

Aneks 6

PROIZVODNJA MEDICINSKIH GASOVA

PRINCIP

Gasovi koji odgovaraju definiciji lijeka iz Direktive 2001/83/EC ili Direktive 2001/82/EC (u daljem tekstu: medicinski gasovi), podliježu zahtjevima ovih direktiva, uključujući i zahtjeve za proizvodnju. U tom smislu, ovaj aneks se odnosi na proizvodnju aktivnih supstanci gasova i medicinskih gasova.

Razlika između proizvodnje aktivne supstance i proizvodnje lijeka treba jasno da se definiše u dokumentaciji dozvole za stavljanje lijeka u promet. Po pravilu se koraci proizvodnje i prečišćavanja gasa smatraju proizvodnjom aktivnih supstanci. Gasovi ulaze u polje farmaceutike od prvog skladištenja gasa namijenjenog za farmaceutsku upotrebu.

Proizvodnja aktivnih supstanci gasova treba da bude usaglašena sa osnovnim zahtjevima smjernice dobre proizvođačke prakse (Drugi dio), odgovarajućim djelovima ovog aneksa, kao i sa drugim relevantnim aneksima Smjernica dobre proizvođačke prakse.

Proizvodnja medicinskih gasova treba da bude usaglašena sa osnovnim zahtjevima smjernice dobre proizvođačke prakse (Prvi dio), odgovarajućim djelovima ovog aneksa, kao i sa drugim relevantnim aneksima Smjernica dobre proizvođačke prakse.

U izuzetnim slučajevima, kod kontinuiranih procesa kod kojih nema međufaznog skladištenja gasa između proizvodnje aktivne supstance i medicinskog gasa, cjelokupan proces (od polaznih materijala za proizvodnju aktivne supstance do gotovog proizvoda - medicinskog gasa) pripada oblasti proizvodnje lijekova. Ovo treba da bude jasno navedeno u dokumentaciji dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Ovaj aneks ne obuhvata proizvodnju i rukovanje medicinskim gasovima u bolnicama, osim ako se to ne smatra industrijskom pripremom ili proizvodnjom. Međutim, odgovarajući djelovi ovog aneksa mogu biti osnov za takve aktivnosti.

PROIZVODNJA AKTIVNE SUPSTANCE ZA PROIZVODNJU MEDICINSKIH GASOVA

Aktivne supstance za proizvodnju medicinskih gasova mogu da se dobiju hemijskom sintezom ili iz prirodnih izvora kroz nekoliko faza prečišćavanja ako je to potrebno (kao na primjer u postrojenju za separaciju vazduha).

1. Procesi koji odgovaraju ovim načinima dobijanja aktivnih supstanci medicinskih gasova treba da budu usklađeni sa osnovnim zahtjevima Smjernice Dobre proizvođačke prakse (Drugi dio). Međutim:

- (a) zahtjevi u pogledu polaznih materijala, odnosno sirovina za aktivne supstance (Odjeljak 7 Drugi dio Smjernice) ne primjenjuju se na proizvodnju aktivne supstance medicinskog gasa koja se dobija separacijom vazduha (međutim, proizvođač treba da osigura da je kvalitet polaznog vazduha pogodan za proces separacije i da nikakve promjene u kvalitetu polaznog vazduha ne utiču na kvalitet aktivne supstance medicinskog gasa);

zahtjevi u pogledu kontinuiranog praćenja stabilnosti (Odjeljak 11.5 Drugi dio smjernice), koje se koristi za određivanje uslova čuvanja i roka upotrebe/datuma retestiranja (Odjeljak 11.6 Drugi dio Smjernice), ne primjenjuju se kada su inicijalne studije stabilnosti zamjenjene bibliografskim podacima (vidjeti u smjernici *Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00*); i

(b) zahtjevi u pogledu referentnih/rezervnih uzoraka (odjeljak 11.7 Drugi dio smjernice), ne primjenjuju se na aktivne supstance medicinskih gasova, osim ako nije drugačije određeno.

2. Proizvodnja aktivnih supstanci medicinskih gasova kroz kontinuirani proces (npr. separacijom vazduha) treba da se kontinuirano prati u pogledu njihovog kvaliteta. Rezultati ovog monitoringa treba da se čuvaju tako da je omogućena procjena trenda.

3. Osim navedenog:

(a) transport i isporuke aktivnih supstanci medicinskih gasova u *bulk*-u treba da budu usklađeni sa istim zahtjevima kao za medicinske gasove (tačke 19. do 21. ovog aneksa);

(b) punjenje aktivnih supstanci medicinskih gasova u boce ili mobilne kriogene sudove treba da bude usklađeno sa istim zahtjevima kao za medicinske gasove (tačke 22. do 37. ovog aneksa) i Odjeljak 9. Drugi dio Smjernice Dobre proizvođačke prakse.

PROIZVODNJA MEDICINSKIH GASOVA

Proizvodnja medicinskih gasova se uglavnom vrši u zatvorenim sistemima. Iz tog razloga je kontaminacija proizvoda minimalna. Međutim, do rizika od kontaminacije (ili unakrsne kontaminacije drugim gasovima), može da dođe naročito zbog ponavljanja upotrebe boca.

4. Zahtjevi koji se odnose na boce treba da se primjenjuju i na baterije boca (osim čuvanja i transporta pod krovom).

Osoblje

5. Svom osoblju koje učestvuje u proizvodnji i distribuciji medicinskih gasova treba da bude obezbjeđena odgovarajuća obuka u oblasti dobre proizvođačke prakse za medicinske gasove. Zaposleni treba da budu svjesni kritičnih mjesta i potencijalnih opasnosti za pacijente od lijekova u obliku medicinskog gasa. Programi obuke treba da obuhvate i vozače cisterni.

6. Zaposleni kod primaoca ugovora za povjerene poslove koji mogu da utiču na kvalitet medicinskog gasa (kao što je na primjer osoblje zaduženo za održavanje boca ili ventila), treba da budu odgovarajuće obučeni.

Prostorije i oprema

Prostorije

7. Boce i mobilni kriogeni kontejneri treba da se provjeravaju, pripremaju, pune i čuvaju u prostorima odvojenim od nemedicinskih gasova i između tih prostora ne treba da bude razmjene

boca/mobilnih kriogenih kontejnera. Međutim, može se prihvatiti da se provjera, priprema, punjenje i čuvanje drugih gasova vrši u istim prostorima, pod uslovom da njihov kvalitet odgovara specifikacijama za medicinske gasove, kao i da se procesi proizvodnje obavljaju u skladu sa zahtjevima Smjernica dobre proizvođačke prakse.

8. U prostorijama treba da bude dovoljno prostora za različite postupke koji se preduzimaju u proizvodnji, ispitivanju i skladištenju, kako bi se izbjegao bilo kakav rizik od zamjene. Prostorije treba da budu tako dizajnirane da obezbjeđuju:

- a) odvojene i obilježene prostore za različite gasove;
- b) jasno obilježavanje i odvajanje boca i mobilnih kriogenih kontejnera u različitim fazama proizvodnje (npr. "čeka provjeru", "čeka punjenje", "napunjeno", "karantin", "odobreno za promet", "odbijeno", "pripremljeno za isporuku").

Način na koji se postižu ovi različiti nivoi razdvojenosti zavisi od vrste, obima i složenosti postupaka. Prihvatljivi su obilježavanje podne zone, odjeljci, rampe, pregrade i oznake ili drugi odgovarajući načini.

9. Prazne boce/kriogeni kontejneri za kućnu upotrebu nakon sortiranja i održavanja, kao i napunjene boce/kriogeni kontejneri za kućnu upotrebu treba da se čuvaju pokriveni, zaštićeni od nepovoljnih vremenskih uslova. Napunjene boce/mobilni kriogeni sudovi treba da se čuvaju na takav način koji obezbjeđuje njihovu isporuku u čistom stanju, odnosno u stanju koje odgovara okruženju u kome će se koristiti.

10. Treba da se obezbijede uslovi čuvanja u skladu sa zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijekau promet (npr. za mješavine gasova kod kojih dolazi do fazne separacije pri zamrzavanju).

Oprema

11. Oprema treba da bude dizajnirana tako da je omogućeno da se određeni gas puni u odgovarajući kontejner. Između cijevi koje sprovode različite gasove ne treba da postoji nikakva međusobna veza. Ako su međusobne veze neophodne (oprema za punjenje mješavina gasova), kvalifikacija treba da obezbijedi da ne postoji rizik od unakrsne kontaminacije između različitih gasova. Osim toga, razvodnici (*manifold*) treba da budu opremljeni specifičnim priključcima za punjenje. Ovi priključci treba da odgovaraju nacionalnim ili međunarodnim standardima. Upotreba priključaka koji odgovaraju različitim standardima na istom mjestu punjenja treba da bude pod strogom kontrolom, kao i upotreba adaptera koji su u nekim slučajevima potrebni za povezivanje (bypass) specifičnih priključaka sistema za punjenje.

12. Rezervoari za skladištenje i cisterne za isporuku treba da budu namjenski za svaku vrstu i propisan kvalitet toga gasa. Međutim, medicinski gasovi se mogu čuvati ili transportovati u istim kontejnerima, drugim kontejnerima koji su korišćeni za međufazno skladištenje ili cisternama, koji su korišćeni za isti nemedicinski gas, pod uslovom da je njegov kvalitet najmanje jednak kvalitetu medicinskog gasa i da se održavaju standardi dobre proizvođačke prakse. U takvim slučajevima treba da se sprovede i dokumentuje upravljanje rizikom kvaliteta.

13. Zajednički sistem razvodnika za snabdijevanje za medicinski i nemedicinski gas je prihvatljiv samo ako postoji validirana metoda za sprečavanje povratnog toka iz cjevovoda nemedicinskog gasa u cjevovod medicinskog gasa.

14. Razvodnici za punjenje treba da budu namjenski za svaki pojedinačan medicinski gas ili određenu mješavinu gasova. U izuzetnim slučajevima, punjenje gasova koji se koriste za druge medicinske svrhe na razvodniku za medicinske gasove može da bude prihvatljivo ako je opravdano i ako se izvodi pod kontrolom. U ovim slučajevima kvalitet nemedicinskog gasa treba da bude najmanje jednak zahtijevanom kvalitetu medicinskog gasa i da se održavaju standardi dobre proizvođačke prakse. U takvim slučajevima punjenje treba da se sprovodi po kampanjskom principu.

15. Postupci popravke i održavanje opreme (uključujući čišćenje i ispiranje) ne smiju negativno da utiču na kvalitet medicinskog gasa. Naročito treba da postoje procedure koje propisuju mjere koje treba da se preduzmu nakon postupaka popravki i održavanja uključujući narušavanje integriteta sistema. Posebno treba dokazati da je, nakon popravke i održavanja, oprema bez bilo kakve kontaminacije koja može negativno da utiče na kvalitet gotovog proizvoda prije nego što se gas odobri za upotrebu. O navedenom treba da se vode zapisi.

16. Treba da postoji procedura koja opisuje mjere koje treba preduzeti kada se cisterna za isporuku vrati u punionicu medicinskog gasa (nakon transporta nemedicinskog gasa pod uslovima navedenim u tački 12. ili nakon postupka održavanja). Ove mjere treba da uključe i analitička ispitivanja.

Dokumentacija

17. Podaci u zapisima za svaku seriju boca/mobilnih kriogenih sudova moraju da obezbijede sljedljivost svake napunjene boce kroz sve značajne aspekte odgovarajućih postupaka punjenja. Dokumentacija treba da sadrži sljedeće podatke:

- (a) naziv proizvoda;
- (b) broj serije;
- (c) datum i vrijeme punjenja;
- (d) potpis ili paraf operatera koji su izvršili svaku značajnu aktivnost (npr. raščišćavanje linije, prijem, provjere prije punjenja, punjenje itd);
- (e) referencu, odnosno upućivanje na broj serije gasa u *bulk*-u koji se koristi za punjenje, kako je navedeno u tački 22, uključujući njegov status;
- (f) podatke o korišćenju opreme (npr. razvodnik za punjenje);
- (g) broj boca/mobilnih kriogenih kontejnera prije punjenja, uključujući i pojedinačne reference za identifikaciju i vodene kapacitete;
- (h) podatke o postupcima pripreme izvršenim prije punjenja (vidjeti tačku 20);
- (i) ključne parametre potrebne za obezbjeđenje pravilnog punjenja pod standardnim uslovima;
- (j) rezultate odgovarajućih provjera kojima se utvrđuje da su boce/mobilni kriogeni kontejneri napunjeni;
- (k) uzorak etikete sa brojem serije;
- (l) specifikaciju gotovog proizvoda i rezultate ispitivanja kontrole kvaliteta (uključujući reference za kalibracioni status opreme za ispitivanje);
- (m) broj odbačenih boca/mobilnih kriogenih kontejnera, sa pojedinačnim referencama za identifikaciju i razlozima njihovog odbacivanja;
- (n) detalje o problemima ili neuobičajenim događajima i potpis odgovorne osobe za odobravanje odstupanja od uputstva za punjenje;
- (o) odluku o puštanju u promet od strane *QP*, sa datumom i potpisom.

18. Treba da se vode zapisi o svakoj seriji gasa koja je namjenjena za isporuku u bolničke rezervoare. Ovi zapisi treba, u zavisnosti od potreba, da sadrže sljedeće (podaci koji se zapisuju mogu da variraju u zavisnosti od nacionalnih propisa):

- (a) naziv proizvoda;
- (b) broj serije;
- (c) identifikaciona oznaka za rezervoar (cisternu) u kome je serija za koju je izdat sertifikat;
- (d) datum i vrijeme punjenja;
- (e) potpis ili paraf operatera koji je izvršio punjenje rezervoara (cisterne);
- (f) referencu, odnosno upućivanje na oznaku cisterne (rezervoara), odnosno na izvorni gas, kako je primjenljivo;
- (g) relevantne podatke o punjenju;
- (h) specifikaciju gotovog proizvoda i rezultate ispitivanja kontrole kvaliteta (uključujući reference za kalibracioni status opreme za ispitivanje);
- (i) detalje o problemima ili neuobičajenim događajima i potpis odgovorne osobe za odobravanje odstupanja od uputstva za punjenje; i
- (j) odluku o puštanju u promet od strane *QP*, sa datumom i potpisom.

Proizvodnja

Prenos i isporuka kriogenog i tečnog gasa

19. Prenos kriogenih ili tečnih gasova od primarnog skladišta, uključujući kontrole prije prenosa, treba da se obavljaju u skladu sa validiranim procedurama koje su uspostavljene kako bi se izbjegla mogućnost kontaminacije. Linije za prenos gasova treba da budu opremljene nepovratnim ventilima ili drugim odgovarajućim sredstvom. Fleksibilni priključci, spojnice i konektori treba da se isperu odgovarajućim gasom prije upotrebe.

20. Cijevi za prenos koje se koriste za punjenje rezervoara i cisterni treba da budu opremljene konekcijama specifičnim za proizvod. Korišćenje adaptera koji omogućavaju povezivanje rezervoara i cisterni, a koji nijesu namijenjeni za isti gas, treba da se kontroliše na odgovarajući način.

21. Isporuke gasa mogu se dodavati u rezervoare za skladištenje koji sadrže isti definisan kvalitet gasa, pod uslovom da se uzorak isporučenog gasa ispita kako bi se osiguralo da je kvalitet isporučenog gasa prihvatljiv. Ovaj uzorak se može uzeti iz isporučenog gasa prije dodavanja isporuke; ili iz rezervoara za prijem nakon dodavanja.

Napomena: specifične zahtjeve za punjenje rezervoara koji zadržavaju kupci u svojim prostorijama vidjeti u tački 42.

Punjenje i obilježavanje boca i mobilnih kriogenih kontejnera

22. Prije punjenja boca i mobilnih kriogenih kontejnera, treba da bude određena serija (serije) gasa (gasova), kontrolisana u skladu sa specifikacijama i odobrena za punjenje.

23. U slučaju kontinuiranog procesa (naveden u odjeljku "Princip") treba da postoje odgovarajuće procesne kontrole kako bi se osiguralo da je gas u skladu sa specifikacijama.

24. Boce, mobilni kriogeni kontejneri i ventili treba da budu u skladu sa odgovarajućim tehničkim specifikacijama i svim relevantnim zahtjevima iz dozvole za stavljanje lijeka u

promet. Oni treba da se koriste samo za pojedinačan medicinski gas ili datu mješavinu medicinskih gasova. Svaka boca treba da bude obilježena i kodirana bojom u skladu sa odgovarajućim standardom. Kako bi se obezbijedila odgovarajuća zaštita od kontaminacije, boce treba da imaju sigurnosne ventile sa nepovratnim mehanizmom za održavanje minimalnog pritiska.

25. Boce, mobilni kriogeni kontejneri i ventili treba da se provjere prije prve upotrebe u proizvodnji i treba da se održavaju na odgovarajući način. Kada se upotrebljavaju medicinska sredstva sa *CE* znakom, održavanje treba da se vrši u skladu sa uputstvom proizvođača.

26. Postupci provjere i održavanja ne smiju negativno da utiču na kvalitet i bezbjednost medicinskog gasa. Voda koja se koristi za ispitivanje hidrostatičkog pritiska na bocama treba da bude najmanje kvaliteta vode za piće.

27. Kao dio postupka provjere i održavanja boce treba da se podvrgnu unutrašnjoj vizuelnoj provjeri prije ugradnje ventila, kako bi se osiguralo da nijesu kontaminirane vodom ili drugim kontaminantima. Ova provjera treba da se izvrši:

- kada su potpuno nove i prvi put se stavljaju u upotrebu za medicinske gasove;
- u vezi sa bilo kojim testiranjem na hidrostatički pritisak ili ekvivalentnom metodom, kada su ventili uklonjeni;
- uvijek kada se ventili mijenjaju.

Nakon ugrađivanja ventil treba da se drži na poziciji "zatvoreno" kako bi se spriječio ulazak bilo kakvih kontaminanata u boce. Ako postoji sumnja u unutrašnje stanje boca, ventil treba da se ukloni i boca interno provjeri kako bi se osiguralo da nije kontaminirana.

28. Za postupke održavanja i popravke boca, mobilnih kriogenih kontejnera i ventila odgovoran je proizvođač medicinskog gasa. Ako se ovi poslovi povjeravaju, primaoci ugovora treba da budu odobreni i sa njima treba da budu zaključeni tehnički ugovori. Treba da se vrši provjera (*audit*) primaoca ugovora kako bi se obezbijedilo da se održavaju odgovarajući standardi.

29. Treba da postoji sistem koji obezbjeđuje praćenje boca, mobilnih kriogenih kontejnera i ventila.

30. Provjere prije punjenja treba da obuhvate:

(a) u slučaju boca, provjera, koja se vrši u skladu sa definisanom procedurom, kojom se potvrđuje pozitivan rezidualni pritisak u svakoj boci;

- kod boca sa ugrađenim ventilom za zadržavanje minimalnog pritiska, kada signal ne ukazuje da je pozitivan rezidualan pritisak, treba provjeriti funkcionisanje ventila i ako se pokaže da on ne funkcioniše ispravno, boca treba da se pošalje na popravku,
- kod boca bez ugrađenog ventila za zadržavanje minimalnog pritiska, kada nema pozitivnog rezidualnog pritiska, boce treba ostaviti sa strane radi dodatnih mjera kako bi se utvrdilo da li su kontaminirane vodom ili drugim kontaminantima; dodatne mjere mogu da obuhvate unutrašnju vizuelnu provjeru poslije koje se vrši čišćenje validiranom metodom;

(b) provjeru da li su sve etikete od prethodnih serija uklonjene;

- (c) provjeru da li su sve oštećene etikete uklonjene i zamijenjene;
- (d) vizuelnu, spoljnu provjeru svake boce, mobilnog kriogenog suda i ventila na mehanička oštećenja, oštećenja od električnog luka, metalne opiljke i druga oštećenja i kontaminacije uljem ili masnoćom; ako je potrebno treba izvršiti čišćenje;
- (e) provjeru ventilnog spoja svake boce ili kriogenog suda radi potvrđivanja da se radi o odgovarajućem tipu za namjenjeni medicinski gas;
- (f) provjeru datuma sljedećeg ispitivanja ventila (u slučaju ventila koje treba periodično ispitivati);
- (g) provjeru da li je za boce i mobilne kriogene sudove urađeno bilo koje ispitivanje zahtijevano nacionalnim ili međunarodnim standardima (npr. hidrostatičkim pritiskom ili slično ispitivanje), kao i da su rezultati još uvek validni;
- (h) provjeru da je svaka boca obojena kodirana bojom koja je navedena u dozvoli za stavljanje u promet (bojenje kodiranom bojom u skladu sa odgovarajućim nacionalnim/međunarodnim standardom).

31. Za punjenje medicinskih gasova treba da bude definisana serija.

32. Boce koje su vraćene na ponovno punjenje treba da se pripreme veoma pažljivo kako bi se rizik od kontaminacije minimizirao, u skladu sa procedurama definisanim u dozvoli za stavljanje lijeka u promet. Ove procedure koje treba da obuhvate pražnjenje i/ili ispiranje treba da budu validirane.

Napomena: Za komprimovane gasove maksimalni teoretski nivo nečistoće iznosi 500 ppm v/v za pritisak punjenja od 200 bara na 15 °C (i ekvivalentne vrijednosti za druge vrijednosti pritiska punjenja).

33. Mobilni kriogeni sudovi koji su vraćeni na ponovno punjenje treba da se pripreme veoma pažljivo kako bi se rizik od kontaminacije minimizirao, u skladu sa procedurama definisanim u dozvoli za stavljanje lijeka u promet. Naročito treba kontejneri za transport bez rezidualnog pritiska da se pripreme validiranim metodama.

34. Potrebno je sprovesti odgovarajuće provjere kako bi se potvrdilo da su boce/mobilni kriogeni kontejneri ispravno napunjeni.

35. Svaka napunjena boca prije stavljanja zaštitne folije treba da se ispita na curenje koristeći odgovarajuću metodu (vidjeti tačku 36). Ova metoda ispitivanja ne smije da dovede do kontaminacije izlaznog ventila, i ako je to primjenljivo, ispitivanje treba da se izvrši nakon svakog uzorkovanja za potrebe kontrole kvaliteta.

36. Nakon punjenja ventili na bocama treba da se zaštite od kontaminacije. Boce i mobilni kriogeni sudovi treba da budu plombirani zaštitnim žigovima koji su uočljivi.

37. Svaka boca i mobilni kriogeni sud treba da budu obilježeni. Broj serije i rok upotrebe mogu da budu navedeni na posebnoj etiketi.

38. U slučaju medicinskih gasova proizvedenih miješanjem dva ili više različitih gasova (u liniji prije punjenja ili direktno u bocama); proces miješanja treba da bude validiran kako bi se osiguralo da su gasovi ispravno izmješani u svakoj boci i da je mješavina homogena.

Kontrola kvaliteta

39. Svaka serija medicinskog gasa (boce, mobilni kriogeni kontejneri, bolnički rezervoari) treba da bude ispitana u skladu sa specifikacijom iz dozvole za stavljanje lijeka u promet i da posjeduje odgovarajući sertifikat.

40. Ukoliko u dozvoli za stavljanje lijeka u promet nijesu postavljeni drugačiji zahtjevi, u slučaju boca plan uzorkovanja i kontrola kvaliteta koja treba da se izvrši, treba da budu u skladu sa sljedećim zahtjevima:

- (a) U slučaju medicinskog gasa koji se puni putem višecilindričnog razvodnika, treba da se ispita identifikacija i sadržaj gasa iz najmanje jedne boce svakog punjenja razvodnika, kao i sadržaj gasa pri svakom mijenjanju boca na razvodniku;
- (b) U slučaju medicinskog gasa koji se puni u bocu jedan po jedan, treba da se ispita identifikacija i sadržaj gasa iz najmanje jedne boce svakog neprekidnog ciklusa punjenja. Primjer neprekidnog ciklusa punjenja je jedna proizvodna smjena sa istim osobljem, opremom i jednom serijom gasa koji se puni;
- (c) U slučaju medicinskog gasa koji se proizvodi miješanjem dva ili više gasova u boci iz istog razvodnika, treba da se ispita identifikacija i sadržaj svakog komponentnog gasa iz najmanje jedne boce iz svakog ciklusa punjenja iz cjevovoda. Za pomoćne supstance, ako ih ima, ispitivanje identifikacije treba da se izvrši iz jedne boce po ciklusu punjenja razvodnika (ili po neprekidnom ciklusu punjenja u slučaju kada se boce pune jedna po jedna). U slučaju kada je automatizovani sistem punjenja validiran, može da se ispita manji broj boca;
- (d) Kada su gasovi na liniji miješani prije punjenja, za ispitivanje treba da se primjeni isti princip kao u slučaju pojedinačnih gasova, vrši se kontinuirana kontrola kvaliteta mješavine koja se puni.

U slučaju gasova koji se miješaju prije punjenja primjenjuje se isti princip kao kod medicinskih gasova koji se proizvode miješanjem gasova u bocama kada nema kontinuiranog ispitivanja mješavine koja se puni.

Treba da se vrši ispitivanje sadržaja vode, osim ako drugačije nije opravdano.

41. Mogu da budu opravdane drugačije procedure uzorkovanja i ispitivanja kojima se postiže bar ekvivalentan nivo obezbjeđenja kvaliteta.

Ukoliko u dozvoli za stavljanje lijeka u promet nijesu postavljeni drugačiji zahtjevi, završna kontrola kvaliteta sadržaja mobilnih kriogenih sudova podrazumijeva ispitivanje identifikacije i sadržaja svakog suda. Kontrola kvaliteta po serijama može da se vrši samo ako je dokazano da su održavane kritične karakteristike gasa preostalog u svakom sudu prije punjenja.

42. Kriogeni sudovi, zadržani od strane korisnika (bolnički rezervoari ili kriogeni kontejneri za kućnu upotrebu), u koje se ponovo pune medicinski gasovi na licu mjesta iz namjenskih cisterni, ne moraju se nakon punjenja uzorkovati, pod uslovom da se uz isporuku dostavlja

sertifikat analize uzorka uzetog iz te cisterne. Međutim, treba da se dokaže da se sadržaj sudova održava u skladu sa specifikacijom tokom uzastopnih ponovljenih punjenja.

43. Osim ako nije drugačije navedeno, čuvanje referentnih i rezervnih uzoraka nije potrebno.

44. Zahtjevi u pogledu kontinuiranog praćenja stabilnosti ne primjenjuju se kada su inicijalne studije stabilnosti zamijenjene bibliografskim podacima (vidjeti u smjernici *Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00*).

Transport napunjenih boca i kriogenih kontejnera za kućnu upotrebu

45. Napunjene boce i kriogeni kontejneri za kućnu upotrebu treba da budu zaštićeni tokom transporta, tako da se isporučuju u čistom stanju, odnosno u stanju koje odgovara okruženju u kome će se koristiti.

RJEČNIK

Aktivna supstanca gas

Bilo koji gas koji služi kao aktivna supstanca medicinskog gasa.

Baterija boca

Više boca koje su zajedno pričvršćene ramom i povezane razvodnikom, a koja se transportuje i koristi kao jedna jedinica.

Boca

Kontejner koji je po pravilu cilindričnog oblika, pogodan za komprimovani, tečni ili rastvoren gas, opremljen uređajem za regulisanje spontanog ispuštanja gasa pri atmosferskom pritisku i sobnoj temperaturi.

Ventil

Uređaj za otvaranje ili zatvaranje kontejnera.

Ventil za održavanje minimalnog pritiska

Ventil na boci, koji održava pozitivan pritisak iznad atmosferskog pritiska u boci sa gasom poslije upotrebe, kako bi se spriječila kontaminacija unutrašnjosti boce.

Gas

Supstanca koja je u gasovitom stanju pri pritisku od 1,013 bara i temperaturi od +15 °C ili koja ima pritisak pare koji prelazi 3 bara na temperaturi od +50 °C.

Djelimično tečni gas

Gas koji, napunjen pod pritiskom, je djelimično u tečnom stanju (ili čvrstom) na temperaturi iznad -50 °C.

Ispiranje

Uklanjanje rezidualnog/zaostalog gasa iz boce/sistema, prvo povećanjem pritiska a zatim ispuštanjem gasa koji se koristi za ispiranje do pritiska od 1,013 bara.

Ispuštanje

Uklanjanje rezidualnog/zaostalog gasa iz boce/sistema do pritiska od 1,013 bara otvaranjem boce/sistema u atmosferu.

Komprimovani gas

Gas punjen pod pritiskom i koji je u gasovitom stanju na temperaturi iznad -50 °C.

Kontejner

Kontejner je kriogeni sud (rezervoar, cisterna ili druga vrsta mobilnog kriogenog suda), boca, baterija boca ili bilo koje drugo pakovanje koje je u direktnom kontaktu sa gasom.

Kriogeni gas

Gas koji prelazi u tečno stanje na pritisku od 1,013 bara i temperaturi ispod -150 °C.

Kriogeni sud za kućnu upotrebu

Mobilni kriogeni sud za čuvanje tečnog kiseonika i davanje kiseonika u gasovitom stanju u kući pacijenta.

Maksimalna teorijska rezidualna nečistoća

Gasovita nečistoća koja potiče od mogućeg povratnog gasa koji se zadržao poslije pripreme boca za punjenje. Izračunavanje maksimalne teorijske nečistoće je značajno samo za komprimovane gasove i pod pretpostavkom da se ovi gasovi ponašaju kao idealni gasovi.

Medicinski gas

Bilo koji gas ili mješavina gasova klasifikovan kao lijek (u skladu sa definicijom lijeka iz Direktive 2001/83/EC ili Direktive 2001/82/EC).

Mobilni kriogeni sud/kontejner

Mobilan termički izolovan sud/kontejner konstruisan za održavanje sadržaja u tečnom stanju. Izraz se u ovom aneksu ne odnosi na cisterne.

Nepovratni ventil

Ventil koji dozvoljava protok samo u jednom pravcu

Pražnjenje

Uklanjanje rezidualnog gasa iz kontejnera/sistema do pritiska manjeg od 1,013 bara, upotrebom vakuumskeg sistema.

Razvodnik (*manifold*)

Oprema ili aparat projektovan tako da omogućava istovremeno pražnjenje ili punjenje jednog ili više kontejnera gasa.

Rezervoar

Fiksiran termički izolovan sud/kontejner konstruisan za skladištenje djelimično tečnog ili kriogenog gasa. Naziva se i "stacionarni kriogeni sud".

Separacija vazduha

Separacija atmosferskog vazduha na sastavne gasove frakcionom destilacijom na kriogenim temperaturama.

Test hidrostatičkim pritiskom

Test koji se sprovodi na osnovu nacionalnih ili međunarodnih standarda kako bi se potvrdilo da boca ili rezervoar mogu izdržati visoke pritiske.

Cisterna

Kontejner fiksiran na transportno sredstvo za prenos djelimično tečnog ili kriogenog gasa.