

Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit
zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Stoffherstellungsverordnung
vom 14. September 2011 (BAnz. Nr. 148, Seite 3415-3419)

Anhang 6 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

Herstellung Medizinischer Gase

Geschichte des Dokuments	Datum
Der Anhang wurde als Folge der Restrukturierung des GMP Leitfadens und der Notwendigkeit, die Anforderungen in Teil II des Leitfadens im Hinblick auf seine Anwendbarkeit für medizinische Gase anzupassen, überarbeitet. Es besteht ein Bedarf, klarer zu definieren, was als Ausgangsmaterial gegenüber einer pharmazeutischen Bulkware anzusehen ist. Die Gelegenheit wurde auch für eine grundsätzliche Überarbeitung des Anhangs genutzt.	Februar 2007
öffentliche Konsultation	Juli 2007 bis Dezember 2007
Angenommen von der Europäischen Kommission	31. Januar 2010
Datum des Inkrafttretens	31. Juli 2010

Grundsätze

Gase, die die Arzneimitteldefinition der Richtlinie 2001/83/EG oder der Richtlinie 2001/82/EG erfüllen (medizinische Gase) unterliegen den dort festgelegten Anforderungen, einschließlich der Anforderungen an ihre Herstellung. In diesem Zusammenhang befasst sich dieser Anhang mit der Herstellung von Gas-Wirkstoffen und mit der Herstellung medizinischer Gase.

Die Abgrenzung zwischen der Herstellung des Wirkstoffs und der Herstellung des Arzneimittels sollte in den Zulassungsunterlagen klar beschrieben werden. Üblicherweise gehören die Herstellungs- und Reinigungsschritte des Gases zum Bereich der Wirkstoffherstellung. Die Ga-

se treten in den pharmazeutischen Bereich ein ab der ersten Lagerung des Gases für diese Zweckbestimmung.

Die Herstellung der Gas-Wirkstoffe sollte mit den grundlegenden Anforderungen des Leitfadens (Teil II) übereinstimmen, mit den relevanten Anforderungen dieses Anhangs und mit den anderen Anhängen des Leitfadens, soweit dies von Bedeutung ist.

Die Herstellung der medizinischen Gase sollte mit den grundlegenden Anforderungen des Leitfadens (Teil I) übereinstimmen, mit den relevanten Teilen dieses Anhangs und mit den anderen Anhängen des Leitfadens, soweit dies von Bedeutung ist.

Im Ausnahmefall eines kontinuierlichen Prozesses, in dem keine Zwischenlagerung des Gases von der Herstellung des Wirkstoffs bis zur Herstellung des Arzneimittels möglich ist, sollte der gesamte Prozess (vom Ausgangsmaterial des Wirkstoffs bis zum Arzneimittel) als dem pharmazeutischen Bereich zugehörig betrachtet werden. Dies sollte klar in den Zulassungsunterlagen angegeben werden.

Der Anhang behandelt nicht die Herstellung und Handhabung medizinischer Gase in Krankenhäusern, es sei denn, dass dies als industrielle Zubereitung oder Herstellung angesehen wird. Relevante Abschnitte dieses Anhangs können jedoch als Basis für derartige Tätigkeiten dienen.

Herstellung von Gas-Wirkstoffen

Gas-Wirkstoffe können durch chemische Synthese oder aus natürlichen Quellen, sofern erforderlich nach Durchführung von Reinigungsschritten (z.B. in einer Lufttrennungsanlage), gewonnen werden.

1. Der Prozess dieser beiden Methoden für die Herstellung der Gas-Wirkstoffe sollte dem Leitfaden Teil II entsprechen. Jedoch sind die Anforderungen
 - (a) an das Ausgangsmaterial für Wirkstoffe (Teil II, Kapitel 7) nicht anwendbar auf die Herstellung des Gas-Wirkstoffs durch Lufttrennung (jedoch sollte der Hersteller sicherstellen, dass die Außenluft für den etablierten Prozess geeignet ist und jede Änderung der Qualität der Außenluft nicht die Qualität des Gas-Wirkstoffs beeinflusst);
 - (b) an die fortlaufenden Stabilitätsstudien (Teil II, Kapitel 11.5), die eingesetzt werden um die Lagerungsbedingungen und Verfalldaten / Wiederholungstestdaten (Teil II,

- Kapitel 11.6) zu bestätigen, nicht anwendbar in Fällen, in denen die Anfangsstabilitätsstudien durch bibliographische Daten (siehe Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00) ersetzt wurden; und
- (c) an die Referenzproben / Rückstellmuster (Teil II, Kapitel 11.7) nicht anwendbar auf Gas-Wirkstoffe, sofern nichts anderes festgelegt ist.
2. Die Herstellung der Gas-Wirkstoffe durch einen kontinuierlichen Prozess (z.B. Lufttrennung) sollte kontinuierlich hinsichtlich der Qualität überwacht werden. Die Ergebnisse dieser Überwachung sollte im Hinblick auf eine Trendanalyse aufbewahrt werden.
3. Außerdem
- (a) sollten Transfer und Auslieferungen der Gas-Wirkstoffe als Bulkware den gleichen Anforderungen genügen wie für medizinische Gase (Abschnitt 19 bis 21 dieses Anhangs);
 - (b) sollte die Abfüllung der Gas-Wirkstoffe in Gasflaschen oder mobile Flüssiggasbehälter den gleichen Anforderungen genügen wie die medizinischen Gase (Abschnitt 22 bis 37 dieses Anhangs) sowie Leitfaden Teil II Kapitel 9.

Herstellung der medizinischen Gase

Die Herstellung medizinischer Gase erfolgt üblicherweise in geschlossenen Systemen. Insofern ist die Gefahr einer Kontamination des Produktes durch die Umwelt minimal. Jedoch ist die Gefahr von Kontaminationen (oder Kreuzkontaminationen mit anderen Gasen) gegeben, insbesondere bei einem Wiedergebrauch der Behälter.

4. Die Anforderungen an Gasflaschen sollten auch für Flaschenbündel gelten (soweit die Lagerung und der Transport nicht unter besonderen Schutz erfolgen).

Personal

5. Alle Mitarbeiter, die in Herstellung und Vertrieb der medizinischen Gase involviert sind, sollten ein für diese Produkttypen spezifisches GMP-Training erhalten. Sie sollten sich der kritischen wichtigen Aspekte sowie der für Patienten potenziellen Gefahren dieser Arzneimittel bewusst sein. Die Trainingprogramme sollten auch die Tankfahrzeug-Lastwagenfahrer einschließen.

6. Das Personal von Zulieferern, das die Qualität des medizinischen Gases beeinflussen könnte (wie beispielsweise das Personal, das mit der Wartung der Gasflaschen oder Ventile befasst ist), sollte in geeigneter Weise geschult werden.

Räume und Ausrüstungen

Räume

7. Gasflaschen und mobile Flüssiggasbehälter sollten in von nichtmedizinischen Gasen getrennten Bereichen überprüft, vorbereitet, befüllt und gelagert werden. Zwischen diesen beiden Bereichen sollte kein Austausch von Gasflaschen und mobilen Flüssiggasbehältern stattfinden. Jedoch könnte die Überprüfung, Vorbereitung, Befüllung und Lagerung anderer Gase in den gleichen Bereichen akzeptiert werden, wenn diese mit den Spezifikationen der medizinischen Gase übereinstimmen und die Herstellungsvorgänge entsprechend GMP-Standards erfolgen.
8. Um die Gefahr einer Verwechslung zu vermeiden, sollten die Räumlichkeiten ausreichend Platz für Herstellungs-, Prüfungs- und Lagerungsvorgänge bieten. Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt sein, dass sie
 - (a) separate, gekennzeichnete Bereiche für unterschiedliche Gase;
 - (b) die klare Identifizierung und Trennung von Gasflaschen / mobilen Flüssiggasbehältern entsprechend ihrem Status (z.B. „Warten auf Kontrolle“, „in Erwartung der Befüllung“, „Quarantäne“, „zertifiziert“, „zurückgewiesen“, „vorbereitet zur Auslieferung“)vorsehen. Die einzusetzende Methode, um diese verschiedenen Stufen der Abtrennung zu erreichen, hängt ab von Art, Umfang und von der Komplexität des Gesamtprozesses. Generell können entsprechend markierte Bodenflächen, Unterteilungen, Abtrennungen und Schilder oder andere angemessene Mittel dafür verwendet werden.
9. Leere aussortierte oder gewartete Gasflaschen / Heim-Flüssiggasbehälter sowie befüllte Gasflaschen / Heim-Flüssiggasbehälter sollten vor ungünstigen Wetterbedingungen geschützt gelagert werden. Befüllte Gasflaschen / mobile Flüssiggasbehälter sollten in sauberen Zustand und entsprechend der Umgebungsbedingungen, in denen sie eingesetzt werden sollen, gelagert werden.

10. Spezifische Lagerungsbedingungen sollten entsprechend der Zulassungsunterlagen vorgesehen werden (z.B. für Gasmischungen, bei denen eine Phasentrennung bei Frost erfolgt).

Ausrüstung

11. Die Ausrüstung sollte gewährleisten, dass das richtige Gas in den richtigen Behälter gefüllt wird. Es sollten üblicherweise keine Querverbindungen zwischen Rohrleitungen mit unterschiedlichen Gasen vorhanden sein. Sofern Querverbindungen erforderlich sind (z.B. Ausrüstungen zum Befüllen von Mischungen), sollte eine Qualifizierung sicherstellen, dass kein Risiko einer Kreuzkontamination zwischen den beiden Gasen besteht. Außerdem sollten die Abfüllstationen mit spezifischen Verbindungen ausgerüstet sein. Diese Verbindungen können unterschiedlichen nationalen oder internationalen Standards unterliegen. Der Gebrauch von Verbindungen, die unterschiedlichen Standards in derselben Abfüllstätte genügen, sollte sorgfältig überwacht werden, ebenso der Gebrauch von Adaptern, die in einigen Bereichen benötigt werden um spezifische Verbindungssysteme bei der Abfüllung zu überbrücken.
12. Tanks und Tankfahrzeuge sollten immer nur für ein Gas sowie eine genau definierte Gasqualität bestimmt sein. Jedoch können medizinische Gase in den gleichen Tanks, anderen Behältern für die Zwischenlagerung oder Tankfahrzeugen gelagert oder transportiert werden wie nicht medizinische Gase, vorausgesetzt, dass die Qualität der letztgenannten mindestens der Qualität des medizinischen Gases vergleichbar ist und der GMP Standard eingehalten wird. In diesen Fällen sollte ein Qualitätsrisikomanagement durchgeführt und dokumentiert werden.
13. Ein gemeinsames System, mit dem das Gas an Abfüllstationen für medizinische und nicht medizinische Gase geliefert wird, ist nur akzeptabel, wenn mit einer validierten Methode ein Rückfluss von der Gasleitung nicht medizinischer Gase zu der der medizinischen Gase verhindert wird.
14. Abfüllstationen sollten entweder nur für ein einziges medizinisches Gas oder nur für ein bestimmtes Gemisch medizinischer Gase verwendet werden. In Ausnahmefällen kann die für medizinische Gase vorgesehene Abfüllstation auch für die Abfüllung von Gasen für andere Zwecke zulässig sein, wenn dies gerechtfertigt erscheint und kontrolliert erfolgt. In solchen Fällen sollte die Qualität des nicht medizinischen Gases dem des medizinischen

Gases mindestens gleichwertig sein und die GMP Standards eingehalten werden. Die Abfüllung sollte dann in Kampagnen erfolgen.

15. Reparatur- und Wartungsarbeiten (einschließlich Reinigung und Spülen) der Ausrüstung sollten die Qualität der medizinischen Gase nicht beeinträchtigen. Insbesondere sollten in Verfahrensbeschreibungen Maßnahmen festgelegt werden, die nach Reparatur- und Wartungsarbeiten unter Einbeziehung von Verletzungen der Systemintegrität zu ergreifen sind. Es sollte insbesondere gezeigt werden, dass die Ausrüstung frei von Kontaminationen ist, die die Qualität des Endproduktes vor seiner Freigabe zur Anwendung negativ beeinflussen könnte. Protokolle darüber sollten aufbewahrt werden.
16. Eine Verfahrensbeschreibung sollte festlegen, welche Maßnahmen zu ergreifen sind, wenn ein Tankfahrzeug (nachdem es nicht medizinische Gase entsprechend Abschnitt 12 transportiert hat oder nach Wartungsmaßnahmen) in die Abfüllstation für medizinische Gase zurückkehrt. Diese sollten eine analytische Testung einschließen.

Dokumentation

17. Die im Chargenprotokoll von Gasflaschen / mobilen Flüssiggasbehältern enthaltenden Daten müssen die wichtigen Aspekte des Abfüllvorgangs für jeden Behälter nachvollziehbar belegen. Folgende Informationen sollten verfügbar sein:
 - (a) Produktname;
 - (b) Chargenbezeichnung;
 - (c) Datum und Zeitpunkt des Abfüllprozesses;
 - (d) Identifizierung der Person (en) für jeden wichtigen Arbeitsschritt (z. B. Prüfung der vollständigen Räumung der Anlage, Entgegennahme, Vorbereitung der Abfüllung, Abfüllung etc.);
 - (e) Angabe der Charge / Chargen für die Befüllung, wie in Abschnitt 22 angegeben, einschließlich der Angabe des Status;
 - (f) Eingesetzte Ausrüstung (z.B. Abfüllstation);
 - (g) Anzahl der Gasflaschen / mobilen Flüssiggasbehälter vor der Befüllung, einschließlich deren individueller Referenzcode und der Wasserkapazität(en)
 - (h) vor der Abfüllung durchgeführte Tätigkeiten (siehe Abschnitt 30)
 - (i) wichtige Parameter, die erforderlich sind, um eine korrekte Abfüllung bei Standardbedingungen zu belegen;

- (j) die Ergebnisse von Überprüfungen, die die Füllung der Gasflaschen / mobilen Flüssiggasbehälter belegen;
 - (k) ein Muster des Chargenetiketts;
 - (l) Spezifikation des Endprodukts und Ergebnisse der Qualitätskontrollen (einschließlich der Bezugnahme auf den Kalibrierungsstatus der Testausrüstung);
 - (m) Anzahl der zurückgewiesenen Gasflaschen / mobilen Flüssiggasbehälter mit individuellen Angaben zur Identifizierung und den Gründen für die Zurückweisung;
 - (n) eine detaillierte Auflistung aller Probleme und ungewöhnlichen Vorkommnisse sowie eine Auflistung aller Abweichungen von den Füllanweisungen mit der Unterschrift der Person, die die Abweichungen genehmigt hat;
 - (o) Freigabebestätigung durch die Sachkundige Person mit Datum und Unterschrift.
18. Protokolle sollten für jede Gascharge, die zur Auslieferung in die Tanks von Krankenhäusern vorgesehen ist, aufbewahrt werden. Diese Protokolle sollten, soweit zutreffend, folgendes enthalten (die aufzuzeichnenden Einzelheiten können je nach lokaler Gesetzgebung variieren):
- (a) Produktname;
 - (b) Chargenbezeichnung;
 - (c) Angaben zur Identifizierung des Tanks (Tankfahrzeugs), für den die Charge zertifiziert wurde;
 - (d) Datum und Zeitpunkt der Befüllung;
 - (e) Identifizierung der Person (en), die die Befüllung des Tanks (Tankfahrzeugs) vorgenommen hat;
 - (f) Referenz zu dem beliefernden Tankfahrzeug (Tank), Referenz zum Ausgangsgas, soweit angebracht;
 - (g) Relevante Einzelheiten bezüglich der Befüllungsmaßnahme;
 - (h) Spezifikation des Endprodukts und Ergebnisse der Qualitätskontrollen (einschließlich der Bezugnahme auf den Kalibrierungsstatus der Testausrüstung);
 - (i) eine detaillierte Auflistung aller Probleme und ungewöhnlichen Vorkommnisse sowie eine Auflistung aller Abweichungen von den Füllanweisungen mit der Unterschrift der Person, die die Abweichungen genehmigt hat;
 - (j) Freigabebestätigung durch die Sachkundige Person mit Datum und Unterschrift.

Produktion

Transfer und Auslieferungen von kryogenem und verflüssigtem Gas

19. Die Überführung des kryogenen oder verflüssigten Gases aus dem Primärlager, einschließlich der vorausgehenden Kontrollen, sollte nach schriftlichen Anweisungen durchgeführt werden, damit jegliche Kontamination vermieden wird. Die Transferleitungen sollten mit einem Rückschlagventil oder einer geeigneten Alternative ausgestattet sein. Die flexiblen Verbindungen, Verbindungsschläuche und Verbindungsstücke sollten vor ihrem Einsatz mit dem betreffenden Gas durchgespült werden.
20. Die Transferschläuche zum Befüllen von Tanks und Tankfahrzeugen sollten mit produktspezifischen Verbindungsstücken ausgerüstet sein. Die Verwendung von Verbindungsstücken, die die Verbindung von Tanks und Tankfahrzeugen ermöglichen, die nicht für das gleiche Gas vorgesehen sind, sollte ausreichend kontrolliert werden.
21. Gaslieferungen können in Lagertanks eingefüllt werden, die schon das gleiche Gas enthalten, vorausgesetzt dass die Ergebnisse der Untersuchung einer Probe belegen, dass die Qualität des gelieferten Gases akzeptabel ist. Diese Probe kann entnommen werden vor der Einfüllung des angelieferten Gases aus der Lieferung oder nach der Einfüllung in den Lagertank.

Anmerkung: siehe spezifische Regelungen in Abschnitt 42 zum Befüllung von Tanks beim Empfänger.

Füllung und Etikettierung der Gasflaschen und mobilen Flüssiggasbehälter

22. Die Chargen(n) eines Gases / von Gasen sollte(n) vor der Befüllung von Gasflaschen und mobilen Flüssiggasbehältern festgelegt, entsprechend ihrer Spezifikationen geprüft und zum Abfüllen freigegeben sein.
23. Bei kontinuierlichem Betrieb wie unter Grundsätze beschrieben, sollten adäquate Inprozesskontrollen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass das Gas den Spezifikationen entspricht.
24. Gasflaschen, mobile Flüssiggasbehälter und Ventile sollten den einschlägigen technischen Spezifikationen und den Zulassungen entsprechen. Sie sollten einem einzigen medizinischen Gas zugeordnet werden oder einer festgelegten Gasmischung. Gasflaschen sollten mit einer Farbkodierung entsprechend relevanter Standards versehen sein. Sie

sollten vorzugsweise mit einem Minimalrestdruckventil mit Rückströmverhinderung ausgestattet sein, um einen angemessenen Kontaminationsschutz zu gewährleisten.

25. Gasflaschen, mobile Flüssiggasbehälter und Ventile sollten vor ihrem ersten Gebrauch in der Produktion überprüft und ausreichend gewartet werden. Sofern CE-gekennzeichnete Medizinprodukte verwendet werden, sollte die Wartung die Anleitungen des Medizinprodukteherstellers beachten.
26. Überprüfungen und Wartungsarbeiten sollten nicht die Qualität und Sicherheit des Arzneimittels beeinträchtigen. Wasser für die Durchführung der Wasserdruckprüfung sollte zumindest Trinkwasserqualität haben.
27. Als Teil der Überprüfungen und Wartungsarbeiten sollten die Gasflaschen vor dem Einbau des Ventils einer Sichtkontrolle unterzogen werden, um sicher zu stellen, dass sie nicht mit Wasser oder anderen Verunreinigungen kontaminiert sind. Dies sollte erfolgen,
 - wenn die Gasflaschen neu sind und erstmalig für medizinische Gase verwendet werden;
 - wenn eine Wasserdruck- oder ähnliche Prüfung durchgeführt wurde, bei der das Ventil entfernt wurde;
 - immer wenn das Ventil entfernt wurde.Das Ventil sollte nach dem Anbringen geschlossen bleiben, um durch die Flaschenöffnung eintretende Verunreinigungen zu vermeiden.
28. Wartungs- und Reparaturarbeiten von Gasflaschen, mobilen Flüssiggasbehältern und Ventilen erfolgen unter der Verantwortung des Arzneimittelherstellers. Sofern diese durch Subunternehmen erfolgen, sollten sie nur durch genehmigte Subunternehmen durchgeführt werden; dafür sollten Verträge einschließlich der technischen Vereinbarungen erstellt werden. Die Subunternehmer sollten auditiert werden, um sicherzustellen, dass angemessene Standards aufrechterhalten werden.
29. Die Rückverfolgbarkeit von Gasflaschen, mobilen Flüssiggasbehältern und Ventilen sollte mit Hilfe eines entsprechenden Systems möglich sein.
30. Vor Abfüllung sollten folgende Prüfungen durchgeführt werden:
 - (a) bei Gasflaschen sollte eine nach festgelegten Verfahren durchgeführte Prüfung sicherstellen, dass ein positiver Restdruck in jeder Flasche vorhanden ist;

- wenn die Gasflasche mit einem Minimalrestdruckventil ausgerüstet ist und kein Anzeichen für einen Restdruck vorhanden ist, sollte das fehlerfreie Funktionieren des Ventils überprüft werden, und falls das Ventil nicht ausreichend funktioniert, sollte die Gasflasche zur Wartung gegeben werden,
 - wenn die Gasflasche nicht mit einem Minimalrestdruckventil ausgestattet ist und kein Anzeichen für einen Restdruck vorhanden ist, sollte die Gasflasche für weitere Maßnahmen aussortiert werden, um sicherzustellen, dass sie nicht durch Wasser oder andere Verunreinigungen kontaminiert ist; die zusätzlichen Maßnahmen könnten in visuellen Überprüfungen, gefolgt von Reinigungsmaßnahmen nach validierten Verfahren, bestehen;
- (b) Kontrolle, dass alle früheren Chargenetiketten entfernt wurden;
 - (c) Kontrolle, dass alle beschädigten Produktetiketten entfernt und ersetzt wurden;
 - (d) visuelle äußere Kontrolle jeder Gasflasche, jedes mobilen Flüssiggasbehälters und Ventils auf Beulen, Schweißschäden, Ablagerungen oder andere Schäden sowie auf Verunreinigungen durch Öl oder Schmiermittel; eine Reinigung sollte durchgeführt werden, sofern erforderlich;
 - (e) Kontrolle des Ventilanschlusses jeder Flasche oder jedes mobilen Flüssiggasbehälters darauf, ob es sich um den richtigen Anschluss für das jeweilige medizinische Gas handelt;
 - (f) Kontrolle des Datums des nächsten anstehenden Tests der Ventile (im Falle von Ventilen, die regelmäßig zu testen sind);
 - (g) Überprüfung der Gasflasche oder des mobilen Flüssiggasbehälters darauf, dass Tests, die durch nationale oder internationale Regelungen erforderlich sind (z.B. ob die Wasserdruck- oder eine gleichwertige Prüfung), durchgeführt wurden und noch ihre Gültigkeit besitzen; und
 - (h) Kontrolle, ob jeder Behälter mit der erforderlichen Farbmarkierung gemäß den Zulassungsunterlagen (Farbmarkierung nach nationalen / internationalen Standards) versehen ist.

31. Eine Charge sollte für die Abfüllung definiert werden.

32. Flaschen, die zum Nachfüllen zurückgegeben wurden, sollten in Einklang mit den Zulassungsunterlagen sorgfältig vorbehandelt werden, um Verunreinigungen zu vermeiden. Diese Maßnahmen, die Entleerung und / oder Leerströmen einschließen, sollten validiert sein.

Anmerkung: Bei komprimierten Gasen sollte eine maximale theoretische Verunreinigung von 500 ppm v/v bei einem Fülldruck von 200 bar (und äquivalent für andere Fülldrücke) nicht überschritten werden.

33. Mobile Flüssiggasbehälter, die zum Nachfüllen zurückgegeben wurden, sollten in Einklang mit den Zulassungsunterlagen sorgfältig vorbehandelt werden, um Verunreinigungen zu vermeiden. Insbesondere sollten mobile Flüssiggasbehälter ohne Restdruck nach validierten Verfahren vorbereitet werden.
34. Es sollten geeignete Kontrollen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass jede Gasflasche / jeder mobile Flüssiggasbehälter ordnungsgemäß gefüllt wurden.
35. Jede gefüllte Gasflasche sollte mit Hilfe eines geeigneten Verfahrens vor Anbringen des Originalitätsverschlusses auf Lecks kontrolliert werden (siehe Abschnitt 36). Durch die Testmethode sollte keine Kontamination des inneren Ventilauslasses erfolgen. Wenn Probenahmen und Untersuchungen erforderlich sind, sollten diese vor dem Lecksuchtest abgeschlossen werden.
36. Nach dem Befüllen sollten Gasflaschen und mobile Flüssiggasbehälter abgedeckt werden, um die Auslassventile vor Kontaminationen zu schützen. Gasflaschen und mobile Flüssiggasbehälter sollten mit Originalverschlüssen versehen werden.
37. Jede Gasflasche oder jeder mobile Flüssiggasbehälter sollte gekennzeichnet werden. Die Chargennummer und das Verfalldatum können sich auf einem gesonderten Etikett befinden.
38. Bei medizinischen Gasen, die durch Mischen zweier oder mehrerer verschiedener Gase (in-line vor dem Befüllen oder direkt innerhalb der Gasflasche) hergestellt werden, sollte der Mischprozess der Gase validiert sein, um sicherzustellen, dass die Gase ordnungsgemäß gemischt in jeder Gasflasche vorliegen und dass die Mischung homogen ist.

Qualitätskontrolle

39. Jede Charge eines medizinischen Gases (Gasflaschen, mobile Flüssiggasbehälter, Krankenhaustank) sollte in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Zulassung getestet werden und zertifiziert sein.

40. Soweit nicht anderweitig in der Zulassung festgelegt, sollten der Probenahmeplan und die durchzuführenden Analysen im Falle der Gasflaschen mit den folgenden Anforderungen übereinstimmen:

- (a) Bei Abfüllung eines einzelnen medizinischen Gases über eine Mehr-Flaschen-Abfüllstation sollte immer dann, wenn die Flaschen am Füllstand gewechselt werden, mindestens eine Flasche aus jeder Abfüllung auf Identität geprüft werden.
- (b) Bei der Befüllung von einer Flasche nach der anderen mit einem einzelnen medizinischen Gas, sollte mindestens eine Flasche eines nicht unterbrochenen Abfüllvorgangs auf Identität und Gehalt geprüft werden. Ein Beispiel eines nicht unterbrochenen Abfüllvorgangs ist die Produktion innerhalb einer Arbeitsschicht mit demselben Personal, derselben Ausstattung und derselben Bulkgas-Charge.
- (c) Bei medizinischen Gasen, die durch Mischen zweier oder mehrerer verschiedener Gase in einer Flasche auf derselben Abfüllstation hergestellt werden, sollte jede Gasflasche auf Identität und Gehalt aller Gaskomponenten geprüft werden. Hilfsstoffe, sofern vorhanden, können auf Identität aus einer Gasflasche per Abfüllzyklus (oder bei nicht unterbrochenen Abfüllvorgängen bei einer nacheinander erfolgenden Flaschenabfüllung) durchgeführt werden. Weniger Gasflaschen können getestet werden im Falle eines validierten automatisierten Abfüllsystems.
- (d) Wenn Gase vor der Abfüllung in-line gemischt werden, ist eine kontinuierliche Analyse des abzufüllenden Gemisches erforderlich.

Die vorgemischten Gase sollten den gleichen Vorgaben folgen wie die medizinischen Gase, die in den Gasflaschen gemischt werden und keine kontinuierliche Analyse des abzufüllenden Gemisches erfolgt.

Die Testung auf Wassergehalt sollte durchgeführt werden, soweit nicht davon abgesehen werden kann.

Andere Probenahmen und Testverfahren, die mindestens einen vergleichbaren Qualitätssicherungsgrad haben, können gerechtfertigt sein.

41. Soweit in der Zulassung nichts anders bestimmt ist, sollte die Endkontrolle einen Test auf Identität und Gehalt jedes mobilen Flüssiggasbehälters vorsehen. Die chargenweise Testung sollte nur durchgeführt werden, wenn bewiesen wurde, dass die kritischen Eigenschaften des Gases, das in jedem Behältnis vor dem Wiederbefüllen zurückbleibt, gewahrt wurden.

42. Aus Flüssiggasbehältern, die bei Kunden (Krankenhaustanks oder Heim-Flüssigkeitsbehälter) installiert sind und bei diesen mit Hilfe von nur für diesen Zweck ge-

nutzten mobilen Liefertanks nachgefüllt werden, brauchen nach der Füllung keine Proben entnommen zu werden, wenn ein Analysenzertifikat über den Inhalt des Tankfahrzeugs die Lieferung begleitet. Es solle jedoch gezeigt werden, dass die Spezifikation des Gases im beim Kunden installierten Flüssiggasbehälter während der aufeinander folgenden wiederholten Befüllungen aufrecht erhalten bleibt.

43. Referenz- und Rückstellmuster sind nicht erforderlich, soweit nicht anderweitig festgelegt.
44. Kontinuierliche Stabilitätsstudien sind nicht erforderlich, wenn Anfangsstabilitätsstudien durch bibliographische Daten ersetzt wurden (siehe Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00).

Transport verpackter Gase

45. Befüllte Gasflaschen und Heim-Flüssiggasbehälter sollten während des Transports geschützt werden, insbesondere sollten sie in sauberem Zustand und entsprechend der Umgebungsbedingungen, in denen sie eingesetzt werden sollen, an die Kunden ausgeliefert werden.

Glossar

Abfüllstation

Ausrüstung oder Apparatur, die so konstruiert ist, dass ein oder mehrere Gasbehälter gleichzeitig entleert und wieder gefüllt werden können.

Behälter

Ein Behälter ist ein Flüssiggasbehälter (ein Tank, ein Tankfahrzeug oder ein anderer Typ eines mobilen Flüssiggaskessels), eine Gasflasche, ein Flaschenbündel oder jede andere Verpackung, die direkt mit dem Gas in Berührung kommt.

Evakuieren

Entfernung der Gasreste aus einem Behälter / System bei einem niedrigeren Druck als 1,013 bar durch Anlegen eines Vakuums.

Flaschenbündel

Mehrere Gasflaschen, die in einem Gestell befestigt und durch Leitungen miteinander verbunden sind. Sie werden als eine Einheit behandelt und transportiert.

Gas

Jede Substanz, die bei 1,013 bar und +20 °C vollständig gasförmig ist oder bei +50°C einen Dampfdruck von mehr als 3 bar hat.

Gasflasche

Ein üblicherweise zylinderartiges Behälter, das sich für komprimierte, verflüssigte oder gelöste Gase eignet und mit einer Einrichtung zur Regulierung des spontanen Gasaustritts bei atmosphärischem Druck und Raumtemperatur ausgestattet ist.

Gas-Wirkstoff

Jedes Gas, das als Wirkstoff für die Arzneimittelherstellung vorgesehen ist.

Heim-Flüssiggasbehälter

Mobiler Flüssiggasbehälter zur Aufbewahrung von flüssigem Sauerstoff, der zuhause beim Patienten gasförmigen Sauerstoff abgibt.

Komprimiertes Gas

Ein Gas, das im Behälter unter Druck bei -50 °C vollständig gasförmig ist.

Kryogenes Gas

Ein Gas, das bei 1,013 bar und bei einer Temperatur von unter -150 °C als Flüssiggas vorliegt.

Leerströmen

Entfernen des Restgases aus einem Behälter / System durch Öffnen des Behälters / Systems bis zum Erreichen des atmosphärischen Drucks.

Luftzerlegung

Trennung atmosphärischer Luft in ihre Gasbestandteile durch fraktionierte Destillation bei Tieftemperaturen.

Maximale theoretische Verunreinigung

Gasförmige Verunreinigung, resultierend aus dem Eindringen von Fremdbestandteilen, die trotz Vorbehandlung vor dem Abfüllvorgang bestehen bleibt. Die Schätzung der maximalen theoretischen

schen Verunreinigung ist nur für komprimierte Gase von Bedeutung und setzt voraus, dass sich diese Gase wie ideale Gase verhalten.

Medizinisches Gas

Gas oder Gasgemisch, das als Arzneimittel eingestuft wird (entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG und 2002/83/EG).

Minimalrestdruckventil

Ventil, das einen positiven Druck über dem atmosphärischem Druck in einer Gasflasche nach ihrem Gebrauch aufrechterhält, um eine Kontamination der Gasflasche zu verhindern.

Mobiler Flüssiggasbehälter

Ein mobiler thermisch isolierter Behälter, in dem verflüssigte oder kryogene Gase aufbewahrt werden können. Im Anhang beinhaltet dies nicht die Tankfahrzeuge.

Rückschlagventil

Ventil, das ein Strömen in nur eine Richtung erlaubt.

Spülen

Entfernen von Restgasen einer Gasflasche / eines Systems durch zunächst Leerströmen und Evakuieren und dann teilweises Füllen mit dem entsprechenden Gas zum Spülen bei 1,013 bar.

Tank

Ein stationärer temperaturisolierter Behälter für die Lagerung verflüssigter oder kryogener Gase. Sie werden auch als „stationäre kryogene Kessel“ bezeichnet.

Tankfahrzeug

Im Sinne dieses Anhangs ein Fahrzeug, auf dem ein temperaturisolierter Behälter befestigt ist, der für den Transport verflüssigter oder kryogener Gase verwendet wird.

Ventil

Vorrichtung zum Öffnen und Schließen von Behältern.

Verflüssigtes Gas

Ein Gas, das im Transportbehälter teilweise flüssig (oder fest) ist bei einer Temperatur oberhalb -50°C .

Wasserdruckprüfung

Ein Test, der in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Regelungen durchgeführt wird, um zu gewährleisten, dass die Behälter dem vorgegebenen Druck standhalten.