



## Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

### Anexo 6: Fabricación de gases medicinales

Histórico del documento	Fecha
Este anexo se ha revisado como consecuencia de la reestructuración de la guía de NCF y la necesidad de modificar los requerimientos de la parte II de la guía para que se apliquen a gases medicinales. Había la necesidad de definir más claramente que debería considerarse un material de partida frente a un producto farmacéutico a granel. Se ha aprovechado la oportunidad para actualizar en general el anexo.	Febrero 2007
Consulta pública	De julio del 2007 a diciembre del 2007
Adopción por la Comisión Europea	31 de enero 2010
Fecha límite de entrada en vigor	31 de julio 2010

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

CORREO ELECTRÓNICO

[sgicm@aemps.es](mailto:sgicm@aemps.es)

## PRINCIPIO

Los gases que cumplen la definición de medicamento de la Directiva 2001/83/EC o de la Directiva 2001/82/EC (en adelante, gases medicinales) están sujetos a los requisitos recogidos en estas directivas, incluyendo los requisitos de fabricación. En este sentido, este anexo trata de la fabricación de las sustancias activas de los gases y de la fabricación del gas medicinal.

En cada expediente de autorización de comercialización debe definirse claramente la fabricación de la sustancia activa y la del medicamento. En general, los pasos de la producción y la purificación del gas forman parte de la fabricación de las sustancias activas. A partir del primer almacenamiento del gas para uso medicinal, comienza la fase farmacéutica.

La fabricación de la sustancia activa del gas debe cumplir los requisitos básicos de la parte II de esta guía, junto con las partes relevantes de este anexo y con otros anexos aplicables de la misma.

La fabricación de los gases medicinales debe cumplir los requisitos básicos de la parte I de esta guía, junto con las partes relevantes de este anexo y con otros anexos aplicables de la misma.

En los casos excepcionales de procesos continuos en los cuales no es posible el almacenamiento intermedio del gas entre la fabricación de la sustancia activa y la fabricación del medicamento, el conjunto del proceso (desde los materiales de partida de la sustancia activa hasta el medicamento terminado) debe considerarse perteneciente al ámbito farmacéutico. Este aspecto debe recogerse claramente en el expediente de autorización de comercialización.

Este anexo no cubre la fabricación y manejo de gases medicinales en hospitales salvo que se considere preparación o fabricación industrial. Sin embargo, las partes relevantes de este anexo se pueden usar como base para estas actividades.

## FABRICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS DE GASES

Las sustancias activas de gases pueden prepararse por síntesis química u obtenerse de fuentes naturales, tras una etapa de purificación, si es necesario (como por ejemplo, en una planta de separación de aire).

1. Los procesos correspondientes a estos dos métodos de fabricación de sustancias activas de gases deben cumplir con la parte II de los requisitos básicos. No obstante:
  - (a) Los requisitos relativos a materiales de partida de sustancias activas (Capítulo 7 de la Parte II) no son aplicables a la producción de sustancias activas de gases mediante separación de aire (sin embargo, el fabricante debe asegurar que la calidad del aire ambiental es adecuada para el proceso establecido y que cualquier cambio en la calidad del aire ambiental no afecta a la calidad de la sustancia activa del gas)
  - (b) Los requisitos relativos a los estudios de estabilidad en curso (Capítulo 11.5 de la Parte II) que se utilizan para confirmar las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad/re-análisis (Capítulo 11.6 de la Parte II) no son aplicables en caso de que los estudios iniciales de

estabilidad se hayan reemplazado por datos bibliográficos (ver guía CPMP/QWP/1719/00); y

- (c) Los requerimientos relativos a las muestras de referencia/retención (Capítulo 11.7 de la Parte II) no son aplicables a las sustancias activas, salvo que se especifique lo contrario.
2. La producción de la sustancia activa del gas a través de un proceso continuo (por ejemplo, separación de aire) debe controlarse continuamente para garantizar la calidad. Los resultados de esta monitorización deben conservarse de manera que permitan la evaluación de tendencias.
3. Además:
  - (a) los transvases y distribución de sustancias activas de gas a granel deben cumplir con los mismos requisitos que se establecen posteriormente para los gases medicinales (secciones 19 a 21 de este anexo)
  - (b) el llenado de sustancias activas de gases en botellas (o “cilindros”) o en recipientes criogénicos móviles debe cumplir con los mismos requisitos que se establecen posteriormente para los gases medicinales (secciones 22 a 37 de este anexo), así como con el capítulo 9 de la parte II.

## **FABRICACIÓN DE GASES MEDICINALES**

La fabricación de gases medicinales se lleva a cabo, generalmente, en equipos cerrados. Por ello, la contaminación ambiental del producto es mínima. Sin embargo, los riesgos de contaminación (o contaminación cruzada con otros gases) pueden aparecer, en particular debido a la reutilización de los recipientes.

4. Los requisitos aplicables a las botellas deben aplicarse también a los bloques de botellas (salvo para el almacenamiento y transporte a cubierto).

## **Personal**

5. Todo el personal implicado en la fabricación y distribución de los gases medicinales recibirá una formación específica sobre las exigencias de las Normas de Correcta Fabricación aplicables a los gases medicinales y será consciente de los aspectos de importancia crítica y de los riesgos potenciales de estos medicamentos para los pacientes. Los programas de formación deben de incluir a los conductores de camiones cisterna.
6. El personal de las subcontratas que pudiera influir en la calidad del gas medicinal (por ejemplo, el personal a cargo del mantenimiento de las botellas o válvulas) debe ser entrenado adecuadamente.

## **Instalaciones y equipos**

### ***Instalaciones***

7. Las botellas y recipientes criogénicos móviles deben comprobarse, prepararse, llenarse y almacenarse en zonas separadas de los gases no medicinales y no se producirá ningún intercambio de botellas/ recipientes criogénicos móviles entre ambas zonas. No obstante, podría ser aceptable, comprobar, preparar, llenar y almacenar otros gases en las mismas áreas, siempre y cuando éstos cumplan con las especificaciones de gases medicinales y que las operaciones de fabricación se realicen de acuerdo con los estándares de las NCF.

8. Las instalaciones proporcionarán espacio suficiente para las operaciones de producción, control y almacenamiento de forma que se evite el riesgo de mezcla. Las instalaciones se diseñarán para proporcionar:
  - a. áreas separadas marcadas para los diferentes gases
  - b. identificación y segregación claras de las botellas/recipientes criogénicos móviles en distintas fases del proceso (p. ej. « en espera de verificación», «en espera de llenado», «en cuarentena», «aprobada», «rechazada», «preparada para distribución » ).

El método utilizado para conseguir estos diferentes niveles de segregación dependerá de la naturaleza, magnitud y complejidad de toda la operación en su conjunto, pero se podrían usar marcas en el suelo, separaciones, letreros, etiquetas, u otros medios adecuados.

9. Las botellas / recipientes criogénicos domiciliarios vacíos después de una clasificación o mantenimiento, y las botellas / recipientes criogénicos domiciliarios llenos deben almacenarse a cubierto, protegidos de las condiciones meteorológicas adversas. Las botellas / recipientes criogénicos móviles llenos deben almacenarse de manera que se asegure que se distribuyen en estado limpio, de acuerdo con el entorno en el que serán usados.
10. Se deben dar las condiciones específicas de almacenamiento requeridas por la autorización de comercialización (por ejemplo, en el caso de mezclas de gases donde ocurre separación de fase a temperaturas por debajo de cero).

### **Equipos**

11. Los equipos deben diseñarse de manera que se garantice que se introduce el gas correcto en el recipiente adecuado. No deberá haber interconexiones entre conducciones por las que circulen gases diferentes. Si se necesitaran interconexiones entre conducciones (por ejemplo, equipos de llenado de mezclas), la cualificación debe asegurar que no hay riesgo de contaminación cruzada entre diferentes gases. Además, las válvulas distribuidoras (o "manifolds") irán provistas de conexiones específicas. Estas conexiones pueden estar reguladas por normativas nacionales o internacionales. Debe controlarse cuidadosamente el uso de conexiones que cumplan diferentes normas en el mismo lugar de llenado, así como el uso de adaptadores que se necesitan en ciertas situaciones para acoplar los sistemas específicos de conexión de llenado.
12. Los depósitos y cisternas deberán dedicarse a un único gas con una calidad definida del mismo. No obstante, el gas medicinal podrá almacenarse o transportarse en los mismos depósitos, en otros contenedores usados para almacenaje intermedio, o en cisternas, que el mismo gas no medicinal, siempre que este último sea al menos de la misma calidad que el gas medicinal y que los requisitos de NCF se mantengan. En estos casos, debe realizarse y documentarse una gestión de riesgos para la calidad.
13. Sólo es aceptable un sistema común de suministro de gas a válvulas distribuidoras de gas medicinal y no medicinal, si hay un método validado de prevención del retorno desde una línea de gas no medicinal a una línea de gas medicinal.
14. Las válvulas distribuidoras de llenado deben dedicarse a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales. En casos excepcionales, los gases de llenado usados con otros fines médicos en válvulas distribuidoras dedicadas a gases medicinales pueden ser aceptables si se justifica y realiza bajo control. En estos casos, la calidad del gas no medicinal debe ser al menos igual a

la calidad requerida al gas medicinal y los estándares de las NCF deben mantenerse. El llenado debe realizarse por campañas.

15. Las operaciones de reparación y mantenimiento (incluyendo la limpieza y el purgado) de los equipos, no deben afectar negativamente a la calidad del gas medicinal. En concreto, los procedimientos deben describir las medidas a tomar después de las reparaciones y de las operaciones de mantenimiento que supongan un peligro para la integridad del sistema. Específicamente, antes de la liberación del producto para ser usado debe demostrarse que éste está libre de toda contaminación que pudiera afectar negativamente a la calidad del producto terminado. Deben mantenerse registros.
16. Un procedimiento debe describir las medidas a tomar cuando una cisterna vuelve a usarse para gases medicinales (después de haber transportado gases no medicinales en las condiciones mencionadas en la sección 12, o después de una operación de mantenimiento). Se deben incluir pruebas analíticas.

## Documentación

17. Los datos incluidos en los registros de cada lote de botellas/recipientes criogénicos móviles, tienen que garantizar, que puedan seguirse todos los aspectos significativos de las operaciones de llenado, correspondientes a cada recipiente lleno. Según corresponda, deberá indicarse lo siguiente:
  - (a) denominación del producto;
  - (b) número de lote
  - (c) fecha y hora de la operación de llenado;
  - (d) identificación de los operarios en cada etapa significativa (por ejemplo, despeje de línea, recepción de botellas, preparación de botellas para el llenado, llenado, etc.);
  - (e) referencia(s) al lote(s) de gas(es) usado(s) para el llenado, según sección 22, incluyendo el estatus ;
  - (f) equipo/s utilizado/s (por ejemplo, válvula distribuidora de llenado);
  - (g) cantidad de botellas /recipientes criogénicos móviles antes del llenado, incluyendo las referencias individuales de identificación y el volumen (capacidad de agua);
  - (h) operaciones efectuadas previas al llenado (ver sección 30);
  - (i) parámetros clave que son necesarios para garantizar el llenado correcto en condiciones normales;
  - (j) resultados de las comprobaciones apropiadas para garantizar que las botellas /recipientes criogénicos móviles se han llenado;
  - (k) una muestra de la etiqueta del lote;
  - (l) las especificaciones del producto terminado y los resultados de los ensayos de control de calidad (incluyendo la referencia al estado de calibración del equipo/s analítico/s);
  - (m) cantidad de botellas / recipientes criogénicos móviles rechazados, con las referencias individuales de identificación y las razones del rechazo;
  - (n) detalles sobre cualquier problema o suceso inusual y autorización firmada de cualquier desviación de las instrucciones de llenado; y

- (o) Certificación por la persona cualificada, con firma y fecha.
18. Deben mantenerse registros de cada lote de gas que está destinado a distribuirse en depósitos hospitalarios. Estos registros incluirán, según sea apropiado, lo siguiente (los puntos a registrar pueden variar dependiendo de la legislación local):
- (a) denominación del producto;
  - (b) número de lote
  - (c) referencias de identificación del depósito(cisterna) en el que el lote se certifica;
  - (d) fecha y hora de las operaciones de llenado;
  - (e) identificación de la persona(s) que realiza(n) el llenado del depósito (cisterna);
  - (f) referencia del proveedor del depósito (cisterna), referencia al tipo de gas, según sea aplicable;
  - (g) detalles relevantes acerca de la operación de llenado;
  - (h) las especificaciones del producto terminado y los resultados de los ensayos de control de calidad (incluyendo la referencia al estado de calibración del equipo/s analítico/s);
  - (i) detalles sobre cualquier problema o suceso inusual y autorización firmada de cualquier desviación de las instrucciones de llenado; y
  - (j) Certificación por la persona cualificada, con firma y fecha.

## **Producción**

### ***Transvases y suministros de gases criogénicos y licuados.***

19. Los transvases de gases criogénicos o licuados desde el almacenamiento primario, incluyendo los controles antes del transvase, deben hacerse de acuerdo con procedimientos validados diseñados para evitar la posible contaminación. Las líneas de transvase deben estar equipadas con válvulas anti-retorno u otro tipo de alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, mangueras de conexión y conectores deben purgarse con el gas correspondiente, antes de su uso.
20. Las mangueras de transvase usadas para llenar los depósitos y las cisternas deben equiparse con conexiones específicas por producto. El uso de adaptadores que permitan la conexión de depósitos y cisternas no dedicados a los mismos gases debe controlarse adecuadamente.
21. Pueden añadirse suministros de gas a depósitos que contengan gas de la misma calidad definida, siempre y cuando se analice una muestra para asegurar que la calidad del gas suministrado es aceptable. La muestra podrá tomarse del gas suministrado o del depósito receptor después del transvase.

*Nota: ver las disposiciones específicas en la sección 42 para el llenado de depósitos a disposición de los clientes, en las instalaciones del cliente.*

### ***Llenado y etiquetado de botellas y recipientes criogénicos móviles***

22. Antes del llenado de botellas y recipientes criogénicos móviles, deberá determinarse un lote (s) de gas (es), así como controlarse de acuerdo con las especificaciones y aprobarse para el llenado.

23. En el caso de procesos continuos como los mencionados en “Principio”, deberán establecerse controles en proceso adecuados para garantizar que el gas cumple especificaciones.
24. Las botellas, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deben cumplir las especificaciones técnicas apropiadas y cualquier requisito pertinente de la autorización de comercialización. Deberán dedicarse a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales. Las botellas deben ser de color de acuerdo al código de colores establecido por las normas pertinentes. Deberán estar equipados preferiblemente con válvulas de presión residual con mecanismos anti-retorno, con el fin de proporcionar una protección adecuada frente a la contaminación.
25. Las botellas, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deben comprobarse antes de la primera utilización en producción, y deben mantenerse adecuadamente. Cuando se usen productos sanitarios (dispositivos médicos) con marcado CE, el mantenimiento debe realizarse de acuerdo a las instrucciones del fabricante del producto sanitario (dispositivo médico).
26. Las operaciones de comprobación y mantenimiento no deben afectar la calidad y la seguridad del gas medicinal. El agua utilizada para realizar la prueba de presión hidrostática en las botellas, deberá ser al menos de calidad potable.
27. Como parte de las operaciones de comprobación y mantenimiento, las botellas deben someterse a una inspección visual interna antes de ajustar la válvula, asegurándose que no están contaminadas con agua u otros contaminantes. Esto deberá realizarse:
  - Cuando sean nuevas y se pongan inicialmente en servicio de gas medicinal;
  - Después de una prueba reglamentaria de presión hidrostática o prueba equivalente en la que se retire la válvula;
  - Siempre que la válvula se sustituya.

Después del ajuste, la válvula debe mantenerse cerrada para prevenir que entre cualquier contaminación en la botella. Si hay alguna duda sobre el estado interno de la botella, la válvula debe retirarse e inspeccionarse internamente la botella para garantizar que no se haya contaminado.

28. Las operaciones de mantenimiento y reparación de las botellas, recipientes criogénicos móviles y válvulas, son responsabilidad del fabricante del gas medicinal. Si se subcontratan, sólo deberán llevarse a cabo por subcontratados autorizados, y se establecerán acuerdos técnicos en los contratos. Los subcontratados deben auditarse para asegurar que se mantienen los niveles adecuados.
29. Deberá existir un sistema que asegure la trazabilidad de las botellas, de los recipientes criogénicos móviles y de las válvulas.
30. Las comprobaciones a realizar antes del llenado incluirán:
  - (a) en el caso de las botellas, una comprobación, realizada de acuerdo a un procedimiento definido, para asegurar que hay una presión residual positiva en cada botella:
    - Si la botella está equipada con una válvula de presión residual, cuando no haya señal indicando que hay presión residual positiva, debe comprobarse el correcto funcionamiento de la válvula y si la

válvula demuestra no estar funcionando correctamente, la botella deberá enviarse a mantenimiento,

- Si la botella no está equipada con una válvula de presión residual, cuando no haya presión residual positiva, la botella debe separarse para tomar medidas adicionales, con el fin de asegurar que no está contaminada con agua o con otros contaminantes; las medidas adicionales pueden consistir en la inspección visual interna seguida de una limpieza, según un método validado;
- (b) una verificación para asegurar que se han retirado todas las etiquetas de lotes anteriores;
  - (c) una verificación de que cualquier etiqueta de producto dañada se ha retirado o reemplazado;
  - (d) una inspección visual externa de cada botella, recipiente criogénico móvil o válvula para descartar abolladuras, soldaduras (quemaduras por arco), residuos, otros daños y contaminación con aceite o grasa; deberán limpiarse si es necesario;
  - (e) una verificación de cada conexión de salida, de la botella o del recipiente criogénico móvil, para determinar si es del tipo adecuado al gas medicinal de que se trate;
  - (f) la verificación de la fecha de la próxima prueba a realizar en la válvula (en el caso de válvulas que necesiten comprobación periódica);
  - (g) una verificación de las botellas o recipientes criogénicos móviles para asegurar que se han realizado cualquiera de las pruebas requeridas a nivel de normativa nacional o internacional (por ejemplo, prueba de presión hidrostática o equivalente, para botellas) y todavía son válidas; y
  - (h) Comprobación de que cada botella o recipiente criogénico móvil lleva su código de color, tal y como se especifica en su autorización de comercialización (código de color de acuerdo con la norma correspondiente a nivel nacional / internacional).
31. Se debe definir un número de lote para las operaciones de llenado.
32. Las botellas que se hayan devuelto para ser rellenadas, deben prepararse cuidadosamente de manera que se minimice el riesgo de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. Estos procedimientos, incluidas las operaciones de evacuación y/o purga, deben validarse.
- Nota: para los gases comprimidos, se deben obtener unas impurezas teóricas máximas de 500 ppm en v/v para una presión de llenado de 200 bares a 15°C (y equivalente para otras presiones de llenado).*
33. Los recipientes criogénicos móviles que hayan sido devueltos para ser rellenados, deben prepararse cuidadosamente de manera que se minimice el riesgo de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. En particular, los recipientes móviles sin presión residual deben prepararse usando un método validado.
34. Deben realizarse las comprobaciones apropiadas para asegurar que cada botella/ recipiente criogénico móvil se ha llenado adecuadamente.
35. Antes de incorporar el precinto de inviolabilidad (tamper-evident), debe hacerse el ensayo adecuado de fugas de cada botella llena (ver sección 36). El método de



prueba no debe introducir ningún contaminante en la salida de la válvula y, si es aplicable, debe realizarse después de que se tome cualquier muestra de calidad.

36. Después del llenado, las válvulas de las botellas deben cubrirse con elementos que protejan la salida del gas de la contaminación. Las botellas y los recipientes criogénicos móviles deben llevar precintos de inviolabilidad. (“tamper-evident”).
37. Cada botella o recipiente criogénico móvil debe etiquetarse. El número de lote y la fecha de caducidad puede estar en una etiqueta aparte.
38. En el caso de los gases medicinales producidos por la mezcla de dos o más gases diferentes (en línea antes del llenado o directamente en las botellas), se debe validar el proceso de mezcla para asegurar que los gases se mezclan adecuadamente en cada botella y que la mezcla es homogénea.

### **Control de calidad**

39. Cada lote de gas medicinal (botellas, recipientes criogénicos móviles, depósitos de hospital) debe ensayarse y certificarse de acuerdo con los requisitos de la autorización de comercialización.
40. Salvo que por la autorización de comercialización se requieran otras disposiciones, el plan de muestreo y análisis que se realice debe cumplir, en el caso de las botellas con los siguientes requisitos:
  - (a) Si se trata de un solo gas medicinal envasado por medio de una válvula distribuidora múltiple, se comprobará identidad y pureza al menos en una botella, cada vez que se cambian las botellas en la válvula distribuidora múltiple.
  - (b) Si se trata de un solo gas medicinal envasado en botellas una a una mediante operaciones de llenado individuales, se comprobará identidad y pureza, al menos en una botella de cada ciclo ininterrumpido de llenado. Un ejemplo de un ciclo ininterrumpido de llenado, es la producción de un turno de trabajo que utilice el mismo personal, equipos y lote de gas a granel.
  - (c) Si se trata de un gas medicinal producido por la mezcla de dos o más gases diferentes en una botella, desde la misma válvula distribuidora múltiple, se comprobará la identidad y la pureza de cada uno de los gases componentes de la mezcla. Para los excipientes, si hay alguno, la identidad puede comprobarse en una sola botella, de cada ciclo de llenado por válvula distribuidora múltiple (o por ciclo ininterrumpido de llenado, en el caso de botellas que se llenan una a una). Pueden comprobarse menos botellas, en el caso de un sistema automático de llenado validado.
  - (d) Los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases individuales, cuando se realiza el análisis en continuo en línea, de la mezcla a llenar. Cuando no hay análisis en continuo en línea de la mezcla a llenar, los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases medicinales producidos por mezcla de gases, en las botellas.

Debe comprobarse el contenido de agua, salvo que se justifique lo contrario.

Pueden justificarse otros procedimientos de muestreo y comprobación, que proporcionen al menos un nivel equivalente garantía de calidad.

41. Salvo que en la autorización de comercialización se requieran disposiciones diferentes, el análisis final de los recipientes criogénicos móviles deberá incluir una prueba de identidad y pureza en cada recipiente. Los análisis por lote sólo deberán

hacerse, si se ha demostrado que las especificaciones críticas del gas remanente en cada recipiente se mantienen, antes de volver a llenar.

42. Los recipientes criogénicos conservados por los usuarios (depósitos de hospital o recipientes criogénicos domiciliarios) rellenos *in situ* a partir de cisternas dedicadas no estarán obligados a someterse a muestreos después del llenado, siempre que cada entrega vaya acompañada de un certificado de análisis del contenido de la cisterna. No obstante se tiene que demostrar que la especificación del gas en los recipientes se mantiene tras los sucesivos llenados.
43. Salvo que se especifique lo contrario, no se requieren muestras de referencia y retención.
44. No se requieren estudios de estabilidad en curso cuando los estudios iniciales de estabilidad, hayan sido sustituidos por datos bibliográficos (ver la guía del CPMP/QWP/1719/00)

### **Transporte de gases envasados**

Las botellas llenas y los recipientes criogénicos domiciliarios deben protegerse durante el transporte, para que, en particular, se suministren a los usuarios en un estado de limpieza compatible con el entorno en el que van a ser utilizados.

## **GLOSARIO**

### **BOTELLA O CILINDRO**

Recipiente/contenedor generalmente cilíndrico adecuado para gases comprimidos, licuados o disueltos, provisto de un dispositivo para regular la salida espontánea de gas a presión atmosférica y a temperatura ambiente.

### **BLOQUES DE BOTELLAS**

El conjunto de botellas, que se mantienen juntas mediante una estructura y que se intercomunican por una válvula distribuidora (“manifold”), se transportan y usan como una unidad.

### **CISTERNA**

En el contexto del anexo 6, contenedor/recipiente aislado térmicamente fijado a un vehículo para el transporte de un gas líquido o criogénico.

### **CONTENEDOR /RECIPIENTE**

Un contenedor es un recipiente criogénico (un tanque /depósito, una cisterna, u otro tipo de recipiente criogénico móvil), una botella, un bloque de botellas o cualquier otro acondicionamiento que está en contacto directo con el gas medicinal.

### **EVACUAR**

Extraer el gas residual de un recipiente /sistema a una presión por debajo de 1,013 bares, mediante un sistema de vacío.

### **GAS**

Cualquier sustancia que es completamente gaseosa a una presión de 1,013 bares y a una temperatura de +20°C, o tiene una presión de vapor que excede los 3 bares a una temperatura de +50°C.

### **GAS COMPRIMIDO**

El gas, que acondicionado bajo presión para transportarse es totalmente gaseoso a cualquier temperatura por encima de -50°C .

### **GAS CRIOGÉNICO**

El gas, que se licua a presión de 1,013 bares y a una temperatura por debajo de -150°C.

### **GAS MEDICINAL**

El gas o mezcla de gases clasificados como medicamento (según las Directivas 2001/83/CE y 2001/82/CE).

### **GAS LÍQUIDO O LICUADO**

El gas que acondicionado para el transporte, es parcialmente líquido (o sólido) a una temperatura por encima de -50°C.

### **MÁXIMA IMPUREZA RESIDUAL TEÓRICA**

La impureza gaseosa procedente de un posible flujo de retroceso o un remanente después del tratamiento de las botellas antes del llenado. El cálculo de la máxima impureza residual teórica sólo sería relevante para gases comprimidos y bajo el supuesto de que estos gases se comportan como gases perfectos.

**PURGAR**

Extraer el gas residual de un recipiente/sistema primero mediante presurización y venteando después el gas utilizado para la purgar a 1,013 bares.

**RECIPIENTE CRIOGÉNICO DOMICILIARIO**

Recipiente criogénico móvil diseñado para mantener oxígeno líquido y dispensarlo como oxígeno gaseoso en el domicilio del paciente.

**RECIPIENTE CRIOGÉNICO MÓVIL**

Recipiente móvil aislado térmicamente diseñado para mantener su contenido en estado líquido. En este anexo, este término no incluye a las cisternas.

**SEPARACIÓN DEL AIRE**

Separación del aire atmosférico en sus gases constituyentes mediante destilación fraccionada a temperaturas criogénicas.

**SUSTANCIA ACTIVA GASEOSA**

Cualquier gas destinado a ser la sustancia activa de un medicamento.

**TANQUE / DEPÓSITO**

Recipiente estático aislado térmicamente diseñado para contener un gas líquido o criogénico. También se les llama recipientes criogénicos fijos.

**TEST/ PRUEBA DE PRESIÓN HIDROSTÁTICA**

La prueba que se realiza según requerimiento de las guías nacionales o internacionales con el fin de asegurar que los recipientes a presión pueden soportar presiones superiores a la del diseño del recipiente.

**VÁLVULA**

Dispositivo para apertura y cierre de recipientes.

**VÁLVULA ANTI-RETORNO**

Válvula que sólo permite el flujo en una sola dirección.

**VÁLVULA DE PRESIÓN RESIDUAL**

Válvula de botella que mantiene tras el uso una presión positiva por encima de la presión atmosférica en una botella de gas, con el fin de evitar la contaminación interna de la botella.

**VÁLVULA DISTRIBUIDORA (o “MANIFOLD”)**

Equipo o aparato diseñado para permitir el llenado o el vaciado de uno o más recipientes de gas al mismo tiempo.

**VENTILAR**

Vaciar /extraer el gas residual de un recipiente/sistema a una presión por debajo de 1,013 bares, mediante la apertura a la atmósfera del recipiente/sistema.