Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

# ANTE LA PUBLICACION DE LA MONOGRAFIA DE LA FARMACOPEA EUROPEA "OXÍGENO 93%", LA SEFH CONSIDERA IMPORTANTE ESTAS ACLARACIONES EN REFERENCIA A LA SEGURIDAD SOBRE EL USO DE PSA EN LA PRODUCCIÓN DE OXÍGENO 93% DE USO HOSPITALARIO

## INTRODUCCIÓN

Los gases medicinales forman parte del conjunto de medicamentos utilizados para el adecuado tratamiento de enfermedades, por ello la selección se debe de realizar a través de la comisión de farmacia y terapéutica, siguiendo los mismos protocolos de inclusión que para el resto de medicamentos. Esto garantiza su calidad, seguridad y eficacia.

Los gases medicinales que deben ser seleccionados por el Servicio de Farmacia Hospitalaria serán aquellos que según RD 1800/2003 capítulo 1 artículo 2 del 26 de diciembre por el que se regulan los gases medicinales , se acogen a la definición:"gas o mezcla de gases destinado a entrada en contacto directo con el organismos humano o animal y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico in vivo o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinadas al transporte , siempre que estén en contacto con ellos.

De esta forma se entiende por gases medicinales licuados el oxígeno líquido, el nitrógeno líquido y el protóxido de nitrógeno líquido, así como a cualesquiera que con similares características y utilización puedan sr fabricados en un futuro.

Además de los citados, se incluyen dentro de la denominación de gases medicinales medicamentos el óxido nítrico y la mezcla equimolecular de protóxido de nitrógeno/oxígeno.

Quedan sin embargo excluidos según el RD los gases médicos que tengan la consideración legal de productos sanitarios según RD 634/1993 y RD 1591/2009 y los gases utilizados para diagnóstico que tengan la consideración legal de medicamentos radiofármacos según RD 479/1993.

Una manera de agilizar la búsqueda de los gases considerados como medicamentos es base de datos de la AEMPS http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas. Fundamentalmente son los grupos ATC V03AN, N01AB,N01AX,R07AX

## OBJETIVO DE ESTE DOCUMENTO

Ante la publicación de la monografía de la Farmacopea Europea "Oxígeno 93%", la SEFH ha considerado necesario emitir una valoración técnica de la calidad del producto generado, que permita conocer las responsabilidades asociadas en la producción in situ con los generadores de Oxígeno (PSA) en instalaciones de centros sanitarios. Estas recomendaciones han sido a su vez contrastadas con la información de la AFGIM(Asociación de fabricantes de gases industriales y medicinales)

De esta forma se pretende divulgar los riesgos para los pacientes, conocer las consecuencias derivadas de su uso, de modo que los distintos especialistas involucrados, y muy en particular los Farmacéuticos Hospitalarios puedan conocer aspectos técnicos que pueden incidir en sus responsabilidades.

### Ámbito regulatorio

En mayo de 2010, la Comisión de la Farmacopea Europea (Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria, del Consejo de Europa) recibe del Grupo 9G (Gases

Medicinales) una propuesta para la inclusión de la monografía Oxígeno 93% en la nueva edición de la publicación.
Finalmente, la monografía 2455 aparece en la European Pharmacopoeia edición 7.1. De aquel documento inicial, en su primer apartado "nota de la monografía" aparece el texto que se recoge a continuación

> El oxígeno 93% producido a través de concentradores de oxígeno es un producto diferente a otros gases medicinales e indudablemente a otras medicinas. El equipo en sí mismo es un dispositivo medicinal, pero el producto obtenido es una medicina sin autorización de comercialización y no se envasa ni se autoriza en su envase
>
> Las ventajas del oxígeno PSA producido por la tecnología de adsorción de la presión (oxígeno 93%) es permitir la producción y el suministro de oxígeno en las plantas donde el acceso al suministro de botellas y oxígeno líquido sea difícil o imposible. Los concentradores PSA se utilizan en diversos campos, sobre todo en el militar (hospitales de campaña). La calidad del gas depende mucho del rendimiento del equipo que lo produce.
>
> Es necesaria una norma de farmacopea para controlar la calidad del producto y la monografía del oxígeno 93% está destinada a cubrir esta situación un tanto excepcional. La presente monografía sobre aire medicinal se utilizó como base para su elaboración ya que el gas producido se parece más a los elementos que componen el aire que al oxígeno 99,5%.
>
> El argón es el segundo componente más abundante pero no se considera una impureza en el oxígeno 93% ya que es un elemento natural del aire. Se han revisado los datos clínicos del argón para confirmar esto.

En el documento de trabajo de la Farmacopea Europea PA/PH/Exp.9G/T (07) 21 COM, Oxygen (93 per cent), donde se encuentra la mencionada "nota de la monografía" resulta muy evidente la excepcionalidad que los autores confieren a la utilización de este producto, que no tiene la consideración de medicamento ni de producto sanitario.
En el mismo, se recoge de manera diáfana que el objeto es permitir el acceso a determinadas áreas donde el suministro resulte difícil o imposible. En este sentido, se hace mención específica de su posible utilización en escenarios bélicos. Ver texto del 4º párrafo del documento "136th Session of the European Pharmacopoeia Commission 23-24 March 2010, Strassburg, France".

**Los aspectos reseñables de la monografía 2455 son:**
1. El rango va desde 90.0 % V/V a 96.0% V/V de oxígeno
2. Resulta necesaria la monitorización continua del oxígeno durante la producción mediante un analizador paramagnético
3. Tras el diseño e instalación del concentrador, tras cualquier modificación o intervención importante, es necesario certificar que el gas producido cumple con los mismos requisitos que la Farmacopea establece para el Oxígeno 93% así como con los equipos analíticos necesarios, esto es:
a. Dióxido de carbono: infrarrojo
b. Monóxido de carbono: infrarrojo
c. Monóxido de nitrógeno: quimioluminiscencia
d. Dióxido de nitrógeno: quimioluminiscencia
e. Anhídrido sulfuroso: fluorescencia ultravioleta
f. Aceite: tubo detector
g. Agua: higrómetro electrolítico
h. Ensayo :paramagnético
4. Fuera de estos escenarios, dispone que el estudio de la impurezas puedan ser realizadas con los respectivos tubos detectores. No válido para producciones in situ, que deberán cumplir con las exigencias del apartado Producción de la monografía que no permite el uso de estos tubos.
Reseñar también que la Farmacopea, es exactamente el documento que recoge el control de calidad, así como la metodología de análisis de las sustancias que pueden encontrarse en

cualquiera de los medicamentos, principios activos o excipientes; pero que nada tiene que ver con las autorizaciones de comercialización (responsabilidad de las autoridades sanitarias).
La aprobación de esta nueva monografía Oxígeno 93%, ha dado lugar a la coexistencia de dos productos diferentes:
- **Oxígeno medicinal (99,5%):** un medicamento, con requerimientos legales que le acompañan Autorización de Comercialización, Autorización de Fabricación, fabricación conforme NCF, análisis de acuerdo con la Farmacopea Europea, etc.
- **Oxígeno 93%:** obtenido mediante un "concentrador de oxígeno", sin status legal, sin Autorización de Comercialización por no ser un medicamento, sin Autorización de Fabricación por ser una fabricación in situ, sin control de calidad conforme a NCF

La explicación del porqué de ésta controversia se debe a la Fabricación On Site que permite obtener ambos, esto es:
La producción *on site* de gases medicinales recae principalmente en la producción de Aire Medicinal. Ésta puede llevarse a cabo mediante dos alternativas:

**Mezcla de Oxígeno medicinal y Nitrógeno medicinal:** Para esta producción se utiliza un mezclador que es un equipo certificado como producto sanitario, que partiendo de Oxígeno Medicinal líquido (medicamento/principio activo) y Nitrógeno Medicinal líquido (excipiente) produce Aire Sintético Medicinal acorde a su monografía de la Farmacopea Europea 1684.
La garantía de suministro de este medicamento se basa entre otros puntos en:

- Estos mezcladores poseen un doble analizador paramagnético que garantiza de manera continua el porcentaje de Oxígeno Medicinal en la mezcla.
- Normalmente la instalación posee un sistema de telemetría que controla la producción del Medicamento 24 horas al día y es supervisado por el Laboratorio Farmacéutico proveedor y propietario del sistema.
- Además cumpliendo la normativa UNE EN ISO 7396-1 debe disponer de un sistema de reserva que garantice la continuidad de suministro frente a posibles fallos.

**Conjunto Compresor–Cadena de Filtración :** Para esta producción el conjunto compresor-cadena de filtración toma el aire ambiente, lo trata y lo suministra a la red de canalización. Este producto debe ser acorde a la monografía 1238 del Aire Medicinal de la Farmacopea Europea.
La garantía de suministro de este medicamento se basa entre otros puntos en:

- Para que este Aire Medicinal tenga la calidad exigida es necesario que el diseño de la totalidad de la central de producción cumpla con los requisitos tanto de la Norma UNE EN ISO 7396-1 a nivel de Normativa industrial, como que cumpla los requisitos de análisis de riesgos del marcado CE de Producto Sanitario (RD 1591/2009, y 93/42/CEE), debido a que se produce un medicamento en continuo.
- Al igual que en el caso anterior, ha de seguir la normativa UNE EN ISO 7396-1 según la cual debe disponer de un sistema de reserva que garantice la continuidad de suministro frente a posibles fallos.

Pero por otro lado también se puede producir fabricación on site de oxígeno 93 generado en este caso mediante PSA (generadores) , y esto es lo que origina coexistencia entre dos productos diferentes que son el oxígeno medicinal 99,5% y el oxígeno al 93%.

**El Oxígeno Medicinal** (99,5%) está sujeto a elevados requerimientos legales, se suministra a hospitales como producto terminado y es fabricado por laboratorios farmacéuticos, de acuerdo con los requerimientos regulatorios. Este producto está sujeto a responsabilidad clínica y está relacionado con instrucciones de uso basadas en estudios clínicos que las respaldan.
En cambio, el **"Oxígeno 93%"** que proviene del "concentrador", la calidad del oxígeno no puede ser constante, bien definida y garantizada de la misma forma que la descrita anteriormente para el Oxígeno medicinal. Hay varios elementos que impactan en la calidad del producto:
- **La instalación por sí misma:** La experiencia de los sistemas de suministro de oxígeno por concentrador en el campo no-sanitario ha demostrado que el nivel de pureza en el producto

suministrado y el flujo del producto es variable, en función de la demanda. Esto puede llevar a un desajuste de los equipos mezcladores utilizados para la administración de anestesia y otros.

- **La variabilidad entre instalaciones:** El funcionamiento de la instalación depende de la localización de las instalaciones, de las condiciones climáticas así como de la calidad (limpieza) del aire ambiente.
- **La presencia de impurezas como el Argón** y su riesgo asociado en el caso de la acumulación en los circuitos cerrados de los equipos de anestesia. Se adjunta como anexo 4 documento de la Sociedad Alemana de Anestesiología "N 1007, Position of German Society for Anaesthesiology and Intensive Cae on oxygen 93".

Mencionar que además habría que incorporar acciones correctoras sustitutorias para el adecuado cumplimiento de la NCF dado que la definición del lote es otra área cuestionable. Es debido a que con **Oxígeno 93%:** ya que no puede asegurarse la trazabilidad del producto que se administra pues :

- no están definidos los lotes de producción
- las materias primas no están definidas, ni son constantes
- los controles en proceso son incompletos

Las centrales de servicio con Oxígeno Medicinal y Oxígeno 93%, donde puede darse el uso alternativo de uno u otro producto deben ser excluidas, ya que supondrían la mezcla de un medicamento con otro producto sin clasificación otorgada. Además, en estos casos, la responsabilidades sobre el producto generado quedan indefinidas.

## Aplicación en el Ámbito Clínico. Aclaraciones. Evitar riesgos asociados a su uso

En cuanto a los procesos clínicos se refiere, la responsabilidad de la prescripción en ámbito hospitalario, tanto en áreas críticas como en hospitalización, corresponde a los facultativos especialistas de cada una de las especialidades.

Tanto por la práctica clínica diaria, como por la literatura médica, hacen inviable la sustitución del medicamento oxígeno medicinal por el de otro producto que nada tiene que ver con las especificaciones y exigencias del primero. Además, la mezcla de uno y otro producto resultaría en un producto indefinido y sin evaluación médica. En este sentido, se recomendaría disponer de instalaciones separadas para uno u otro producto, tal y como indica el documento "N 1007, Position of German Society for Anaesthesiology and Intensive Care on oxygen 93.

En muchos casos, la funcionalidad de los equipos clínicos que utilizan oxígeno, como por ejemplo los equipos de anestesia, no son capaces ni de ser calibrados para aceptar ambos productos a la vez; ni de aceptar una variabilidad de calidad tan amplia como tiene el Oxígeno 93% (90% a 96%).

Por otra parte, no existen estudios de bio-equivalencia entre ambos productos que permitan asegurar una seguridad y una eficacia equivalente.

Tampoco se han publicado estudios del uso de Oxígeno 93% en pacientes de riesgo como embarazadas, neonatos, etc.

## CONCLUSIÓN

El Oxigeno producido por estos generadores no tiene la consideración de medicamento y por lo tanto la producción de Oxígeno al 93% deberá asegurarse mediante la utilización de un dispositivo médico que cumpla con todos los requisitos de seguridad y eficacia de acuerdo con lo establecido en la Directiva 93/42/CEE y el marcado Ce, no obstante, el fabricante del dispositivo médico tiene que garantizar y demostrar que el Oxígeno al 93% producido reúne los requisitos de calidad de la monografía 2455- "Oxígeno (93%)" de la vigente edición de la Farmacopea Europea.