

FABRICAGE VAN MEDICINALE GASSEN**Beginsel**

Gassen die voldoen aan de definitie van geneesmiddel van Richtlijn 2001/83/EG of Richtlijn 2001/82/EG (hierna „medicinale gassen”) dienen te voldoen aan de eisen die in deze richtlijnen zijn vastgesteld, met inbegrip van de eisen inzake fabricage. In dit verband heeft deze bijlage betrekking op de fabricage van gassen als actief bestanddeel en op de fabricage van medicinale gassen.

De afbakening tussen de fabricage van het actief bestanddeel en de fabricage van het geneesmiddel dient in elk dossier van de vergunning voor het in de handel brengen duidelijk te worden aangegeven. Normaal gesproken behoren de fabricage- en zuiveringsfasen van het gas tot de fabricage van het actief bestanddeel. Gassen maken deel uit van het farmaceutisch domein vanaf de eerste opslag van het gas dat bestemd is voor dergelijk gebruik.

De fabricage van gassen als actief bestanddeel dient te voldoen aan de basisvereisten van deze richtsnoeren (Deel II), aan het relevante deel van deze bijlage en aan de andere bijlagen van de richtsnoeren, indien dit relevant is.

De fabricage van medicinale gassen dient te voldoen aan de basisvereisten van deze richtsnoeren (Deel I), aan het relevante deel van deze bijlage en aan de andere bijlagen van de richtsnoeren, indien dit relevant is.

In de uitzonderlijke gevallen van continue processen waarbij de tussentijdse opslag van gas tussen de fabricage van actief bestanddeel en de fabricage van het geneesmiddel niet mogelijk is, dient het gehele proces (van de grondstoffen van het actief bestanddeel tot het eindproduct) te worden beschouwd als behorend tot het farmaceutisch domein. Dit dient duidelijk te worden aangegeven in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen.

De bijlage omvat niet de fabricage en behandeling van medicinale gassen in ziekenhuizen, tenzij dit wordt beschouwd als industriële bereiding of fabricage. De daartoe relevante delen van deze bijlage kunnen echter worden gebruikt als basis voor dergelijke activiteiten.

Fabricage van gassen als actief bestanddeel

Gassen als actief bestanddeel kunnen worden verkregen door chemische synthese of uit natuurlijke bronnen, gevolgd door zuivering, indien nodig (bijv. in een luchtscheidingsinstallatie).

1. De processen die met deze twee methoden voor de fabricage van gassen als actief bestanddeel overeenkomen, dienen te voldoen aan Deel II van de Basisvereisten. Echter:

- a) de vereisten inzake de grondstoffen voor actieve bestanddelen (Deel II, hoofdstuk 7) zijn niet van toepassing op de fabricage van gassen als actief bestanddeel door luchtscheiding (de fabrikant dient echter te waarborgen dat de luchtkwaliteit geschikt is voor het gedefinieerde proces en dat eventuele veranderingen in de luchtkwaliteit niet van invloed zijn op de kwaliteit van het gas als actief bestanddeel);
 - b) de eisen betreffende de lopende stabiliteitsstudies (Deel II, hoofdstuk 11.5), die worden gebruikt ter bevestiging van de opslagomstandigheden en van de houdbaarheidsdatum/datum voor hertesten (Deel II, hoofdstuk 11.6), zijn niet van toepassing wanneer de eerste stabiliteitsstudies zijn vervangen door bibliografische gegevens (zie richtsnoer CPMP/QWP/1719/00);
 - c) de eisen met betrekking tot de bewaar-/retentiestalen (Deel II, hoofdstuk 11.7) zijn niet van toepassing op gassen als actief bestanddeel, tenzij anders aangegeven.
2. De fabricage van gassen als actief bestanddeel door een continu proces (bijv. luchtscheiding) dient voortdurend te worden gecontroleerd op kwaliteit. De resultaten van deze controles dienen te worden bewaard op een manier waardoor de evaluatie van trends mogelijk is.
3. Daarnaast:
- a) Dienen het overbrengen en de leveringen van gassen als actief bestanddeel in bulk te voldoen aan dezelfde eisen als de eisen die hieronder vermeld worden voor wat betreft medicinale gassen (punten 19 tot en met 21 van deze Bijlage);
 - b) het vullen van gassen als actief bestanddeel in cilinders of in mobiele cryogene vaten dienen aan dezelfde eisen te voldoen zoals hieronder vermeld voor wat betreft medicinale gassen (punten 22 tot en met 37 van deze Bijlage), en aan hoofdstuk 9 van Deel II.

Fabricage van medicinale gassen

De fabricage van medicinale gassen vindt over het algemeen plaats in gesloten installaties. Bijgevolg is contaminatie van het product door de omgeving minimaal. Er kunnen echter risico's op contaminatie (of op kruiscontaminatie met andere gassen) ontstaan, in het bijzonder door het hergebruik van containers.

4. Eisen die van toepassing zijn op cilinders gelden ook voor bundels van cilinders (met uitzondering van afgedekte opslag en afgedekt transport).

Personeel

5. Al het personeel dat betrokken is bij de fabricage en distributie van medicinale gassen dient een passende opleiding inzake GMP te krijgen die specifiek op dit soort producten van toepassing is. Het personeel dient zich bewust te zijn van de uiterst belangrijke aspecten en potentiële gevaren voor patiënten van deze producten. De bestuurders van tankwagens dienen ook te worden betrokken bij de opleidingsprogramma's.

6. Personeel van onderaannemers dat de kwaliteit van medicinale gassen kan beïnvloeden (zoals personeel dat verantwoordelijk is voor het onderhoud van cilinders of kleppen) dient naar behoren te worden opgeleid.

Gebouwen en apparatuur

Gebouwen

7. Cilinders en mobiele cryogene vaten dienen te worden gecontroleerd, bereid, gevuld en opgeslagen in ruimten afzonderlijk van niet-medicinale gassen en er dient geen uitwisseling van cilinders/mobiele cryogene vaten tussen deze ruimten plaats te vinden. Dat andere gassen in dezelfde ruimten worden gecontroleerd, bereid, gevuld en opgeslagen zou echter kunnen worden aanvaard mits zij voldoen aan de specificaties van medicinale gassen en mits de fabricagehandelingen volgens de GMP normen worden uitgevoerd.
8. Gebouwen dienen voldoende ruimte te bieden voor de fabricage, het testen en de opslag om elk risico op verwisseling te voorkomen. De ruimten dienen te worden ontworpen om in het volgende te voorzien:
 - a) afzonderlijke gemarkeerde gebieden voor verschillende gassen;
 - b) duidelijke identificatie en scheiding van cilinders/mobiele cryogene vaten tijdens verschillende stadia van verwerking (bijv. „wachten op controle“, „in afwachting van vullen“, „quarantaine“, „gecertificeerd“, „afgewezen“, „voorbereide leveringen“).

De wijze waarop deze verschillende scheidingsniveaus worden bereikt, hangt af van de aard, omvang en complexiteit van het geheel van de werkzaamheden. Er kan gebruik worden gemaakt van gemarkeerde vloeroppervlakken, scheidingswanden, barrières, borden, etiketten of andere geschikte middelen.

9. Lege cilinders/cryogene vaten voor thuisgebruik, na sortering of onderhoud, en gevulde cilinders/cryogene vaten voor thuisgebruik dienen afgedekt te worden opgeslagen, beschermd tegen ongunstige weersomstandigheden. Gevulde cilinders/mobiele cryogene vaten dienen te worden opgeslagen op een manier die garandeert dat zij schoon worden geleverd en verenigbaar zijn met de omgeving waarin zij zullen worden gebruikt.
10. Er dient in specifieke opslagomstandigheden te worden voorzien zoals is bepaald door de vergunning voor het in de handel brengen (bijv. voor gasmengsels waarbij fasescheiding bij bevroering plaatsvindt).

Apparatuur

11. De apparatuur dient zo te worden ontworpen dat het juiste gas in de juiste tank wordt gevuld. Normaal gesproken mogen er geen verbindingen zijn tussen leidingen met verschillende gassen. Indien verbindingen nodig zijn (bijv. vulapparatuur van mengsels), dient er door middel van kwalificatie voor te worden gezorgd dat er geen risico van kruiscontaminatie tussen de verschillende gassen bestaat. Bovendien dienen de spuitstukken te worden uitgerust met specifieke verbindingen. Deze verbindingen kunnen onderworpen zijn aan nationale of internationale normen. Het gebruik van aansluitingen die aan verschillende normen voldoen op dezelfde vulplaats dient zorgvuldig

te worden beheerd, evenals het gebruik van adapters die in sommige situaties nodig zijn om de specifieke vulaansluitingssystemen te omzeilen.

12. Vaste en mobiele tanks (zie glossarium) dienen te worden toegewezen aan één enkele gedefinieerde gaskwaliteit. Medicinale gassen kunnen echter opgeslagen of vervoerd worden in dezelfde tanks, andere containers die voor tussentijdse opslag worden gebruikt, of mobiele tanks als hetzelfde niet-medicinale gas, mits de kwaliteit van de laatstgenoemde ten minste gelijk is aan de kwaliteit van het medicinale gas en de normen voor GMP worden gehandhaafd. In dergelijke gevallen dient er kwaliteitsrisicobeheer te worden toegepast en gedocumenteerd.
13. Een gemeenschappelijk systeem voor de levering van gas aan spuitstukken voor medicinale en niet-medicinale gassen is alleen aanvaardbaar als er een gevalideerde methode bestaat om terugstroming te voorkomen van de niet-medicinale gasleiding naar de medicinale gasleiding.
14. De vulspuitstukken dienen bestemd te zijn voor een enkel medicinaal gas of een bepaald mengsel van medicinale gassen. In uitzonderlijke gevallen kunnen vulgassen die voor andere medische doeleinden worden gebruikt op spuitstukken voor medicinale gassen aanvaardbaar zijn indien dit gerechtvaardigd is en gecontroleerd wordt uitgevoerd. In deze gevallen dient de kwaliteit van het niet-medicinale gas ten minste gelijk te zijn aan de vereiste kwaliteit van het medicinale gas en dienen de normen voor GMP te worden gehandhaafd. Het vullen dient dan te worden uitgevoerd in campagne.
15. Reparatie- en onderhoudswerkzaamheden (met inbegrip van reiniging en doorblazen) van de uitrusting mag de kwaliteit van de medicinale gassen niet negatief beïnvloeden. In het bijzonder dient er in procedures te worden beschreven welke maatregelen er dienen genomen te worden na reparatie- en onderhoudswerkzaamheden waarbij integriteitsbreuken van het systeem zijn opgetreden. Met name dient te worden aangetoond dat de uitrusting vrij is van elke contaminatie die de kwaliteit van het eindproduct negatief zou kunnen beïnvloeden voordat het voor gebruik wordt vrijgegeven. Verslagen dienen te worden bijgehouden.
16. Procedures dienen de maatregelen die dienen genomen te worden wanneer een mobiele tank opnieuw in gebruik wordt genomen voor medicinale gassen (na het vervoer van niet-medicinaal gas onder de in punt 12 genoemde omstandigheden of na een onderhoudsbeurt) te beschrijven. Dit dient analytische testen te omvatten.

Documentatie

17. De gegevens in de verslagen voor elke partij cilinders/mobiele cryogene vaten dienen ervoor te zorgen dat voor elke gevulde container alle belangrijke stappen van de desbetreffende vulhandelingen traceerbaar zijn. In voorkomend geval dient het volgende te worden gedocumenteerd:
 - a) de naam van het product;
 - b) het nummer van de partij;
 - c) de datum en tijd van het vullen;
 - d) de identificatie van de perso(n)en die elke belangrijke stap uitvoer(t)en (bijv. de lijnvrijgave, de ontvangst, de voorbereiding voor het vullen, het vullen enz.);
 - e) verwijzing(en) naar partij(en) voor het/de gas(sen) die zijn gebruikt voor het vullen,

- zoals bedoeld in punt 22, met inbegrip van de status ervan;
- f) de gebruikte apparatuur (bijv. het vulspruitstuk);
 - g) de hoeveelheid cilinders/mobiele cryogene vaten vóór het vullen, met inbegrip van van individuele identificatienummers en de watercapaciteit(en) van die recipiënten;
 - h) verrichte handelingen vóór het vullen (zie punt 30);
 - i) de belangrijkste parameters die nodig zijn om ervoor te zorgen dat het vullen correct gebeurt onder standaardomstandigheden;
 - j) de resultaten van passende controles om ervoor te zorgen dat de cilinders/mobiele cryogene vaten zijn gevuld;
 - k) een monster van het etiket van de partij;
 - l) specificatie van het eindproduct en de resultaten van kwaliteitscontroletests (met inbegrip van een verwijzing naar de status van de kalibratie van de testapparatuur);
 - m) het aantal afgekeurde cilinders/mobiele cryogene vaten, met verwijzing naar individuele identificatienummers en de redenen voor de afkeuring;
 - n) gegevens over eventuele problemen of ongebruikelijke gebeurtenissen, en een ondertekende goedkeuring van elke afwijking van instructies voor het vullen;
 - o) een certificeringsverklaring door de bevoegde persoon, met datum en handtekening.
18. Van elke partij gas die bestemd is om in vaste ziekenhuistanks te worden geleverd, dienen verslagen te worden bijgehouden. Deze gegevens dienen, in voorkomend geval, het volgende te bevatten:
- a) de naam van het product;
 - b) het nummer van de partij;
 - c) de verwijzing naar de identificatie van de vaste of mobiele tank waarvoor de partij is gecertificeerd;
 - d) de datum en tijd van het vullen;
 - e) identificatie van de perso(o)n(en) die het vullen van de vaste of mobiele tank uitvoeren;
 - f) verwijzing naar de leverende mobiele of vaste tank, verwijzing naar het brongas, in voorkomend geval;
 - g) relevante gegevens met betrekking tot de vulhandeling;
 - h) specificatie van het eindproduct en de resultaten van kwaliteitscontroletests (met inbegrip van een verwijzing naar de status van de kalibratie van de testapparatuur);
 - i) gegevens over eventuele problemen of ongebruikelijke gebeurtenissen, en een ondertekende goedkeuring van elke afwijking van instructies voor het vullen;
 - j) een certificeringsverklaring door de bevoegde persoon, met datum en handtekening.

Fabricage

Het overbrengen en leveren van cryogeen en vloeibaar gas

19. Het overbrengen van cryogene of vloeibare gassen vanuit diens primaire opslag, met inbegrip van de controles vóór het overbrengen, dient in overeenstemming te zijn met gevalideerde procedures die ontworpen zijn om de kans op te voorkomen. Overdrachtsleidingen dienen voorzien te zijn van terugslagkleppen of andere geschikte alternatieven. Flexibele aansluitingen, koppelingsslangen en connectoren dienen vóór gebruik met het betreffende gas te worden gespoeld.

20. De overdrachtsleidingen die voor het vullen van vaste en mobiele tanks worden gebruikt, dienen voorzien te zijn van productspecifieke aansluitingen. Het gebruik van adapters voor het aansluiten van vaste en mobiele tanks die niet voor dezelfde gassen zijn bestemd, dienen adequaat te worden gecontroleerd.
21. Aan vaste tanks met dezelfde gedefinieerde gaskwaliteit mogen gasleveringen worden toegevoegd, mits er een monster is getest om te waarborgen dat de kwaliteit van het geleverde gas aanvaardbaar is. Dit monster kan worden genomen uit het af te leveren gas of uit de vaste tank na levering.

Opmerking: Zie de specifieke regelingen in punt 42 voor het vullen van vaste tanks die door klanten worden bewaard op het adres van de klant.

Vullen en etikettering van cilinders en mobiele cryogene vaten

22. Voor het vullen van cilinders en mobiele cryogene vaten, dient een partij (partijen) gas (gassen) te worden gedefinieerd, gecontroleerd aan de hand van de specificaties en worden goedgekeurd voor vullen.
23. In het geval van continue processen zoals die welke in „Beginsel” worden genoemd, dienen er adequate in-proces controles te zijn om te waarborgen dat het gas aan de specificaties voldoet.
24. Cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen dienen te voldoen aan geschikte technische specificaties en alle relevante voorschriften van de vergunning voor het in de handel brengen. Zij dienen te worden gebruikt voor één enkel medicinaal gas of voor een bepaald mengsel van medicinale gassen. Cilinders dienen kleur gecodeerd te zijn volgens relevante normen. Zij dienen bij voorkeur voorzien te zijn van minimumdrukretentiekleppen met terugslagsysteem om voldoende bescherming tegen contaminatie te bieden.
25. Cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen dienen voor het eerste gebruik in productie te worden gecontroleerd en naar behoren onderhouden te worden. Wanneer medische hulpmiddelen met een CE-markering worden gebruikt, dient bij het onderhoud rekening gehouden te worden met de instructies van de fabrikant van het medische hulpmiddel.
26. Controles en onderhoudswerkzaamheden mogen geen invloed hebben op de kwaliteit en de veiligheid van het geneesmiddel. Het water dat wordt gebruikt voor de hydrostatische druktests op de cilinders dient ten minste van drinkwaterkwaliteit te zijn.
27. Als onderdeel van de controle- en onderhoudswerkzaamheden dienen cilinders vóór het monteren van de klep aan een interne visuele inspectie te worden onderworpen, om er zeker van te zijn dat ze niet gecontamineerd zijn met water of andere contaminanten. Dit dient te gebeuren:
 - wanneer ze nieuw zijn en voor de eerste maal in bedrijf worden gesteld voor medicinale gassen;
 - na een wettelijk voorgeschreven hydrostatische druktest of een gelijkwaardige test waarbij de klep wordt verwijderd;
 - wanneer de klep wordt vervangen.

Na montage dient het ventiel gesloten gehouden te worden om te voorkomen dat er

contaminanten in de cilinder terechtkomen. Bij twijfel over de inwendige toestand van de cilinder dient de klep te worden verwijderd en dient de cilinder inwendig te worden geïnspecteerd om er zeker van te zijn dat deze niet is gecontamineerd.

28. Onderhouds- en reparatiewerkzaamheden aan cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen vallen onder de verantwoordelijkheid van de fabrikant van het geneesmiddel. Indien zij worden uitbesteed, mogen zij alleen door goedgekeurde onderaannemers worden uitgevoerd en dienen er contracten, met inbegrip van technische overeenkomsten, te worden opgesteld. Onderaannemers dienen aan een audit te worden onderworpen om ervoor te zorgen dat geschikte normen worden gehandhaafd.
29. Er dient een systeem te zijn om de traceerbaarheid van cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen te waarborgen.
30. Controles die worden uitgevoerd vóór het vullen dienen het volgende te omvatten:
 - a) in het geval van cilinders: een volgens een gedefinieerde procedure uitgevoerde controle, om te waarborgen dat er in elke cilinder een positieve restdruk aanwezig is;
 - als de cilinder is voorzien van een minimumdrukretentieklep: wanneer er geen indicatie is dat er een positieve restdruk is, dient de juiste werking van de klep te worden gecontroleerd en als blijkt dat de klep niet naar behoren functioneert, dient de cilinder onderhoud te ondergaan.;
 - indien de cilinder niet voorzien is van een minimumdrukretentieklep: de cilinder dient wanneer er geen positieve restdruk aanwezig is, afgezonderd te worden voor bijkomende maatregelen om ervoor te zorgen dat deze niet gecontamineerd is met water of andere contaminanten; deze bijkomende maatregelen kunnen bestaan uit interne visuele inspectie gevolgd door reiniging volgens een gevalideerde methode;
 - b) een controle om na te gaan of alle eerdere partijetiketten zijn verwijderd;
 - c) een controle of beschadigde productetiketten zijn verwijderd en vervangen;
 - d) een visuele externe inspectie van elke cilinder, mobiel cryogeen vat en klep op deuken, vlamboogverbrandingen, vuil, andere schade en contaminatie met olie of vet; indien nodig dient er schoongemaakt te worden;
 - e) een controle van elke cilinder of uitlaatconnectie van ieder mobiel cryogeen vat, om vast te stellen of dit het juiste type is voor het betreffende gas;
 - f) een controle van de datum van de volgende test die op de klep dient te worden uitgevoerd (in het geval van kleppen die periodiek dienen te worden getest);
 - g) een controle van de cilinders of mobiele cryogene vaten om na te gaan of elke door nationale of internationale voorschriften voorgeschreven tests (bijv. een hydrostatische druktest of een gelijkwaardige test voor cilinders) zijn uitgevoerd en nog steeds geldig zijn;
 - h) een controle om na te gaan of elke cilinder een kleurcode heeft zoals gespecificeerd in de vergunning voor het in de handel brengen (kleurcodering van de relevante nationale/internationale normen).
31. Een partij dient te worden gedefinieerd voor de vulhandelingen.
32. Cilinders die voor navulling zijn teruggebracht, dienen zorgvuldig te worden voorbereid om de risico's van contaminatie tot een minimum te beperken, overeenkomstig de procedures die in de vergunning voor het in de handel brengen zijn bepaald. Deze

procedures, die vacumeren en/of doorblazing dienen in te houden, dienen te worden gevalideerd.

Opmerking: Voor samengeperste gassen dient een theoretische maximale onzuiverheid van 500 ppm v/v te worden verkregen bij een vuldruk van 200 bar bij 15 °C (en gelijkwaardig voor andere vuldrukken).

33. Mobiele cryogene vaten die voor navulling zijn teruggebracht, dienen zorgvuldig te worden voorbereid om de risico's van contaminatie tot een minimum te beperken, overeenkomstig de procedures die in de vergunning voor het in de handel brengen zijn bepaald. Met name mobiele vaten zonder restdruk dienen volgens een gevalideerde methode te worden voorbereid.
34. Er dienen geschikte controles te worden uitgevoerd om na te gaan of elk(e) cilinder/mobiel cryogeen vat correct is gevuld.
35. Elke gevulde cilinder dient op lekkage te worden getest volgens een geschikte methode, en dit vóór het aanbrengen van de verzegeling (zie punt 36). De testmethode mag geen contaminatie in de uitlaat van de klep introduceren en dient, indien van toepassing, te worden uitgevoerd nadat er een kwaliteitsmonster is genomen.
36. Na het vullen dienen de kleppen van de cilinders afgedekt te worden om de uitlaten tegen contaminatie te beschermen. Cilinders en mobiele cryogene vaten dienen verzegeld te worden.
37. Elke cilinder of mobiel cryogeen vat dient te worden geëtiketteerd. Het partijnummer en de vervaldatum kunnen zich op een apart etiket bevinden.
38. In het geval van medicinale gassen die worden geproduceerd door twee of meer verschillende gassen te mengen (in-lijn vóór het vullen of rechtstreeks in de cilinders): het mengproces dient te worden gevalideerd om ervoor te zorgen dat de gassen naar behoren in elke cilinder worden gemengd en dat het mengsel homogeen is.

Kwaliteitscontrole

39. Elke partij medicinaal gas (cilinders, mobiele cryogene vaten, ziekenhuistanks) dient getest te worden overeenkomstig de eisen van de vergunning voor het in de handel brengen en te worden gecertificeerd.
40. Tenzij in de vergunning voor het in de handel brengen andere bepalingen zijn vereist, dienen het staalnameplan en de uit te voeren analyse in het geval van cilinders aan de volgende eisen te voldoen:
 - a) Wanneer één enkel medicinaal gas via een multi-cilinderspruitstuk in cilinders gevuld wordt, dient de identiteit en gehalte van het gas uit ten minste één cilinder van elke spruitstukvulcyclus te worden getest, en dit iedere keer als de cilinders op het spruitstuk worden gewisseld.
 - b) Wanneer één enkel medicinaal gas in cilinders wordt afgevuld en dit één voor één, dient de identiteit en gehalte van het gas uit ten minste één cilinder van elke ononderbroken vulcyclus te worden getest. Een voorbeeld van een ononderbroken vulcyclus is de fabricage van één shift met dezelfde medewerkers, uitrusting en

- partij te vullen gas.
- c) Wanneer een medicinaal gas wordt geproduceerd door twee of meer gassen van hetzelfde spuitstuk in een cilinder te mengen, dient het gasmengsel uit elke cilinder te worden getest op de identiteit en gehalte van elk gas waaruit het mengsel is samengesteld. In het geval van hulpstoffen, indien van toepassing, kan de identiteitstest worden uitgevoerd op één cilinder per spuitstukvullingscyclus (of per ononderbroken vulcyclus in het geval van cilinders die één voor één zijn gevuld). Bij gevalideerde geautomatiseerde vulsystemen kunnen minder cilinders worden getest.
 - d) Voor vooraf gemengde gassen dienen dezelfde beginselen te gelden als voor enkelvoudige gassen wanneer het te vullen mengsel continu in-lijn wordt getest. Voor vooraf gemengde gassen dient hetzelfde principe te worden gevolgd als voor medicinale gassen die door het mengen van gassen in de cilinders worden geproduceerd, wanneer het te vullen mengsel niet continu in-lijn wordt getest.

Er dient een test op het watergehalte te worden uitgevoerd, tenzij anders gemotiveerd.

Andere staalname- en testprocedures die ten minste een gelijkwaardig niveau van kwaliteitsborging bieden, kunnen gerechtvaardigd worden.

- 41. Tenzij in de vergunning voor het in de handel brengen andere bepalingen zijn vereist, dienen de finale tests op mobiele cryogene vaten een test op het gehalte en de identiteit te omvatten en dit uitgevoerd op elk vat. Het testen per partij mag alleen worden uitgevoerd als is aangetoond dat de kritische eigenschappen van het gas dat in elk vat achterblijft voordat het wordt bijgevoerd, zijn gehandhaafd.
- 42. Cryogene vaten die door klanten worden bewaard (ziekenhuistanks of cryogene vaten voor thuisgebruik) die ter plaatse worden bijgevoerd uit speciale mobiele tanks dienen na het vullen niet te worden bemonsterd, mits er een analysecertificaat voor de inhoud van de mobiele tank bij de levering wordt gevoegd. Er dient echter te worden aangetoond dat de specificaties van het gas in de vaten tijdens de opeenvolgende navullingen worden gehandhaafd.
- 43. Tenzij anders aangegeven, zijn referentie- en retentiemonsters niet vereist.
- 44. Lopende stabiliteitsonderzoeken zijn niet vereist indien initiële stabiliteitsonderzoeken zijn vervangen door bibliografische gegevens (zie "Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00).

Vervoer van verpakte gassen

- 45. Gevulde gasflessen en cryogene vaten voor thuisgebruik dienen tijdens het vervoer te worden beschermd, zodat zij met name schoon aan de klanten worden geleverd in een toestand die verenigbaar is met de omgeving waarin zij zullen worden gebruikt.

Glossarium

Gas als actief bestanddeel

Ieder gas dat bestemd is als actief bestanddeel in een geneesmiddel.

Luchtscheiding

Scheiding van atmosferische lucht uit diens samenstellende gassen door middel van gefractioneerde destillatie bij cryogene temperaturen.

Samengeperst gas

Een gas dat, wanneer het onder druk is verpakt voor vervoer, volledig gasvormig is bij alle temperaturen hoger dan -50°C .

Container

Een container is een cryogeen vat (vaste of mobiele tank of een ander mobiele cryogeen vat) een cilinder, een cilinderbundel of andere verpakking die rechtstreeks in contact met het gas.

Cryogeen gas

Een gas dat vloeibaar wordt bij 1,013 bar bij een temperatuur lager dan -150°C .

Cilinder

Een container, doorgaans cilindrisch, die geschikt is voor samengeperst, vloeibaar of opgelost gas, uitgerust met een voorziening om de spontane uitstroom van gas bij atmosferische druk en kamertemperatuur te reguleren.

Cilinderbundel

Een samenstel van cilinders die aan elkaar worden vastgemaakt, door een spuitstuk met elkaar verbonden zijn en als eenheid worden getransporteerd en gebruikt.

Evacuatie/vacumeren

Om het restgas uit een container/systeem te verwijderen tot een druk van minder dan 1,013 bar, met behulp van een vacuümsysteem.

Gas

Iedere stof die volledig gasvormig is bij 1,013 bar en $+20^{\circ}\text{C}$ of die een dampspanning heeft van meer dan 3 bar bij $+50^{\circ}\text{C}$.

Cryogeen vat voor thuisgebruik

Mobiel cryogeen vat dat ontworpen is om vloeibare zuurstof te bevatten en gasvormige zuurstof te verstrekken aan patiënten thuis.

Hydrostatische druktest

Testen uitgevoerd overeenkomstig de nationale of internationale voorschriften, om ervoor te zorgen dat drukhouders bestand zijn tegen druk tot de ontwerpdruk van de tank.

Vloeibaar gas

Een gas dat, wanneer het voor vervoer is verpakt, gedeeltelijk vloeibaar (of vast) is bij een temperatuur van boven -50°C .

Spruitstuk

Uitrusting die of toestel dat ontworpen is om mogelijk te maken dat één of meer gascontainers tegelijkertijd worden geleegd en gevuld.

Theoretische maximale restonzuiverheid

Gasvormige onzuiverheid als gevolg van een mogelijke terugstroming die overblijft na de voorbehandeling van de cilinder voor het vullen. De berekening van de theoretische maximale restonzuiverheid is alleen relevant voor samengeperste gassen en hierbij wordt verondersteld dat de gassen zich als perfecte gassen gedragen.

Medicinaal gas

Gassen of gasmengsels die als geneesmiddel zijn ingedeeld (zoals gedefinieerd in de Richtlijnen 2001/83/EG en 2001/82/EG).

Minimumdrukretentieklep

Een cilinderklep, die na gebruik een positieve druk hoger dan de atmosferische druk in een gascilinder behoudt, om inwendige contaminatie van de cilinder te voorkomen.

Mobiel cryogeen vat

Mobiele thermisch geïsoleerde container die ontworpen is om de inhoud in een vloeibare toestand te houden. In deze Bijlage vallen de mobiele tanks niet onder dit begrip.

Terugslagklep

Klep die maar in één richting gas doorlaat.

Doorblazen

Om het restgas uit een container/systeem te verwijderen door het eerst onder druk te zetten en dan het doorblaasgas te ontlichten tot 1,013 bar.

Vaste tank

Vaste thermisch geïsoleerde container voor de opslag van vloeibaar of cryogeen gas. Deze worden ook wel „vaste cryogene vaten” genoemd.

Mobiele tank

In de context van deze Bijlage, een thermisch geïsoleerde container dat op een voertuig is bevestigd voor het vervoer van vloeibaar of cryogeen gas.

Klep

Inrichting voor het openen en sluiten van containers.

Ontlichten

Om restgas uit een container/systeem te verwijderen tot een druk van 1,013 bar, door het openen van de container/het systeem in de atmosfeer.