

## „ANEKS 6 WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH

### Reguła

Gazy spełniające definicję produktu leczniczego zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, s. 67-128) lub Dyrektywą 2001/82/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, s. 1-66) (gazy medyczne) są przedmiotem wymagań ustalonych w Dyrektywach, włącznie z wymaganiami dotyczącymi wytwarzania. Aneks dotyczy wytwarzania substancji czynnych gazów i wytwarzania gazów medycznych.

W dokumentacji opracowywanej w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinna zostać jasno określona produkcja substancji czynnej i produkcja produktu leczniczego. Zazwyczaj produkcja i etapy oczyszczania gazu przebiegają w obszarze wytwarzania substancji czynnych. W obszarze produkcji farmaceutycznej gaz znajduje się od pierwszego przechowywania w celu dalszego użycia jako gaz medyczny.

Wytwarzanie substancji czynnych gazów należy prowadzić zgodnie z „Podstawowymi wymaganiami dla substancji czynnych używanych jako materiały wyjściowe” (Część II) i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

Wytwarzanie gazów medycznych należy prowadzić zgodnie z „Podstawowymi wymaganiami dla produktów leczniczych” (Część I) i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

W wyjątkowych przypadkach ciągłych procesów, w których brak jest pośredniego przechowywania gazu między produkcją substancji czynnej gazu a produkcją produktu leczniczego, cały proces (od materiałów wyjściowych substancji czynnej do produktu leczniczego końcowego) powinien być traktowany jak należący do obszaru wytwarzania gazów medycznych. Powinno być to jasno określone w dokumentacji rejestracyjnej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Niniejszy Aneks nie obejmuje wytwarzania i stosowania gazów medycznych w szpitalach, chyba że zostanie to uznane za wytwarzanie przemysłowe. Jednakże odpowiednie przepisy niniejszego Aneksu mogą być wykorzystane jako zasady prowadzenia takiej działalności.

### Wytwarzanie substancji czynnych gazów

Substancje czynne gazów mogą być otrzymywane na drodze syntezy chemicznej lub pozyskiwane ze źródeł naturalnych i, jeżeli to konieczne, oczyszczane (stacja separacji powietrza).

1: Procesy odpowiadające tym dwu metodom produkcji substancji czynnych gazów powinny być zgodne z Częścią II „Podstawowe wymagania dla substancji czynnych”. Jednakże:

- a) wymagań dotyczących materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnej (Część II Rozdział 7) nie stosuje się do produkcji substancji czynnej gazów z powietrza poprzez separację (jakkolwiek, wytwórca powinien zapewnić, że jakość powietrza otoczenia jest odpowiednia dla ustalonego procesu i wszelkie zmiany jakości powietrza otoczenia pozostaną bez wpływu na jakość substancji czynnej gazu);

- b) wymagań dotyczących ciągłego badania stabilności (Część II Rozdział 11.5), które mają potwierdzić warunki przechowywania i terminy ważności/powtórnego badania (Część II Rozdział 11.6) nie stosuje się w przypadku gdy wstępne badania trwałości zostały zastąpione danymi literaturowymi (patrz Guidance CPMP/QWP/1719/00);
  - c) wymagania dotyczące przechowywania próbek archiwalnych (Część II rozdział 11.7) nie stosuje się do substancji czynnych gazów, chyba że ustalono inaczej.
2. Wytwarzanie substancji czynnych gazów w procesie ciągłym (np. separacja powietrza) powinno być w sposób ciągły monitorowane pod kątem jakości. Wyniki tej kontroli powinny być przechowywane w sposób pozwalający na ocenę trendów.
3. Ponadto:
- a) transport i dostawy substancji aktywnych gazów luzem powinny spełniać takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów leczniczych (działy od 19 do 21 niniejszego załącznika);
  - b) napełnianie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych substancjami czynnymi gazów powinno spełniać takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów medycznych (punkty od 22 do 37 niniejszego Aneksu), jak również Część II Rozdział 9.

## WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH

Gazy medyczne są zwykle wytwarzane w zamkniętych instalacjach. Dlatego ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia jest minimalne. Istnieje natomiast ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych innymi gazami szczególnie w związku z ponownym stosowaniem opakowań.

4. Wymagania odnoszące się do butli należy stosować także do wiązki butli (z wyjątkiem składowania i transportu krytego)

### Personel

5. Pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu i dystrybucji gazów medycznych winni uczestniczyć w odpowiednich szkoleniach z zakresu Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczących tego rodzaju produktów. Powinni oni zdawać sobie sprawę z niezwykle ważnych aspektów i potencjalnych zagrożeń wynikających dla pacjentów stosujących powyższe produkty. Programy szkoleniowe powinny obejmować kierowców cystern.

6. Pracownicy podwykonawców, którzy mogliby mieć wpływ na jakość gazów medycznych (np. pracownicy odpowiedzialni za utrzymanie butli lub zaworów) powinny być odpowiednio przeszkoleni.

### Pomieszczenia i urządzenia

#### ***Pomieszczenia***

7. Butle i przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być sprawdzane, przygotowywane, napełniane i magazynowane w obszarach oddzielonych od obszarów przeznaczonych dla gazów innych niż medyczne, jak również nie powinno dochodzić do wymiany butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych pomiędzy tymi obszarami. Jednakże, można zaakceptować sprawdzanie, przygotowanie, napełnianie i magazynowanie innych gazów w tych samych obszarach, o ile są one zgodne ze specyfikacjami gazów medycznych i wykonywane czynności produkcyjne są zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

8. Pomieszczenia przeznaczone do wytwarzania, badania i magazynowania gazów medycznych powinny być wystarczająco duże, aby uniknąć ryzyka pomylenia zbiorników ciśnieniowych.

Pomieszczenia powinny być zaprojektowane tak, aby zapewnić:

- (a) oddzielne, oznakowane obszary dla różnych gazów;
- (b) jednoznaczną identyfikację i rozdzielenie butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych na różnych etapach procesu technologicznego (np. "przed sprawdzeniem" "gotowe do napełniania", "podczas kwarantanny", "certyfikowane", "odrzucone" „kompletacja dostawy”).

Metoda stosowana w celu zapewnienia oddzielenia butli na różnych etapach procesu będzie zależała od istoty, zakresu i stopnia złożoności całej operacji. Powinny być stosowane pola odkładcze oznaczone na podłodze, przepierzenia, bariery, oznakowania lub inne właściwe sposoby.

9. Puste butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne po sortowaniu lub konserwacji oraz napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być przechowywane pod zadaszeniem, chroniącym przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych. Napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być przechowywane w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone w stanie czystym, zgodnym z środowiskiem, w którym będą stosowane.

10. Szczególne warunki magazynowania należy zapewnić zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (np. przypadku mieszanin gazowych, w których dochodzi do rozdziału faz w warunkach zamrażania).

### **Urządzenia**

11. Urządzenia powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby zapewnić napełnianie właściwym gazem odpowiedniego pojemnika. Zwykle nie powinny występować wzajemne połączenia między rurociągami do przesyłania różnych gazów. Jeśli poprzeczne połączenia są niezbędne (np. napełnianie mieszaniny gazów), należy przeprowadzić kwalifikację, która powinna zapewnić, że nie wystąpi ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pomiędzy różnymi gazami. Ponadto panele rozdzielcze powinny być wyposażone we właściwe złączki. Złączki te mogą być zgodne z normami krajowymi lub międzynarodowymi. Stosowanie złączek zgodnych z różnymi normami w tej samej napełnialni powinno być dokładnie kontrolowane, tak jak stosowanie złączek koniecznych w niektórych przypadkach do ominięcia właściwych układów napełniających.

12. Zbiorniki oraz cysterny powinny być przeznaczone do jednego rodzaju gazu o ściśle określonej jakości. Jednak gazy medyczne mogą być przechowywane lub transportowane w tych samych zbiornikach lub pojemnikach używanych do pośredniego przechowywania lub magazynowania, jak takie same gazy inne niż medyczne, pod warunkiem, że jakość gazów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama jak jakość gazów medycznych oraz że zostały spełnione wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. W takich przypadkach, zarządzanie ryzykiem jakości powinno być wprowadzone i udokumentowane.

13. Wspólny układ dostarczania gazu do medycznego i do nie medycznego panelu rozdzielczego jest akceptowalny jedynie w przypadku zwalidowanej metody zapobiegania przepływowi wstecznemu z linii dostarczających gaz inny niż medyczny do linii gazu medycznego.

14. Panele rozdzielcze powinny być dedykowane do pojedynczego gazu medycznego lub do otrzymywania mieszaniny gazów medycznych. W wyjątkowych przypadkach, napełnianie gazami wykorzystywanymi do innych celów

niemedycznych przy pomocy paneli rozdzielczych przeznaczonych do gazów medycznych może być dopuszczalne, jeżeli jest uzasadnione i wykonywane pod kontrolą. Wyjątki od tej zasady mogą być zaakceptowane, jeżeli jakość gazu używanego do celów innych niż lecznicze jest co najmniej taka sama jak jakość gazu medycznego i jeżeli spełnione są wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Napełnianie powinno wówczas przebiegać w sposób kampanijny.

15. Naprawa i konserwacja (włączając sprzątanie i czyszczenie) sprzętu nie może negatywnie wpływać na jakość gazu medycznego. W szczególności, należy opracować procedury, opisujące działania jakie należy podjąć po naprawie i pracach konserwacyjnych dotyczących naruszenia integralności układu. W szczególności należy, przed dopuszczeniem do użytku wykazać, że sprzęt jest wolny od wszelkich zanieczyszczeń, które mogą niekorzystnie wpływać na jakość gotowego produktu. Zapisy z tych czynności powinny być przechowywane.

16. Procedura powinna opisywać działania, jakie należy podjąć w przypadku gdy cysterna jest przeznaczona ponownie do transportu gazu medycznego (po przetransportowaniu nie medycznego gazu w warunkach wymienionych w punkcie 12, lub po operacji konserwacji). Działania powinny obejmować badania analityczne.

## **Dokumentacja**

17. Dane zawarte w raporcie wytwarzania każdej serii napełnionych butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych muszą zapewniać możliwość odtworzenia istotnych okoliczności dotyczących ważnych etapów procesu napełniania każdej butli i każdego zbiornika kriogenicznego. W tym celu należy rejestrować następujące dane:

- (a) nazwę produktu;
- (b) numer serii;
- (c) datę i czas napełniania;
- (d) inicjały operatora wykonującego wszystkie istotne operacje (np. czyszczenie instalacji, przygotowanie przed napełnianiem, napełnianie, itp.);
- (e) pozostałe serie gazu używanego do napełniania o których mowa w pkt. 22, w tym ich status;
- (f) dane identyfikacyjne użytych urządzeń (np. panelu rozdzielczego);
- (g) liczbę butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnym odnośnikiem identyfikacji i pojemnością;
- (h) operacje wykonane przed napełnianiem (zobacz punkt 30);
- (i) wartości parametrów krytycznych potrzebne do zapewnienia prawidłowego napełnienia butli w normalnie przebiegającym procesie;
- (j) wyniki odpowiednich testów potwierdzających, że butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne zostały napełnione;
- (k) wzór etykiety z numerem serii;
- (l) specyfikację produktu końcowego wraz z wynikami badań kontroli jakości (zawierającymi dane o statusie kalibracji aparatury kontrolnej);
- (m) liczbę odrzuconych butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnym odnośnikiem identyfikacji i przyczyną odrzucenia;
- (n) szczegółowy opis wszystkich problemów i nieoczekiwanych zdarzeń oraz potwierdzoną podpisem akceptację wszystkich odchyłeń od instrukcji napełniania;
- (o) certyfikację przez osobę wykwalifikowaną z datą i podpisem.

18. Każdej partii gazu przeznaczonej do dostarczania do szpitalnych zbiorników powinny towarzyszyć rejestry, które powinny obejmować odpowiednio (pozycje zawarte w rejestrze mogą się różnić w zależności od prawodawstwa krajowego):

- (a) nazwę produktu;
- (b) numer serii;
- (c) identyfikacji zbiornika (cysterny), w którym partia została certyfikowana;
- (d) datę i czas napełniania;
- (e) identyfikację osoby prowadzącej napełnianie zbiornika (cysterny);
- (f) odniesienie do dostarczonej cysterny (zbiornika), odniesienie do źródła gazu;
- (g) istotne szczegóły dotyczące napełniania;
- (h) specyfikację produktu gotowego i wyniki badań kontroli jakości (w tym w odniesieniu do statusu kalibracji urządzeń kontrolnych);
- (i) szczegóły dotyczące wszelkich problemów lub zdarzeń niezwykłych, zatwierdzone wszelkie odchylenia od instrukcji napełniania;
- (j) datowaną i podpisaną certyfikację serii przez osobę wykwalifikowaną.

## **Produkcja**

### ***Przeładunek i dostawy kriogenicznego i płynnego gazu***

19. Przeładunek gazów skroplonych lub kriogenicznych ze zbiornika pierwotnego, w tym kontrola przed przeładunkiem, powinien odbywać się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniu. Instalacja przeładunkowa powinna być wyposażona w zawór przeciwwrotny lub inne zastępujące go skuteczne rozwiązanie. Szczególną uwagę należy zwrócić na problem przepłukiwania gazem połączeń elastycznych, przewodów łączących i złązek.

20. Węże przeładunkowe użyte do napełnienia zbiorników i cystern powinny być wyposażone w połączenia właściwe dla konkretnych produktów. Wykorzystywane łączniki, nasadki lub adaptory umożliwiające podłączenie zbiorników i cystern, nie przeznaczone do tych samych gazów powinny być pod kontrolą.

21. Dostawy gazu mogą być dodawane do zbiorników zawierających gaz o tej samej jakości, pod warunkiem, że próba jest badana w celu zapewnienia, że jakość dostarczonego gazu jest właściwa. Próba może być pobrana z gazu, który ma być dostarczony lub ze zbiornika po otrzymaniu dostawy.

*Uwaga: patrz szczegółowe wymagania w punkcie 42 dotyczące napełniania zbiorników znajdujących się u odbiorcy.*

### ***Napełnianie i etykietowanie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych***

22. Przed napełnianiem butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych, partia gazu powinna być zdefiniowana, zbadana zgodnie z specyfikacjami i zwolniona do napełniania.

23. W przypadku procesów ciągłych, jak określono w „Regule”, powinna być odpowiednia kontrola międzyoperacyjna w celu zapewnienia, że gaz jest zgodny ze specyfikacją.

24. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory powinny być dostosowane do odpowiednich specyfikacji technicznych oraz odpowiednich wymagań pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Powinny one być przeznaczone dla jednego gazu leczniczego lub danej mieszanki gazów leczniczych. Butle powinny być oznaczone kolorami, zgodnie z odpowiednimi normami. Powinny być wyposażone w zawory ciśnienia resztkowego z mechanizmem przeciwwrotnym w celu zapewnienia odpowiedniej ochrony przed zanieczyszczeniem.

25. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory powinny być sprawdzone przed pierwszym użyciem w procesie produkcji, i powinny być odpowiednio utrzymywane. Jeżeli oznakowanie CE wyrobów medycznych jest używane, utrzymanie powinno dotyczyć medycznych zaleceń producenta urządzenia.

26. Kontrole i czynności konserwacyjne nie powinny mieć wpływu na jakość i bezpieczeństwo produktu leczniczego. Woda używana do hydraulicznych prób ciśnieniowych powinna mieć co najmniej jakość wody pitnej.

27. W ramach kontroli i czynności konserwacyjnych, butle powinny podlegać wewnętrznej kontroli wizualnej przed zamontowaniem zaworu, celem upewnienia się, że nie są one zanieczyszczone wodą lub innymi zanieczyszczeniami. Należy tego dokonać:

- gdy są one nowe i po raz pierwszy wprowadzone do napełniania gazem leczniczym;
- po każdym badaniu ciśnienia hydrostatycznego lub równoważnym badaniu, gdy zawór jest usuwany;
- gdy zawór jest wymieniany.

Zawór po zamontowaniu do butli powinien znajdować się w pozycji zamkniętej, aby zapobiec przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza butli. Jeśli istnieją jakiegokolwiek wątpliwości co do stanu wewnętrznego butli, zawór należy usunąć i dokonać wewnętrznej kontroli butli w celu zapewnienia, że nie zostały zanieczyszczone.

28. Konserwacja i naprawy butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów są w gestii producenta produktu leczniczego. Jeśli są w gestii podwykonawców, powinny być przeprowadzane wyłącznie przez zatwierdzonych podwykonawców, a umowy, w tym porozumienia techniczne, powinny zostać zawarte. Podwykonawcy powinni być poddani kontroli w celu zapewnienia, że zachowują odpowiednie standardy.

29. Powinien istnieć system zapewniający identyfikowalność butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów.

30. Kontrole wykonywane przed napełnianiem powinny obejmować:

(a) w przypadku butli, kontroli przeprowadzanych w oparciu o zatwierdzone procedury celem zapewnienia ciśnienia resztkowego w każdej butli,

- jeśli butla jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe, przy braku sygnału wskazującego, że w butli występuje nadciśnienie, należy sprawdzić prawidłowe funkcjonowanie zaworu, a w przypadku wykazania, że zawór nie funkcjonuje prawidłowo, butla powinna być przekazana do kontroli,
- jeśli butla nie jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe; butle, w których nie ma ciśnienia resztkowego, należy odstawić na bok w celu przeprowadzenia dodatkowych badań, aby stwierdzić, że nie są zanieczyszczone wodą lub innym zanieczyszczeniem. Jeśli to potrzebne, należy oczyścić butlę zwalidowaną metodą lub przeprowadzić kontrolę wizualną,

(b) sprawdzenie, że wszystkie poprzednie etykiety serii zostały usunięte,

(c) sprawdzenie, czy wszystkie nieaktualne i uszkodzone etykiety zostały usunięte,

(d) zewnętrzną kontrolę wizualną zbiornika ciśnieniowego i każdego zaworu na obecność wgnieceń, śladów spawania, zgorzeli, innych uszkodzeń oraz zanieczyszczeń olejem lub smarem. Butle powinny być czyszczone, sprawdzane i konserwowane w odpowiedni sposób,

(e) kontrolę króćca zaworu każdej butli i każdego pojemnika kriogenicznego, w celu sprawdzenia, czy jest on odpowiedni do rodzaju gazu medycznego,

- (f) sprawdzenie daty następnego badania na zaworze (w przypadku zaworów, które muszą być okresowo sprawdzane),
- (g) kontrolę daty badania butli w celu stwierdzenia, czy została wykonana hydrauliczna próba ciśnieniowa lub jej odpowiednik i czy nie upłynął termin ważności dopuszczenia zgodnie z obowiązującymi przepisami, i
- (h) sprawdzenie, czy każdy zbiornik ciśnieniowy jest oznaczony właściwym kolorem, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (kolory oznaczenia odpowiednie do norm krajowych lub międzynarodowych).

31. Dla operacji napełniania powinna zostać określona seria.

32. Butle, które wróciły do ponownego napełnienia powinny zostać przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w Pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Procedury powinny zawierać próżnowanie lub operacje czyszczenia i powinny zostać zwalidowane.

*Uwaga: W przypadku gazów sprężonych maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie nie powinno przekraczać 500 ppm v/v, przy ciśnieniu napełniania równym 200 barów w temperaturze 15 °C (oraz równoważnego mu przy innym ciśnieniu napełniania)*

33. Przenośne zbiorniki kriogeniczne, które wróciły do ponownego napełnienia powinny zostać przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W szczególności, przenośne zbiorniki kriogeniczne bez ciśnienia resztkowego powinny zostać przygotowane do użycia walidowanymi metodami.

34. Powinny być właściwe kontrole celem zapewnienia, że każda butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny zostały prawidłowo napełnione.

35. Przed założeniem plomby lub zabezpieczenia ujawniającego próby otwarcia zaworu powinna być sprawdzona, odpowiednią metodą, szczelność każdej napełnionej butli (patrz punkt 36). Metoda badania nie powinna wprowadzać żadnych zanieczyszczeń do gniazda zaworów i, w stosownych przypadkach, powinny być pobrane próby do badań jakościowych.

36. Po napełnieniu, króćce wylotowe zaworów powinny być wyposażone w zabezpieczenia w celu ochrony wylotu przed skażeniem. Butle i przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być wyposażone w plomby lub zabezpieczenia ujawniające próby manipulowania przy zaworach.

37. Każda butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny musi mieć etykietę. Numer serii oraz termin ważności mogą znajdować się na odrębnej etykiecie

38. W przypadku gazów medycznych produkowanych przez zmieszanie dwóch lub więcej różnych gazów (in-line przed napełnieniem lub bezpośrednio w butlach), procesy mieszania powinny być zwalidowane celem zapewnienia, że w każdej butli gazy są właściwie mieszane i że mieszanina jest jednorodna .

## **Kontrola Jakości**

39. Każda seria gazu medycznego (butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne, zbiorniki szpitalne) powinny być badane zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i certyfikowane.

40. Plan pobierania prób i analizy jakie należy wykonać powinny być zgodne, w przypadku butli z następującymi wymogami, /o ile inne nie są wymagane w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu/:

(a) W przypadku gdy butle są napełniane jednoskładnikowym gazem leczniczym poprzez panel rozdzielczy, umożliwiający jednoczesne napełnianie wielu butli, po każdej wymianie butli w panelu przynajmniej w jednej butli z każdego cyklu napełniania, należy sprawdzić tożsamość i czystość gazu (A)

(b) W przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem leczniczym pojedynczych butli w oddzielnych operacjach napełniania, powinna być zbadana tożsamość i czystość gazu w co najmniej jednej butli z każdego nieprzerwanego okresu napełniania. Przykładem nieprzerwanego okresu napełniania jest produkcja na jednej zmianie, pod warunkiem, że praca wykonywana jest przez tych samych pracowników, na tych samych urządzeniach i butle napełniane są gazem z tej samej serii masowej.

(c) W przypadku gazu leczniczego produkowanego przez zmieszanie dwóch lub więcej gazów w butli poprzez ten sam panel rozdzielczy, gaz z każdej butli powinien być badany na zawartość i tożsamość każdego składnika gazu. Dla gazu dopełniającego skład tej mieszaniny, jeżeli istnieje, badania tożsamości mogą być wykonywane na jednej butli napełnianej poprzez ten sam panel rozdzielczy w cyklu napełniania (lub dla nieprzerwanego cyklu napełniania w przypadku butli napełnianych po jednej na raz). Może być badana mniejsza ilość butli w przypadku zwalidowanego systemu napełniania automatycznego.

(d) Jeżeli gazy mieszane są w instalacji przed napełnieniem butli, wymagana jest ciągła analiza mieszaniny w czasie napełniania.

Jeżeli brak jest ciągłej analizy mieszaniny w czasie napełniania, gazy powinny spełniać takie same zasady, jak gazy lecznicze produkowane przez zmieszanie gazów w butlach.

Badania zawartości wody powinny być wykonywane, chyba że zostało uzasadnione inaczej.

Możliwe jest inne pobieranie próbek i stosowanie innych procedur badawczych, jeżeli dają co najmniej równoważny poziom zapewnienia jakości.

41. Jeżeli nie jest wymagane inaczej w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, analizy dla przenośnych zbiorników kriogenicznych powinny obejmować oznaczenie składu i badanie tożsamości dla każdego zbiornika. Analizowanie serii powinno być prowadzone tylko wówczas, gdy wykazano, że krytyczne parametry gazu pozostałego w każdym zbiorniku przed uzupełnieniem zostały utrzymane.

42. Ze zbiorników kriogenicznych znajdujących się u odbiorców (zbiorniki w szpitalu lub domowe zbiorniki kriogeniczne), które są ponownie napełniane na miejscu z dedykowanych cystern, nie muszą być pobrane próbki po napełnieniu, pod warunkiem że świadectwo analizy zawartości cysterny jest dołączone. Jednakże, należy wykazać, że wymagania specyfikacji gazu w zbiornikach, są utrzymana w kolejnych napełnieniach.

43. Przechowywanie prób archiwalnych i referencyjnych nie jest wymagane, chyba że ustalono inaczej.

44. Ciągłe monitorowanie stabilności nie jest wymagane w przypadku gdy wstępne badania stabilności zostały zastąpione danymi bibliograficznymi (zgodnie z zaleceniem CPMP/QWP/1719/00).

### **Transport gazów**

45. Napełnione butle gazowe i domowe zbiorniki kriogeniczne powinny być chronione podczas transportu, w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone do odbiorców w stanie czystym, zgodnym z warunkami środowiska, w którym będą stosowane.”