuju periodički u pravilnim periodima. (17)

Međutim, postavljene teorije nisu isključivo karakteristične samo za cluster glavobolje, ali se promjene na hipotalamusu za sada čine najvjerojatnijim.

➤ **Načela liječenja kisikom**

Farmakološki postupci liječenja kisikom usmjereni su primarno na suzbijanje akutnog napadaja i boli. Terapija akutnog napadaja zasniva se na primjeni 100% kisika pri protoku od 7 do 12 litara/min kroz period od 10-15min. Takav način primjene kisika smatra se sigurnim i djelotvornim te zbog kratke primjene nema poznatih nuspojava, a moguće ga je kombinirati s ostalim farmakološkim pristupima. (14, 17)

3.2.1.2. Liječenje pri povišenom tlaku (hiperbarično liječenje)

Hiperbarično liječenje UHMS (engl. Undersea and Hyperbaric Medical Society) definira se kao liječenje kisikom u kojemu pacijent udiše 100%-tni kisik, dok se nalazi u komori u kojoj je tlak viši od atmosferskog (> 1 atm). Povećanje tlaka vrši se postupno sve do tlaka od približno 3 atm. Učinak hiperbaričnog liječenja kisikom temelji se prvenstveno na Henrijevom zakonu koji kaže:

„Kod konstantne temperature, količina otopljenog plina u kapljevinu direktno je proporcionalna s parcijalnim tlakom tog plina, u ravnoteži s tekućinom“ odnosno, topljivost plina u tekućini je direktno proporcionalna s tlakom plina iznad tekućine. (18)

Prilikom udisanja kisika pri normalnom tlaku (1 atm) većina kisika koji plućima ulazi u krvotok prenosi se vezano na hemoglobin u eritrocitima. Dakle, kod normalnog disanja, parcijalni tlak kisika u krvi (PaO_2) iznosi oko 100 mmHg. Udisanjem kisika pri povišenom tlaku vrijednost parcijalnog tlaka u krvi se značajno povećava te na tlaku od 3 atm PaO_2 može doći do vrijednosti od 2000 mmHg. U tijelu to znači da hiperbarično udisanje kisika omogućava ulaz 60 mL kisika/L krvi u stanice, dok je kod disanja pri atmosferskom tlaku to oko 3 mL kisika/L krvi. (11)

Kod hiperbaričnog liječenja kisikom dolazi do većeg otapanja kisika u krvi upravo prema načelima Henrijevog zakona te povećana koncentracija kisika u krvi automatski rezultira

boljom opskrbom tkiva kisikom. Pojačana oksigenacija posebno je vidljiva u tkivima gdje zbog fizički obstruiranih područja eritrociti ne mogu proći. Zbog povećane koncentracije otopljenog kisika u krvi, oksigenacija obstruiranih područja je bolja. (11) Neke od mogućih indikacija za liječenje hiperbaričnim kisikom opisana su u slijedećim poglavljima.

3.2.1.2.1. Liječenje teških trovanja ugljičnim monoksidom

Ugljični monoksid je plin bez boje, mirisa i okusa izrazito otrovan u povećanim koncentracijama koje mogu dovesti do hipoksije, odumiranja stanica pa i kome i smrti. Nastaje nepotpunim izgaranjem tvari koje sadrže ugljik (najčešće razna goriva) bez dovoljne količine kisika. Kako se radi o plinu, vrlo lako disanjem ulazi u pluća te dospijeva u krv gdje se veže na hemoglobin u eritrocitima. (19)

Ugljični monoksid ima oko $250 \times$ veći afinitet vezanja na hemoglobin, nego što ima kisik te čak i mala koncentracija u zraku može dovesti do ozbiljnog porasta koncentracije u krvi. Vežanjem na hemoglobin u eritrocitima nastaje karboksihemoglobin (COHb) čime dolazi do smanjenja oksihemoglobina te posljedično smanjenom koncentracijom kisika u stanicama. (13)

Izloženost ugljičnom monoksidu može se direktno mjeriti uzorcima krvi te potom izraziti kao postotak karboksihemoglobina ili se može indirektno izmjeriti koncentracijom izdahnutog ugljičnog monoksida. Točnija i najčešće korištena metoda mjerenja izloženosti ugljičnom monoksidu je koncentracija karboksihemoglobina u krvi. (20)

Premda se karboksihemoglobin prirodno nalazi u krvi, njegova koncentracija ovisi o mjestu življenja te o tome je li osoba pušač ili nije. Koncentracije karboksihemoglobina u krvi kod osoba koje nisu pušači i ne žive u urbanim sredinama najčešće iznosi od 0,4 do 1% te održava endogenu proizvodnju karboksihemoglobina. Koncentracije od oko 5% mogu se smatrati

normalnim u urbanim sredinama ili blizini industrije. Kod pušača koncentracije u krvi mogu biti i do 15%. (20)

Težina trovanja ugljičnim monoksidom opisuje se ovisno o koncentracijama karboksihemoglobina u krvi:

- a) Blago trovanje ugljičnim monoksidom: definira se koncentracijama 10-20% karboksihemoglobina u krvi bez kliničkih znakova ili simptoma.
- b) Umjereno trovanje ugljičnim monoksidom: definira se koncentracijama karboksihemoglobina višim od 10%, ali ispod 25% s blažim kliničkim znakovima i simptomima trovanja kao što su glavobolja, letargija i umor.
- c) Teško trovanje ugljičnim monoksidom predstavljaju koncentracije karboksihemoglobina preko 20-25% uz gubitak svijesti ili simptomima srčane ishemije ili oboje. (20)

Znakovi i simptomi trovanja ugljičnim monoksidom najviše pogađaju mozak i srce, organe koji su najosjetljiviji na hipoksiju. Simptomi su nespecifični te su ovisni o stanju osobe koja se otrovala, ali neki od zajedničkih simptoma su glavobolja, umor, zbunjenost, bol u prsima, kratkoća daha, gubitak svijesti i napadaji. Osobe koje bi najviše problema imale od izloženosti ugljičnom monoksidu su osobe s kardiovaskularnim bolestima, anemijom, trudne žene i nedonošćad te starije osobe. (20)

➤ Liječenje

Trovanje ugljičnim monoksidom je potencijalno fatalno te liječenju treba pristupiti odmah. Mjera prve pomoći je micanje unesrećene osobe sa mjesta trovanja te pristupanje liječenju što je prije moguće.

Povećana koncentracija karbokihemoglobina u krvi dovodi do inhibicije hemoglobina i svojstva vezanja kisika što u konačnici dovodi do hipoksije i potencijalnog oštećenja organa kojima je kisik najpotrebniji (mozak i srce). (20) Glavno liječenje je primjena 100% kisika sve dok se koncentracija karboksihemoglobina ne dovede u normalu. Prilikom takvoga režima poluživot karboksihemoglobina iznosi 90 minuta u odnosu na 300 minuta koliko iznosi kod udisanja zraka. (13) Kod teških trovanja najbolje je unesrećenu osobu što hitnije prevesti do najbliže barokomore jer poluživot karboksihemoglobina na tlaku od 3 atmosfere iznosi 20 minuta. (21)

3.2.1.2.2. Liječenje dekompresijske bolesti

Ronjenje kao aktivnost odvija se ispod površine mora/jezera što automatski znači i učinak dubine, tj. visokog tlaka na ljudski organizam. S ciljem kompenzacije visokog tlaka, zrak koji se udiše mora se dovoditi pod povišenim tlakom koji je znatno viši od onoga na razini mora.

Promatrajući odnos dubine mora i tlaka, zanimljiv je podatak da je pritisak kompletne atmosfere iznad zemlje jednak tlaku koji prevladava na dubini od 10 metara. Zaključujemo da je osoba koja roni na 10 metara dubine izložena zbroju tlakova: onog kojeg stvara atmosfera na površini i onog koji rezultira zaronom. (22)

Tijekom ronjenja na dubini od 10 metara, ronilac je izložen tlaku od 2 atmosfere tj. 2.026 bara. Dubina uzrokuje kompresiju plinova pa ista količina zraka na površini ima duplo manji volumen na dubini od 10 m, odnosno 1 litra zraka se stlači na 0,5 litara zraka. (22)

Klasične mješavine koje ronionci koriste za ronjenje su sastavljene od kisika, dušika i ugljičnog dioksida, a rjeđe mogu sadržavati helij, vodik i neon. Udisanjem zraka koji je mješavina plinova s oko 79% dušika pri atmosferskom tlaku nema negativnih učinaka na ljudski organizam, međutim na povećanim dubinama plinska mješavina koja se koristi za disanje mora biti komprimirana, a udisanje dušika pri povećanom tlaku može izazvati ozbiljne

fiziološke učinke. Ronjenjem, odnosno udisanjem zraka na povećanim dubinama uz produženo trajanje dolazi do povećanja količine otopljenog dušika u tijelu. Povećanjem dubine zarona, a samim time i tlaka, dolazi do porasta količine otopljenog dušika u tijelu. (12) Takva značajka temelji se na Henrijevom zakonu. Krv koja protječe kroz plućne kapilare bit će zasićena dušikom do istog tlaka koji se nalazi u smjesi za disanje. Boravkom na dubini te udisanjem mješavine za disanje dušik se prenese do svih tkiva u tijelu pa se i one zasite otopljenim dušikom. Kako dušik nema mjesto u metaboličkim procesima organizma, ostaje otopljen u krvi sve dok mu se tlak u plućima ne snizi, a onda se uklanja disanjem. Pri atmosferskom tlaku na razini čitavog organizma nalazi se otopljeno oko 1 L dušika, dok se kod potpunog zasićenja organizma dušikom prilikom ronjenja taj volumen udvostručuje već pri tlaku od 2 atm (dubina 10 m). Na dubini od 90 m će tako u cijelome organizmu biti otopljeno 10 L dušika. (12) Kod ronilaca koji na dubini provode dugo vremena dolazi do otapanja većih količina dušika što može biti problematično kod naglih izrona na površinu mora. Povećanjem dubine zarona povećava se i tlak, a zbog dubine i vrijeme zarona. Dekompresijska bolest, definirana je odnosom između dubine i vremena trajanja samog zarona. Dokle god je ronilac na dubini pod tlakom taj tlak komprimira tkiva do te mjere da se on nalazi u ravnoteži odnosno da su plinovi otopljeni u krvi. (12) Problem nastaje pojavom mjehurića inertnog plina (dušika) u tkivima radi naglog smanjenja tlaka uslijed neprimjerenog brzog izrona. Smanjenjem vanjskoga tlaka smanjuje se i topljivost plinova te oni počinju stvarati mjehuriće u tkivima, a posebno je opasno nastajanje mjehurića u krvi gdje ti mjehurići mogu izazvati začepljenje krvnih žila. (12)

➤ **Simptomi dekompresijske bolesti**

Pojava mjehurića dušika u krvi, može dovesti do oštećenja svih tkiva u tijelu. U početku su mjehurići koji nastaju u krvi mali te uzrokuju oštećenje manjih krvnih žila, no njihovim

međusobnim spajanjem može doći do začepljenja i većih krvnih žila što može uzrokovati i odumiranje tkiva. (12)

U 85-90% oboljelih od dekompresijske bolesti početni simptomi su povezani s bolovima u zglobovima i mišićima, a ostatak slučajeva često ima i teške simptome poput oštećenja živčanog sustava, paralize i gubitka svijesti. (12)

U najtežim slučajevima koji čine svega 2% ozljeda povezanih s dekompresijskom bolešću, može nastupiti gušenje koje nastaje kao posljedica začepljenja plućnih kapilara. (12)

► Liječenje

Dekompresijska bolest se nakon postavljanja dijagnoze liječi primjenom 100% kisika te hitnim prijevozom do najbliže barokomore za postupak rekompresije. Cilj rekompresije je smanjenje mjehurića plina tj. ponovno otapanje plina u tjelesnim tekućinama. Primjena 100% kisika na površini vode nakon izranjanja odmah uklanja bol u zglobovima kao prvi i najčešći simptom dekompresijske bolesti. (22) Kako bi se organizam vratio u normalno stanje, preporuka je što prije primijeniti liječenje kisikom pri tlaku od 2,8 atm koje se ponavlja ukoliko simptomi ne nestaju. (11,22)

3.2.1.2.3. (Osteoradionekroza)

Osteoradionekroza predstavlja rijetku, ali tešku komplikaciju radioterapije. Ova teška bolest uzrokovana je oštećenjem krvnih žila te propadanjem osteocita. (20)

Pacijenti koji prolaze zračenja zbog karcinoma glave i vrata pod rizikom su nastanka osteoradionekroze, a rizik prema literaturi iznosi oko 2%. (21) Faktori koji mogu povećati rizik za pojavu ove komplikacije su trauma zuba, lokalizacija tumora, doza zračenja, površina kosti koja se zračila, zdravlje usne šupljine te konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda.

Rizik za pojavu osteoradionekroze raste s ukupnom dozom zračenja primjenjenom na tkivo. (21)

Hiperbarično liječenje kisikom koristi se u svrhu liječenja od 80-ih godina 20-og stoljeća, a predstavlja niz tretmana u kojem pacijent udiše 100% kisik u komori pod tlakom od 2,0 do 2,5 atm u ukupnom trajanju od oko 40 dana. (11) Hiperbarično liječenje kisikom potiče angiogenezu, inducira neovaskularizaciju, optimizira nivo kisika u osteoblastima, stimulira formiranje kolagena i potiče urastanje krvnih žila što sve zajedno rezultira cijeljenjem u ozračenoj kosti. (25)

3.2.2. Dušični oksidul

Dušikov oksidul popularno zvan „rajski plin“ ili „plin smijavac“ uz anestetički ima analgetički, anksiolitički i sedativni učinak. Djelovanjem na centralni živčani sustav izaziva depresiju svijesti i euforiju, međutim ne izaziva depresiju kardiovaskularnog i respiratornog sustava niti relaksaciju skeletne muskulature. (25)

3.2.2.1. Upotreba kod inhalacijske anestezije, ublažavanja jake boli

Anestezija je postupak izazivanja neosjetljivosti, a govoreći o dušičnom oksidulu govorimo o inhalacijskoj anesteziji gdje se anestetik primjenjuje udisanjem. Cilj anestezije je postići nesvjesnost, analgeziju, nepokretnost te inhibiciju autonomnih refleksa kao i relaksaciju mišića prilikom operativnog zahvata. Kako bi anestezija bila što učinkovitija odnosno kako bi se postigao pravi učinak potrebno je primijeniti optimalne doze lijekova, a učinak svakog pojedinog anestetika ovisiti će o dozi, svojstvima specifičnog lijeka i stanju pacijenta. (27)

Prednost izazivanja stanja anestezije inhalacijskim anestheticima je mogućnost držanja potpunog nadzora nad unosom i eliminacijom istih. (27)

U pluća se isporučuje putem maske za udisanje jer je to optimalni i najsigurniji put kojim se plin može dostaviti bolesniku.

Potentnost anestetika mjeri se minimalnom alveolarnom koncentracijom (MAK) koja predstavlja najmanju koncentraciju anestetika u alveolama kojom se sprječava pokret u 50% bolesnika kao odgovor na standardizirani podražaj (kirurška incizija). Što je manji MAK to se inhalacijski anestetik smatra potentnijim. Vrijednost MAK-a izražava se u postocima. Dušični oksidul ima MAK 105% što znači da sam ne može izazvati potpunu kiruršku anesteziju. Zbog niskog MAK-a dušični oksidul se smatra najmanje potentnim inhalacijskim anestetikom. (28)

Sedacija koja se postiže ovisi o koncentraciji dušikovog oksidula koji se primjenjuje na pacijenta. Minimalna sedacija postiže se koncentracijama od oko 50% dušičnog oksidula, a dovodi do stanja u kojem pacijent normalno odgovora na komunikaciju, ali s mogućim smanjenim kognitivnim funkcijama. (28)

Niže su navedene pozitivne karakteristike dušičnog oksidula i razlozi zašto se vrlo često upotrebljava u zdravstvu su (28):

- Odličan je anksiolitik što znači da vrlo brzo nakon primjene opušta pacijenta, uklanja osjećaj straha te stvara osjećaj ugone i dobrog osjećaja.
- Amnezijska svojstva očituju se postoperativno. Pacijenti koji su bili pod sedacijom dušičnog oksidula izjavljuju kako se ne mogu sjetiti osjećaja boli i straha tokom zahvata. Također, pacijenti ističu kako im je vrijeme provedeno tokom procedure prošlo izrazito brzo.
- Djeluje trenutno: primjenom dušičnog oksidula pacijent će prve učinke osjetiti kroz 30 sekundi, dok će svoje djelovanje dušični oksidul u potpunosti postići nakon 5 minuta.
- Može se vrlo jednostavno dozirati maskom za udisanje.
- Oporavak nakon primjene je vrlo brz te se potpuni kognitivni oporavak može postići primjenom 100% kisika tijekom 5 minuta.
- Eliminira se putem pluća i ima minimalno djelovanje na druge organske sustave.

3.2.3. Ugljični dioksid

3.2.3.1. Plin za insufliranje tijekom laparoskopskih operacija

Laparoskopija odnosno laparoskopska kirurgija je tehnika kojom se operativni zahvati na abdomenu izvode na minimalno invanzivan način. Radi se o sve korištenijoj kirurškoj metodi koja u sve većoj mjeri zamjenjuje klasične operativne zahvate. Prednosti laparoskopske kirurgije su kraći postoperativni periodi hospitalizacije, brži oporavak i manja postoperativna bol uslijed manjih rezova, nego što je slučaj kod klasičnih operacija. Manji rezovi na tijelu čovjeka ostavljaju manje ožiljke, a financijski benefiti očituju se kroz sve kraće vrijeme hospitalizacije. (29) Laparoskopija se prvi put počela obavljati početkom 1900-te godine da bi svoj veliki napredak ostvarila 1990-tih godina. Razvoj tehnologije uvelike je omogućio sve češću primjenu laparoskopije, posebice uvođenje video kamera u upotrebu. (29)

Premda je laparoskopija kao i svaki drugi kirurški zahvat vrlo kompleksna, za njezino provođenje neophodan je neki od medicinskih plinova. Od plinova najčešće su korišteni ugljični dioksid, argon, helij, zrak i dušični oksidul. Zlatni standard u abdominalnoj kirurgiji je svakako ugljični dioksid. (29) Svrha ugljičnog dioksida u laparoskopiji je umjetno postizanje pneumoperitoneja odnosno pojave u kojoj se plin nalazi u peritonejskoj šupljini. Pneumoperitonej potreban za izvođenje operacije postiže se insuflacijom plina kroz posebnu iglu koja se perkutano uvodi u trbušnu šupljinu. (29)

Za postizanje pneumoperitoneja, ugljični dioksid se insuflira u trbušnu šupljinu u protoku od 4 do 6 L/min pod tlakom od 10 do 20 mmHg. Po postizanju pneumoperitoneja, isti se održava upuhivanjem plina konstantnim protokom 200-400 mL/min. (29)

Glavne prednosti ugljičnog dioksida u odnosu na ostale prije spomenute plinove je visok stupanj topljivosti u kardiovaskularnom sustavu, brza eliminacija putem respiracijskog

sustava, kemijski je stabilan, nije zapaljiv i prilikom insuflacije pokazuje minimalne fiziološke promjene. (29)

3.2.4. Dušik

Upotreba dušika u medicinske svrhe temelji se na njegovim fizičkim svojstvima, gdje se prvenstveno misli na njegovu nisku temperaturu pri tekućem stanju, kao i inertnost samog plina. U zdravstvu, primjena mu je najvećim dijelom orjentirana na krioterapiju i krioprezervaciju.

Kriobiologija kao grana biologije, bavi se proučavanjem djelovanja niskih temperatura i smrzavanja na živa bića kao i primjene niskih temperatura kroz kirurške zahvate te očuvanje raznih tkiva i organa.

3.2.4.1. Krioterapija

Upotreba tekućeg dušika u zahvatima krioterapije seže još u 50-te godine prošlog stoljeća. Allington se spominje kao jedan od prvih liječnika koji je upotrebljavao dušik u medicinske svrhe (uglavnom liječeći manje benigne lezije). (30) U doslovnom prijevodu, krioterapija znači „liječenje pomoću niske temperature“ gdje upotreba kriogena (krio- vrlo hladan, gen-proizvodi) dovodi do bioloških promjena na stanici te posljedično i njihova odumiranja.

Najčešće sredstvo koje se koristi za postupke krioterapije je tekući dušik. Tekući dušik jedan je od mnogi kriogena, ali svakako najzastupljeniji u medicinskoj uporabi. Glavne prednosti zbog kojih je gotovo neophodan i nezamjenjiv u dermatologiji su njegova fizička svojstva: nisko vrelište, netoksične pare, nezapaljivost i nereaktivnost. Smatra se da smrzava tkivo optimalnom brzinom (50-100°C/min). Osim vrlo poželjnih fizičkih svojstava, manje količine tijekom transporta ne zahtijevaju pohranu u posude pod tlakom već se skladišti u vakuumom izolirane posude koje su volumenom znatno manje te ih je jednostavnije transportirati.

Kod provođenja krioterapije stanice se oštećuju zbog nekoliko razloga (30):

1. Tijekom krioterapije stvaraju se kristali unutar stanice što za posljedicu ima njezino oštećenje.
2. Topljenje unutarstaničnih kristala povećava razliku osmotskih tlakova i dovodi do pucanja stanice.
3. Krioterapija rezultira i oštećenjem malih krvnih žila i posljedične ishemije tretiranog područja.
4. Oštećena ili uništena stanica postaje antigen i stimulira imunosne mehanizme.

Samo oštećenje ovisi o brzini hlađenja, najnižoj postignutoj temperaturi te trajanju samog zaleđivanja. Krioterapijom se ponajviše liječe vulgarne bradavice, seborejičke i aktiničke keratoze, Bowenova bolest, površinski brzocelularni karcinom, venus laki i spider venus.

3.2.4.2. Kriopohrana

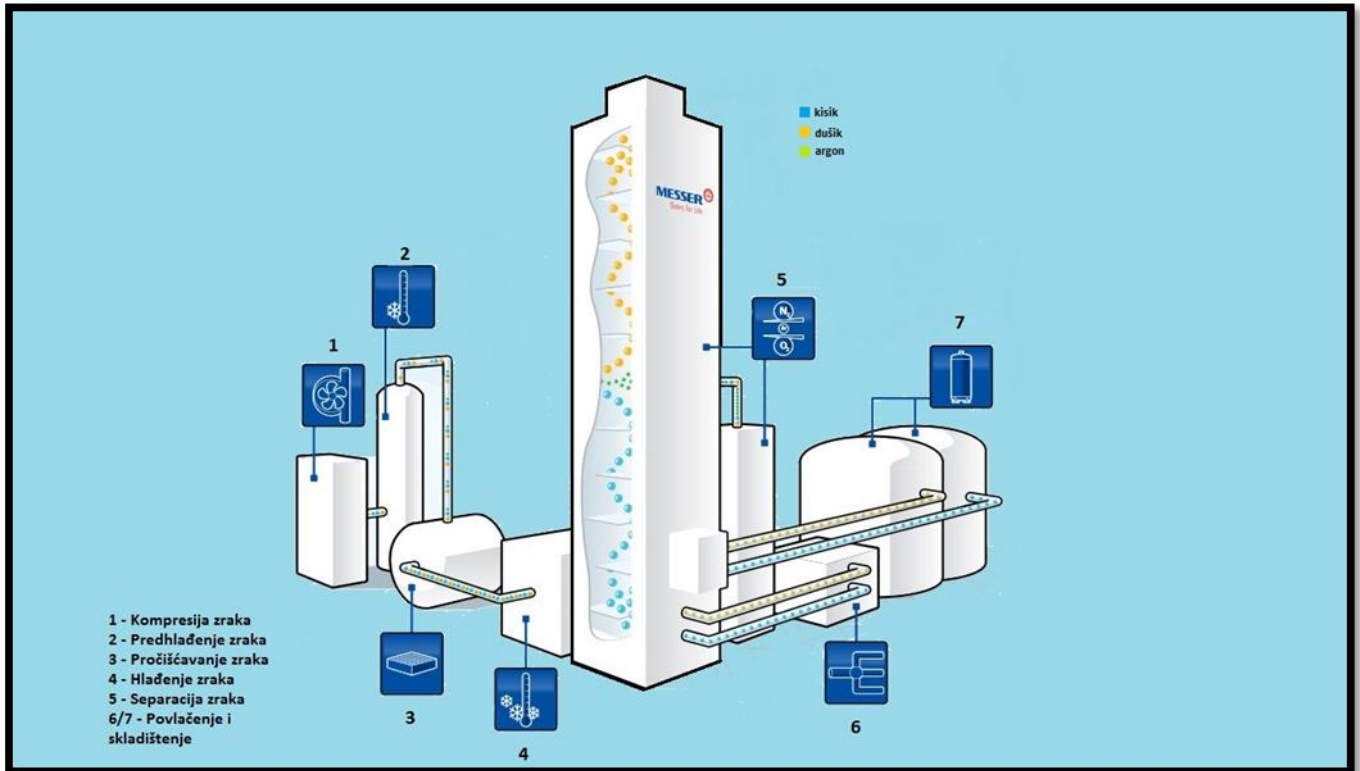
Kriopohrana kao primijenjena grana kriobiologije bavi se izučavanjem i primjenom kontroliranog zamrzavanja te pohrane živih stanica i tkiva.

Svrha kriopohrane je očuvanje biološkog materijala uz održavanje biološke funkcije nakon odmrzavanja.

Napretkom medicine i kriopohrana je kao metoda napredovala te u današnje vrijeme tekući dušik služi kao medij koji omogućuje razvijanje temperature od -196°C te pohranu bioloških materijala pri toj temperaturi. Za kriopohranu jednako su važne adekvatno izolirane posude kao i dodatak kriozaštitnih sredstava odnosno tvari koje se koriste za zaštitu stanica od oštećenja za vrijeme zamrzavanja i odmrzavanja na način da sprječavaju stvaranje kristala leda. Kriopohrana omogućuje pohranu spolnih stanica i zametaka, krvi za transfuziju, matičnih stanica, uzoraka tkiva, sjemenki bilja itd. (31)

3.3. Proizvodnja medicinskih plinova

3.3.1. Postrojenje za razlaganje zraka i proizvodnja tekućih plinova: kisika, dušika i argona



Slika 2: Postrojenje za razlaganje zraka. (32)

Proizvodnja tekućih plinova obuhvaća nekoliko koraka koji su prikazani slikom 2 te popraćeni tekstom.

FAZA 1: KOMPRESIJA

Glavnim kompresorom MAC (engl. Main Air Compressor) usisava se atmosferski zrak koji se komprimira kako bi se dobio potreban protok za početak procesa razlaganja. Proces komprimiranja zraka izvodi se pomoću turbokompresora kroz nekoliko faza uz konstantno hlađenje. Komprimiranjem zraka osigurava se potreban protok za početak procesa separacije. Komprimirani zrak prolazi kroz filtere gdje se odstranjuju nečistoće iz zraka.

FAZA 2: POTHLAĐIVANJE ZRAKA

Nakon zadnje faze kompresije zraka, zrak se hladi pomoću vode te ulazi u donji dio DCAC (engl. Direct Contact Aftercooler) jedinice. Potom se uzdiže i hladi u direktnom kontaktu s prethodno filtriranom vodom suprotnog protoka. Izmjena energije između vode i zraka uključenih u proces hladi zrak na prikladnu temperaturu za fazu koja slijedi te ujedno uklanja nečistoće i čestice prašine prisutne u zraku.

FAZA 3: PROČIŠĆAVANJE ZRAKA (ADSORPCIJA)

Završetkom pothlađivanja zrak prolazi kroz molekularna sita u kojima se pomoću adsorpcije uklanjaju molekule vode, ugljičnog dioksida i ostalih ugljikovodika u zraku.

FAZA 4: HLAĐENJE ZRAKA (IZMJENJIVAČI TOPLINE)

Razlaganje (separacija) zraka vrši se pri temperaturama od -170°C do -196°C . U koloni za razlaganje zraka (engl. Coldbox) nalaze se izmjenjivači topline, kondenzatori i destilacijske kolone izolirane materijalom mineralnog sastava koji su sposobni održati potrebne temperature na kojima se separira zrak. Šest izmjenjivača radi kontinuirano kako bi se proizvele kriogene temperature koje su potrebne za proces razlaganje zraka.

FAZA 5: SEPARACIJA ZRAKA

Zrak s izmjenjivača topline odlazi u rektifikacijsku kolonu ili Coldbox. Rektifikacijska kolona je izrađena od kolone srednjeg tlaka u donjem dijelu i kolone niskog tlaka u gornjem dijelu. Separacija zraka temelji se na različitim točkama vrelišta sastavnica zraka. Kisik se ukapljuje pri temperaturi -183°C , a dušik pri temperaturi -196°C .

U koloni srednjeg tlaka zaostaje tekućina koja ima najviše vrelište obogaćena kisikom, dok se u kolonu niskog tlaka uzdiže para obogaćena dušikom kako sastavnice najnižeg vrelišta. Na dnu kolone izdvaja se čisti kisik te potom pohranjuje u skladišne rezervoare. Pri vrhu kolone skuplja se čisti dušik koji se također skuplja u rezervoare.

FAZA 6: POVLAČENJE I SKLADIŠTENJE

Kisik i dušik se u obliku tekućine skladište u rezervoare velikih zapremnina (od 500 000 do 2 000 000 litara) te se potom putem crpke pretaču u autocisterne kojima se prevoze do konačnih odredišta.



Slika 3: Postrojenje za razlaganje zraka (Kolona za razlaganje zraka). (vlastita fotografija)

Veličina proizvodnih serija

Serijski lijek strogo je definiran pojam kojeg GMP opisuje kao specifičnu količinu lijeka ili nekog drugog materijala, ujednačene kakvoće i svojstava unutar određenih granica te proizveden u jednom neprekinutom ciklusu proizvodnje. (33)

Specifičnost postrojenja za razlaganje zraka je u tome što je projektirano da proizvodi tekući kisik, dušik i argon kontinuiranim postupkom. Kontinuirani postupak znači da se proizvod kontinuirano proizvodi te sukladno proizvodnji puni u skladišne rezervoare.



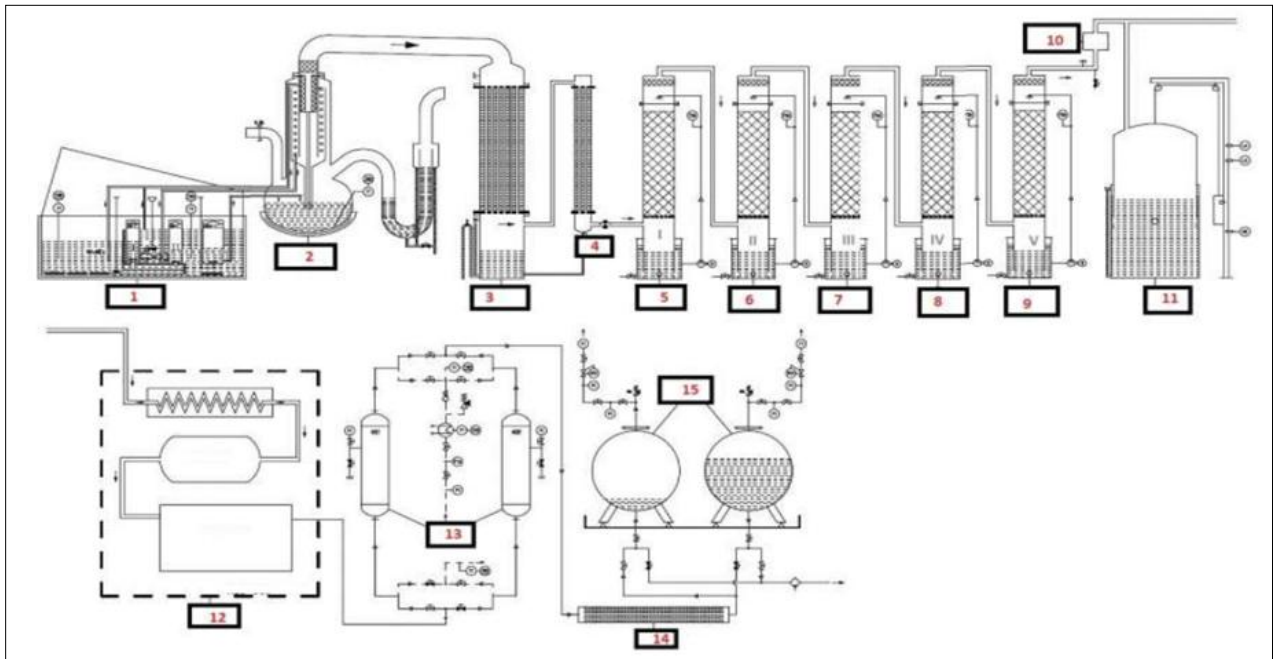
Slika 4: Skladišni rezervoari za tekući kisik i tekući dušik. (vlastita fotografija)

Serijska djelatne tvari tekućeg medicinskog kisika definirana je kao jednomjesečni ciklus proizvodnje u postrojenju za razlaganje zraka (ASU) u uvjetima stabilne i neprekinute proizvodnje, skladištena u rezervoar. Ukoliko tijekom kontinuiranog jednomjesečnog ciklusa proizvodnje dođe do prekida, formira se nova serija.

Svako utakanje u neko od pakiranja lijeka (autocisterna ili prijenosna rashladna posuda) čini jednu seriju lijeka. Zahtjevi kakvoće u proizvodnji medicinskog kisika rashlađenog, detaljnije su opisani u narednim poglavljima.

3.3.2. Proizvodnja dušičnog oksidula

Dušični oksidul proizvodi se u postrojenju za proizvodnju dušičnog oksidula kontinuiranim procesom. Proizvodnja obuhvaća nekoliko osnovnih koraka koji su prikazani slikom 5 te popraćeni tekstom.



Slika 5: Shematski prikaz proizvodnje dušičnog oksidula. (34)

1. OTOPLJIVAČ

Proizvodnja dušičnog oksidula započinje ubacivanjem amonijevog nitrata u otopljivač uz dodavanje vode. Na ubačenu masu amonij nitrata dodaje se približno 8% vode te se zagrijava na temperaturu od približno 120°C. U proces proizvodnje ubacuje se i amonij dihidrogenfosfat koji djeluje kao katalizator reakcije. U stvarnim uvjetima proizvodnje na 50 kg amonij nitrata dodaje se oko 3 g amonijevog dihidrogenfosfata.

2. REAKTOR

Reakcija se odvija u reaktoru koji je po svojoj konstrukciji posuda u kojoj se odvija termičko raspadanje amonijevog nitrata prema sljedećoj kemijskoj jednadžbi:



Kako se radi o egzotermnoj reakciji, temperatura je parametar koji se strogo mora kontrolirati. Optimalna temperatura za odvijanje reakcije je oko 250°C.

3. KONDENZATOR

Nastali plin iz prethodne reakcije sadrži vodenu paru te je cilj prolaska kroz kondenzator njena eliminacija. Kondenzator je izmjenjivač topline hlađen vodom u kojem dolazi do hlađenja vodene pare te njenog ispuštanja.

4-9. GRUPA ZA PROČIŠĆAVANJE

Plin koji izlazi iz kondenzatora sadrži čestice nečistoća nastale dekompozicijom amonijevog nitrata te se kroz 5 apsorpcijskih tornjeva provodi njegovo daljnje pročišćavanje. Plin se ispire kemijskim otopinama koje cirkuliraju u zatvorenom krugu.

10. FILTER

Filtriranje plina koji izlazi iz grupe za pročišćavanje.

11. GAZOMETAR

Gazometar djeluje kao kompenzator između varijacija proizvodnje plina iz reaktora i konstantne plinske potrošnje kompresora; odnosno gazometar omogućuje optimalnu količinu plina za nastavak proizvodnje.

12. N₂O KOMPRESOR

Kompresor služi za komprimiranje plina na približno 50 bar.

13. GRUPA ZA SUŠENJE

Izlaskom iz kompresora plin ulazi u grupe za sušenje u kojima se dodatno uklanja vodena para prisutna u komprimiranom plinu. Posude za sušenje su pod tlakom te su ispunjene

aluminijevim gelom. Postavljene su paralelno te je rad programiran na način da je jedna posuda u radu, dok se druga regenerira. Regeneracija posuda obavlja se svakih 45 sati rada.

14. UKAPLJIVAČ

Ukapljiivač je spiralni izmjenjivač topline hlađen vodom koji kondenzira suhi plin.

15. PLINSKI SPREMNICI

Ukapljeni plin pohranjuje se u dva sferična rezervoara. Sfere su cjevovodom povezane sa skladišnim rezervoarima te se po punjenju sfere ukapljeni plin ispušta u skladišni rezervoar.

16. STANICA ZA PUNJENJE

Stanica za punjenje povezana je na skladišni rezervoar te omogućuje punjenje čeličnih boca medicinskim plinom. Punjenje boca vrši se na vagi sve do postizanja predviđene količine za tu bocu.

Veličina proizvodnih serija

Serija djelatne tvari dušičnog oksidula definira se kao kontinuirani proces utakanja proizvoda u proizvodni rezervoar. Prestankom proizvodnje, zaustavlja se utakanje, plombira rezervoar i formira serija. Jednom napunjeni rezervoar dobiva oznaku serije. Analiziranjem proizvodnog rezervoara te njegovim odobrenjem započinje punjenje u čelične boce.

Seriju lijeka predstavljaju sve čelične boce napunjene u istome danu, pod istim uvjetima i od strane istog punjača iz prethodno odobrenog proizvodnog rezervoara.

3.3.3. Proizvodnja ugljičnog dioksida

Proizvodnja ugljičnog dioksida odvija se u postrojenju za pretvaranje ugljičnog dioksida u tekućinu kroz postupke pročišćenja i kondenzacije sirovog plina. Pogon za proizvodnju ugljičnog dioksida locira se uz izvor ugljičnog dioksida koji može biti iz zemlje (prirodni) ili može biti vezan na tvornicu koja proizvodi amonijak (umjetni). Pri proizvodnji amonijaka

oslobađaju se velike količine CO₂ koji se potom putem cjevovoda doprema do postrojenja za pročišćenje i ukapljivanje. Proces proizvodnje tekućeg CO₂ temelji se na pročišćavanju plina te potom njegovom ukapljivanju u proizvodne rezervoare.

Veličina proizvodnih serija

Kako je proizvodnja ugljičnog dioksida kontinuirani proces, serija se definira isto kao i u procesu proizvodnje kisika. Seriju čini jednomjesečni neprekinuti ciklus proizvodnje, a ukoliko dođe do prekida proizvodnje, definira se nova serija.

Seriju medicinskog proizvoda predstavljaju sve čelične boce napunjene u istome danu, pod istim uvjetima i od strane istog punjača iz prethodno odobrenog proizvodnog rezervoara.

3.4. Posude za pohranu medicinskih plinova

3.4.1. Čelične boce i regulatori tlaka za medicinske plinove

Čelične boce nisu obuhvaćene propisima europske farmakopeje te se uglavnom spominju u okvirima opasnosti prilikom transporta. Iz tog razloga, ADR (Europski sporazum o međusobnom cestovnom prijevozu opasnih tvari) je glavna regulatorna norma za dizajn i sigurnost posuda pod tlakom.

Čelične boce tradicionalno se proizvode od čelika, no dostupne su i tehnologije koje omogućuju proizvodnju boca od nešto lakših materijala kao što je aluminij pa čak i plastika.

Boce medicinskoga plina vrlo su raširene u svim segmentima zdravstva, uključujući bolnice, ordinacije dentalne medicine i hitne službe te su sastavni dijelovi prve pomoći kod aktivnosti poput razminiravanja, ronjenja itd. Za razliku od drugih pakiranja lijekova, čelične boce medicinskog plina su najčešće u najmu što nije praksa kod ostalih pakiranja lijekova. Najam boca podrazumijeva da korisnik nakon što potroši medicinski plin iste vrati dobavljaču koje

potom ponovno ulaze u sustav punjenja. Proizvođači lijeka tj. medicinskog plina, dužni su osigurati da sve boce medicinskog plina koje dolaze do zdravstvenih ustanova dođu u čistome stanju, pakirane i opremljene sukladno odobrenju za stavljanje lijeka u promet. (35)

Zahtjeve za pripremu boca za punjenje medicinskim plinovima detaljnije opisuje „Annex 6“, a dodatne smjernice daje Europsko udruženje proizvođača plina (engl. European Industrial Gases Association; EIGA).

Kako bi bile potpuno ispravne za isporuku do pacijenta čelične boce prolaze razne kontrole i postupke:

- Boce koje ulaze u sustav punjenja moraju imati važeći atest na hidrostatski tlak.
- Boce moraju biti ispravno označene (boja boce u skladu s propisima).
- Vanjskim vizualnim pregledom utvrđuje se stanje boce, a samo boce na kojima nema vizualnih oštećenja, ulupina, korozije i neovlaštenih oznaka ulaze u sustav punjenja. Boce kod kojih se utvrdi oštećenje šalju se na servis ili, ukoliko je oštećenje preveliko, šalju se na uništenje.
- Ventil boce ne smije biti oštećen te se na njemu ne smije nalaziti masnoća, prljavština, prašina ili bilo kakva druga kontaminacija. (35)

Regulatori tlaka namijenjeni su za izravno spajanje na plinsku bocu, a omogućuju dostavu plina za pacijente neovisno od centralnog sustava dostave u bolnicama. Regulatori tlaka omogućuju reduciranje vrijednosti tlaka s maksimalne vrijednosti čelične boce (primjerice kod medicinskog kisika 200 bar) do što nižeg izlaznog tlaka te protoka plina ovisno o potrebama pacijenta.

3.4.1.1. Veličine

Kada govorimo o čeličnim bocama kao pakiranju lijeka, onda one dolaze u nekoliko najčešćih veličina, svaka od njih se registrira kao pakiranje lijeka te ima svoj broj odobrenja.

Čelične boce su veličine od 2 do 50 litara te postoji još i baterija boca koja označava snop povezanih boca s zajedničkim ventilom. Bateriju boca čini 12 čeličnih boca od 40 ili 50 litara, a njihovim povezivanjem prvenstveno se olakšava manipuliranje (transport i punjenje).

3.4.1.2. Sadržaj i tlak

Tlak punjenja medicinskih plinova ovisi o fizičkom svojstvu plina pa se tako komprimirani plinovi kao što su kisik, dušik i argon pune na tlak od 150 ili 200 bara. Plinovi kao što su ugljični dioksid i dušični oksidul su pod tlakom ukapljeni plinovi što znači da se pune i tlače na tlak oko 50 bar te su pritom u boci pohranjeni kao tekućina iznad koje se nalazi plinska faza.


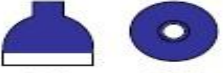

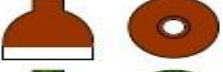






3.4.1.3. Boja

Označavanje lijeka odnosno medicinskog proizvoda primarno se vrši banana naljepnicom, dok je sekundarno označavanje jednako važno kao primarno, a odnosi se na označavanje čeličnih boca raznim bojama. Kako bi se osiguralo da su u zdravstvene ustanove te pacijentima isporučene odgovarajuće boce medicinskih plinova, važno je koristiti harmonizirani standard unutar Europe za boju čeličnih boca za isporuku komprimiranih plinova. Europski standard *EN 1089-3, 2011* opisuje identifikaciju spremnika komprimiranih plinova. (37) Standard opisan u toj normi, primjenjuje se na cijelo područje Europe, ali se isto tako može primjeniti i na područja gdje ne postoji nacionalni zahtjev za boju spremnika.

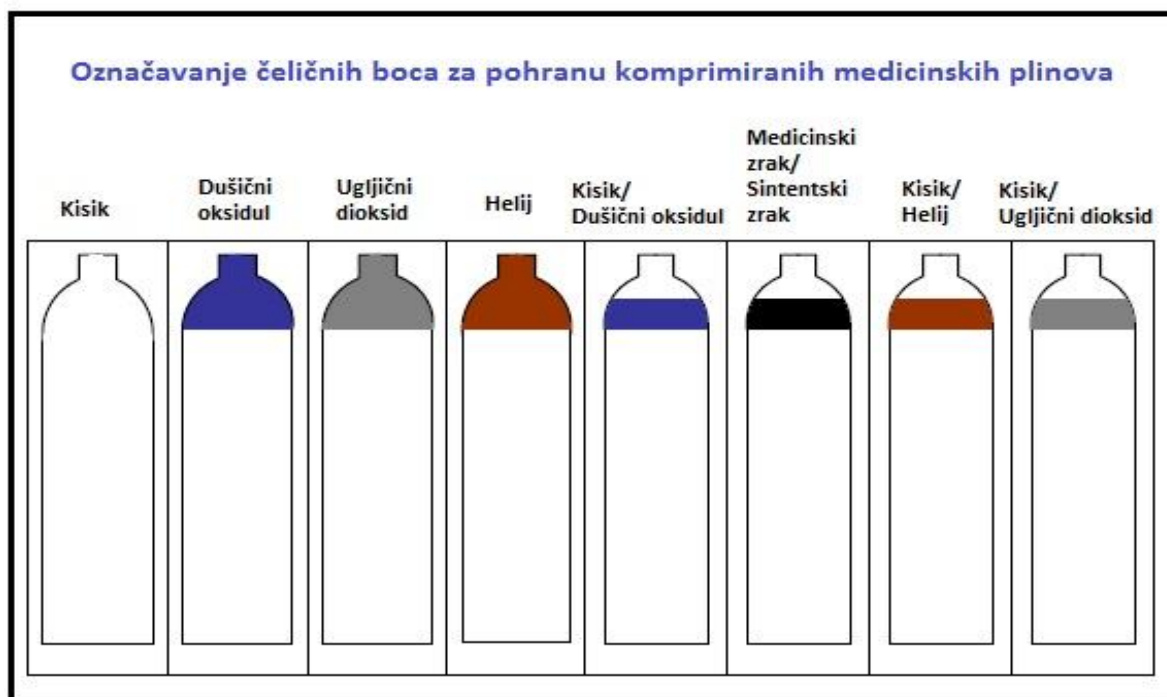
Pod terminom „boce medicinskog plina“ podrazumijevamo plinove koji se isporučuju zdravstvenim ustanovama radi primjene na pacijentima (terapijsko djelovanje), dijagnostičke svrhe, profilaktičke svrhe, s ili bez farmakološkoga učinka. (37)

Kao što slike 6. i 7. prikazuju, boce medicinskoga plina označavaju se s dvije boje, boje tzv. „ramena“ boce te tijelo boce. Rame boce može biti obojano kompletno ili na četvrtine. Kompletno bojanje vrši se za plinove koji nisu smjese, dok je bojanje 2 četvrtine ramena boce karakteristično za medicinske plinske mješavine (pomiješana 2 ili više plina). (37)

Tijelo boce za medicinske plinove bilo monokomponentne plinove ili smjese uvijek je bijele boje. (37)

| Označavanje čeličnih boca za pohranu komprimiranih medicinskih plinova | | | |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Plin/plinska mješavina | Boja ramena boce | RAL broj | |
| Plin/plinska mješavina za medicinsku upotrebu | Boja ramena boce | RAL broj | |
| Kisik | Bijela |  | 9010 |
| Dušični oksidul | Plava |  | 5010 |
| Ugljični dioksid | Siva |  | 7037 |
| Helij | Smeđa |  | 8008 |
| Argon | Tamno zelena |  | 6001 |
| Medicinski zrak/ Sintentski zrak | Bijela/Crna |  | 9010/9005 |
| Dušični oksidul/ Kisik | Plava/Bijela |  | 5010/9010 |
| Helij/ Kisik | Smeđa/Bijela |  | 8008/9010 |
| Ugljični dioksid/ Kisik | Siva/Bijela |  | 7037/9010 |
| Dušikov (II) oksid/ Dušik | Tirkizno plava za NO <=1000ppm |  | 5018 |

Slika 6: Označavanje čeličnih boca za pohranu komprimiranih medicinskih plinova. (prilagođeno prema literaturnom navodu 37)



Slika 7: Označavanje čeličnih boca za pohranu komprimiranih medicinskih plinova. (prilagođeno prema literaturnom navodu 37)

3.4.1.4. Označavanje

Čelične boce sadrže neke osnovne oznake kojima se utvrđuje njezin sastav te omogućuje slijedivost. Osnovne oznake na čeličnim bocama mogu se podijeliti na:

1. Oznake utisnute u samu bocu;
2. Naljepnice koje stavlja proizvođač;
3. Uputa o lijeku.

Oznake utisnute na bocu su:

- Naziv ili oznaka proizvođača;
- Serijski broj odobrenja (ako postoji);
- Serijski broj boce;
- Vlastita masa posude bez dijelova opreme (ako se kontrola radi vaganjem);
- Volumen boce;

- Oznake toplinske obrade;
- Ispitni tlak;
- Datum (mjesec i godina) prvog i zadnjeg pregleda boce;
- Žig kontrolne ustanove koja je obavila ispitivanje i pregled;
- Najveći dozvoljeni tlak punjenja. (37)

Naljepnice koje stavlja proizvođač te uputa o lijeku strogo su kontrolirana dokumentacija o lijeku, a predstavljaju ih:

- Naljepnica serije

Naljepnicu serije određuje proizvođač lijeka, a glavni smisao naljepnice je da se određena količina nekog artikla mora moći evidentirati kod ulaza na skladište te pratiti iz izlaza skladišta. Cilj je osigurati sljedivost serije što znači da mora biti moguće identificirati kada je lijek kupljen i kome je sve prodan. Kod punjenja boca medicinskog plina, seriju lijeka predstavljaju sve boce napunjene u jednom ciklusu punjenja odnosno sve će boce medicinskog plina napunjene na jednoj rampi za punjenje (primjerice kisik) imati istu oznaku serije. (35)

Kod medicinskih plinova koji se pune jedna po jedna boca, serijom lijeka/medicinskog proizvoda smatraju se sve boce napunjene isti dan, pod istim uvjetima uz provođenje punjenja od strane istoga punjača.

- Banana naljepnica

Popularno zvana „*banana naljepnica*“ predstavlja ADR naljepnicu jer osim što su komprimirani plinovi lijekovi, oni predstavljaju veliku količinu pohranjene energije (stlačeni plin) te samim time čine i opasnost u transportu. Plinovi koji se prevoze klasificiraju se u 3 kategorije s obzirom na opasnost, a to su: zapaljivi, nezapaljivi i otrovni plinovi.

Banana naljepnica sadrži oznake opasnosti, a ovisi o značajkama plina koji se nalazi u čeličnoj boci. UN broj predstavlja identifikacijski broj opasne tvari, a u slučaju kisika on je komprimirani plin u čeličnoj boci, a uz to je tvar koja može uzrokovati ili pojačati požar. EC-registarski broj predstavlja broj dodijeljen od strane Europske komisije i predstavlja službeni broj tvari u Europskoj Uniji, a njime se označava kemijska tvar komercijalno dostupna na tržištu EU.



Slika 8: Banana naljepnica medicinskog kisika. (vlastita fotografija)



Slika 9: Čelična boca medicinskog kisika spremna za isporuku. (vlastita fotografija)



Slika 10: Baterija boca medicinskog kisika. (vlastita fotografija)

3.4.1.5. Upute za sigurnosno rukovanje

Medicinski plinovi (lijekovi ili medicinski proizvodi) upotrebljavaju se u raznim medicinskim postupcima. Isporučuju se kao tekući plinovi autocisternom gdje se potom pune u bolničke rezervoare, u čeličnim bocama pod tlakom u raznim veličinama, u posudama za pohranu tekućih plinova bez tlaka te posudama za pohranu tekućih plinova pod tlakom.

Pravila za postupanje uglavnom su fokusirana na fizičku opasnost koja prijete radi glomazne ambalaže ili zbog fizičkih svojstava pojedinog plina. Glavne upute za sigurnosno rukovanje i skladištenje su:

- Čelične boce moraju se skladištiti u natkrivenom prostoru, zaštićenom od direktnog sunčevog zračenja. Prostor mora biti suh i čist te iako posebna temperaturna ograničenja nisu propisana, općenito je preporuka struke da se čelične boce ne izlažu ekstremnim temperaturama što se osigurava natkrivenim prostorom.
- Boce medicinskog plina moraju biti skladištene po tipu proizvoda kako ne bi došlo do miješanja boca. Također je bitno prostorno odvojiti prazne boce od punih boca.
- Potrebno je osigurati pravilnu rotaciju zaliha po principu „prva unutra prva van“ kako bi se osiguralo da ne dolazi do isteka roka valjanosti.
- Obzirom da se radi o plinovima pod tlakom te plinovima koji podržavaju gorenje (kisik i dušični oksidul), važno je skladištiti proizvode daleko od zapaljivih materijala ili bilo kakvih izvora topline.
- Boce je potrebno uspravno skladištiti.
- Ne smije se na boce nanositi nikakva boja osim one koju je proizvođač stavio. Isto se tako ne smiju uklanjati naljepnice kojima se označava medicinski plin niti se smiju dodavati nove naljepnice. Kako je čelična boca pakiranje lijeka ili medicinskog

proizvoda, boja boce kao i sve naljepnice na istoj prijavljene su nadležnom tijelu te kao takve registrirane.

- Čelične boce moraju se skladištiti izvan dohvata djece. (35)

Veći broj medicinskih plinova koristi se u medicinskoj upotrebi, a s ciljem osiguranja njihove pravilne upotrebe, skladištenje i transporta, medicinsko osoblje mora biti upoznato s rizicima koje nose. Upotreba medicinskih plinova kao i za većinu lijekova, mora biti propisana od strane kvalificiranog zdravstvenog radnika. Medicinski plinovi registrirani kao lijekovi, propisuju se isključivo u bolničkoj ljekarni.

Kod upotrebe plinova koji su kriogene tekućine ili su ukapljeni pod vlastitim tlakom, važno je imati na umu da svaka od tekućina ima različita fizička svojstva od kojih dva predstavljaju značajnu opasnost:

- Izrazito niska temperatura;
- Mala količina tekućine isprava u veliku količinu plina.

Kriogene tekućine mogu uzrokovati hladne opekline koje mogu predstavljati teška oštećenja slična opekotinama. Dodatna opasnost postoji i nakon prolijevanja tekućine jer dolazi do naglog isparavanja i stvaranja velike količine hladnoga plina koji također može uzrokovati opekline ili oštećenja dišnoga sustava. Kod postupanja s tekućim plinovima uvijek je važno osigurati dobru prozračnost prostorije kako bi se spriječilo modificiranje atmosfere uslijed potencijalnog izlijevanja plina. Osim što mogu izazvati oštećenja dišnih organa, kisik u prevelikim koncentracijama predstavlja medij koji vrlo lako dovodi do samozapaljenja ukoliko se u blizini nalaze tvari koje na sebi imaju nekakav oblik ulja ili masti.

- Tekući kisik

U blizini spremnika tekućeg kisika strogo je zabranjeno pušenje ili korištenje bilo kakvog otvorenog plamena. Strogo je zabranjeno korištenje materijala kao što su organski materijali ili zapaljive tvari poput ulja, masti, benzina, drveta, boja, asfalta, katrana itd. Kisik kao kriogena tekućina je vrlo opasan jer njegovim isparavanjem iz jedne litre tekućeg kisika nastaje $690 \times$ više plinovite faze što može izazvati preveliko obogaćivanje prostora kisikom. Upravo iz tog razloga postoje isparivači i regulatori tlaka kojima se regulira količina kisika koji isparava. Osim što vrlo brzo isparava i može promijeniti atmosferu na mjestu gdje isparava, tekući kisik je kriogena tekućina s vrlo niskom temperaturom koja u dodiru s tijelom može izazvati po život opasne ozljede kao na primjer kriogene temperature pa čak i smrt. Upravo zbog takvih mogućih neželjenih događaja tekući kisik namijenjen je isključivo za punjenje u bolničke rezervoare uz nadgledanje.

- Tekući dušik

Kao što je gore spomenuto, tekući dušik je tekući plin pri temperaturi -196°C . Opasnosti koje prijete od samoga proizvoda su:

1. Vezane uz izrazito nisku temperaturu

Izravan doticaj tekućine ili pare koja nastaje isparavanjem tekućine može dovesti do teških kriogenih opekline. Pri kontaktu tekućeg dušika i materijala s kojima nije kompatibilan, lako dolazi do njihovog pucanja koje može predstavljati fizičku opasnost. Osobe koje rukuju tekućim dušikom moraju koristiti osobnu zaštitnu opremu kojom se štite lice (zaštitne naočale ili vizir preko lica), ruke (zaštita posebnim rukavica prilagođenim kriogenim temperaturama), tijelo (posebne pregače) i noge (zatvoreni prsti).

2. Vezane uz ispravljanje proizvoda

Tekući dušik isparava približno 1:700 što znači da 1 litra tekućine može proizvesti oko 700 litara plina. Skladištenje tekućeg dušika u neadekvatne posude bez sigurnosnih ventila može dovesti do naglog porasta tlaka uslijed zagrijavanja proizvoda te posljedično dovesti do eksplozije.

U prostorima koji nisu dobro prozračeni, postoji opasnost da dušik potisne kisik iz prostorije te promijeni njenu atmosferu. Kod atmosfera u kojima koncentracija kisika padne ispod 11%, postoji velika mogućnost od gubitka svijesti bez prethodnih simptoma.

Bitni parametri su:

- Volumen prostorije u kojoj se skladišti posuda s tekućim dušikom;
- Volumen uskladištenog tekućeg dušika;
- Broj izmjena zraka po satu;
- Brzina ispravljanja dušika koja ovisi o samoj posudi i izolaciji;

Brzina isparavanja dušika ovisi o značajkama posude u kojoj se skladišti, a proizvođači obično deklariraju te vrijednosti na oko 0,8-1,5% po danu ukoliko je izolacija posude nova. Glavna briga zapravo dolazi od izlivanja proizvoda iz samoga spremnika te je zbog toga preporučeno da se skladištenje obavlja u dovoljno velikim prostorijama. Upravo zbog opasnosti proizvođač osigurava edukaciju kupaca uz savjetovanje kako pravilno skladištiti posude s tekućim dušikom. (39)

3.4.2. Posude pod tlakom za pohranu tekućih medicinskih plinova

Posude pod tlakom za pohranu tekućih medicinskih plinova su rezervoari izrađeni od nehrđajućeg čelika sastavljeni od unutrašnje i vanjske posude. Između posuda nalazi se višeslojna izolacija u visokom vakuumu (superizolacija). Svrha izolacije je smanjiti prijenos

vanjske temperature prema uskladištenom tekućem plinu u unutarnjoj posudi rezervoara. Unutrašnja posuda se puni tekućim plinom do 95% ukupnog volumena, dok ostalih 5% zapremnine čini prostor za plinsku fazu koja nastaje isparavanjem tekućeg plina.

Rezervoar je projektiran na način da uvijek pruža sigurnost, a glavne komponente su:

- Ventili;
- Manometar;
- Sigurnosni ventil;
- Pokazivač nivoa;
- Priključak za vakuumiranje.

Kako tekući plinovi počinju ključati te posljedično isparavati, u slučaju potpuno zatvorenog prostora zbog povećanja tlaka, došlo bi do eksplozije. Upravo zbog toga svaka posuda pod tlakom opremljena je sigurnosnim ventilom koji sprječava preveliki porast tlaka uslijed isparavanja. (40)

3.4.3. Posude bez tlaka za pohranu tekućih medicinskih plinova

Tekući plinovi (prvenstveno tekući dušik) najčešće se pohranjuju u posudama bez tlaka. Posude se koriste za pohranu manje količine tekućeg plina, a izvedene su na način da imaju dvostruku stijenku između kojih se nalazi vakuumom izoliran prostor ili neki drugi oblik izolacije. Najčešće su proizvedene od nehrđajućeg čelika sa vratom od stakloplastike te ručkama za nošenje. Tekući dušik pri temperaturi od -196°C prelazi u plinovito stanje što znači da mu se volumen rapidno širi.

Kada bi se tekući plin našao u potpuno zatvorenom prostoru, povećanje plinske faze dovelo bi do povećanja tlaka što bi rezultiralo eksplozijom. Iz tog razloga, posude su projektirane na način da dozvoljavaju minimalno isparavanje s ciljem spriječavanja povećanja tlaka u posudi. Posude za pohranu tekućeg dušika dolaze u veličinama od 1 L pa sve do 80 L, a proizvođač

na posudu stavlja i SER broj (engl. Specific Static Evaporation Rate) odnosno specifičnu brzinu isparavanja koja se izražava u litrama/danu.



Slika 11: Posude bez tlaka za pohranu tekućih plinova. (41)

3.4.4. Pokretne posude za pohranu tekućih medicinskih plinova (autocisterne)

Autocisterna je pokretna posuda pod tlakom postavljena na vozilu ili prikolici, a namijenjena je prijevozu kriogenih plinova. U farmaceutskoj industriji predstavlja najveće pakiranje lijeka koje postoji. Kroz registracijsku dokumentaciju, pakiranje koje se registrira ovisi o nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ali općenito, autocisterne su obično volumena od 12 000 do 24 000 litara. Autocisterna napunjena medicinskim plinom, ovisno o rješenju, može predstavljati pakiranje lijeka ili pakiranje medicinskog proizvoda. Proizvođač medicinskih plinova dužan je osigurati da je:

- isporučeni proizvod u autocisterni sukladan zahtjevima (sukladno monografiji Europske farmakopeje);

- osigurana slijedivost proizvoda;
- proizvod napunjen u rezervoar kupca bez kontaminiranja.

Kako se radi o proizvodima koji se koriste na ljudima, visoka čistoća plina je neophodna. Sama postrojenja su dizajnirana na način da se proizvodi plin visoke kakvoće te puni u jednonamjenske skladišne rezervoare koji se ovisno o internim odlukama unutar same tvrtke analiziraju na dnevnoj/tjednoj ili mjesečnoj bazi. Određena pravila propisana su GMP Dodatkom 6 (35):

- Prije samog punjenja autocisterne, nužno je definirati seriju plina te ju kontrolirati sukladno specifikacijama.
- Autocisterne moraju biti jednonamjenske.
- Prije prve upotrebe potrebno je provesti analize sadržaja autocisterne.
- Održavanje autocisterne ne smije utjecati na kakvoću plina.
- Jednom napunjena autocisterna analizira se sukladno zahtjevima propisanim monografijama Europske farmakopeje.

Autocisterna se puni tekućim plinom pomoću pumpi, a čistoća plina se osigurava konstantnim nadtlakom u samoj cisterni te propuhivanjem pumpi prije samoga utakanja. Pumpe se propuhuju proizvodom koji je određen za punjenje.

S obzirom na specifičnost pakiranja lijeka, autocisterne podliježu pregledima opreme pod tlakom propisane Pravilnikom o pokretnoj tlačnoj opremi (NN 91/13), a inspekcijski pregled posuda pod tlakom obuhvaća pregled osnovne tehničke dokumentacije, vizualni pregled nosača cisterne, vanjski pregled izolacije cisterne, provjeru opreme same cisterne te ispitivanje nepropusnosti.

Jednom napunjenoj autocisterni dodjeljuje se serija te se provodi analiza sadržaja autocisterne sukladno specifikacijama temeljenim na monografiji Europske farmakopeje.



Slika 12: Autocisterna za prijevoz tekućeg medicinskog plina. (vlastita fotografija)

3.5. Monografija Europske farmakopeje i njena upotreba u industriji

Europska farmakopeja jedan je od najkorištenijih propisa u plinskoj industriji, a monografije oficinalnih plinova daju vrijedne podatke proizvođačima medicinskih plinova. Svrha monografije je pružiti podatke za svaki pojedini plin, a kako slijedi:

- Minimalan sadržaj/čistoća proizvoda koji se koristi u medicinske svrhe;
- Maksimalne dopuštene granice nečistoća;
- Prikladne metode analize kojima se određuje kakvoća proizvoda;

Metode propisane Europskom farmakopejom smatraju se validiranim a te se ujedno i preporučuju za korištenje u ispitivanju medicinskih plinova.

Tablica 3: Specifikacije i metode analize medicinskog kisika. (42)

| Specifikacije i metode analize medicinskog kisika (O₂) | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------------|
| | Tvar | Specifikacija | Metoda analize |
| Sadržaj | Kisik | ≥ 99,5 | Paramagnetički analizator |
| Nečistoće | Ugljični monoksid | < 5ppm | Infracrvena spektrometrija |
| | Ugljični dioksid | < 300ppm | Infracrvena spektrometrija |
| | Vlaga/Voda | < 67ppm | Elektrolitički higrometar |

Tablica 4: Specifikacije i metode analize medicinskog dušičnog oksidula. (42)

| Specifikacije i metode analize medicinskog dušičnog oksidula (N₂O) | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|------------------------------|
| | Tvar | Specifikacija | Metoda analize |
| Sadržaj | Dušični oksidul | ≥ 98,0% | Plinska kromatografija |
| Nečistoće | Ugljični monoksid | ≤ 5 ppm | Plinska kromatografija |
| | Ugljični dioksid | ≤ 300 ppm | Plinska kromatografija |
| | Dušikov oksid/Dušikov dioksid | ≤ 2 ppm | Kemiluminiscentni analizator |
| | Vlaga/Voda | ≤ 67 ppm | Elektrolitički higrometar |

Tablica 5: Specifikacije i metode analize medicinskog tekućeg dušika. (42)

| Dušik (N₂) | | | |
|------------------------------|-------------------|----------------------|------------------------------|
| | Tvar | Specifikacija | Metoda analize |
| Sadržaj | Dušik | ≥ 99,5% | Plinska kromatografija |
| Nečistoće | Ugljični monoksid | ≤ 5 ppm | Infracrveni analizator |
| | Ugljični dioksid | ≤ 300 ppm | Infracrveni analizator |
| | Kisik | ≤ 2 ppm | Kemiluminiscentni analizator |
| | Vlaga/Voda | ≤ 67 ppm | Elektrolitički higrometar |

Tablica 6: Specifikacije i metode analize medicinskog ugljičnog dioksida. (42)

| Ugljični dioksid (CO ₂) | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------------------|
| | Tvar | Specifikacija | Metoda analize |
| Sadržaj | Ugljični dioksid | ≥ 99,5% | Plinska kromatografija |
| Nečistoće | Ugljični monoksid | ≤ 5 ppm | Infracrveni analizator |
| | Dušični oksid/Dušični dioksid | ≤ 300 ppm | Infracrveni analizator |
| | Ukupni sumpor | ≤ 1 ppm | Kemiluminiscentni analizator |
| | Vlaga/Voda | ≤ 67 ppm | Elektrolitički higrometar |

3.6. Proizvodnja medicinskih plinova: posebnosti zahtjeva dobre proizvođačke prakse i registracija medicinskih plinova

3.6.1. Klasifikacija medicinskih plinova

Kako je definirano „Direktivom 2001/83“, lijek je:

- Svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili
- Svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. (2)

Općenito, dušični oksidul s glavnom namjeravanom uporabom za anesteziju i kisik sa glavnom namjeravanom uporabom kao potpora disanju su u velikoj većini zemalja registrirani kao lijekovi, a njihova klasifikacija određena je prema gore navedenim definicijama propisanim zakonima. Pojednostavljeno govoreći, tvar koja liječi određenu bolest, sprječava bolest, podržava određene funkcije tijela ili služi u dijagnostičke svrhe ulazi u kategoriju lijekova.

Objavom direktive za medicinske proizvode, plinovi koji su se godinama koristili u zdravstvu počeli su se registrirati kao medicinski proizvodi. Zakon o medicinskim proizvodima definira iste kao sve instrumente, naprave, uređaje, programsku podršku, materijale ili druge predmete za humanu uporabu koji se upotrebljavaju samostalno ili zajedno s nekim drugim predmetom uključujući i programsku podršku za dijagnostičke ili terapijske svrhe, a koja je nužna za njihovu pravilnu primjenu. Medicinski proizvodi svoje glavno namjeravano djelovanje u/ili na ljudskom tijelu ne postižu farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim učincima, iako njihovo djelovanje može biti potpomognuto takvim učincima. (43)

Primjer je ugljični dioksid koji ukoliko mu je namjena upuhivanje u trbušnu šupljinu za potrebe postizanja pneumoperitonija te mu osnovna namjena nije jedna od gore navedenih, već je njegova upotreba temeljena na njegovim fizičkim svojstvima u tom se slučaju registrira kao medicinski proizvod. S obzirom na namjeravanu upotrebu, ugljični dioksid se sukladno MEDDEV smjernicama klasificira kroz pravilo 9 (aktivni terapijski uređaj namijenjen prijenosu ili izmjeni energije) s ciljem „prijenos ili izmjena energije u potencijalno opasnom načinu“. (44)

Ukoliko bi taj isti ugljični dioksid prema uputama proizvođača bio namijenjen udisanju, ušao bi u kategoriju lijekova.

Može se reći da registracija medicinskog plina kao lijeka ili medicinskog proizvoda ovisi o tome kako će nositelj odobrenja odlučiti i prikazati namjeravanu upotrebu samoga proizvoda.

3.6.2. Registracija medicinskih plinova

3.6.2.1. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet

U Republici Hrvatskoj u prometu može biti samo lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet dano od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ili Europske komisije.

Postupak započinje podnošenjem zahtjeva za davanjem odobrenja za stavljanje lijeka u promet, a zahtjev se podnosi posebno za svaki farmaceutski oblik i jačinu lijeka. Kod medicinskih plinova koji se registriraju kao lijekovi, registriraju se:

- Medicinski kisik stlačeni;
- Medicinski kisik kriogeni;
- Dušični oksidul ukapljeni.

Lijek može biti registriran na jedan od načina:

1. Postupak međusobnog priznavanja

Označava postupak davanja odobrenja koji nakon odobrenja nacionalnim postupkom u referentnoj državi Europske Unije započinje i u drugim članicama EU. Ostalim članicama se prosljeđuje „Izješće o dokumentaciji o lijeku“ zajedno s odobrenim Sažetkom opisa svojstava lijeka, uputom o lijeku i označavanjem lijeka. Države iz postupka međusobnog priznavanja mogu prihvatiti Izješće ili ga odbaciti uz obrazloženje. Postupak je obavezan za lijekove koji ne podliježu centraliziranom postupku i za koji podnositelj zahtjeva podnosi zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet u više od jedne države članice Europske Unije, a lijek ima odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet u jednoj od članica Europske Unije.

2. Decentralizirani postupak

Predstavlja postupak u kojemu podnositelj zahtjeva odabire referentnu državu te istovremeno predaje dokumentaciju o lijeku u referentnoj državi i u ostalim državama članicama koje prihvaćaju Izješće o dokumentaciji o lijeku te ga zajedno s prijedlogom Sažetka opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označavanja lijeka prosljeđuje ostalim državama koje prihvaćaju Izješće o dokumentaciji o lijeku ili ga odbacuju uz obrazloženje. Decentralizirani

postupak obavezan je za lijekove koji ne podliježu centraliziranom postupku i za koji podnositelj zahtjeva podnosi zahtjev u više od jedne članice Europske unije, a lijek nema odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet u ni u jednoj državi članici Europske Unije.

3. Centralizirani postupak

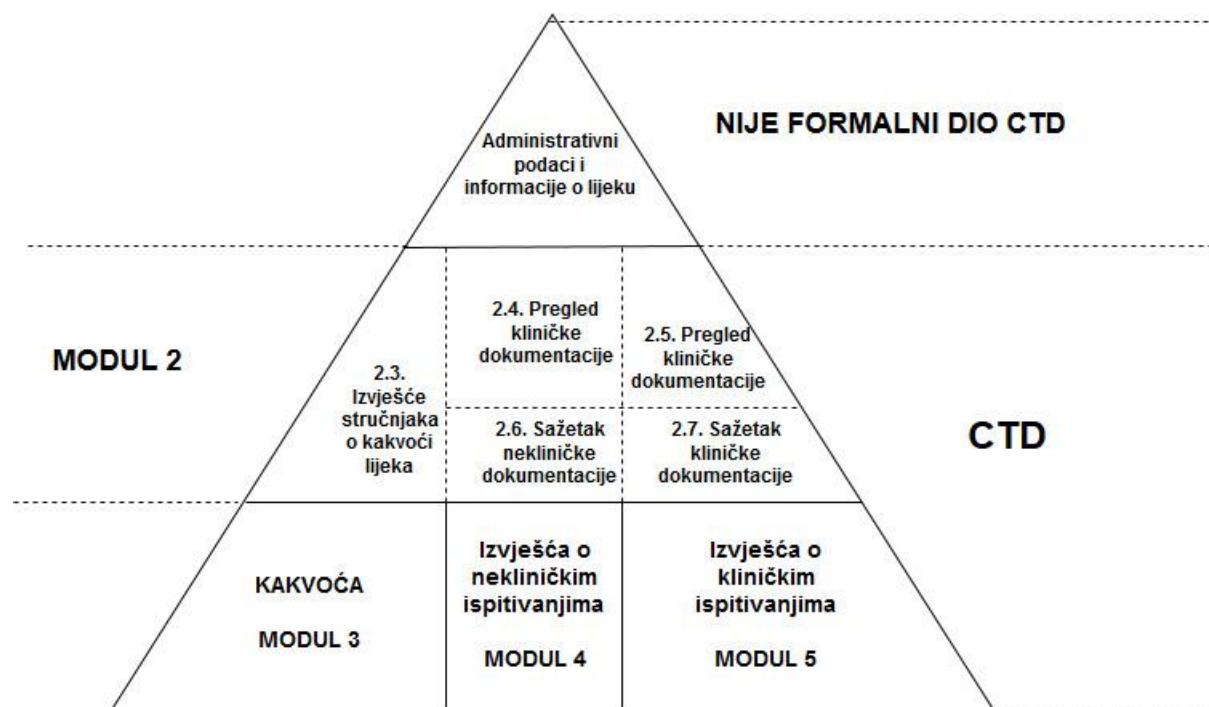
U centraliziranom postupku, stručnu znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku provodi Europska agencija za lijekove (EMA), a odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje Europska Komisija te ono vrijedi za sve zemlje članice Europske Unije (EU).

4. Nacionalni postupak

Nacionalni postupak se provodi kad podnositelj zahtjeva želi lijek staviti u promet samo u jednoj državi članici te se rješenje završenog postupka izdaje nacionalno i vrijedi samo na teritoriju te zemlje članice.

Uz podneseni zahtjev, podnositelj je obvezan priložiti dokumentaciju o lijeku koja se dostavlja u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta (engl. Common Technical Document; CTD).

Osnovni dijelovi CTD dokumenta su:



Slika 13: Struktura Zajedničkog tehničkog dokumenta. (prilagođeno prema literaturnom navodu 45)

Modul 1 obuhvaća administrativne podatke i informacije o lijeku

- Zahtjev;
- Sadržaj cjelokupne dokumentacije o lijeku (Modul 1-5);
- Obrazac prijave;
- Informacije o lijeku: sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku, označavanje lijeka, nacrt vanjskog i unutarnjeg pakiranja te ispitivanje razumljivosti upute o lijeku;
- Podatci o stručnjacima za kakvoću lijeka, nekliničku dokumentaciju i kliničku dokumentaciju;
- Podatci o farmakovigilanciji.

Modul 2 obuhvaća sažetke dokumentacije:

- Modul 2 daje pregled izvješća stručnjaka za kakvoću, nekliničku i kliničku dokumentaciju.

Modul 3 sadrži pregled kakvoće djelatne tvari i gotovog lijeka:

- Opći podatci o lijeku;
- Proizvodni postupak;
- Karakterizacija djelatne tvari;
- Provjera kakvoće djelatne tvari;
- Referentni standardi ili tvari;
- Pakiranje lijeka;
- Stabilnost.

Modul 4 sadrži pregled nekliničke dokumentacije:

- Sadrži toksikološku i farmakološku dokumentaciju.

Modul 5 sadrži izvješća o kliničkim ispitivanjima:

- Sadrži dokumentaciju o kliničkim ispitivanjima.

3.6.2.2. Registracija medicinskih proizvoda

Kod farmaceutskih inspekcija može se reći da se medicinski proizvodi nalaze u drugom planu kako u Republici Hrvatskoj tako i u Europskoj uniji. HALMED ne provodi inspeksijske nadzore proizvođača medicinskih proizvoda, iako su medicinski proizvodi kao regulatorna skupina nezaobilazni proizvodi za zdravstvo.

Kako je već u prijašnjim poglavljima naglašeno, zakonodavstvo Europske unije odvaja medicinske proizvode od lijekova pa su tako medicinski proizvodi u Republici Hrvatskoj

regulirani „*Zakonom o medicinskim proizvodima*“. Kako se radi o vrlo heterogenoj skupini proizvoda u koju ulaze primjerice igle i štrcaljke pa sve do dijalizatora, medicinskih plinova i raznih uređaja za dijagnostiku, isti se klasificiraju kroz stupnjeve rizika obzirom na namjenu i trajanje kontakta s korisnikom te radi li se o aktivnim ili invazivnim proizvodima. Tako se medicinski proizvodi s obzirom na stupanj rizika za korisnika razvrstavaju na (43, članak 13.):

- Klasa I: nizak stupanj rizika;
- Klasa IIa: viši stupanj rizika;
- Klasa IIb: visoki stupanj rizika;
- Klasa III: najviši stupanj rizika.

Za stavljanje medicinskog proizvoda u promet potrebno je pribaviti potvrdu sukladnosti koju u EU ne provode regulatorne Agencije već tzv. Prijavljena tijela (engl. Notified bodies) koja se nalaze u privatnom sektoru. Proizvođač sastavlja izjavu o sukladnosti kojom jamči da je proizvodni postupak sukladan bitnim zahtjevima propisanim zakonskim aktima EU te nacionalnom Zakonu o medicinskim proizvodima. Uz izjavu o sukladnosti, proizvođač svoj proizvod označava oznakom „CE“. Na temelju pregleda dokumentacije i očevida na lokaciji proizvođača, prijavljeno tijelo proizvođaču izdaje potvrdu o sukladnosti s bitnim zahtjevima.

Dokumentacija o medicinskom proizvodu može biti jednako opsežna kao i za lijekove, ali se ne podnosi regulatornoj Agenciji kroz CTD dokument već prijavljenom tijelu kroz „Tehnički dokument“ (engl. Technical file). Zbog specifičnosti proizvoda (komprimirani ili tekući plin) regulatorne obveze koje proizvođač primjenjuje u postupcima proizvodnje, provjere kakvoće te skladištenja jednake su za medicinske proizvode i lijekove. Kako se sve bitne informacije o lijeku podnose HALMED-u kroz CTD dokument, tako se kod medicinskih proizvoda bitni podatci podnose prijavljenom tijelu kroz tehnički dokument.

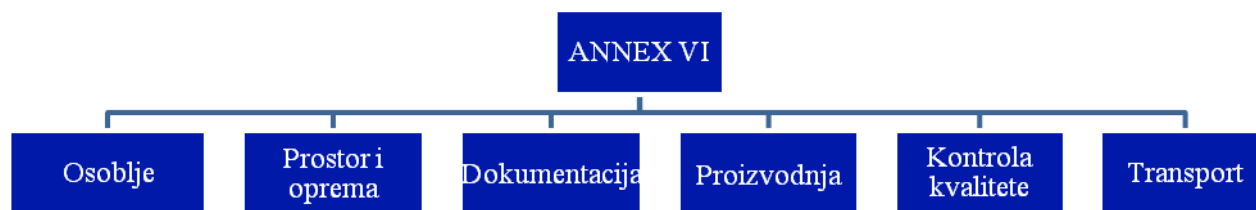
Osnove tehničkog dokumenta su:

- Opće informacije o proizvodu odnosno njegov opis i namjena;
- Sastav medicinskog proizvoda;
- Primarno pakiranje;
- Udovoljavanje osnovnim zahtjevima;
- Analiza rizika koju izrađuje proizvođač koja obuhvaća sve rizike koje može izazvati uporaba medicinskog proizvoda kao i mjere izbjegavanja istih;
- Proizvodni proces;
- Dokumentacija kojom se dokazuje rok valjanosti;
- Obrazloženje razvrstavanja u klase rizika;
- Kliničko izvješće;
- Upute za korištenje.

Nakon izdavanja potvrde o sukladnosti od strane prijavljenog tijela, proizvođač predaje zahtjev za upisom u očevidnik proizvođača medicinskih proizvoda te se medicinski proizvod može staviti u promet.

3.6.2. Osnovni zahtjevi

Plinovi koji su definicijom obuhvaćeni direktivom 2001/83/EC u nadležnosti su Agencije za lijekove i medicinske proizvode. Proizvođač lijekova dužan je ustrojiti proizvodnju i distribuciju lijeka sukladno smjernicama Dobre proizvođačke prakse. Dodatak 6 EudraLex precizira zahtjeve koje je proizvođač medicinskih plinova dužan primijeniti u svojoj tvornici kako bi zadovoljio zahtjeve farmaceutskog nadzora.



Slika 14: Osnovni zahtjevi propisani Dodatkom VI. (35)

Pravila koja propisuje Dodatak 6, a proizvođač medicinskih plinova ih je dužan primijeniti pobliže se opisana u poglavljima dalje u tekstu.

3.6.3. Osoblje

Temelj dobre proizvođačke prakse svakako čini osoblje, kvalifikacije osoblja te njihova edukacija. Bez kvalitetnog osoblja nemoguće je uspostaviti odgovarajući sustav upravljanja kakvoćom. Kao što GMP zahtjeva, proizvođač medicinskih plinova mora imati odgovarajući broj djelatnika s potrebnim kvalifikacijama te praktičnim znanjem kako bi se posao mogao izvoditi. (46) Odgovornosti postavljenje na pojedine osobe ne smiju biti previše opširne s ciljem smanjenja mogućih rizika na kakvoću konačnog proizvoda.

- Proizvođač je dužan osoblje podijeliti prema organizacijskoj strukturi gdje su jasno vidljiva zaduženja i obaveze. Ukupno osoblje na specifičnim pozicijama mora imati prikladan opis posla koji detaljno opisuje njihove odgovornosti.
- Za ključno osoblje sukladno GMP smjernicama ne smije doći do preklapanja odgovornosti, već one moraju biti jasno precizirane.

Ključno osoblje koje propisuje GMP čine (46):

- Odgovorna osoba za proizvodnju;
- Odgovorna osoba za provjeru kakvoće;

- Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet.

Odgovorna osoba za proizvodnju i odgovorna osoba za kontrolu kakvoće moraju biti neovisne jedna od druge. Iako te dvije funkcije ne može obavljati jedna osoba, odgovornosti definirane GMP smjernicama vrlo su slične, a najvažnije su (44):

- Da su svi postupci koji se izvode pod njihovim nadzorom deteljno opisani kroz standardne operativne postupke;
- Da je sva oprema u njihovoj nadležnosti redovito pregledavana, održavana i servisirana;
- Da je oprema na kojoj izvode svoj rad validirana, odnosno da je kroz dokumentirani postupak i niz testova dokazano da oprema radi onako kako bi trebala raditi;
- Da su svi njihovi zaposlenici educirani o postupcima koje provode kao i o zahtjevima koje propisuje dobra proizvođačka praksa;
- Kontrola svih promjena koje se događaju na opremi koju koriste u svome radu te da je svaka izmjena popraćena kroz kontrolu izmjena, ukoliko je potrebno.

Premda se dio zadataka odgovornih osoba preklapa, određene odgovornosti su karakteristične za pojedino radno mjesto. Sukladno zahtjevima, odgovorna osoba za proizvodnju odgovorna je za postupke proizvodnje što u konačnici verificira svojim potpisom, dok je odgovorna osoba za provjeru kakvoće odgovorna za vjerodostojnost provedbe analiza što također u verificira svojim potpisom. (46) Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet (engl. Qualified Person) dužna je kontrolirati svaku seriju proizvedenog proizvoda te potvrditi da (47):

- je svaka serija lijeka proizvedena i analizirana u skladu sa zahtjevima i odobrenjem za stavljanje lijeka u promet;
- je serija lijeka proizvedena i kontrolirana u skladu s GMP zahtjevima;

- su svi zakonski uvjeti ispoštovani i primijenjeni;
- se svaka devijacija u procesu proizvodnje, kontrole i distribucije proizvoda istraži te, ukoliko je potrebno, povuče s tržišta.

Dobra proizvođačka praksa zahtjeva da svo osoblje uključeno u proizvodnju medicinskih plinova bude adekvatno educirano sukladno njihovim radnim obvezama. Cilj edukacije je zaposlenike upoznati s kritičnim aspektima proizvodnje i potencijalnim opasnostima koje bi mogle dovesti do ugrožavanja pacijenata. Edukacije se provode sukladno planovima edukacije, a kao dokaz ispunjavanja zahtjeva kroz sustav dokumentacije evidentiraju se svi edukacijski materijali kao i realizacije planova edukacije.

3.6.4. Prostori i oprema

Sukladno rješenjima da su medicinski plinovi lijekovi ili medicinski proizvodi, farmaceutski inspektori često imaju iste kriterije i očekivanja za izgled prostora i opreme za proizvodnju medicinskih plinova kao i za proizvodnju ostalih farmaceutskih oblika. Uspoređujući proizvodnju medicinskih plinova i neke uobičajene farmaceutske oblike, može se reći da se radi o „posebnoj“ industriji. Proizvodnja medicinskih plinova tek je mali segment proizvodnje komprimiranih i tekućih plinova te je često smještena u industrijskim zonama gradova tako da je nerijetko zrak zagađen od okolne industrije. Naravno, takva slika kod farmaceutskog inspektora otvara mnoga pitanja.

Premda je nemoguće utjecati na smještaj tvornice, prostori proizvodnje medicinskih plinova kroz godine su precizirani raznim pravilnicima te maksimalno približeni zahtjevima farmaceutske industrije. Iako je proizvodnja medicinskih plinova zatvoren sustav pod tlakom čime je onemogućeno kontaminiranje vanjskim utjecajima, Dodatak 6 daje pravilo koje glasi: „boce medicinskoga plina moraju biti isporučene korisniku u čistome stanju kompatibilnom s prostorom u kojem će se koristiti.“ (35) Na temelju razumijevanja rizika koje predstavlja

proizvod (lijek + čelična boca), uvjeti skladištenja su strogo propisani s ciljem minimizacije mogućnosti pojave ekscesa. Punionice medicinskih plinova nalaze se u zasebnim djelovima te su prostorno potpuno odvojene od punionica nemedicinskih plinova tako da ne postoji mogućnost miješanja boca. Kod proizvodnje tekućih plinova prostor postrojenja za razlaganje zraka svodi se na kontrolnu sobu te nema nikakvog fizičkog kontakta s proizvodom. Kako je prethodno opisano, postupak proizvodnje je automatiziran te se odvija u zatvorenom prostoru (kolone i cjevovodi pod tlakom) čime je onemogućena vanjska kontaminacija proizvoda.

Kod farmaceutskih inspekcija težište je stavljeno na proizvodnju medicinskih plinova u čeličnim bocama. Izgled proizvodnih prostora propisan je GMP smjericama (35):

- Prostori moraju biti projektirani na način da se nesmetano može provoditi punjenje, testiranje, inspekcija i skladištenje plinova kako bi se uklonila bilo kakva mogućnost miješanja boca medicinskog i nemedicinskog plina.
- Punionicu boca medicinskoga plina potrebno je odvojiti od punionice boca nemedicinskog plina.

Zahtjevi sigurnog skladištenja boca medicinskih plinova postavljeni su iz razloga što čelična boca s komprimiranim plinom predstavlja rizike kao što su: veličina, oblik i masa same boce, tlak u boci te njezin sadržaj. Prostori se održavaju čistima sukladno planovima čišćenja.

Prostorni razmještaj također propisuje dodatak 6, a obuhvaća: (35)

- Prazne boce koje čekaju razvrstavanje;
- Prazne boce čekaju na punjenje;
- Pune boce koje čekaju na odobrenje;
- Pune i odobrene boce medicinskoga plina;
- Vraćeni i povučeni proizvodi.

Prostori za skladištenje plinova fizički su odvojeni i propisno označeni. Potencijalno miješanje boca je također onemogućeno različitim bojama boca.

3.6.5. Dokumentacija

Dokumentacija je ključna stavka kojom se dokazuje uspostava farmaceutskog sustava kakvoće. Sve procedure i radne upute moraju biti opisane kroz sustav upravljanja kakvoćom. Čitko pisani dokumenti preveniraju greške i omogućuju sljedivost lijeka.

Sljedivost lijeka postala je neizostavni dio mehanizma za upravljanje sigurnošću i kakvoćom kako lijekova tako i medicinskih proizvoda te uključuje stalan razvoj unaprijeđenja praćenja proizvodnje i distribucije proizvoda. Podatci prikupljeni kroz sustav praćenja sljedivosti moraju omogućiti učinkovito provođenje istrage u slučaju incidenta te omogućiti povlačenje (potencijalno) loših proizvoda. Osnovni smisao sljedivosti je mogućnost identificiranja podrijetla specificirane boce i/ili serije boca locirane unutar lanca, upućivanjem na zapise koje drže dionici u smjeru od proizvodnje do krajnjega kupca. Kroz dokumentaciju se mora moći rekonstruirati prošlost pošiljke na način da se odredi lokacija proizvoda unutar svih točaka lanca kroz koje je prošla.

Specifikacije, standardni operativni postupci, upute za rad te svi zapisi moraju biti kontrolirani i dostupni relevantnom osoblju u pisanom ili elektroničkom obliku. Kontrola dokumentacije osigurava da je svaki dostupan dokument onaj važeći, a sve verzije prije njega da su arhivirane ili označene kao nevažeće. (47) Glavni cilj vođenja dokumentacije je uspostavljanje, kontrola, nadzor svih aktivnosti koje izravno ili neizravno utječu na kakvoću medicinskih plinova.

Ključna GMP dokumentacija obuhvaća pisane postupke (48):

- Glavna dokumentacija mjesta proizvodnje (engl. Site master file);

- Upute za rad koje opisuju postupke proizvodnje tekućih plinova, proizvodnju komprimiranih plinova, analize, puštanje u promet itd.;
- Razni ugovori između proizvođača i kupaca sadrže GMP elemente s ciljem očuvanja sljedivosti proizvoda te postupanja u slučaju hitnih radnji (povlačenje s tržišta);
- Razni zapisi kojima se dokazuje da su određene radnje poduzete i odrađene;
- Certifikati analize kojima se dokazuje sukladnost analize s postavljenim zahtjevima;
- Razni izvještaji kojima se prezentira poslovanje.

Dokumenti farmaceutskog sustava kakvoće predstavljaju dokaze postupanja unutar tvrtke, te iz tog razloga moraju biti čitki i neizbrisivi. Svi učinjeni zapisi moraju biti napisani u trenutku aktivnosti, a sve naknadne promjene u dokumentima moraju biti potpisane i datirane. (49)

Dokumentacija serije lijeka kao najvažniji dokument farmaceutskog sustava kakvoće mora osigurati povijest svake proizvedene serije. Dokumentacije serije čuva se minimalno godinu dana dulje nego što je rok valjanosti proizvedenog lijeka ili minimalno 5 godina od potpisa serije od strane odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet. U obzir se uzima duži period. (50)

3.6.6. Proizvodnja

Govoreći o proizvodnji medicinskih plinova u GMP okvirima, možemo razdvojiti proizvodnju tekućih medicinskih plinova i proizvodnju medicinskih plinova u čeličnim bocama. Kao što je u prethodnim poglavljima već opisano, za proizvodne postupke zadužena je odgovorna osoba za proizvodnju. Proizvodni postupci detaljno su opisani kroz standardne operativne postupke te su prijavljeni nadležnom tijelu, a u slučaju Republike Hrvatske to je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Radni postupci prijavljeni su u sklopu davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sve devijacije izvan napisanih

postupaka moraju se izbjegavati ili ako je to nemoguće i odstupanje se dogodi, onda to treba popratiti zapisima i istragama uz provođenje korekcija i/ili korektivnih radnji po potrebi. (49)

Kako proizvodnja započinje ulaznom sirovinom, kod proizvodnje lijeka važno je dokazati da je potrebna sirovina dobavljena od proizvođača koji ima sve potrebne dokumente i certifikate analize te da se ta ista sirovina skladišti u za to prikladnim uvjetima. (49)

Obzirom da je kod proizvodnje plinova koji dolaze iz zraka sirovina atmosferski zrak, ne postoje posebni zahtjevi za ulaznu sirovinu. Kako je opisano u poglavlju proizvodnje tekućih plinova, ulazni zrak se kroz sustav proizvodnje filtrira, ukapljuje i u konačnici razdvaja.

Kod proizvodnje dušičnog oksidula, ulazna sirovina amonij nitrat prolazi ulaznu kontrolu vezanu uz kakvoću isporučene sirovine te se po odobrenju skladišti u za to predviđenom skladištu (suho i zaštićeno od izravnog sunčevog zračenja).

Velika briga farmaceutskih inspektora je unakrsna kontaminacija koja je isključena posebnim mjerama opisanim u Dodatku 6, a to je da su punionice medicinskih plinova prostorno odvojene od punionica ne-medicinskih plinova.

Kod punjenja autocisterni tekućim plinom jedan od glavnih zahtjeva je propuhivanje crijeva za punjenje kao i to da su autocisterne za prijevoz lijeka jednonamjenske. (35) Kod isporuke tekućeg medicinskog kisika prema bolničkim rezervoarima, radi osiguranja stalne kakvoće, autocisterne su jednonamjenske i služe isključivo za prijevoz kisika.

Čelične boce za pohranu medicinskih plinova također su jednonamjenske te su specifične po boji odnosno bijelom tijelu boce koje automatski označava da se u boci nalazi medicinski plin.

Sve čelične boce koje ulaze na rampu za punjenje prolaze detaljne kontrole o čemu se vode zapisi. U sustav punjenja smiju ući boce koje (35):

- imaju važeći atest na hidrostatski tlak;
- imaju boju u skladu sa zahtjevima;
- vizualnim pregledom nisu zamašćene niti oštećene;
- imaju nadtlak čime je osigurano da nikakve nečistoće nisu ušle u bocu. Boce koje nemaju nadtlak, detaljno se ispiru medicinskim plinom te pripremaju za punjenje.

Po završetku punjenja svaka od boca mora biti opremljena sukladno odobrenju za stavljanje lijeka u promet, detaljnije opisano u poglavlju 3.4.1.4. Završetkom proizvodnje sve napunjene boce prebacuju se u posebno označeni dio skladišta gdje čekaju odobrenje odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet. Isključivo odobrene boce mogu otići na tržište.

3.6.7. Kontrola kvalitete

Premda se često kontrola kvalitete poistovjećuje s analitičkim metodama i provjerom kakvoće, ona nije usmjerena isključivo na laboratorijska ispitivanja, već predstavlja sustav koji sudjeluje u donošenju svih važnih odluka koje bi mogle utjecati na kvalitetu finalnog proizvoda.

Kao jedan od temeljnih zahtjeva dobre proizvođačke prakse, kontrola kvalitete mora biti neovisan odjel kod svakog nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. (46)

Glavna načela i odgovornosti kontrole kvalitete u sustavu proizvodnje medicinskih plinova su (46):

- Osigurati da postoje prikladni prostori, educirani radnici te odobrene radne upute i procedure kojima se osigurava analiza sirovina za proizvodnju, analiza djelatne tvari i gotovog lijeka.
- Osim gotovog proizvoda, kontrolom kvalitete kroz ulaznu kontrolu osigurava se verifikacija pakirnih materijala (čeličnih boca, autocisterni) kao i svakog drugog

tiskanog materijala koji služi pravilnom označavanju medicinskoga plina (naljepnice, upute o lijeku, sažetak opisa svojstava lijeka itd.)

Posebnosti laboratorijske kvalitete komprimiranih medicinskih plinova temelje se na njihovom načinu punjenja. Plinovi koji su pri visokom tlaku u plinovitom obliku pune se na zajedničkoj rampi za punjenje koja omogućava punjenje i do 100 čeličnih boca odjednom. Kod takvog sistema punjenja, prije stavljanja na tržište, slučajnim odabirom izabire se jedna napunjena boca te analizira sukladno zahtjevima Europske farmakopeje. Kod punjenja plinova koji su pri tlaku ukapljene tekućine, punjenje se izvodi na način da se puni jedna po jedna boca. Kod takvog načina punjenja, metodom slučajnog uzorka izabire se jedna od boca napunjena u istom danu te se analizira sukladno zahtjevima Europske farmakopeje. Kontrolom kvalitete utvrđuje se da su sva neophodna ispitivanja provedena čime se osigurava da niti jedan medicinski plin nije odobren za isporuku sve dok nije potvrđena zadovoljavajuća kvaliteta. Sve autocisterne medicinskog plina analiziraju se sukladno zahtjevima Europske farmakopeje prije isporuke u bolnice.

3.7. Zahtjevi dobre distribucijske prakse

Distribucija medicinskih plinova važan je segment u opskrbnom lancu lijekova, a kroz dobru praksu osigurava se dosljedno skladištenje, transport i rukovanje proizvodima u odgovarajućim uvjetima. Odgovarajući transport, skladištenje i rukovanje osiguravaju kvalitetu i integritet lijekova te onemogućuju ulazak krivotvorenih lijekova u distribucijski lanac. Premda u slučaju medicinskih plinova krivotvorenje lijeka nije vjerojatna situacija, postoji mogućnost nelegalnog prepakiravanja lijeka (pretakanje lijeka iz manje u veću čeličnu bocu). Pravilnim radom, osigurava se integritet proizvedenih lijekova.

U Republici Hrvatskoj, prometom lijekova sukladno Zakonu o lijekovima, mogu se baviti fizičke i pravne osobe s važećom dozvolom za promet na veliko kao i fizičke i pravne osobe koje imaju dozvolu za promet na veliko lijekovima izvan Republike Hrvatske, ali su svoje poslovanje prijavili HALMED-u. Sukladnost zahtjevima utvrđuje se farmaceutskim inspekcijskim nadzorom kojim se osigurava „potvrda o provođenju dobre prakse u prometu na veliko“. (50, članak 115.) Promet lijeka na veliko obuhvaća nabavu, primitak, skladištenje, prodaju i isporučivanje lijeka, odnosno sve osim izdavanja krajnjem korisniku. Medicinski su plinovi u Republici Hrvatskoj registrirani isključivo kao lijekovi koji se izdaju u bolničkim ljekarnama odnosno u praksi njihovu primjenu određuju liječnici.

Kako su medicinski plinovi lijekovi s ograničenim izdavanjem, nositelj odobrenja/veleprodaja smije isporučivati medicinske plinove isključivo (50, članak 118.):

- Ljekarnama i ljekarničkim depoima;
- Specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima;
- Drugim veleprodajama;
- Zdravstvenim ustanovama odnosno drugim pravnim osobama koje imaju odobrenje za obavljanje zdravstvene djelatnosti;
- Ordinacijama privatne prakse u količinama potrebnim za liječenje akutnih stanja.

Obzirom da dugi niz godina medicinski plinovi iako registrirani kao lijekovi nisu bili strogo kontrolirani, nužno je provesti kvalifikaciju kupca te prikupiti dokaze da isti ispunjava uvjete propisane Zakonom. S ciljem obavljanja adekvatne distribucije lijekova i medicinskih proizvoda, osnova poslovanja je osigurati dovoljan broj stručnog i educiranog osoblja s obzirom na područje rada. Odgovornosti svih osoba uključenih u skladištenje i transport

medicinskih plinova, opisuju se kroz opis radnoga mjesta te kroz standardne operativne postupke ovisno o području rada.

Za promet medicinskih plinova - lijekova na veliko nositelj dozvole dužan je osigurati adekvatne prostore i opremu čime se osigurava pravilno skladištenje i promet lijekova. Nositelj dozvole mora imati uspostavljen sustav hitnog povlačenja lijeka iz prometa ili voditi evidenciju koja će nositelju odobrenja omogućiti provođenje povlačenja. (50, članak 120.)

Nositelj dozvole dužan je (50, članak 120.):

- Voditi evidenciju o narudžbama i isporukama medicinskih plinova u pisanom, elektroničkom ili drugom obliku.
- Imati uspostavljen sustav osiguranja kakvoće koji definira procese, odgovornosti i upravljanje rizicima.
- Sustavno provjeravati lijekove koji se zaprimaju te djelovati u slučaju saznanja o mogućem krivotvorenju.
- Osigurati pravodobnu, trajnu i primjerenu opskrbu lijekovima na području Republike Hrvatske.

Način prijevoza lijeka ovisi o značajkama lijeka, a osnovni zahtjevi za medicinske plinove postavljeni su samo za prijevoz čeličnih boca. Vozila koja prevoze medicinske plinove moraju osigurati zaštitu boca koje se prevoze. Uobičajeni način zaštite boca su cerade koje natkrivaju lijek te onemogućavaju utjecaj vremenskih uvjeta na pakiranje.

4. RASPRAVA

Povijest upotrebe medicinskih plinova bilježi se od dvadesetih godina 20. stoljeća, međutim jačanjem razvoja regulatornih postupaka, 80-tih godina 20. stoljeća plinska industrija biva prepoznata od strane regulatornih inspekcija. Promjene su došle relativno naglo unatoč tome što su medicinski plinovi vrlo jednostavne molekule te su u upotrebi dugi niz godina, stoga su plinovi koji su godinama isporučivani u bolnice morali zadovoljiti stroga pravila farmaceutske inspekcije. Kako je spomenuto ranije u ovome radu, predmet prvih registracija bili su kisik i dušični oksidul, kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj koji su registrirani kao lijekovi na recept s izdavanjem u ljekarni. Kako iza svakog proizvedenog lijeka stoji snažan farmaceutski sustav kvalitete, isto možemo reći i za medicinske plinove. Međutim, kako su pakiranja medicinskih plinova netipična, očekivano je da je teško pojmiti da je plin u čeličnoj boci ili autocisterni lijek ili medicinski proizvod.

Zbog specifičnosti pakiranja, medicinski plinovi zaobilaze bolničke ljekarne i farmaceute te ih zaprima tehnička služba zdravstvenih ustanova koja vodi brigu o njima. Upravo zbog toga zdravstveni djelatnici rijetko dolaze u kontakt s pakiranjem medicinskog plina što i nije čudno s obzirom na vrstu pakiranja te sigurnosne postupke koje, kao posude pod tlakom, zahtjevaju.

Upravo zbog netipičnih pakiranja, osim strogih uvjeta prilikom proizvodnje, jedan od glavnih zadataka proizvođača medicinskih plinova je konstantna edukacija zdravstvenih djelatnika o tome da su plinovi opisani u ovome radu registrirani kao lijekovi te da postoji niz sigurnosnih zahtjeva oko njihove aplikacije.

Jedna od velikih karakteristika isključivo plinske industrije je da se svaki od spomenutih plinova: kisik, dušični oksidul, dušik i ugljični dioksid osim u medicinske svrhe koriste i u industrijske svrhe. Jedinstvenost plinske industrije je da se u svakom od proizvodnih pogona proizvodi konkretan proizvod. U slučaju postrojenja za razlaganje zraka, konačni proizvodi su tekući plinovi: kisik, dušik i argon koji mogu biti usmjereni u zdravstvo ili u industriju.

Proizvodni pogoni za dušični oksidul i za ugljični dioksid također proizvode jedan proizvod koji u konačnici može biti isporučen u bolnice, ali i u razne grane industrije. Tako je jedna od najvećih posebnosti plinske industrije to da konačan proizvod može biti deklariran kao lijek odnosno medicinski proizvod te kao plin koji se koristi u raznim industrijskim postupcima. Premda medicinski plinovi čine vrlo mali postotak isporučenog proizvoda (< 8%) u odnosu na ukupnu proizvodnju, proizvodni postupci moraju udovoljiti strogim pravilima farmaceutske industrije. Kako je nemoguće razdvojiti dva tipa proizvoda jer se zapravo radi o istome proizvodu, kompletna proizvodnja temeljena je na strogim farmaceutskim zahtjevima. Kod proizvodnje komprimiranih plinova, sukladno propisima učinjene su razlike te postoje kontrole i postupci koji osiguravaju veću čistoću pakirnog materijala, detaljnije analize uz prikladno označavanje i sve potrebne zapise. Međutim, plin koji se tlači ili ukapljuje u čelične boce je isti onaj tekući plin proizveden u istom proizvodnom postrojenju.

Govoreći o pakiranju lijeka, godinama su skladišni rezervoari od 250 000 do 1 000 000 litara bili registrirani kao pakiranje. Za potrebe farmaceutskog sustava kvalitete serijom lijeka određen je jednomjesečni ciklus punjenja rezervoara. Kako je proizvodnja tekućih plinova kontinuiran proces, postrojenje za razlaganje zraka radi 24 sata dnevno te, ovisno o režimu rada, dnevno proizvodi te utoči u rezervoar do 100 000 litara tekućeg kisika. Time dolazimo do još jedne specifičnosti u proizvodnji lijeka. Sukladno propisima, jednomjesečni proizvodni ciklus je svaki mjesec potpisivala odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet.

Daljnijim razvojem regulatornih zahtjeva ti isti rezervoari postaju pakiranje djelatne tvari, dok se autocisterne i čelične boce počinju voditi kao pakiranja lijeka. Pakiranje lijeka određeno je točnim volumenom pa u slučaju autocisterni i prijenosnih rashladnih posuda volumen iznosi 24 000 i 12 000 litara za autocisterne, odnosno 945 litara za prijenosnu rashladnu posudu.

Premda se volumno registrira točno određeno pakiranje, bolnica naručuje potrebne količine lijeka ovisno o potrošnji te stanju u rezervoaru koji je u posjedu bolnice. Stoga količina gotovog lijeka koja dođe do bolničkog rezervoara nikada nije onolika kolika je određena registracijom.

U slučaju čeličnih boca, registrirani volumen uvijek odgovara i isporučenom, međutim specifičnost čeličnih boca jest da u velikoj većini slučajeva bolnica nije u vlasništvu, već u najmu pakirnog materijala. Najam pakirnog materijala lijeka karakteristika je isključivo proizvođača medicinskih plinova.

Razvojem propisa sukladno kojima su proizvođači i nositelji odobrenja dužni postupati osigurano je da svaki odobren i isporučen lijek do krajnjega korisnika bude siguran i učinkovit. Iako je teško za očekivati da će netko krivotvoriti medicinske plinove prvenstveno zbog specifičnog načina proizvodnje i skladištenja, potencijalne radnje koje mogu utjecati na sigurnost su pretakanje plina iz veće posude u manju te nepoštivanje uputa za sigurnosno rukovanje. S ciljem spriječavanja takvih radnji, proizvođač periodički osigurava edukacije kupaca na temu sigurnosti postupanja s posudama pod tlakom.

Premda su indikacije za medicinski kisik točno određene i potkrijepljene kliničkim izvješćem te je vrlo poznato u kojim medicinskim stanjima je pacijentu potrebno primjeniti kisik, postoje djelatnosti koje ga koriste za udisanje, ali ne u svrhu liječenja. Neki primjeri djelatnosti gdje se kisik koristi svakodnevno su ronjenje i let na velikim visinama. Sukladno propisima, tvrtke koje se bave spomenutim djelatnostima ne ispunjavaju uvjete za kupovinu medicinskog kisika te za potrebe obavljanja svojih djelatnosti kupuju kisik namijenjen za industrijsku upotrebu. Ne iznenađuje njihova zabrinutost oko udisanja „tehničkog“ kisika te želja da im se proda „medicinski“ kisik.

Također, jedan od problema je što prije spomenute djelatnosti moraju imati setove za reanimaciju u slučaju nesreće, a glavni dio seta čini boca medicinskog kisika s pripadajućim regulatorom tlaka. Sukobom različitih propisa nastaje problem te prodaja odnosno kupnja medicinskog kisika u svrhu pružanja prve pomoći predstavlja određeni problem kako za proizvođača, tako i za krajnjeg kupca.

Neophodno je spomenuti i dušični oksidul koji može biti potencijalno smrtonosan ukoliko se osoba predozira istim. Kako se dušični oksidul može zlorabiti kao opijat, a u slobodnoj prodaji se može kupiti kao tehnički plin, nameće se pitanje: „Je li došlo do zlouporabe lijeka?“ Kako je već prije spomenuto u ovome radu, razliku između dva proizvoda čini boja pakovnog materijala te pripadajući zapisi kreirani tijekom njegove proizvodnje. Stoga dušični oksidul koji nije pakiran kao lijek može biti prodan raznim tvrtkama bez zakonskih ograničenja te se ne može sa sigurnošću reći za što je krajnji korisnik upotrijebio plin.

Gledajući proizvodnju i isporuku medicinskih plinova kao lijekova te uskoro kao medicinskih proizvoda, možemo reći da je sama proizvodnja na visokom stupnju sigurnosti i pouzdanosti što se potvrđuje redovitim inspekcijama od strane Agencije za lijekove i medicinske proizvode.

Premda proizvođač redovito biva inspiciran od stroge farmaceutske inspekcije, zdravstvene ustanove su odgovorne za postupanje s medicinskim plinovima te imaju vlastiti sustav osiguranja kvalitete kako se ne bi ugrozila sigurnost pacijenata.

Kako su zdravstvene ustanove same odgovorne za izvođenje radova što uključuje postavljanja rezervoara, plinskih razvoda te u konačnici zaprimanje lijekova te njihovo sigurno skladištenje, zadatak je proizvođača medicinskih plinova poticanje i razvoj svijesti oko toga da su i medicinski plinovi registrirani kao lijekovi i medicinski proizvodi te da je s njima potrebno jednako oprezno postupati kao i s drugim lijekovima. Provođenjem edukacija,

dijeljenjem sigurnosnih uputa i konstantnim obilaskom zdravstvenog i tehničkog osoblja zaduženog za manipuliranje medicinskim plinovima, sigurnost pacijenata nije upitna.

5. ZAKLJUČAK

Medicinski plinovi su plinovi korišteni u zdravstvenom sustavu te kao takvi predstavljaju mali udio u ukupnom zdravstvu kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj. Radi se o vrlo jednostavnim i dugo poznatim molekulama proizvedenim u postrojenjima koja na istom principu rade dulje od 100 godina. Premda su dugo vremena isporučivani u bolnice kao proizvodi bez posebnog statusa, razvojem farmaceutske regulative bivaju prepoznati te u konačnici i registrirani kao lijekovi i medicinski proizvodi. Upravo zbog statusa kojeg su dobili, plinska industrija je dobila status proizvođača lijeka i medicinskih proizvoda. Kroz godine rada nekada samo proizvođači tehničkih plinova, a danas proizvođači lijekova i medicinskih proizvoda ustrojili su snažne farmaceutske sustave kvalitete kojima reguliraju proizvodnju, provjeru kakvoće, puštanje u promet te u konačnici i distribuciju prema zdravstvenim ustanovama. Zbog netipičnih pakiranja u odnosu na ostale farmaceutske proizvode, medicinski plinovi zaobilaze bolničke ljekarne i farmaceuta te zbog toga ne iznenađuje činjenica da znatan dio zdravstvenih djelatnika nije upoznat s time da se radi o lijekovima i medicinskim proizvodima.

Kao i svaka druga farmaceutska industrija, tako i proizvođač medicinskih plinova svoj sustav temelji na propisima koji strogo opisuju načine na koje je potrebno ustrojiti sve procese od proizvodnje do isporuke kako bi proizvod bio siguran i kvalitetan za kliničku primjenu. Zbog specifičnosti same industrije, posebnim dodatkom europske regulative opisani su postupci i radnje koje je proizvođač medicinskih plinova dužan primijeniti u svom radu s ciljem proizvodnje sigurnog proizvoda.

Osim proizvodnje i sigurne distribucije do zdravstvenih ustanova, važan zadatak proizvođača medicinskih plinova u Republici Hrvatskoj je i poticanje svijesti o tome da su medicinski plinovi lijekovi i medicinski proizvodi. Razvoj svijesti o pravilnom skladištenju i postupanju s

pakiranjima medicinskih plinova jednako je zahtjevan i važan segment kao i primarna djelatnost - proizvodnja, provjera kakvoće, puštanje u promet i distribucija.

6. LITERATURA

1. Muller H. Medical Gases: Production, Application, and Safety, Wiley-VCH, 2015, str. 2.
2. European Medicines Agency (EMA): Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf [pristupljeno 03.08.2017]
3. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Baza izdanih dozvola
<http://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Baza-dozvola-za-proizvodnju-i-promet/Baza-izdanih-dozvola/#rezultati> [pristupljeno 13.08.2017]
4. Lide D.R, Handbook of chemistry and physics, CRC Press; 2004, str. 1-36.
5. Koseki S., Itoh K., Effect of nitrogen gas packaging on the Quality and Microbial Growth of Fresh-Cut Vegetables under Low Temperatures, Journal of Food Protection, 2002, 65 (2), 326-332.
6. World of chemicals: Interesting facts about nitrogen element
<http://www.worldofchemicals.com/436/chemistry-articles/interesting-facts-about-nitrogen-element.html> [pristupljeno 20.06.2017]
7. PubChem: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/carbon_dioxide#section=Top [pristupljeno 01.08.2017]
8. Clark M.S., Brunick A.L, Handbook od Nitrous Oxide and Oxygen Sedation, Mosby Elsevier: 2015, str. 35-36
9. Amos M.D, Willis J.B., Use of high- temperature pre-mixed flames in atomic absorption spectroscopy, Spectrochimica Acta, 1966, 22 (7), 1325-1343.
10. Nakai H., A new food Additive “Nitrous Oxide (N₂O), Foods and Food Ingredients Foods & food ingredients journal of Japan, 2005, 210 (5), 1.

11. Gill A.L., Bell C.N.A. Hyperbaric oxygen: it's uses, mechanisms of action and outcomes, *The Quarterly Journal of Medicine*, 2004, 97, 385-395.
12. Guyton C.A. Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti. Medicinska naklada; 1995, str. 294
13. O'Driscoll B.R., Howard L.S., Davison A.G., Guidline for emergency oxygen use in adult patients, *Journal of the British Thoracic Society*, 2008, 63, Suppl VI.
14. Jančuljak D. Liječenje cluster glavobolje, *Medix*, 2005, 59, 75-77.
15. Matharu M., Goadsby P. Cluster headache: causes and current approaches to treatment, *Prescriber*, 2005, 19, 33-41.
16. The international Classification of Headache Disorders 3rd edition
<https://www.ichd-3.org/3-trigeminal-autonomic-cephalalgias/3-1-cluster-headache/>
[pristupljeno 15.06.2017]
17. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management, *Lancet*, 2005, 366, 843-855.
18. Chemistry LibreTexts: Henry's Law
[https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Physical Properties of Matter/Solutions and Mixtures/Ideal Solutions/Dissolving Gases In Liquids%2C_Henry%27s_Law](https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Physical_Properties_of_Matter/Solutions_and_Mixtures/Ideal_Solutions/Dissolving_Gases_In_Liquids%2C_Henry%27s_Law) [pristupljeno 28.07.2017]
19. Poplašen D., Ugljični monoksid i posljedice izloženosti, *Sigurnost*, 2016, 58, 79-81.
20. Smollin C, Olson K., Carbon monoxide poisoning (acute), *Clinical Evidence*, 2007, 7, 2013.
21. Yurtseven S., Arslan A., Eryigit U. et al., Analysis of patients presenting to the emergency department with carbon monoxide intoxication, *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 2015, 15, 159-162.
22. Kewal K.J., *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Springer; 2017, str. 23

23. Redžović A., Zahirović D., Šamija M., Primjena, učinkovitost i nuspojave zračenja u liječenju malignih bolesti, *Medicina Fluminensis* 2015, 51 (3), 353-359.
24. Nabil S, Samman N., Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2012, 113 (1), 54-69.
25. Shaw R.J., Dhanda J., Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: treatment, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011, 49 (1), 2-8.
26. America's Pediatric Dentists: Guideline on Use of Nitrous Oxide for Pediatric Dental Patients http://www.aapd.org/media/policies_guidelines/g_nitrous.pdf [pristupljeno 15.06.2017]
27. Becker D.E, Rosenberg M, Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics, *Anesthesia Progress*, 2008, 55, 124-131.
28. Morris S.C., Brunick A.L. *Handbook of Nitrous Oxide and Oxygen Sedation*, Elsevier Mosby 2015, str. 24-41.
29. Perrin M, Fletcher A., Laparoscopic abdominal surgery, *Continuing Education in Anesthesia Critical Care & Pain*, 2004, 4 (4), 107-110.
30. Štulhofer Buzina D., *Dermatokirurgija u dermatologiji*, *Medicus*, 2007, 16 (1), 69-77.
31. Frank P.Simione: <https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/D21111.pdf> [pristupljeno 10.07.2017]
32. Air separation unit:
http://old.messergroup.com/de/Produkte_und_Loesungen/luftzerlegung/luftzerlegung_messer_en.pdf [pristupljeno 31.07.2017]
33. European Commission: Glossary

- https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf [pristupljeno 09.08.2017]
34. http://www.mzoip.hr/doc/tehnicko-tehnolosko_rjesenje_17.pdf [pristupljeno 25.07.2017]
35. European Commission, EudraLex-Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines: Annex 6: Manufacture of Medicinal Gases:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2009_07_annex6.pdf
[pristupljeno 03.08.2017]
36. European Industrial Gases Association: Use of residual pressure valves:
http://eiga.web1.apollo-com.be/fileadmin/docs_pubs/Doc_64_11_Use_of_residual_pressure_valves.pdf
[pristupljeno 30.06.2017]
37. European Industrial Gases Association: Medical gas cylinder color coding
<https://www.eiga.eu/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=2590&token=3348c74ef80ec6a9d6f652888353ebc13ca5a1b3> [pristupljeno 30.06.2017]
38. Downie N.A., Industrial Gases, Kluwer Academic Publishers, 1997, str. 244.
39. London's Global University: Safe use of liquid nitrogen
<http://www.ucl.ac.uk/medicalschoollmsa/safety/docs/Incop.pdf> [pristupljeno 27.07.2017]
40. Kgw-Isotherm: Cryo vessels
http://kgw-isotherm.com/downloads/apollo_small_manual_en.pdf
<http://www.ucl.ac.uk/medicalschoollmsa/safety/docs/Incop.pdf> [pristupljeno 27.07.2017]

41. *Chart industries: Aluminum dewars*
<http://www.chartindustries.com/Life-Sciences/Aluminum-Dewars> [pristupljeno 28.07.2017]
42. European Pharmacopeia 8.0
43. Zakon o medicinskim proizvodima (NN 76/13).
44. European Comission: Medical devices: Guidance document
http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf [pristupljeno 05.07.2017]
45. Molzon J., The Common Technical Document: the changing face of the New Drug Application, *Drug Discovery*, 2003, 2, 71-74.
46. European Commission, EudraLex-Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines: Part 1, Chapter 2: Personnel
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03_chapter_2.pdf [pristupljeno 15.08.2017]
47. European Commission, EudraLex-Volume 4 – *Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines: Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release*
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/v4_an16_201510_en.pdf [pristupljeno 30.06.2017]
48. European Commission, EudraLex-Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines: Part 1, Chapter 4: Documentation
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf [pristupljeno 15.08.2017]
49. European Commission, EudraLex-Volume 4 – *Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines: Part 1, Chapter 5: Production*


https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_5.pdf


[pristupljeno 15.08.2017]

50. Zakon o lijekovima (NN 76/13, 90/14).

7. ŽIVOTOPIS

OSOBNOSTI INFORMACIJE **Šikić Luka**

 Cvijete Zuzorić 33, 10020 Zagreb (Hrvatska)

 091 3350802

 luka.sikic@messergroup.com

Datum rođenja 09. travnja 1987.

RADNO ISKUSTVO

01. lipnja 2010.–01. srpnja 2010.

Laboratorij za plinsku kromatografiju

Messer Croatia Plin, Zagreb (Hrvatska)

Rad na plinskom kromatografu, te pogonu za proizvodnju industrijskih plinova u sklopu studentske prakse.

01. lipnja 2011.–01. srpnja 2011.

Sektor za osiguranje kvalitete

Messer Croatia Plin

Industrijska 1, Zaprešić, 10290 Zagreb (Hrvatska)

www.messer.hr

Administracijski i pomoćni poslovi vezano za osiguranje kvalitete industrijskih plinova. Rad je obavljan kao studentski posao.

08. srpnja 2013.–15. veljače 2014.

Voditelj poslovnice: komercijalist i savjetnik

Polleo Sport d.o.o.

Ozasljska 110, 10000 Zagreb (Hrvatska)

www.polleospport.hr

Voditelj poslovnice najvećeg specijaliziranog lanca dodataka sportskoj prehrani u Hrvatskoj.

19. svibnja 2014.–13. srpnja 2016.

Stručni suradnik za lijekove, medicinske proizvode i kemikalije

Messer Croatia Plin d.o.o., Zaprešić (Hrvatska)

-Suradnik odgovorne osobe za puštanje u promet serije lijeka

-Suradnik odgovorne osobe za promet lijekovima

-Suradnik odgovorne osobe za farmakovigilanciju

-Suradnik odgovorne osobe za registraciju lijekova i medicinskih proizvoda

-Suradnik odgovorne osobe za promet medicinskim proizvodima

-Suradnik odgovorne osobe za vigilanciju medicinskih proizvoda

-Suradnik odgovorne osobe za promet otrovima (kemikalijama)

13. srpnja 2016.–danas

Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet

Messer Croatia Plin d.o.o., Zaprešić (Hrvatska)

-zamjenik lokalne odgovorne osobe za farmakovigilanciju

*Odgovornosti vezane uz:

-promet lijekova

-registracije lijekova i medicinskih proizvoda

-promet medicinskih proizvoda

-vigilancija medicinskih proizvoda

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

17. srpnja 2006.–08. srpnja 2010.

Sveučilišni prvostupnik nutricionizma

Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb (Hrvatska)

Biokemija, Sirovine prehrambene industrije, Anatomija, Zakonski propisi u kontroli kvalitete hrane, Procesi pripreme hrane, Prehrana sportaša, žena i vojnika.

01. listopada 2010.–25. rujna 2012.

Magistar nutricionizma

Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb (Hrvatska)

Toksikologija hrane, Dodatci prehrani, Dijetoterapija, Prehrambene tehnologije, Biokemijska funkcija vitamina i iona u hrani i prehrani.

veljača 2015.–danas

Sveučilišni magistar razvoja lijekova

Farmaceutsko-Biokemijski fakultet

-Razumijevanje i primjena različitih principa u razvoju i dizajniranju lijekova koji omogućuju racionalnu sintezu novih lijekova.

-Poznavanje farmakologije novih lijekova.

-Razumijevanje i primjena pretkliničkih i kliničkih metoda u istraživanju lijekova.

-Poznavanje biofarmaceutskih principa sudbine lijeka u organizmu, te utjecaja organizma na lijek odnosno farmakokinetike; primjena farmakokinetike u razvoju lijeka.

-Znanja o suvremenim farmaceutskim oblicima i dopremi lijekova do mjesta apsorpcije, nestandardnim i neklasičnim oblicima kontroliranog oslobađanja lijekova.

-Znanja o analitičkim postupcima u razvoju lijekova, predformulacijskim ispitivanjima te kontroli kakvoće i nadzoru u proizvodnji i prometu lijekova.

-Znanja o zakonodavstvu na području lijekova a vezano za regulativu u EU i RH, te znanja o postupcima registracije lijekova u RH.

-Poznavanje bioloških lijekova i bioterapije, te primjenu genetičkog inženjerstva u proizvodnji lijekova i dijagnostičkih sredstava.

-Rješavanje problema vezanih uz samoliječenje lijekovima u OTC statusu.

-Edukacija o praćenju sudbine lijeka nakon registracijskog postupka.

OSOBNJE VJEŠTINE

Materinski jezik hrvatski

Ostali jezici

| | RAZUMIJEVANJE | | GOVOR | | PISANJE |
|----------|---------------|---------|---------------------|--------------------|---------|
| | Slušanje | Čitanje | Govorna interakcija | Govorna produkcija | |
| engleski | C1 | C1 | B2 | B2 | B2 |

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik - B1 i B2: Samostalni korisnik - C1 i C2: Iskusni korisnik
Zajednički europski referentni okvir za jezike

Komunikacijske vještine

Sklonost timskom radu, dobre komunikacijske vještine stečene tijekom rada u multinacionalnoj kompaniji, otpornost na rad pod pritiskom.

Redoviti obilazak svih Messer-ovih lokacija te podizanje svijesti o medicinskim plinovima koji su

registrirani kao lijekovi te koji će biti registrirani kao medicinski proizvodi.

Organizacijske / rukovoditeljske vještine

Kao voditelj poslovnice smatram da sam stekao jedno bitno radno iskustvo koje je zahtjevalo dobru organizaciju, točnost i preciznost.

Komunikacija među zaposlenicima kao i organizacija posla najbitnije su stavke voditelja poslovnice.

Uspješnost 1. Međunarodnog kongresa nutricionista u Osijeku produkt su timskoga rada i zajedničkog truda nekolicine istomišljenika i kolega po struci. Radio sam kao član organizacijskog odbora, te ujedno i kao sudionik pripreme 2. Međunarodnog kongresa.

Unutar Messer Croatia Plin d.o.o. radio sam na edukacijskim materijalima koji su bili prezentirani svim zaposlenicima uključenim od proizvodnje do isporuke lijeka. Na ovakav način podigli smo svijest svih zaposlenika unutar Messer-a te samim time unaprijedili vlastiti sustav.

Digitalne vještine

| SAMOPROCJENA | | | | |
|---------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Obrada informacija | Komunikacija | Stvaranje sadržaja | Sigurnost | Rješavanje problema |
| Samostalni korisnik | Iskusni korisnik | Samostalni korisnik | Samostalni korisnik | Samostalni korisnik |

Dobro vladanje alatima Microsoft Office Word, Excel, Power Point.

Poznavanje rada u SAP-u, internoj Messer Group mreži-CITRIX, rad u farmakovigilancijskom programu D3LSC.

DODATNE INFORMACIJE

Konferencije

Sudjelovanje na Trećem međunarodnom studentskom kongresu "Prehrana i klinička dijetoterapija" 2012 godine u Rijeci.

Sudjelovanje pri izradi materijala za kongres: 04-06.06.2014 TORAKS (Hotel Westin)

Priprema materijala na temu "Regulativa u zdravstvu- Standardi kvalitete i sigurnost opskrbe medicinskim kisikom"

Sport

-2011 godine osvojeno 2. mjesto na Božićnom natjecanju u powerliftingu u kategoriji do 90kg

-2012 godine osvojeno 3. mjesto na Prvenstvu Hrvatske u powerliftingu u kategoriji do 90kg

-Završeno Fitness učilište te stečeno zvanje certificiranog fitness trenera.