



Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 1 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Medizinische Gase; Herstellung, Transportprozesse; Abfüllwerke, Luftzerlegungsanlagen, Krankenhäuser	
Querverweise	071201, 071211, 071212	
erstellt	EFG 15	
		Datum / Unterschrift
fachlich geprüft	Dr. Andreas Schieweck	25.04.2008
formell geprüft	Gertrud Klumpp	25.08.2008
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Gert Bernscher Vorsitzender AG AATB	 05.09.2008
	Tierarzneimittelbereich Dr. Christine Höfer, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Klaus Reimer, Vorsitzender AG TT	- entfällt -
genehmigt		
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

öffentlich

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 2 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Vorwort

Das vorliegende Aide-mémoire soll im Rahmen der Qualitätssicherung in der Arzneimittelüberwachung der Vereinheitlichung der Inspektionsanforderungen und der Vorgehensweise bei Inspektionen in Herstellungsbetrieben für medizinische Gase dienen. Auch die Inspektion der Hersteller von Gasen, die zum Einsatz als Wirkstoffe bestimmt sind, soll es unterstützen.

Das Aide-mémoire behandelt die Herstellung dieser Gase in

- Luftzerlegungsanlagen (LZA),
- Abfüllwerken sowie
- Krankenhäusern.

Weiterhin werden die für die Befüllung der beim Endkunden aufgestellten Primärbehälter erforderlichen Transport- und Umfüllprozesse für Flüssiggase als Bulk Arzneimittel einbezogen. Bei der Herstellung von medizinischen Gasen in anderen Bereichen (z.B. Rettungsdienste, Feuerwehren und Sanitätsdienste) sollte das Dokument sinngemäß angewandt werden.


Im Allgemeinen gelten auch bei der Herstellung von Gasen als Wirkstoffe oder Arzneimittel die GMP-Prinzipien, wie sie im EG-GMP-Leitfaden Teil I und II niedergelegt sind. Sie werden in diesem Aide-mémoire nicht wiedergegeben, vielmehr werden die Vorgaben in den Aide-mémoires „Überwachung von Arzneimittelherstellern“, „Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel“, „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“, „Kommentar zur ergänzenden Leitlinie für computergestützte Systeme“ vorausgesetzt.

Darüber hinaus sind die speziellen Vorgaben des EG-GMP-Anhangs 6 „Herstellung medizinischer Gase“ und des Arzneibuchs zu beachten.

Vorschriften des Medizinprodukterechts, des Arbeitsschutzes und des technischen Umgangs mit Druckgasbehältern werden nicht kommentiert. Ihre angemessene Berücksichtigung wird vorausgesetzt, ersetzt jedoch nicht die Umsetzung der arzneimittelrechtlichen Vorgaben und GMP-Regularien.


Das Aide-mémoire ist eine Zusammenstellung der Expertenmeinungen in der EFG 15 und hat keinen bindenden Charakter. Abweichungen von diesem Aide-mémoire sind möglich und können insbesondere dann akzeptiert werden, wenn sie zum gleichen Ergebnis führen, der Arzneimittelsicherheit dienen bzw. den Zulassungsunterlagen entsprechen.

Dieses Dokument wird bei Bedarf den aktuellen Anforderungen angepasst. Vorschläge beteiligter Kreise zur Ergänzung und Verbesserung des Aide-mémoire an die Expertengruppe 15 sind erwünscht.


Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 3 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inhaltsverzeichnis

DEFINITIONEN UND ABKÜRZUNGEN	5
1 QUALITÄTSSICHERUNG	6
1.1 Besonderheiten	6
1.1.1 Abfüllwerk und LZA	6
1.1.2 Krankenhaus	6
1.2 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten	7
1.2.1 Abfüllwerk, LZA und Bulktransport	7
1.2.2 Krankenhaus	7
2 PERSONAL	7
2.1 Besonderheiten	7
2.1.1 Abfüllwerk und LZA	7
2.2 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten	7
2.2.1 Abfüllwerk und LZA	7
2.2.2 Krankenhaus	8
3 RÄUME UND AUSRÜSTUNGEN	8
3.1 Besonderheiten	8
3.1.1 Krankenhaus	8
3.1.2 Lager- und Transporttanks	8
3.2 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten: Abfüllwerke, LZA, Bulktransport	9
3.2.1 Allgemein	9
3.2.2 Abfüllwerke	10
3.2.3 LZA/Bulktransport	11
3.3 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten: Krankenhaus	11
3.3.1 Allgemein	11
3.3.2 Medizinische Luft (Herstellung durch Kompression von Umgebungsluft)	12
3.3.3 Sauerstoff (Tank-/Verdampereinheit)	13
4 DOKUMENTATION	13
4.1 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten	13
4.1.1 Allgemein	13
4.1.2 Abfüllwerke	14
4.1.3 LZA/Bulktransport	15
4.1.4 Krankenhaus	15

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 4 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5	PRODUKTION	15
5.1	Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten	15
5.1.1	Allgemein	15
5.1.2	Abfüllwerke	16
5.1.3	LZA/Bulktransport	18
6	QUALITÄTSKONTROLLE	19
6.1	Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten	19
6.1.1	Allgemein	19
6.1.2	Abfüllwerke	21
6.1.3	LZA/Bulktransport	22
6.1.4	Krankenhaus	22
7	HERSTELLUNG UND PRÜFUNG IM LOHNAUFTRAG	23
8	BEANSTANDUNGEN UND PRODUKTRÜCKRUF	23
9	SELBSTINSPEKTION	24
	LITERATURVERZEICHNIS	24

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 5 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Definitionen und Abkürzungen

Im nachfolgenden werden für das Verständnis des Dokuments wichtige Begriffsbestimmungen wiedergegeben.

Definitionen:

Gas

Eine Substanz oder ein Substanzgemisch, das bei 1,013 bar (101,325 kPa) und +15 °C vollständig gasförmig ist oder bei +50 °C einen Dampfdruck von mehr als 3 bar (300 kPa) hat (ISO 10286).

Behälter

Ein Behälter ist ein Flüssiggasbehälter, ein Tank, ein Tankfahrzeug, eine Flasche, ein Flaschenbündel oder jede andere Verpackung, die direkt mit dem Gas in Berührung kommt.

Flasche

Ein transportabler Druckbehälter mit einer maximalen Wasserkapazität von 150 Litern. Bei der Verwendung des Begriffs Flasche in diesem Dokument kann es sich auch um ein Flaschenbündel oder Flaschenpakete – soweit möglich – handeln.

Flüssiggas

Mit „Flüssiggas“ werden in diesem Dokument alle Gase bezeichnet, die in flüssiger Form transportiert und gelagert werden. Dabei handelt es sich zumeist um tiefkalt verflüssigte Gase. Vor der Anwendung als Arzneimittel ist eine Überführung in den gasförmigen Aggregatzustand erforderlich.

Flüssiggasbehälter

Ein stationärer oder mobiler thermisch isolierter Behälter, in dem verflüssigte oder kryogene Gase aufbewahrt werden. Das Gas wird dem Behälter flüssig oder gasförmig entnommen.

Kryogenes Gas

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

Luftzerlegungsanlage (LZA)


Luftzerlegungsanlagen trennen atmosphärische Luft durch mehrere Reinigungsschritte, Verdichtung, Abkühlung, Verflüssigung und Rektifikation in die Hauptbestandteile Sauerstoff, Stickstoff und Argon. Durch weitere Reinigungs- und Anreicherungs-schritte können auch Xenon und Neon erzeugt werden.

Medizinisches Gas

Gas oder Gasgemisch, das für therapeutische, in-vivo-diagnostische oder prophylaktische Zwecke am oder im Patienten eingesetzt wird und als Arzneimittel eingestuft wurde.

Beispiele für Abgrenzung Arzneimittel/Medizinprodukt (siehe hierzu „Arbeitshilfe: Einstufung und Klassifizierung von Medizinprodukten“ der AGMP vom 29.06.2007): Die Gase Luft und Sauerstoff für die Patientenbeatmung sowie Narkosegase (z.B. Distickstoffmonoxid, Xenon) sind Arzneimittel. Dies gilt unabhängig vom Aggregatzustand und vom Behältertyp zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens.

Behälter für medizinische Gase, die wieder verwendbar sind und gleichzeitig dazu dienen das enthaltende Arzneimittel zu verabreichen, sind Medizinprodukte (dies gilt jedoch nicht für Tanks und Gasflaschen, in die keine Anschlüsse zur direkten Patientenversorgung integriert sind).

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 6 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Das Befüllen und Inverkehrbringen der Behälter mit dem enthaltenen Gas muss jedoch auf Basis des AMG erfolgen. Ein Beispiel hierfür sind Flüssiggasbehälter mit integrierter Verdampfereinheit, die der direkten Versorgung von Patienten im Wohnbereich dienen.

Beispiel für die Abgrenzung Arzneimittel/Wirkstoff:

Die Erzeugung von Flüssigsauerstoff mittels LZA sollte als Wirkstoffherstellung eingestuft werden, wenn der hergestellte Sauerstoff für die Arzneimittelherstellung bestimmt ist. Als Beginn der Arzneimittelherstellung sollte die Befüllung der Lieferbehältnisse für den Transport von Flüssigsauerstoff zu den beim Endkunden aufgestellten Primärbehältnissen betrachtet werden.

Abkürzungen

AGMP

Arbeitsgruppe Medizinprodukte

LOX

Flüssiger Sauerstoff

Weitere siehe unter Definitionen.

1 Qualitätssicherung

Siehe Dokument Nr. 071201.


1.1 Besonderheiten

1.1.1 Abfüllwerk und LZA

Die Herstellung von medizinischen Gasen erfolgt zumeist in Betrieben, die überwiegend technische Gase herstellen. Insofern gelten verschiedene Vorschriften des technischen Bereiches auch im Bereich der Arzneimittelherstellung. Dabei ist zu beachten, dass diese Vorschriften dann auch im erforderlichen Umfang für den Arzneimittelbereich von den im Arzneimittelbereich Verantwortlichen geprüft und in Kraft gesetzt werden müssen.

1.1.2 Krankenhaus

Im Krankenhaus wird zumeist eine zentrale Herstellung der erforderlichen Gasarten (vgl. 3.4) für alle Bereiche des Krankenhauses sichergestellt. Eine klare Zuweisung der Verantwortlichkeit für die Arzneimittelherstellung ist hier erforderlich. Da das Krankenhaus im allgemeinen über keine eigene Herstellungserlaubnis verfügt, muss die arznei-/ apothekenrechtliche Verantwortung entsprechend den arzneimittel- und apothekenrechtlichen Vorgaben der Krankenhaus- bzw. krankenhhausversorgenden Apotheke zugewiesen sein, die dann ein entsprechendes Qualitätssicherungssystem für diesen Bereich unter Einbeziehung der relevanten Krankenhausabteilungen etablieren sollte.

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 7 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1.2 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten

1.2.1 Abfüllwerk, LZA und Bulktransport

- aufgetretene Beanstandungen, Abweichungen und OOS-Ergebnisse seit der letzten Inspektion: erforderliche Folgemaßnahmen, Dokumentation
- Verfahren zur Änderungskontrolle (*EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffern 2.5 und 2.6; EG-GMP-Leitfaden Teil II, Abschnitt 13*): Einbindung des arzneimittelrechtlich verantwortlichen Personals, vollständige und nachvollziehbare Dokumentation
- ggf. Einbeziehung der Lohnauftragnehmer in die Systeme zu Erfassung und Bearbeitung von Abweichungen, OOS-Ergebnissen und Änderungen

1.2.2 Krankenhaus

- Verantwortlichkeiten für die Arzneimittelherstellung und –prüfung: schriftliche Festlegungen, Einbeziehung des verantwortlichen Personals in die Genehmigung von Änderungen

2 Personal

Siehe Dokument Nr. 071201

2.1 Besonderheiten

2.1.1 Abfüllwerk und LZA

Die verschiedenen Hersteller verfügen meist über eine Vielzahl von Betriebsstätten, die von einer für die Arzneimittelherstellung verantwortlichen zentralen Abteilung hinsichtlich der speziellen Anforderungen für diesen Bereich betreut werden. Personal mit der erforderlichen Sachkunde gemäß § 15 AMG ist zumeist nur zentral für mehrere Betriebsstätten vorhanden.

2.2 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten


2.2.1 Abfüllwerk und LZA

- externe Sachverständige in verantwortlicher Position (die sachkundige Person gemäß § 14 AMG sowie Stufenplan- und Informationsbeauftragter): Verantwortungswahrnehmung (§ 14 Abs. 1 Nr. 4 AMG; §§ 4 und 12 AMWHV; *EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffer 2.1*), für die Betriebsstätte spezifische Arbeitsplatzbeschreibungen

Auch bei kleinen Abfüllbetrieben sollte eine ausreichende Präsenz der sachkundigen Person gemäß § 14 AMG vor Ort sichergestellt sein. Die Betriebsstätte sollte regelmäßig von der sachkundigen Person nach § 14 AMG besucht werden; die Besuche sind zu dokumentieren.

Eine Personalunion zwischen sachkundiger Person und Leiter der Herstellung bzw. Qualitätskontrolle sollte immer dann vermieden werden, wenn die sachkundige Person überwiegend nicht in der Betriebsstätte anwesend ist.

- fachliche Qualifikation der Mitarbeiter im Arzneimittelbereich: Einhaltung der Spezifikationen, Kenntnis möglicher Gefahren gasförmiger Arzneimittel für die Patienten, GMP-Schulungen (§ 4 Abs. 1 AMWHV; *EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 2.2*)

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 8 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- eventuelle Lohnauftragnehmer z.B. für Bulkherstellung und –lieferung sowie die Produktauslieferung;
regelmäßige GMP-Schulung des beauftragten Personals hinsichtlich der durchgeführten Tätigkeiten (§ 4 Abs. 1 AMWHV; EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 2.2)

2.2.2 Krankenhaus

- Verantwortlichkeiten für die Arzneimittelherstellung und -prüfung
Bei Krankenhäusern ohne eigene Herstellungserlaubnis ist die Übernahme der arzneimittelrechtlichen Verantwortung durch die Krankenhaus- bzw. krankenhausesversorgende Apotheke erforderlich (siehe auch Beschluss der AG AATB der AOLG, 137. Sitzung (1/2007), Tagesordnungspunkt B11). Im Rahmen der innerbetrieblichen Qualitätssicherung sollte eine ausreichende Beteiligung des Bereiches Krankenhaustechnik sichergestellt werden.
- Betreuung der Herstellungseinrichtungen und Qualitätskontrolle durch ausreichend qualifiziertes Personal

3 Räume und Ausrüstungen

3.1 Besonderheiten

3.1.1 Krankenhaus

Im Krankenhausbereich werden im Wesentlichen die Gase Sauerstoff, Lachgas und Luft zur medizinischen Anwendung verwendet.

Dabei wird Sauerstoff durch Verdampfen von LOX mittels einer Tank-/Verdampfeinheit gewonnen. Die eingesetzten Tank-/Verdampfeinheiten sind jeweils ähnlicher Bauart.

Luft wird allgemein durch Komprimieren und Reinigen von Umgebungsluft gewonnen. Die Herstellung ist ein kontinuierliches Verfahren, dessen Umfang unmittelbar vom Bedarf abhängt.


Die für medizinische Luft vorhandenen Herstellungseinrichtungen weisen deutliche Unterschiede in Art und Qualität der Anlagenbestandteile auf.

Nach der Herstellung erfolgt eine Bereitstellung der Gase über das System der zentralen Gasversorgung (bestehend u.a. aus Rohrleitungen, Flaschenbatterien zur Notfallversorgung, Regel- und Überwachungseinrichtungen). In kleineren Krankenhäusern kann die Gasversorgung, insbesondere bei Sauerstoff, auch ausschließlich auf der Basis von Flaschenbatterien erfolgen. Diese sind mit Flaschen bestückt, die als Fertigarzneimittel in den Verkehr gebracht wurden.

3.1.2 Lager- und Transporttanks

Bei Lagerung und Transport von Flüssiggasen sind entsprechend qualifizierte Tanks einzusetzen. Bei der in diesem Zusammenhang erforderlichen Risikobewertung ist insbesondere zu beachten:

- eventueller Einsatz des Transporttanks auch außerhalb der Arzneimittelherstellung (z.B. zum Transport von technischem Gas)
Ein durchgängig GMP-gerechter Umgang mit der in der Arzneimittelherstellung eingesetzten Technik ist sicherzustellen und zu dokumentieren. Alternativ ist vor Wiedereinsatz im Bereich der Arzneimittelherstellung eine ausreichende Überprüfung auf Eignung i.S. einer Requalifizierung sicherzustellen und zu dokumentieren.

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 9 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Durchführung erforderlicher Maßnahmen nach einem Wechsel der Gasart bzw. nach einer vollständigen Entleerung zur Vermeidung von Qualitätsbeeinträchtigungen

Entsprechend validierte Verfahren zum Vorgehen nach einem Wechsel der Gasart bzw. nach einer vollständigen Entleerung des Tanks sind vorzusehen und die Durchführung ist entsprechend zu dokumentieren. Bei der Inspektion sollte hier beachtet werden, dass ein Wechsel der Gasart bzw. eine vollständige Entleerung z.B. regelmäßig im Zusammenhang mit Wartungen / Reparaturen erforderlich sein können. Im Routinebetrieb sollten entsprechend wirksame Maßnahmen vorgesehen werden, die eine vollständige Entleerung ausschließen.

- Validierung der Umfüllprozesse


Insbesondere bei Lagertanks ist eine Innenbesichtigung zumeist nicht möglich. Insofern ist besonders wichtig, dass während der Umfüllprozesse eine Kontamination mit Fremdstoffen / -gasen, z.B. durch Verunreinigung des Füllschlauches oder nicht ausreichende Spülung des Füllsystems vor Beginn der Überführung des Flüssiggases, wirksam ausgeschlossen wird.

Die ausreichende Betrachtung der Umfüll- und Transportprozesse ist auch erforderlich, weil Kontaminanten auf Grund der Temperaturen der Flüssiggase der Qualitätskontrolle kaum zugänglich sind. Weiterhin ist eine Untersuchung der Gasqualität nach der Tankbefüllung zumeist nicht vorgesehen (siehe auch EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 6.11).

3.2 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten: Abfüllwerke, LZA, Bulktransport

3.2.1 Allgemein

- Liste der hergestellten medizinischen und technischen Gase (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.1.1)
- ausreichender Platz für sämtliche Vorgänge (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.1.2) und separate Bereiche für unterschiedliche Gase (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.1.3)
- Qualifizierung und Kalibrierung sowie regelmäßige Requalifizierung der Ausrüstung (einschließlich Behältnisse): Anweisungen, Protokolle und Berichte (§ 5 Abs. 2 AMWHV; EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffern 3.34 und 3.41; EG-GMP-Leitfaden Teil II, Ziffer 12.3, EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.2.1; EG-GMP-Anhang 15), siehe auch 5.1.2 des vorliegenden Aide-mémoire
- Sicherstellung, dass das richtige Gas in den richtigen Behälter gefüllt wird (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.2.2)
*Verwendung spezifischer Füllanschlüsse für die jeweilige Gasart; keine Verbindung zwischen Leitungen unterschiedlicher Gase (außer bei validierten automatischen Füllprozessen).
Besonders im Fall der Herstellung von Gasgemischen sind eine genaue Überprüfung der Leitungsführung sowie die Sicherstellung der Installation und ausreichenden Wartung geeigneter Rückschlagventile erforderlich.
In die Validierung der Flaschenbefüllung sollten auch eventuelle Kompatibilitäten der verwendeten Gasanschlüsse unterschiedlicher Normen einbezogen werden. Die gleichzeitige Verwendung von Anschlüssen verschiedener Normen (ISO/DIN) sollte vermieden werden.*


Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 10 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Sollte in einer Betriebsstätte (inklusive Nicht-GMP-Bereich) die Verwendung von Anschlussventilen verschiedener Normen bzw. von Anschlüssen, die für mehrere Gasarten geeignet sind, unvermeidbar sein, müssen Verwechslungen bzw. mögliche Fehlbefüllungen durch entsprechende organisatorische Maßnahmen ausgeschlossen werden.

- regelmäßige Wartung der Ausrüstung: Anweisungen und Nachweise, Ausschluss einer Beeinträchtigung der Arzneimittelqualität durch Wartungs- und Reparaturarbeiten
(EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffer 3.34; EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.2.3)
*Auch Lager- und Transporttanks sowie Leitungssysteme sind regelmäßig zu warten.
Eine Anweisung zum Spülen der Liefertanks nach Gasartwechsel muss vorliegen.*
- Abfüllung medizinischer Gase möglichst separiert von der nichtmedizinischer Gase
(EG-GMP-Anhang 6, Ziffern 3.1.1 und 3.2.4)
*Nur dieselben Räumlichkeiten: Ausnahmen möglich bei Kampagnenfüllung
Auch dieselbe Ausrüstung: Ausnahmen möglich, wenn die Qualität der nichtmedizinischen Gase mindestens gleich der der medizinischen Gase ist und nach einer validierten Methode Verunreinigungen der medizinischen Gase durch Rückfluss verhindert werden. In jedem Fall sollen Abfüllstation und Behälter nur für ein einziges Gas oder Gasgemisch verwendet werden.*
- Nutzung von Lager- und Transporttanks möglichst nur für ein einziges Gas in definierter Qualität (EG-GMP-Leitfaden Teil II, Ziffer 5.4, EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.2.5)
Ausnahmen sind möglich, wenn das nichtmedizinische Gas mindestens die gleiche Qualität wie das medizinische Gas aufweist.

3.2.2 Abfüllwerke

- deutliche Trennung leerer und gefüllter Flaschen in unterschiedlichen Stadien
(EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.1.3)
z.B. mittels markierter Bodenflächen, Abtrennungen oder Schildern
- Einhaltung des First-in-first-out-Prinzips
- Eigentümerschaft und Rückverfolgbarkeit von Flaschen und Ventilen (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.3.3)
*Z.T. sind Einzelflaschen-Barcodes bereits eingeführt.
In vielen Fällen werden Eigentumsflaschen des Kunden (Endkunden oder Zwischenhändler, wie z.B. Sanitätshäuser) in den Füllwerken befüllt.
Zumeist bestehen hier keinerlei Verträge zur Verantwortungsabgrenzung. Die Historie des Behältnisses ist oft unklar. Trotzdem wird eine Kennzeichnung dieser Flaschen als Fertigarzneimittel vorgenommen. Es sollte darauf geachtet werden, dass der tatsächliche pharmazeutische Unternehmer angegeben wird. Der Eigentümer der Flaschen wird in der Regel dann pharmazeutischer Unternehmer sein, wenn durch ihn ein Inverkehrbringen der Flaschen erfolgt.
Klare vertragliche Regelungen zur Verantwortungsabgrenzung sind erforderlich.
Ein durchgängig GMP-gerechter Umgang ist auch für diese Behältnisse sicherzustellen.*

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 11 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


3.2.3 LZA/Bulktransport

- Anweisungen und Nachweise zur Durchführung der erforderlichen regelmäßigen Wartungen aller wichtigen Teile der Anlage
(EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffer 3.34; EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 3.2.3)
Filter/Siebadsorber, Kompressoren, Kühler und Trennsäule des Luftzerlegers (sowie ggf. auch Kundentankanlagen) sollten regelmäßig gewartet werden.
 - *Luftansaugung: Wo positioniert bzw. haben evtl. Kontaminanten Auswirkungen auf Prozess oder Produkt?*
 - *Filter/Siebadsorber zur Entfernung störender Bestandteile (Staub, CO₂, Wasser, Kohlenwasserstoffe)*
 - *Kompressoren zum Verdichten der angesaugten Luft*
 - *Kühler: Wird zur Kühlung Wasser verwendet? Kommt das Wasser mit dem medizinischen Gas in Berührung? Wird das Wasser in diesem Fall auf seine mikrobiologische Qualität hin überprüft?*
- Installation aller im Rahmen der Prozessbeschreibung definierten In-Prozess-Kontrollen (Ergebnis der Risikobetrachtung/Validierung), korrekte Festlegung von Warn- und Aktionslimits und erforderliche Genauigkeit der vorhandenen Messgeräte
- Validierung der Computersysteme für Kontroll- und Überwachungsprozesse (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.2.6)
- Qualifizierungsberichte für die während der Lagerung und dem Transport der Bulk-gase genutzten Behältnisse, die Umfüllausrüstung und die beim Kunden aufgestellten Tank-/Verdampfeinheiten.

3.3 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten: Krankenhaus

3.3.1 Allgemein

- Zutrittsbeschränkung: Ausschluss des unbefugten Zugangs zu den Herstellungs- und Lagerbereichen
- Wartung: klare Vorgaben für Art und Umfang der Wartung, Dokumentation der Wartungsmaßnahmen
- Sicherheitsbegehungen: Dokumentation der regelmäßigen Begehung der Herstellungsbereiche, deren Frequenz Nutzung und Gefährdungspotential der Anlagen entsprechen sollte.
- Reinigungsmaßnahmen: Für Rohrleitungssysteme und Lagertanks sind keine Reinigungsmaßnahmen vorgesehen. Wenn erforderlich (Erweiterung, Umbaumaßnahmen, Neuinstallation) sind validierte Verfahren zu nutzen.
- Abweichungen und Korrekturmaßnahmen: Dokumentation, Maßnahmen bei Ausfall der Herstellungseinrichtungen
- Unter wessen Verantwortung wird die Tank-/Verdampfeinheit betrieben? Wurden eine Qualifizierung und regelmäßige Requalifizierungsmaßnahmen durchgeführt?
- Liegt eine Arbeitsanweisung zur Befüllung der Tank-/Verdampfeinheit vor? Wird das Befüllen dokumentiert? Ist beim Befüllen ggf. Krankenhauspersonal anwesend?


Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 12 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Nachweis der Eignung der Anlagen für die Gasherstellung für den Verwendungszweck (insbesondere Design- und Leistungsqualifizierung)

3.3.2 Medizinische Luft (Herstellung durch Kompression von Umgebungsluft)

- Nachweis der Einhaltung der Spezifikation für den Feuchtegehalt von medizinischer Luft:
Für Luft sind im EuAB anlagenabhängig unterschiedliche Grenzwerte für den Wassergehalt spezifiziert. So kann dieser maximal 870 ppm betragen, wenn das Versorgungssystem für Druckluft einen Druck von maximal 10 bar aufweist und die Rohrleitungen nicht in Bereichen verlegt sind, in denen Temperaturen unterhalb von 5 °C auftreten. Ansonsten sind 67 ppm vorgeschrieben.
Hieraus ergibt sich, dass unterschiedliche Konzepte der Trocknung des Gases nach der Kompression möglich sind. Dabei werden derzeit in den Erzeugungsanlagen Kälte- und Adsorptionstrockner zur Sicherstellung der notwendigen Reduzierung des Wassergehaltes eingesetzt.
Im Fall der Trocknung mittels Kältetrocknern (Drucktaupunkt etwa 3 °C) ist nicht immer sichergestellt, dass die Spezifikation des EuAB für den Wassergehalt eingehalten wird. Eine ständige Messung der Feuchte mit entsprechender Alarmierung bei Grenzwertüberschreitung sollte sichergestellt sein.
Im Fall der Installation von Adsorptionstrocknern soll durch das Arbeitsprinzip der Trockner und die meist integrierte Taupunktüberwachung ein Feuchtegehalt unterhalb von 67 ppm sichergestellt werden.
- Nachweis der Einhaltung der Spezifikation für die maximale Verunreinigung von Luft mit Kohlenmonoxid, Kohlendioxid, Schwefeldioxid, Stickoxiden und Öl:
Im Fall des Einsatzes von Adsorptionstrocknern soll durch das Arbeitsprinzip der Trockner und, falls erforderlich, durch die Installation von Zusatzfiltern eine Einhaltung der Spezifikation sichergestellt werden.
Bei der Nutzung von Kältetrocknern ist die Einhaltung der Spezifikation von der Qualität der von den Kompressoren angesaugten Umgebungsluft sowie der einwandfreien Funktion der endständigen Ölfilter abhängig. Dies ist bei der Wahl der einzusetzenden Aufbereitungstechnik zu beachten.
- Lufteinlass: Ort der Ansaugung, Kontamination, Vorfiltration
- Installation Brandmeldeeinrichtung (Reduzierung der Gefahr der Verunreinigung der angesaugten Luft mit Rauchgasen, z.B. bei Schwelbränden)
- Zustand Kompressorraum: Hygiene, Temperaturen (Gerätespezifikationen), Belüftung
- Filter: Vorfilter, endständige Filter, Wechselfrequenz, Sättigung, Integrität;
Wie wird sichergestellt, dass die Filter in den Herstellungseinrichtungen rechtzeitig gewechselt werden (z.B. Ölfilter vor ihrer Sättigung)?
Wie wird die Integrität der endständigen Partikelfilter sichergestellt?
- Logbücher
- Verunreinigungen: Öl, Wasser, Fremdgase (vgl. Monographie EuAB), Partikel, Bioburden

Insbesondere die bei der Ölbestimmung erhaltenen Werte sind kritisch zu betrachten. So kann Öl auf Grund der Vielfalt der möglichen Zusammensetzungen und Abbaureaktionen nur bedingt mit den vorgesehenen Bestimmungsmethoden erfasst werden. Auch kann Öl sowohl flüssig, als Aerosol oder auch als kaum erfassbarer Öldampf auftreten.

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 13 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Vorrang hat somit die Vermeidung der Verunreinigung der Luft durch Öl- und Ölabbauprodukte durch ein entsprechendes Anlagendesign, regelmäßige Wartung sowie ausreichende Intervalle bei Öl- und Filterwechsel.

- Vorratsbehälter: Material, Kondensation, Entwässerung
- Trockner: Trocknertyp, Funktionsüberwachung, Entwässerung/Regenerierung
- Rohrleitung: Material, Zustand, Schweißnähte
- Reservesysteme, Versorgungskapazität

3.3.3 Sauerstoff (Tank-/Verdampfeinheit)


- Überwachung erfolgt i.d.R. im Zusammenhang mit der Überwachung des Herstellers/Lieferantens (s.a. Bulktransport, Lagertanks)
- Rückflussverhinderung/Absperrventil: Ausschluss einer Kontamination der Tank-/Verdampfeinheit ausgehend vom Leitungssystem des Krankenhauses, Absperrung der Sauerstoffleitung im Havariefall.

4 Dokumentation

4.1 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten

4.1.1 Allgemein

- Spezifikationen für Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte (*EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffer 4.10*)
- Aufzeichnungen in der Herstellungs- und Prüfdokumentation (*EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 4.1*)
 - *Produktname*
 - *Datum und Zeitpunkt der Abfüllprozesse*
 - *Prüfung und Freigabe der Ausgangsstoffe und der zur Befüllung vorgesehenen Verpackungsmaterialien (Tanks, Gasflaschen u.ä.)*
 - *Angabe der benutzten Abfüllstation*
 - *verwendete Ausrüstung*
 - *Name und Angaben zur Spezifikation des abgefüllten Gases*
 - *vor der Abfüllung durchgeführte Tätigkeiten (visuelle äußere Kontrolle der Behälter und Ventile auf Schäden und Verunreinigungen, Kontrolle des für das jeweilige Gas richtigen Ventilanschlusses)*
 - *Name des Abfüllers und Zeichen des Bedienpersonals für jeden wichtigen Arbeitsschritt*
 - *Parameter zum Nachweis einer korrekten Abfüllung bei Standardbedingungen*
 - *Ergebnisse der Qualitätskontrollen; im Falle der Kalibrierung der Prüfausrüstung vor jedem Test auch ein Hinweis auf die Spezifikation des Referenzgases sowie Ergebnisse der Kalibrierung*
 - *Auflistung aller Probleme und ungewöhnlichen Vorkommnisse bei der Herstellung*
 - *Auflistung aller Abweichungen von den Füllanweisungen und Unterschrift des diese Genehmigenden*
 - *Datum und Unterschrift der für die Herstellung bzw. Prüfung verantwortlichen Personen als Bestätigung gemäß §§ 13 Abs. 8 bzw. 14 Abs. 4AMWHV*

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 14 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

korrekte Chargendefinition

Eine Charge im Füllwerk sollte z.B. die Produktion in einer Schicht, mit gleichem Personal, mit gleicher Technik und mit der gleichen Bulkgas-Charge umfassen. Dabei ändert sich die Bulkgas-Charge bei jeder Befüllung des entsprechenden Lagertanks, also auch wenn diese z.B. während einer Schicht erfolgt.

Im Fall der Auslieferung von Bulkgasen mittels Tankfahrzeugen ist der Inhalt des Transporttanks jeweils als Charge zu betrachten.

Bei kontinuierlicher Produktion (z.B. Wirkstoffherstellung in LZA) kann eine Charge ein definierter Bruchteil der Produktion sein. Sinnvoll erscheint z.B. die Definition der innerhalb von 24 Stunden produzierten Menge als Charge.


- korrekte und zeitgerechte Chargenfreigabe
Die Freigabe der Charge durch die sachkundige Person ist gemäß § 16 AMWHV immer erst nach Vorlage der vollständigen Herstellungs- und Prüfprotokolle zulässig.
Bei der Freigabe von Endbehältnissen, die bei einem Krankenhaus oder anderen Verbrauchern aufgestellt sind und die mittels Tankwagen mit Bulkware beliefert werden, kann abweichend § 16 Abs. 3 AMWHV Anwendung finden. In diesem Fall ist nur das Lieferbehältnis des Tankfahrzeuges vor dem Inverkehrbringen freizugeben. Die Dokumentation zur Befüllung des Endbehältnisses ist der Leitung der Herstellung und der sachkundigen Person nachträglich unverzüglich vorzulegen und von diesen schriftlich zu bestätigen.
§ 16 Abs. 3 AMWHV kann nicht angewendet werden, wenn das Umfüllen in den Liefertank und das Umfüllen in das Endbehältnis von unterschiedlichen Unternehmen durchgeführt werden.
- Verfahren zum Inverkehrbringen der Arzneimittel: gemäß § 17 AMWHV (u.a. Führung eines Freigaberegisters)?

4.1.2 Abfüllwerke

- zusätzliche Angaben in der Chargendokumentation (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 4.1):
 - *weitere vor der Abfüllung durchgeführte Tätigkeiten (Restdruckbestimmung, Entfernung ungültiger Chargenetiketten und Ersatz anderer beschädigter Etiketten, Überprüfung der Gültigkeit der Prüfdaten, Kontrolle der Farbmarkierung gemäß dem gültigen Standard DIN EN 1089-3)*

Anmerkung: alte Kunststoff-Etiketten lassen sich leichter von durch den Füllvorgang erwärmten Flaschen ablösen und werden daher in der Praxis oft erst nach dem erneuten Befüllen entfernt. Übereinstimmung von Arbeitsanweisung und Praxis gegeben?

 - *Menge der Flaschen einer bestimmten Größe vor und nach der Abfüllung*
 - *Ergebnisse von Untersuchungen, die die Füllung der Behältnisse belegen*
 - *ein Muster des Chargenetiketts*
 - *im Falle von Gasgemischen: Name und Angaben zur Spezifikation jedes einzelnen Gases*
 - *in den Füllwerken sollte aus der Dokumentation erkennbar sein, wie viele Flaschen gleichzeitig und auf welchem Füllstand befüllt worden sind (Dokumentation Uhrzeit erforderlich)*

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 15 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

4.1.3 LZA/Bulktransport

- Sicherstellung einer durchgängigen Chargendokumentation von LZA/Flüssiggasdepot bis zum beim Verbraucher aufgestellten Endbehältnis
- Ausreichende Detailliertheit der Arbeitsanweisung für alle erforderlichen Umfüllprozesse
- Sicherstellung der ordnungsgemäßen Freigabe gemäß § 16 AMWHV
(z.B. ist der letzte Herstellungsschritt im Fall der Befüllung von Tank-/Verdampfeinheiten als Endbehältnis des Arzneimittels die Umfüllung vom mobilen Liefertank in das Endbehältnis; diese Tatsache ist angemessen zu dokumentieren und bei der Freigabe zu berücksichtigen, § 16 Abs. 3 AMWHV kann Anwendung finden)
- Sicherstellung der korrekten Dokumentation im Falle der Übernahme des Bulks vom Lohnauftragnehmer (Freigabe des Bulks durch den Lohnauftragnehmer, Freigabe des befüllten Endbehältnisses durch die verantwortliche Person des Endherstellers)

4.1.4 Krankenhaus


- Unterlagen zur Anlagenqualifizierung
- Detaillierte Anlagenbeschreibung sowie Arbeitsanweisungen für Betrieb und Wartung der Herstellungseinrichtungen
- Arbeitsanweisungen zu Art und Umfang der Prüfung der medizinischen Gase
- Freigabe des gelieferten Flüssiggases vor der Befüllung der Tank-/Verdampfeinheit bei Eigenherstellung durch das Krankenhaus (Eingangskontrolle durch die Apotheke, vgl. 6.1.4)
- Dokumentation der Wartung der Erzeugungsanlage für medizinische Luft (u.a. sollten Filterbezeichnungen und -wechselintervalle auf Übereinstimmung mit der Anlagenbeschreibung überprüft werden).

5 Produktion

5.1 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten


5.1.1 Allgemein

- Validierung und Revalidierung der Herstellungsverfahren (§ 13 Abs. 5 AMWHV; EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffern 5.21ff.; EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.1)
- Reinigungsvalidierung für wiederverwendete Behältnisse
- Die zur Befüllung vorgesehenen Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterialien (auch Tanks, Gasflaschen u.ä.) und Zwischenprodukte sind vor der Befüllung vom Leiter der Qualitätskontrolle freizugeben (§12 Abs. 1 Satz 4 Ziffer 1 AMWHV).

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 16 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.1.2 Abfüllwerke

- Anweisungen zur Bearbeitung von Wareneingängen (Bulkware) einschließlich Freigabe der Bulkware für die Abfüllung (*EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffer 4.19; EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 6.3*)
Es ist festzulegen, welche Lieferdokumente vorzulegen sind und wie und durch wen diese geprüft werden sollen, wer die Befüllung des Lagertanks wie vornimmt und durch wen die Bulkware auf welcher Grundlage freigegeben wird.
- Werden nur geeignete Behälter mit medizinischen Gasen befüllt (*EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.3.2*)? Sind die Flaschen mit Minimalrestdruckventilen mit Rückströmverhinderung ausgerüstet, um einen angemessenen Kontaminationschutz zu gewährleisten?
*Wenn die Zulassungsunterlagen keine ausreichenden Angaben zur Behälterqualität enthalten, ist eine Qualifizierung nachzuweisen (siehe 3.2.1 dieses Aide-mémoire). Beim Nachweis der Eignung für den Einsatz als Arzneimittelbehälter sind insbesondere Behältermaterial, Beschaffenheit der inneren Behälteroberfläche, Auslegung des Ventils, Schutz des Ventils vor Verunreinigungen, Verhinderung einer Kontamination des Behälters beim Verbraucher, die Möglichkeit der Innenbesichtigung und Verfahren der Reinigung vor der Wiederbefüllung GMP-relevant.
Minimalrestdruckventile mit Rückströmverhinderung entsprechen dem Stand der Technik für Druckgasbehälter von medizinischen Gasen. Vor der Einführung bedarf es einer ausreichenden Qualifizierung dieser erst seit dem Jahr 2002 schrittweise eingeführten Ventile. Vor Wiederbefüllung ist die Funktionsfähigkeit in geeigneter Weise zu prüfen.*
- Anbringen von Originalitätsverschlüssen an den Auslassventilen nach der Füllung (*EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.3.2*)
Der Originalitätsverschluss soll sowohl die Unversehrtheit der Flasche vor dem ersten Gebrauch erkennen lassen als auch das Auslassventil (kleine Flaschen, Cryobehälter ohne Metallschutzkappe) vor einer Verschmutzung schützen
- Anweisungen zum Reinigen und Spülen der Füllanlage und der Leitungen; Kontrollen auf Verunreinigungen in der Abfüllanlage vor Beginn der Abfüllung (*EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.3.4*)
- weitere Tätigkeiten vor der Abfüllung (*EG-GMP-Anhang 6, Ziffern 5.3.5 und 5.3.6*):
 - *Bestimmung des Restdrucks (Soll: > 3 bar), wenn die Flasche nicht mit einem Minimalrestdruckventil ausgestattet ist*
 - *Flaschen ohne ausreichenden Restdruck sind auszusortieren. Um eine Verunreinigung des Flascheninneren auszuschließen, ist eine Reinigung mit validierten Verfahren durchzuführen. Aufgrund der Vielzahl potentieller Verunreinigungen sollte auch eine visuelle Bewertung des Flascheninneren vorgenommen werden.
Ein Reinigungsverfahren ohne Innenbesichtigung der Behälter ist nicht validierbar, da eine realistische Eingrenzung der möglichen Verunreinigungen ohne visuelle Bewertung nicht möglich ist. So können z.B. flüssige Verunreinigungen auftreten, wenn leere Flaschen mit verunreinigten Beatmungsschläuchen verbunden bleiben oder in Flüssigkeiten liegen (worst case Betrachtung). Nach Verdampfen der Wasserphase bleiben dann Rückstände in der Flasche zurück.*

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 17 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


Reinigungsvalidierungen, die nur die Entfernung der im EuAB spezifizierten Verunreinigungen nachweisen, sind nicht ausreichend, da die aus einem nicht GMP-konformen Umgang mit den Leerbehältnissen resultierenden Verunreinigungen nicht Gegenstand der Monographien sind.

- *alle Chargenetiketten sowie sonstige beschädigte Etiketten sind zu entfernen*
alte Kunststoff-Etiketten lassen sich leichter von durch den Füllvorgang erwärmten Flaschen ablösen und werden daher in der Praxis oft erst nach dem erneuten Befüllen entfernt. Übereinstimmung von Arbeitsanweisung und Praxis gegeben?
- *visuelle äußere Kontrolle jedes Ventils und jedes Behälters auf mechanische Beschädigung, Ablagerungen oder andere Schäden sowie auf Verunreinigungen durch Öl oder Schmiermittel und erforderlichenfalls Wartung, Prüfung und/oder Reinigung*
- *visuelle Kontrolle des Ventils jeder Flasche, ob es sich um den richtigen Anschluss für das jeweilige Gas handelt*
- *Überprüfung der eingestempelten oder mittels Etikett kenntlich gemachten Prüfdaten der Flaschen darauf, ob die vorgeschriebenen wiederkehrenden Prüfungen durchgeführt wurden und noch Gültigkeit besitzen*
- *Kontrolle der erforderlichen Farbmarkierung an der Schulter jeder Flasche („neue“ DIN EN 1089-3 muss ab 01.07.2006 verbindlich angewendet werden):*
Sauerstoff med.: weiß (neu), weiß (alt)
Distickstoffmonoxid med.: blau (neu), grau (alt)
Kohlendioxid med.: grau (neu), grau (alt)
Luft/Synthetische Luft: weiß/schwarz (neu), blau (alt)
Generell weist der Großbuchstabe „N“ auf die Kennzeichnung nach der neuen Norm hin und wird zweimal auf die Schulter aufgebracht. Bei Flaschen, deren Kennzeichnungsfarbe sich nicht ändert, ist das „N“ nicht erforderlich. Flaschen für medizinische Anwendungen enthalten in der neuen Kennzeichnungsform – zur Unterscheidung von Gasen für den industriellen Einsatz – im zylindrischen Teil einen weißen Flaschenkörper.
- *bei neuen Flaschen oder solchen, bei denen eine Wasserdruckprüfung durchgeführt wurde, sollte zusätzlich eine Sichtkontrolle des Flascheninneren durchgeführt werden*

- *Vorbehandlung der zum Nachfüllen zurückgegebenen Flaschen (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.3.7)*

Um eine maximale theoretische Verunreinigung von 500 ppm v/v bei einem Fülldruck von 200 bar nicht zu überschreiten, sollten (rest-)befüllte Flaschen vorbehandelt werden. Dies kann z.B. durch Leerströmen des Behälters, anschließendes Füllen bis mindestens 7 bar und Wiederentleeren erfolgen. Als Alternative kann auch eine vollständige (!) Analyse des vorhandenen Gasrestes durchgeführt werden.


Für Flaschen mit Restdruckventilen ist ein Evakuieren bis zu einem verbleibenden absoluten Druck von 150 mbar ausreichend.

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 18 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Prüfung der ordnungsgemäßen Befüllung der Flaschen (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.3.8)
z.B. mittels Prüfung der Erwärmung der O₂-Druckgasflaschen infolge des Befüllens, O₂-Cryo-Behälter werden zur Füllkontrolle gewogen, der Vorgang dokumentiert
- Kennzeichnung der Flaschen (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.3.9)
Chargennummer/Abfülldatum und Verfalldatum können sich auf einem gesonderten Etikett befinden
Die Etiketten mit Chargennummern, Abfüll- und Verfalldatum werden oft vor Ort gedruckt. Es muss durch geeignete Verfahren sichergestellt sein, dass nur berechnigte Personen diese Etiketten im erforderlichen Umfang drucken. Etikettenbilanzierung ist erforderlich (EG-GMP-Leitfaden Teil I 5.50, 5.56)
- Lagerung und der Transport von Gasflaschen: geschützt vor extremen Temperaturen, sauber, trocken, gut belüftet und frei von brennbaren Stoffen (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 7.2)?
Während des Transports ist bei Gasflaschen, deren Ventile nicht durch Metallkappen geschützt sind, ein ausreichender Schutz vor der Witterung sicherzustellen (z.B. Transportkisten mit Deckel).
Die ordnungsgemäße Lagerung ist auch im Bereich der externen Auslieferungslager sicherzustellen.
Bei Leerbehältnissen ist sicherzustellen, dass diese (insbesondere bei fehlenden Metallkappen) nicht mit offenen Ventilen transportiert / gelagert werden.
Für Gemische, bei denen die Gefahr der Phasentrennung bei Frost besteht, sind spezielle Lager- und Transportbedingungen sicherzustellen.

5.1.3 LZA/Bulktransport

- Ist der Herstellungsprozess in einem Flussdiagramm dargestellt? Wo beginnt und endet die Herstellung? Wie ist eine Arzneimittelcharge definiert? Ist die Freigabe des Arzneimittels im Lieferbehältnis vor der Auslieferung sichergestellt? (vgl. 4.1.1, EG-GMP-Anhang 6, Ziffern 5.2.7, 5.2.12)?
- Validierungsberichte für die Abfüll- und Transportprozesse bis zum beim Verbraucher aufgestellten Endbehälter
- Reinigungs- und Trennschritte: möglichst effizient, validiert und wichtige Parameter (Druck, Temperatur, Qualität und Verunreinigungen der Gase) kontinuierlich überwacht und bewertet (EG-GMP-Anhang 6, Ziffern 5.2.3 und 5.2.4)?
- Überprüfung des Tankinhalts des Liefertanks vor der Befüllung (Analyse Restgas oder Prüfung auf Innendruck)
- Wird beim Einfüllen eines Gases in einen bereits mit diesem Gas befüllten Lagertank nachgewiesen, dass die Qualität des eingefüllten Gases der Spezifikation entspricht (EG-GMP-Anhang 6, Ziffern 5.2.11 und 6.11)?
 - *beim Einfüllen von Bulkgasen in Lagertanks, z.B. im Bereich der Abfüllwerke, kann die Probe auch nach Einfüllen und Vermischen aus dem Lagertank entnommen werden. Hierfür ist es allerdings erforderlich, dass entsprechende Unterlagen zur Validierung der erforderlichen Durchmischung vorliegen.*

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 19 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- *aus beim Kunden aufgestellten Flüssiggasbehältern braucht nach der Nachfüllung mit Hilfe nur für diesen Zweck bestimmter Liefertanks keine Probe entnommen werden, wenn der Lieferant ein Analysenzertifikat für eine aus dem Liefertank entnommene Probe aushändigt (allerdings sollte der Inhalt der beim Kunden installierten Flüssiggasbehälter regelmäßig auf Einhaltung der Arzneibuchanforderungen geprüft werden)*
Vorsicht: Gaspendelleitungen (Rückführung von Prozessgasen in Lagertanks); Methananreicherungen in Flüssigsauerstofftanks sind durch geeignete Bauart der Tank-/Verdampferanlagen auszuschließen
- *schriftliche Anweisungen für den Transport von Flüssiggasen sowie Umfüll- und Abfüllprozesse: können Kontaminationen ausgeschlossen werden (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 5.2.10)?*
z.B. sollten Rückschlagventile verwendet und flexible Verbindungen ausreichend lange gespült werden, Rohre sollten mit entsprechenden Abdeckkappen bei Nichtbenutzung verschlossen sein, Leer- oder mit anderen Gasen befüllte Behältnisse sind vor der Wiederbefüllung angemessen zu reinigen.

6 Qualitätskontrolle

6.1 Empfehlung zu Inspektionsschwerpunkten

6.1.1 Allgemein

- Validierung aller Prüfverfahren (§ 14 Abs. 3 AMWHV; EG-GMP-Leitfaden Teil I, Ziffer 6.15)
- Erfolgt die Wartung der Analysengeräte und Auswertesoftware nur vor Ort oder ist ein Remotezugang durch die Wartungsfirma, Softwareprovider, Firmenzentrale möglich (Change Control?, Einbindung der AMG-verantwortlichen Personen?)?
- Prüfung und Freigabe aller Ausgangsstoffe und medizinischen Gase gemäß ihrer Spezifikation: darüber hinaus auch regelmäßige Prüfung auf die gesamten relevanten Arzneibuchanforderungen erforderlich (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 6.2)

Generell sollten die vorliegenden Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Arzneimittel auf Plausibilität geprüft werden. Folgende Besonderheiten sollten berücksichtigt werden:

Flüssiggase:

Bei der Festlegung der Spezifikation, z.B. für LOX, ist zu beachten, dass die derzeitige Monografie des EuAB nur für den gasförmigen Aggregatzustand geeignete Angabe enthält.

Bei der Spezifikation und Prüfmethodik für Flüssiggase sind dementsprechend neben den Festlegungen des Arzneibuchs für das resultierende gasförmige Produkt insbesondere das Herstellungsverfahren (hinsichtlich des Umfangs der potentiell resultierenden Verunreinigungen) sowie die erforderlichen Verfahren der Probenahme / -verdampfung (als zwingende Voraussetzung für die Messung) zu beachten. Verunreinigungen in fester Form (z.B. auch gefrorenes Wasser) können auf Grund der nicht gegebenen gleichförmigen Verteilung nicht sicher bestimmt werden. Die Möglichkeit von Verdampfungsrückständen sollte bei Relevanz beachtet werden.

Im Fall von mittels Luftzerlegung hergestelltem LOX sind Stickstoff, Argon und Methan die Hauptverunreinigungen, wobei lediglich für Methan die Festlegung eines Grenzwertes sicherheitsrelevant erscheint. Messungen von Kohlendioxid und Wasser erscheinen in diesem Bereich kaum relevant. Insofern kann bei entsprechender Begründung (im Ergebnis von Anlagenqualifizierung und Risikobetrachtung) auch akzeptiert werden, wenn bei Flüssiggasen nicht alle für das gasförmige Produkt durchzuführenden Prüfungen vorgesehen werden.

Wassergehalt:

Ein wesentliches Qualitätskriterium für eine GMP-gerechte Abfüllung von Gasen ist der Gehalt an Wasser. Während die zumeist als Ausgangsstoffe eingesetzten Flüssiggase einen Wassergehalt unter 5 ppm aufweisen, lässt das EuAB durchgängig 67 ppm für alle in Behältnisse abgefüllten Gasarten zu.


Diese Spezifikation für den Wassergehalt wurde offenbar unter Berücksichtigung der Ungenauigkeiten des verfügbaren Prüfröhrchens festgelegt. Das ist unverständlich, da Analysentechnik mit niedrigerer Bestimmungsgrenze zur Verfügung steht und auch in den Monographien des EuAB für industrielle Herstellung gefordert wird.

Der somit vergleichsweise hohe Grenzwert führt dazu, dass z.B. Wasserwerte größer 20 ppm, die auf eine nicht GMP-gerechte Kontamination der Behältnisse mit Wasser vor der Befüllung schließen lassen, oft nicht als Abweichung erkannt und dokumentiert werden. Auch führt ein derart erhöhter Wassergehalt dazu, dass bei Lagerung der Druckgasflaschen bei niedrigen Temperaturen (unter 10 °C) der Taupunkt unterschritten wird. Es kondensiert korrosiv wirkende Feuchtigkeit an der Innenwand des Behältnisses. Um dies zu vermeiden, sollten firmenintern zumindest Warnlimits festgelegt werden, bei deren Überschreitung Folgemaßnahmen veranlasst werden. Beispiele enthält Tabelle 1. Der in der Tabelle genannte Wert für den Druck von 10 bar ist relevant für die Herstellung von medizinischer Luft im Krankenhausbereich.

Wassergehalt:


Druck [bar]	Vorschlag Warnlimit Wassergehalt [ppm v/v]	Taupunkt [minimale Lagertemperatur, °C]
150	16	-10
200	12	-10
300	8	-10
10	800	5

- Angaben zu Herkunft, Verwendbarkeit bzw. Re-Testung der Kalibriergase
- Stimmen die Kalibriergase mit den Arzneibuchanforderungen überein (z.B. sind laut EuAB als Referenzgase für die Reinheitsbestimmung bei der Herstellung von Sauerstoff folgende Gase zu verwenden: 300 ppm Kohlendioxid in Stickstoff, 5 ppm Kohlenmonoxid in Stickstoff)? *Abweichungen von Arzneibuchvorschriften sind zu begründen und es ist zu belegen, dass die Methode zum gleichen oder einem besseren Ergebnis führt.*
- Sind beauftragte Betriebe, in denen die Arzneimittel geprüft werden, in der Herstellungserlaubnis aufgeführt (§ 14 Abs. 4 Ziffer 3 AMG)?

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 21 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

6.1.2 Abfüllwerke

- regelmäßige Prüfung des zur Wasserdruckprüfung verwendeten Wassers auf mikrobielle Verunreinigung: mindestens Trinkwasserqualität erforderlich (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 6.1)
Lieferantenqualifizierung bei externer Prüfung vorhanden?
- Prüfumfang (EG-GMP-Anhang 6, Ziffern 6.2, 6.4, 6.5 und 6.6)
zum Prüfumfang gilt:
 - *bei Abfüllung eines einzelnen Gases über eine Mehrfach-Flaschen-Abfüllstation ist aus jeder Abfüllung (nach jedem Wechsel der Flaschen am Füllstand) mindestens eine Flasche auf Identität, Gehalt und erforderlichenfalls Wassergehalt zu prüfen*
 - *Diese Forderung des EG-GMP-Anhangs kann als Kompromiss zwischen der eigentlich erforderlichen Prüfung jeder Flasche (jede Flasche hat eine eigene Historie, Chargenhomogenität ist somit kaum sichergestellt) und der verbreiteten Auffassung, die Prüfung einer Flasche am Tag ist ausreichend, angesehen werden. Sie wird in vielen Füllwerken nicht befolgt. Abweichungen erscheinen nur möglich bei durchgängiger Qualifizierung der Behältnisse, ausreichender Validierung des Herstellungsprozesses, Sicherstellung der lückenlosen Restdruckprüfung, validierten Reinigungsverfahren und zusätzlicher ständiger Online-Überwachung des Gehalts in der die Abfüllstation versorgenden Gasleitung.*
 - *das Erfordernis der Prüfung des Wassergehalts kann sich z.B. aus einer Arzneibuchmonografie oder den Zulassungsunterlagen ergeben*
 - *bei Abfüllung in separaten Füllvorgängen (Einzelflaschenabfüllung) ist mindestens eine Flasche pro Füllcharge (z.B. Produktion innerhalb einer Arbeitsschicht mit dem selben Personal, derselben Ausstattung und derselben Bulk-gascharge) auf Identität, Gehalt und erforderlichenfalls Wassergehalt zu prüfen*
 - *bei durch Mischen verschiedener Gase auf derselben Abfüllanlage hergestellten Arzneimitteln sollte mindestens eine Flasche jedes Abfüllzyklus auf Identität und Gehalt aller Komponentengase, auf die Identität des Grundgases und erforderlichenfalls auf den Wassergehalt geprüft werden; werden die Flaschen einzeln abgefüllt, sollten Identität und Gehalt aller Komponentengase in jeder Flasche und die Identität des Grundgases wenigstens bei einer Flasche je Füllcharge untersucht werden*
Sonderfall „Heimnutzung“:
 - *bei zur Lieferung an den Verbraucher bestimmten kryogenen Gasen ist jeder Flüssiggasbehälter im Füllwerk auf Identität und Gehalt zu prüfen*
- kontinuierliche Analyse des Gemisches bei der Abfüllung in-line gemischter Gase (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 6.7)
- Sicherstellung der vollständigen Homogenität bei der Befüllung einer Flasche mit mehreren Gasen (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 6.8)

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 22 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Leckageprüfung (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 6.9)

Die Dichtigkeit des Ventilsitzes kann mit einer regelmäßig erneuerten Lecksuch- (Detergentien-) Lösung geprüft werden; die Dichtigkeitsprüfung des Auslassventils sollte anderweitig (Druckprüfer) erfolgen.

Probenahmen und Untersuchungen sollten vor dem Lecksuchtest abgeschlossen sein.

6.1.3 LZA/Bulktransport


- Sicherstellung einer durchgängigen Chargendokumentation bis zum beim Verbraucher aufgestellten Behälter
- Sicherstellung der ordnungsgemäßen Freigabe gemäß § 16 AMWHV
- Untersuchungen des Inhalts der beim Endkunden aufgestellten Behältnisse: regelmäßige Durchführung, der Spezifikation entsprechend?, Ergebnisse (EG-GMP-Anhang 6, Ziffer 6.2)

6.1.4 Krankenhaus

- Spezifikation entsprechend EuAB und Begründung, dass die Anforderungen des EuAB die Qualität in ausreichendem Umfang sicherstellen, die Monographie also allein anwendbar ist. Ggf. sind zusätzliche Prüfparameter zu berücksichtigen (z.B. bei Verunreinigungen kälteverflüssigter Gase infolge thermodynamisch bedingter Verteilungsprozesse zwischen flüssiger und gasförmiger Phase, die ggf. nicht in den Monographien des EuAB berücksichtigt sind; hier ist zumindest sicherzustellen, dass die Vorgaben des EuAB über die gesamte Entleerungsphase eingehalten werden).
- Methodvalidierung (insbesondere bei der Ölbestimmung, beim Abweichen von den Methoden des EuAB und für ergänzende Prüfungen, die nicht im EuAB geführt sind)
- Auftreten und Dokumentation von OOS-Analysergebnissen, Folgemaßnahmen

Medizinische Luft

- Der hohe apparative Aufwand, der für die Durchführung der Prüfung im Teil Herstellung der Monographie Luft für medizinische Zwecke beschrieben ist, wird für die on-site-Herstellung im Krankenhaus nicht als Voraussetzung angesehen.
- Der Umfang der Prüfungen ist anlagenspezifisch festzulegen (vgl. 3.3.2/3.3.3).
- Eine angemessene Einschränkung des Prüfumfanges kann auf der Basis von § 8 Abs. 3 ApBetrO erfolgen.
- Methodvalidierung, insbesondere Ölbestimmung in Luft (die Methode muss für das in der Anlage genutzte Öl geeignet sein).
- Reinheit: regelmäßige Prüfung des Endproduktes, z.B. halbjährlich, wenn die Ausrüstung qualifiziert und die regelmäßige Wartung sichergestellt ist, ständige Wassermessung im Fall des Einsatzes von Kältetrocknern erforderlich

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 23 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Bioburden (z.B. halbjährliche mikrobiologische Überprüfung der erzeugten Luft, empfohlener Grenzwert 10 KBE/m³, anlassbezogene Prüfung auf weitere pathogene Keime)
Die nötigen mikrobiologischen Kontrollen sind auch in Abhängigkeit vom Einsatz der Luft festzulegen (Luft wird z.B. oft ohne endständige Filter bei der Beatmung eingesetzt). Potentielle Kontaminationen durch Umwelteinflüsse (z.B. Verunreinigungen durch Vögel im Bereich der Luftansaugung für die Kompressoren) sollten angemessen berücksichtigt werden. Die Nutzung validierter Verfahren der Probenahme ist erforderlich.

Als Empfehlung, da die mikrobiologische Bestimmung von ApBetrO, EG-GMP-Annex und EuAB nicht explizit gefordert werden.

Die Probenahme kann entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis haben. Es existieren Messgeräte, die speziell zur Erfassung von Mikroorganismen in Druckgasen entwickelt wurden.

7 Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag

Siehe Dokument Nr. 071201.

Prüfung und Innenbesichtigung von Behältnissen

Eine Vielzahl von Wartungsarbeiten und sicherheitstechnischen Prüfungen erfolgt außerhalb der Betriebsstätte des Herstellers. Dabei werden oft auch GMP-relevante Arbeiten, wie z.B. die Innenbesichtigung von Druckgasflaschen, die Spülung der Behältnisse mit Gasen oder die Installation der erforderlichen Ventile vorgenommen. Auch die korrekte Einhaltung von Arbeitsabläufen (z.B. ordnungsgemäße Trocknung der Flaschen nach der Wasserdruckprüfung mit Innenbesichtigung, Ausheizen sowie Spülen mit einem geeigneten Gas) ist für die Sicherstellung der erforderlichen Behältnisbeschaffenheit wesentlich.


Im Rahmen der Inspektion sollte in diesem Zusammenhang insbesondere überprüft werden:

- Bewertung der externen Einrichtung hinsichtlich deren Eignung für den Umgang mit Arzneimittelbehältnissen
- vertragliche Regelungen
- regelmäßige Auditierung der externen Einrichtung
- Vorhandensein klarer Arbeitsanweisungen, die GMP-relevante Tätigkeiten in der externen Einrichtung regeln?
- Dokumentation der ordnungsgemäßen Flaschenvorbehandlung
- Befüllung von Eigentumsflaschen

Regelungen zur Verantwortungsabgrenzung sind erforderlich (vgl. 3.2.2 dieses Aide-mémoire).

8 Beanstandungen und Produktrückruf

Siehe Dokument Nr. 071201

Aide-mémoire 07121401	Aide-mémoire Medizinische Gase	Seite 24 von 24
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Auftreten von nicht ausreichend gefüllten bzw. leeren Behältern:

- Die ordnungsgemäße Behandlung der Reklamation nicht ausreichend gefüllter bzw. leerer Behälter sollte geprüft werden. Oft bezeichnen die Hersteller diesen Mangel als technisches Problem. Es wird dabei nicht berücksichtigt, dass es sich hierbei um ein Arzneimittelrisiko, zumindest der Klasse 2, handelt. Die nicht rechtzeitige Verfügbarkeit eines Ersatzbehälters kann u.U. zur Gefährdung des Patienten durch die fehlende Behandlungsmöglichkeit führen.

9 Selbstinspektion

Siehe Dokument Nr. 071201.

Literaturverzeichnis

- Richtlinie 2003/94/EG der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate
- EUDRALEX Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice
- EUDRALEX Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice, Annex 6: Herstellung medizinischer Gase
- Europäisches Arzneibuch (EuAB)
- „Arbeitshilfe: Einstufung und Klassifizierung von Medizinprodukten“ der AGMP vom 29.06.2007 (veröffentlicht unter www.zlg.de)