



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Ufficio Autorizzazione Officine

Allegato 6 – “Produzione di gas medicinali”

Tratto dalle “Norme di buona Fabbricazione”(GMP)

Traduzione validata dall’Ufficio Autorizzazione Officine - AIFA

**Trattasi di una traduzione validata dall’Ufficio Autorizzazione Officine a fini operativi.
La presente traduzione non assume un carattere ufficiale.
Per eventuali problemi interpretativi, far riferimento al testo originale inglese.**

Eudralex

The Rule Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

Good Manufacturing Practice

Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 6

Manufacturer of Medicinal Gases

ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374) Brussels, 03 February 2010

PRINCIPIO

I gas che rientrano nella definizione di prodotto medicinale della Direttiva 2001/83/CE o della Direttiva 2001/82/CE (da qui in poi definiti come gas medicinali), sono soggetti ai requisiti espressi nelle citate Direttive, inclusi i requisiti relativi alla produzione.

A tal proposito, il presente “Annex”⁶ (Allegato) ha come oggetto la produzione di gas come “sostanza attiva”(principio attivo) e quella come “prodotto medicinale”.

Il confine tra la produzione della sostanza attiva e la produzione di prodotto medicinale deve essere chiaramente definito in ogni dossier di Autorizzazione all’Immissione in Commercio.

Normalmente le fasi di produzione e purificazione dei gas, appartengono all’ambito della produzione delle sostanze attive. I gas entrano nell’ambito farmaceutico a partire dal primo stoccaggio del gas che venga destinato a tale utilizzo.

La produzione dei gas come “**sostanza attiva**” deve essere conforme ai “Basic Requirements” (Requisiti Fondamentali) della linea guida “Volume 4 - Good manufacturing practice (GMP)¹” (Parte II), alle parti di pertinenza di questo “Annex” e agli altri “Annex” presenti nella linea guida (GMP), ove applicabili.

La produzione dei gas “**medicinali**” deve essere conforme ai “Basic Requirements” della linea guida “Volume 4 - Good manufacturing practice (GMP)” (Parte I), alle parti di pertinenza di questo “Annex” e agli altri Annex” presenti nella linea guida (GMP), ove applicabili.

Nei casi eccezionali di processi in continuo, laddove non è possibile un immagazzinamento intermedio del gas tra la fase di produzione del principio attivo e la fase di produzione del prodotto medicinale, si deve considerare l’intero processo (dalle materie di partenza della sostanza attiva al prodotto medicinale finito), come appartenente all’ambito farmaceutico. Questo deve essere chiaramente indicato nel dossier dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio.

Il presente “Annex”, non si applica alla produzione e alla preparazione dei gas medicinali negli ospedali a meno che queste non siano considerate come preparazioni o produzione industriale. Cionostante, alcune parti del presente “Annex” possono essere utilizzate quale base per tali attività.

PRODUZIONE DEI GAS “SOSTANZA ATTIVA”

I gas “sostanza attiva” possono essere preparati mediante **sintesi chimica** oppure ottenuti da **fonti naturali**, a cui seguono delle fasi di purificazione, ove necessario (come ad esempio in un impianto di separazione dell’aria).

1. I processi corrispondenti a questi due metodi di produzione dei gas “sostanza attiva” devono essere conformi ai “Basic Requirements” della Parte II. In ogni caso:

(a) i requisiti relativi alle materie di partenza (starting materials) per le sostanze attive (Parte II Capitolo 7) non si applicano alla produzione dei gas “sostanza attiva” mediante il metodo di separazione dell’aria (comunque, il produttore deve assicurare che la qualità dell’aria ambiente sia adatta al processo e che eventuali cambiamenti nella qualità dell’aria ambiente non vadano a modificare la qualità del gas “sostanza attiva”);

(b) I requisiti relativi agli studi di stabilità “on-going” (Parte II capitolo 11.5), che sono utilizzati per confermare le condizioni di conservazione e la data di scadenza/re-test (Parte II capitolo 11.6), non si applicano nel caso in cui gli studi di stabilità iniziali siano stati sostituiti da dati bibliografici (riferimento “Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00”);

¹ Eudralex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4- Good Manufacturing Practice (ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374) Brussels, 03 February 2010

(c) I requisiti relativi ai controcampioni (Parte II capitolo 11.7) non si applicano alla produzione dei gas "sostanza attiva", ove non sia diversamente specificato.

2. La produzione di gas "sostanza attiva" attraverso un processo continuo (esempio separazione dell'aria) deve essere monitorato in continuo per la qualità. I risultati di questo monitoraggio devono essere gestiti in modo tale da consentire una valutazione dell'andamento nel tempo.

3. Inoltre:

(a) i trasferimenti e le forniture di gas "sostanza attiva" in bulk devono essere conformi agli stessi requisiti previsti per i gas "medicinali" (sezioni da 19 a 21 di questo "Annex");

(b) il riempimento di gas "sostanza attiva" in bombole o in recipienti criogenici mobili, deve essere conforme agli stessi requisiti previsti per i gas medicinali (sezioni da 22 a 37 di questo "Annex") così come alla Parte II Capitolo 9.

PRODUZIONE DEI GAS "MEDICINALI"

La produzione dei gas medicinali viene generalmente effettuata in "impianto chiuso". Di conseguenza la contaminazione del prodotto dovuta all'ambiente, è minima. Pur tuttavia, possono verificarsi rischi di contaminazione (o "cross-contamination" -contaminazione incrociata- con altri gas) in particolare a causa del riutilizzo dei contenitori.

4. I requisiti che si applicano alle bombole devono essere applicati anche ai pacchi di bombole (fatta eccezione per l'immagazzinamento e il trasporto al coperto).

Personale

5. Tutto il personale coinvolto nella produzione e nella fornitura dei gas medicinali deve ricevere una formazione adeguata sulle GMP specificatamente applicate a questo tipo di prodotti. Deve essere consapevole degli aspetti critici importanti e dei pericoli potenziali per i pazienti derivanti da questi prodotti.

I programmi di formazione devono includere gli autisti dei camion cisterna.

6. Il personale dei subfornitori, che potrebbe impattare sulla qualità dei gas medicinali, (come ad esempio il personale incaricato delle manutenzione delle bombole e delle valvole) deve essere adeguatamente formato.

Locali e attrezzature

Locali

7. Le bombole e i contenitori criogenici mobili devono essere controllati, preparati, riempiti e stoccati in aree separate dai gas non medicinali e non deve essere possibile uno scambio di bombole/contenitori criogenici mobili tra queste aree.

In ogni caso, può essere accettato il controllo, la preparazione, il riempimento e l'immagazzinamento di altri gas nelle stesse aree, a condizione che questi siano conformi con le specifiche dei gas medicinali e che le operazioni di produzione siano eseguite in accordo con gli standard GMP.

8. I locali devono essere sufficientemente spaziosi in modo che le operazioni di produzione, saggio e stoccaggio si svolgano evitando ogni rischio di "mix-up" (frammischiamento).

I locali devono essere progettati in modo da prevedere:

(a) settori separati e contrassegnati per i diversi gas;

(b) una chiara identificazione e separazione delle bombole/contenitori criogenici mobili ai diversi stadi del processo di produzione (ad esempio “in attesa di controllo”, “in attesa di riempimento”, “quarantena”, “rilasciate”, “non conformi”, “pronte per la fornitura”).

Il metodo utilizzato per realizzare questi vari livelli di separazione dipenderà dalla natura, dall’entità e dalla complessità dell’insieme delle operazioni.

Si può ricorrere all’uso di aree con pavimento contrassegnato, divisori, barriere, cartelli, etichette o altri mezzi appropriati.

9. Le bombole /i contenitori criogenici per uso a domicilio **vuoti** dopo la selezione o la manutenzione, e le bombole /i contenitori criogenici per uso a domicilio **pieni** devono essere immagazzinati al coperto, protetti da condizioni meteorologiche avverse.

Le bombole / i contenitori criogenici mobili **pieni** devono essere conservati in maniera tale da assicurare che siano distribuiti in uno stato pulito, appropriato all’ambiente in cui saranno utilizzati.

10. Si devono prevedere condizioni di conservazione specifiche se richiesto nell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (ad esempio per le miscele di gas dove alle basse temperature avviene una separazione di fase).

Attrezzature

11. Le attrezzature devono essere progettate in modo da assicurare che il gas corretto sia inserito nel corretto contenitore.

Non ci devono essere normalmente incroci di connessioni tra le tubazioni che trasportano gas diversi.

Se queste connessioni incrociate sono necessarie (ad esempio nelle attrezzature per il riempimento delle miscele), la qualifica deve assicurare che non ci sia il rischio di contaminazione incrociata tra i diversi gas.

Inoltre, le rampe di riempimento devono essere munite di raccordi specifici. Questi raccordi possono essere sottoposti a standards nazionali o internazionali. L’uso di raccordi che rispondono a standard differenti nello stesso sito di riempimento deve essere attentamente controllato, così come l’uso di adattatori necessari in alcune situazioni per bypassare sistemi specifici di connessione per il riempimento.

12. I serbatoi e le cisterne devono essere dedicati ad un gas singolo e di qualità ben definita.

Pur tuttavia, i gas **medicinali** possono essere stoccati o trasportati nelle stesse cisterne, in altri contenitori utilizzati per lo stoccaggio intermedio, o in serbatoi, come quelli (utilizzati) per lo stesso gas **non-medicinale**, a condizione che la qualità di quest’ultimo sia almeno pari alla qualità del gas medicinale e che siano mantenuti gli standard GMP. In questi casi, deve essere eseguita e documentata un’analisi del rischio.

13. Un sistema di alimentazione di gas in comune per rampe dei **gas medicinali** e **non-medicinali** è accettabile solo se esiste un metodo convalidato per prevenire il ritorno di flusso dalla linea di gas non-medicinale alla linea di gas medicinale.

14. Le rampe di riempimento devono essere dedicate ad un singolo gas medicinale o ad una certa miscela di gas medicinali. In casi eccezionali, il riempimento con gas utilizzati con altre finalità mediche può essere accettabile su rampe dedicate ai gas medicinali ove giustificato ed effettuato sotto controllo.

In questi casi, la qualità del gas non-medicinale deve essere almeno pari alla qualità richiesta dal gas medicinale e gli standard GMP devono essere mantenuti. Il riempimento deve essere realizzato per campagne.

15. Le operazioni di riparazione e manutenzione (inclusa la pulizia e lo spurgo) delle attrezzature, non devono influenzare negativamente la qualità dei gas medicinali.

In particolare, devono esistere procedure che descrivano le misure adottate dopo le operazioni di riparazione e manutenzione nel caso comportino il venir meno dell'integrità del sistema. Si deve dimostrare nello specifico che l'apparecchiatura è priva di ogni contaminazione che possa influenzare negativamente la qualità del prodotto finito, prima che questo venga rilasciato per l'utilizzo. Devono essere mantenute le registrazioni.

16. Deve esistere una procedura che descriva le misure da adottare quando una cisterna viene messa di nuovo in uso per un gas medicinale (dopo il trasporto di un gas non-medicinale nelle condizioni descritte nella sezione 12 , oppure dopo operazioni di manutenzione). Questa procedura deve includere test analitici.

Documentazione

17. I dati inclusi nelle registrazioni (records) per ciascun lotto di bombole/contenitori criogenici mobili riempiti, devono garantire che ogni contenitore riempito, sia tracciabile per gli aspetti rilevanti delle principali operazioni di riempimento.

Devono essere forniti i seguenti dati/documenti, ove appropriato:

- (a) nome del prodotto;
- (b) numero di lotto;
- (c) data e ora delle operazioni di riempimento;
- (d) identificazione della(e) persona(e) che ha(hanno) svolto ciascuno stadio significativo (esempio predisposizione della linea, ricevimento delle bombole, preparazione prima del riempimento, riempimento, etc.);
- (e) lotto(i) di riferimento per il/i gas usati nelle operazioni di riempimento come richiesto nella sezione 22, incluso lo status;
- (f) attrezzatura utilizzata (esempio rampa di riempimento);
- (g) quantità di bombole/contenitori criogenici mobili prima del riempimento, incluso l'identificativo individuale e la/le capacità idraulica(che);
- (h) operazioni effettuate prima del riempimento (vedi sezione 30);
- (i) parametri chiave che sono necessari per assicurare il corretto riempimento in condizioni standard;
- (j) risultati degli appropriati controlli di verifica che assicurino l'avvenuto riempimento delle bombole/contenitori criogenici mobili;
- (k) un campione dell'etichetta del lotto;
- (l) specifiche del prodotto finito e risultati dei test del controllo di qualità (incluso il riferimento allo stato di calibrazione delle attrezzature utilizzate per le analisi);
- (m) quantità di bombole/contenitori criogenici mobili non conformi, con riferimenti alle singole identificazioni e motivazioni per averli respinti ;
- (n) dettagli su qualsiasi problema o evento inusuale e, autorizzazione firmata per ogni singola deviazione dalle istruzioni di riempimento;e
- (o) dichiarazione di "certificazione di rilascio del lotto" emessa dalla Persona Qualificata, con data e Firma.

18. Devono essere mantenute le registrazioni per ogni lotto di gas che deve essere distribuito nei serbatoi delle strutture ospedaliere . Queste registrazioni devono, se del caso, includere i seguenti dati/documenti, (i punti da registrare possono variare a seconda della legislazione nazionale):

- (a) nome del prodotto;
- (b) numero di lotto;
- (c) riferimento all'identificativo del serbatoio (cisterna) nel quale il lotto viene certificato;

- (d) data e ora delle operazioni di riempimento;
- (e) identificazione della(e) persona(e) che ha(hanno) svolto le operazioni di riempimento del serbatoio (cisterna);
- (f) riferimento al serbatoio (cisterna) che ha rifornito e al gas sorgente, ove applicabile;
- (g) dettagli rilevanti relativamente alle operazioni di riempimento ;
- (h) specifiche del prodotto finito e risultati dei test del controllo di qualità (incluso il riferimento allo stato di calibrazione delle attrezzature utilizzate);
- (i) dettagli su qualsiasi problema o evento inusuale e, autorizzazione firmata per ogni singola deviazione dalle istruzioni di riempimento;e
- (j) dichiarazione di “certificazione di rilascio del lotto” emessa dalla Persona Qualificata, con data e firma

Produzione

Trasferimenti e forniture del gas criogenico e liquefatto

19. I trasferimenti dei gas criogenici o liquefatti dallo stoccaggio primario, inclusi i controlli effettuati prima dei trasferimenti, devono essere in accordo con procedure validate definite per evitare ogni possibilità di contaminazione. Le linee di travaso devono essere provviste di valvole di non ritorno oppure di opportune alternative. Le connessioni flessibili, i raccordi e gli innesti devono essere flussati con il gas appropriato prima dell'uso.

20. I raccordi di travaso utilizzati per il riempimento dei serbatoi e delle cisterne devono essere dotati di connessioni prodotto-specifico. L'uso di adattatori che permettono la connessione con serbatoi e cisterne non dedicate agli stessi gas deve essere adeguatamente controllato.

21. Le forniture del gas possono essere aggiunte a serbatoi contenenti gas della stessa determinata qualità a condizione che venga testato un campione, per assicurare che la qualità del gas della fornitura sia accettabile.

Questo campione può essere prelevato dal gas della fornitura o (da quello) del serbatoio riempito dopo la fornitura.

Nota: vedere specifiche per il riempimento dei serbatoi situati presso i clienti e nei locali dei clienti nella sezione 42

Riempimento ed etichettatura di bombole e contenitori criogenici mobili

22. Prima del riempimento di bombole e contenitori criogenici mobili, un(i) lotto(i) di gas deve(devono) essere definito(i), controllato(i) in base alle specifiche e approvato(i) per il riempimento.

23. Nel caso di processi in continuo come quello menzionato nel “Principio”, devono essere effettuati adeguati controlli “in-process” per assicurare che il gas sia conforme alle specifiche.

24. Le bombole, i contenitori criogenici mobili e le valvole devono essere conformi ad appropriate specifiche tecniche e ad ogni requisito rilevante dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio. Queste(i) devono essere dedicate(i) ad un singolo gas medicinale o ad una determinata miscela di gas medicinali.

Le bombole devono avere una colorazione-codificata in accordo con gli standard di riferimento. Le bombole devono essere preferibilmente munite di valvole a pressione residua minima con un meccanismo di non-ritorno al fine di garantire un'adeguata protezione contro le contaminazioni.

25. Le bombole, i contenitori criogenici mobili e le valvole devono essere controllate prima del primo uso durante la produzione, e devono essere sottoposte ad adeguata manutenzione. Laddove si utilizzino

dispositivi medici marcati con marchio CE, la manutenzione deve essere conforme alle istruzioni di manutenzione del produttore.

26. I controlli e le operazioni di manutenzione non devono influenzare la qualità e la sicurezza del prodotto medicinale. L'acqua utilizzata per i test sulla pressione idrostatica effettuati sulle bombole, deve come essere almeno della qualità dell'acqua potabile.

27. Le bombole devono essere soggette ad ispezione visiva interna, come parte integrante delle operazioni di controllo e manutenzione, prima di montare la valvola, in modo da assicurarsi che non siano contaminate con acqua o altri inquinanti.

Questo deve essere fatto :

- quando sono nuove e destinate per la prima volta all'uso del gas medicinale;
- a seguito di ogni test sulla pressione idrostatica o di un test equivalente laddove la valvola sia stata rimossa;
- ogni volta che la valvola viene sostituita.

Dopo l'installazione, la valvola deve essere mantenuta chiusa per evitare ogni contaminazione da qualsiasi cosa entri nella bombola. In caso di qualsivoglia dubbio sulle condizioni interne della bombola, si deve rimuovere la valvola e la bombola deve essere ispezionata internamente per assicurare che non sia stata contaminata.

28. La manutenzione e le operazioni di riparazione delle bombole , dei contenitori criogenici mobili e delle valvole sono sotto la responsabilità del produttore del prodotto medicinale.

Se queste operazioni vengono affidate a terzi, possono essere effettuate solo da terzisti autorizzati, e si devono sottoscrivere contratti che prevedano accordi tecnici.

I terzisti devono essere sottoposti ad "audit" in modo da assicurare che vengano mantenuti gli standard necessari.

29. Deve essere allestito un sistema che assicuri la tracciabilità delle bombole, dei contenitori criogenici mobili e delle valvole .

30. I controlli da eseguire prima del riempimento devono includere :

(a) nel caso delle bombole, una verifica, effettuata in accordo ad una procedura definita, per assicurare che ci sia una pressione residua positiva in ogni bombola:

- se la bombola è dotata di una valvola a pressione residua minima, qualora non ci sia un segnale che indichi una pressione residua positiva, si deve verificare il corretto funzionamento della valvola e, se si evidenzia che la valvola non funziona correttamente, la bombola deve essere inviata in manutenzione,
- se la bombola non è dotata di valvola a pressione residua minima, qualora non ci sia una pressione residua positiva, la bombola deve essere accantonata per misurazioni aggiuntive, per garantire che non sia stata contaminata con acqua o altri contaminanti; le misurazioni aggiuntive possono consistere in una ispezione visiva interna seguita da una pulizia con un metodo validato;

(b) un controllo che garantisca che tutte le etichette dei lotti precedenti siano state rimosse;

(c) un controllo (che garantisca) che tutte le etichette danneggiate del prodotto siano state rimosse e sostituite;

(d) una ispezione visiva esterna di ciascuna bombola, contenitore criogenico mobile e valvola, per individuare ammaccature, bruciature, residui, altri danni e contaminazioni con oli o grassi; se necessario, si deve fare una pulizia;

(e) un controllo di ogni attacco di connessione di bombole e contenitori criogenici mobili per accertare che si tratti del tipo adatto per il particolare gas medicinale in questione;

(f) un controllo della data per il successivo collaudo della valvola (nel caso di valvole che devono essere periodicamente controllate);

(g) un controllo delle bombole o dei contenitori criogenici mobili per accertare che ogni test richiesto da normative nazionali e internazionali (esempio test per la pressione idrostatica o equivalente per le bombole) sia stato eseguito e sia ancora valido;

(h) un controllo per verificare che ogni bombola sia della colorazione-codificata come specificato nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (colorazione-codificata dagli standard di riferimento nazionali/internazionali).

31. Si deve definire un lotto per le operazioni di riempimento.

32. Le bombole che sono state restituite per il riempimento devono essere preparate con grande cura per minimizzare i rischi di contaminazione, in linea con le procedure descritte nel (dossier) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio. Queste procedure, che devono includere operazioni di scarico e/o spurgo, devono essere validate.

Nota: Per i gas compressi, deve essere ottenuta una impurezza teorica massima di 500 ppm v/v ad una Pressione di riempimento di 200 bar a 15°C (ed equivale ad altre pressioni di riempimento).

33. I contenitori criogenici mobili restituiti per il riutilizzo mediante riempimento, devono essere preparati con cura per minimizzare i rischi di contaminazione, in linea con le procedure descritte nel (dossier) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio. In particolare, i contenitori mobili senza pressione residua devono essere preparati utilizzando un metodo validato.

34. Devono essere eseguiti appropriati controlli per assicurare che ogni bombola/contenitore criogenico mobile sia stato correttamente riempito.

35. Ogni bombola piena deve essere verificata per la ricerca di eventuali perdite attraverso un metodo appropriato, prima di procedere con l'apposizione del sigillo (vedi sezione 36). Il metodo di test non deve introdurre alcun contaminante nel raccordo di uscita della valvola e, se applicabile, deve essere effettuato a seguito del prelievo di campione (per il controllo) di qualità.

36. Dopo il riempimento, i raccordi di uscita delle valvole delle bombole devono essere protetti da possibili contaminazioni. Le bombole e i contenitori criogenici mobili devono essere dotati di sigillo antimanomissione.

37. Ciascuna bombola o contenitore criogenico mobile deve essere etichettata. Il numero del lotto e la data di scadenza possono essere indicati su un'etichetta distinta.

38. Nel caso di gas medicinali prodotti mediante la miscelazione di due o più gas differenti (in linea prima del riempimento o direttamente nelle bombole), il processo di miscelazione deve essere validato per assicurare che i gas siano adeguatamente miscelati in ogni bombola e che la miscela sia omogenea.

Controllo di qualità

39. Ogni lotto di gas medicinale (bombole, contenitori criogenici mobili, serbatoi ospedalieri) deve essere analizzato secondo i requisiti dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio, e certificato.

40. A meno che non sia diversamente richiesto nell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio, il piano di campionamento e di analisi che deve essere effettuato, deve essere conforme, nel caso delle bombole, ai seguenti requisiti :

(a) nel caso in cui un singolo gas medicinale venga riempito in bombole, su una rampa a presa multipla si deve testare l’identità e il titolo di almeno una bombola per ciclo di riempimento in rampa ogni volta che le bombole sulla rampa vengono cambiate.

(b) nel caso in cui un singolo gas medicinale venga immesso in bombole mediante operazioni di riempimento una alla volta, si deve testare l’identità e il titolo su almeno una bombola di ciascun ciclo ininterrotto di riempimento. Un esempio di ciclo ininterrotto di riempimento è un turno di produzione utilizzando lo stesso personale, (stesse) apparecchiature e (stesso) lotto di gas di riempimento.

(c) nel caso di un gas medicinale prodotto miscelando due o più gas in una bombola a partire dalla stessa rampa, si deve testare in ogni bombola l’identità e il titolo per ogni componente del gas. Per gli eccipienti, ove presenti, il test di identità può essere effettuato su una bombola per ogni ciclo di riempimento (o per ciclo ininterrotto nel caso di bombole riempite una alla volta). Nel caso di sistemi automatici validati di riempimento può essere controllato un numero inferiore di bombole.

(d) Nel caso di gas pre-miscelati vanno seguiti gli stessi principi dei gas singoli qualora venga fatta un’analisi in continuo della miscela sulla linea di riempimento . Nel caso di gas pre-miscelati vanno seguiti gli stessi principi dei gas medicinali prodotti per miscelazione di gas in bombola se non esiste un controllo in continuo della miscela per il riempimento.

Il controllo del contenuto dell’umidità deve essere eseguito, a meno che non venga adeguatamente giustificato.

Procedure di campionamento e di analisi diverse, qualora forniscano un pari livello di assicurazione di qualità, devono essere giustificate.

41. A meno che non sia diversamente specificato nell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio, il controllo finale sui contenitori criogenici mobili deve prevedere un test per l’identità e il titolo **su ogni contenitore**. Il controllo per lotto deve essere eseguito **solo se** è stato dimostrato che le caratteristiche critiche del gas residuo nei contenitori prima del riempimento, siano state mantenute.

42. I contenitori criogenici presso i clienti (serbatoi ospedalieri e contenitori criogenici domiciliari) che sono riempiti sul posto a partire da serbatoi dedicati, non devono essere oggetto di campionamento dopo il riempimento, a condizione che sia fornito un certificato di analisi del (gas) contenuto nella cisterna che si accompagni alla fornitura. In ogni caso, si deve dimostrare che le specifiche del gas nel contenitore rimangano costanti per tutti i successivi riempimenti.

43. Non è richiesta, salvo diversa indicazione, la conservazione di controcampioni.

44. Gli studi di stabilità “on-going” non sono richiesti nel caso che gli studi di stabilità iniziali siano stati sostituiti da dati bibliografici (vedere Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00).

Trasporto del gas confezionato

45. Le bombole piene di gas e i contenitori criogenici mobili domiciliari devono essere protetti durante il trasporto in modo che, in particolare, siano consegnati ai clienti in uno stato pulito compatibile con l'ambiente in cui verranno utilizzati.

GLOSSARIO

Gas Sostanza Attiva (Principio Attivo)

Ogni gas inteso come sostanza attiva per un prodotto medicinale.

Separazione dell'aria

Separazione dell'aria atmosferica nei suoi gas costituenti utilizzando una distillazione frazionata a temperature criogeniche.

Gas Compresso

Un gas che confezionato sotto pressione per il trasporto è interamente gassoso a tutte le temperature sopra -50°C .

Contentitore

Un contenitore è un recipiente criogenico (serbatoio, cisterna o altro tipo di contenitore criogenico mobile), una bombola, un pacco bombole o ogni altra confezione che sia in contatto diretto con il gas.

Gas Criogenico

Gas che liquefa a 1.013 bar a una temperatura inferiore a -150°C .

Bombola

Contentitore solitamente cilindrico adatto a contenere gas compressi, liquefatti e disciolti, completo di un dispositivo per ridurre la pressione del flusso di gas in uscita alla pressione atmosferica e a temperatura ambiente.

Pacco Bombole

Insieme costituito da bombole riunite insieme in una struttura e collegate da un collettore, trasportate e utilizzate come un'unità.

Svuotare

Eliminare il gas residuo da un contenitore/sistema applicando una pressione inferiore a 1,013 bar mediante l'utilizzo di un sistema a vuoto.

Gas

Una sostanza che è completamente gassosa a una pressione di 1,013 bar e a $+20^{\circ}\text{C}$ oppure presenta una pressione di vapore superiore a 3 bar a $+50^{\circ}\text{C}$.

Contentitore criogenico domiciliare

Un contenitore criogenico mobile destinato a contenere ossigeno liquido e a fornire ossigeno gassoso presso il domicilio del paziente.

Test sulla pressione idrostatica

Test eseguito per ragioni di sicurezza come richiesto dalle linee guida nazionali o internazionali onde accertare che le bombole o i contenitori possono sopportare pressioni superiori a quella di progettazione del contenitore.

Gas liquefatto

Un gas che, se confezionato per il trasporto, è in parte liquido (o solido) a temperature superiori ai -50°C .