

ANEXA 6

FABRICAȚIA GAZELOR MEDICINALE

Principiu

Prezenta anexă se referă la fabricația substanțelor active gaze și a gazelor medicinale.

Delimitarea dintre fabricația de substanțe active și cea de produse medicinale trebuie clar definită în fiecare dosar de Autorizație de comercializare. În mod normal, etapele de producție și de purificare a gazului fac parte din domeniul de fabricație al substanțelor active. Gazele fac parte din domeniul farmaceutic de la prima depozitare a gazului care se intenționează a fi astfel utilizat.

Fabricația substanțelor active gaze trebuie să se conformeze Cerințelor de Bază din acest ghid (Partea II), părții relevante din această Anexă, precum și altor Anexe ale ghidului dacă sunt relevante.

Fabricația gazelor trebuie să se conformeze Cerințelor de Bază (Partea I), părții relevante din această Anexă, precum și altor Anexe ale ghidului dacă sunt relevante.

În cazurile excepționale ale proceselor continui, când nu este posibilă o depozitare intermediară a gazului între fabricația substanței active și fabricația produsului medicinal, întregul proces (de la materiile prime ale substanței active până la medicamentul finit) trebuie considerat ca făcând parte din domeniul farmaceutic. Acest lucru trebuie clar precizat în dosarul de Autorizare de punere pe comercializare.

Fabricația substanțelor active gaze

Substanțele active gaze pot fi obținute prin sinteză chimică sau din resurse naturale, urmate de etape de purificare dacă este necesar (de exemplu într-o fabrică de separare a aerului).

1. Procesele care corespund acestor 2 metode de fabricație a substanțelor active gaze trebuie să se conformeze Părții II din Cerințele de Bază.

Totuși:

- (a) cerințele referitoare la materiile prime pentru substanțe active (Partea II Capitolul 7) nu se aplică fabricației substanțelor active gaze prin separarea aerului (totuși fabricantul trebuie să se asigure că, calitatea aerului ambiental este adecvată procesului stabilit și orice schimbări în calitatea aerului ambiental nu afectează calitatea substanței active gaz);
- (b) cerințele referitoare la studiile de stabilitate continuă (Partea II 11.5), care sunt utilizate pentru a confirma condițiile de depozitare și datele de expirare/retestare (Partea II 11.6) nu sunt aplicabile în cazul în care studiile de

stabilitate inițiale au fost înlocuite de date bibliografice (a se vedea Nota de Îndrumare CPMP/QWP/1719/00); și

(c) cerințele referitoare la probe de referință/contraprobe (Partea II 11.7) nu se aplică substanțelor active gaze, dacă nu se specifică altfel.

2. Producerea de substanțe active gaze prin intermediul unui proces continuu (de ex. separarea aerului) trebuie monitorizată continuu în ceea ce privește calitatea. Rezultatele acestei monitorizări trebuie păstrate într-un asemenea mod încât să permită evaluarea tendințelor.

3. În plus:

(a) transferurile și livrările de substanțe active gaze în vrac trebuie să respecte aceleași cerințe ca cele menționate mai jos pentru gazele medicinale (19 până la 21 din această Anexă);

(b) umplerea substanțelor active gaze în butelii sau în rezervoare criogenice mobile trebuie să respecte aceleași cerințe ca și cele menționate mai jos pentru gazele medicinale (22 până la 37 din această Anexă) precum și pe cele din Partea II Capitolul 9.

Fabricația gazelor medicinale

Fabricația gazelor medicinale este efectuată în general în sistem închis. În consecință, contaminarea produsului de către mediul înconjurător este minimă. Totuși, există un risc de contaminare (sau contaminare încrucișată cu alte gaze), în special din cauza reutilizării recipientelor.

4. Cerințele care se aplică buteliilor trebuie să se aplice de asemenea și grupurilor de butelii (cu excepția depozitării și transportului acoperite).

Personal

5. Întreg personalul implicat în fabricația gazelor medicinale trebuie să fie instruit în ceea ce privește BPF relevantă pentru aceste tipuri de produse. Ei trebuie să fie conștienți de aspectele cu importanță critică și de posibilele riscuri pentru pacienți provenite de la aceste produse. Programele de instruire trebuie să includă șoferii de camioane și cisterne.

6. Personalul subcontractorilor care ar putea influența calitatea gazului medicinal (cum ar fi personalul responsabil de butelii sau valve) trebuie instruit în mod adecvat.

Spații și echipamente

Spații

7. Buteliile și rezervoarele criogenice mobile trebuie verificate, umplute și depozitate într-o zonă separată de gazele nemedicinale, iar între aceste două zone nu trebuie să existe schimb de butelii/rezervoare criogenice mobile. În cazuri excepționale, poate fi acceptată verificarea, prepararea, umplerea și depozitarea altor gaze în aceleași zone, cu condiția ca acestea să se încadreze în specificațiile gazelor medicinale iar operațiile de fabricație să fie efectuate în acord cu standardele BPF.

8. Încăperile trebuie să ofere spațiu suficient pentru operațiile de fabricație, testare și depozitare, pentru a evita riscul amestecării. Spațiile trebuie să fie proiectate pentru a asigura:

a. zone separate, marcate pentru gaze diferite;

b. identificarea clară și separarea buteliilor/rezervoarelor criogenice mobile aflate în diferite stadii ale procesării (de ex. „în așteptare pentru verificare”, „în așteptare pentru umplere”, „în carantină”, „aprobat”, „respins”, „pregătit pentru livrare”).

Metoda folosită pentru a realiza aceste diverse nivele de separare, va depinde de tipul, durata și complexitatea tuturor operațiilor. Pot fi folosite zone marcate pe pardoseală, pereți despărțitori, bariere, semne și etichete sau alte mijloace corespunzătoare.

9. După sortare sau întreținere, buteliile/rezervoarele criogenice pentru acasă goale, precum și buteliile/rezervoarele criogenice pentru acasă umplute trebuie depozitate acoperit, protejate de condiții de vreme nefavorabilă.

Buteliile/rezervoarele criogenice mobile trebuie depozitate în asemenea mod încât să fie livrate curate, compatibile cu mediul în care vor fi utilizate.

10. Trebuie asigurate condiții specifice de depozitare conform cerințelor din autorizația de comercializare (de ex. pentru amestecuri de gaze în care fazele se separă în caz de îngheț).

Echipamente

11. Echipamentele trebuie proiectate pentru a asigura că gazul corect este umplut în recipientul corect. În mod normal, nu trebuie să existe interconexiuni între conductele transportoare de gaze diferite. Dacă sunt necesare interconexiuni (de ex. echipament de umplere pentru amestecuri), calificarea trebuie să asigure că nu există nici un risc de contaminare încrucișată între diferitele gaze. În plus, dispozitivele de umplere simultană trebuie să fie prevăzute cu conexiuni specifice. Aceste conexiuni pot face subiectul standardelor naționale sau internaționale. Utilizarea în același loc de

umplere a unor conexiuni care îndeplinesc standarde diferite trebuie controlată cu grijă, ca și utilizarea de adaptoare necesare în unele situații pentru a ocoli sistemele de conexiune specifice umplerii.

12. Tancurile și cisternele trebuie dedicate unei singure calități definite de gaz. Totuși, gazele medicinale pot fi depozitate sau transportate în aceleași tancuri, alte recipient utilizate pentru depozitarea intermediară sau cisterne ca și același gaz nemedicinal, cu condiția ca, calitatea acestuia din urmă să fie cel puțin egală cu cea a gazului medicinal și ca standardele BPF să fie menținute. În asemenea cazuri trebuie realizat și documentat managementul riscului cu privire la calitate.

13. Un sistem comun de aprovizionare a dispozitivelor de umplere pentru gazele medicinale și ne-medicinale este acceptabil numai dacă există o metodă validată pentru a preveni întoarcerea gazului din linia de gaz nemedicinal în linia de gaz medicinal.

14. Dispozitivele de umplere trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. În cazuri excepționale, umplerea gazelor utilizate în alte scopuri medicale poate fi acceptabilă prin dispozitivele de umplere dedicate gazelor medicinale, dacă este justificată și efectuată controlat. În asemenea cazuri, calitatea gazului nemedicinal trebuie să fie cel puțin egală cu cerințele de calitate pentru gazul medicinal iar standardele BPF trebuie menținute. Umplerea trebuie realizată în campanii.

15. Operațiile de reparație și întreținere (inclusiv curățarea și purjarea) ale echipamentului nu trebuie să afecteze advers calitatea gazelor medicinale. În mod special, procedurile trebuie să descrie măsurile care trebuie luate după operațiile de reparații și întreținere care implică breșe în integritatea sistemului. În mod specific trebuie demonstrat că echipamentul este liber de orice contaminare care ar putea afecta în mod advers calitatea produsului finit înainte de eliberarea pentru utilizare. Trebuie păstrate înregistrări.

16. O procedură trebuie să descrie măsurile care trebuie luate atunci când o cisternă se reîntoarce pentru a fi utilizată la gazele medicinale (după transportul de gaz nemedicinal în condițiile menționate la punctul 12 sau după operații de întreținere). Aceasta ar trebui să includă testarea analitică.

Documentație

17. Datele incluse în înregistrările pentru fiecare serie de butelii/rezervoare criogenice mobile trebuie să asigure că fiecare recipient umplut poate fi urmărit din

punct de vedere al aspectelor semnificative ale operațiilor de umplere relevante. După caz, trebuie introduse următoarele:

- a) numele produsului;
- b) numărul de serie;
- c) data și ora operațiilor de umplere;
- d) identificarea persoanei(persoanelor) care efectuează fiecare etapă importantă (de ex. eliberarea liniei, recepția, pregătire înainte de umplere etc.);
- e) referință (referințe) pentru gazul (gazele) utilizat (utilizate) pentru operațiile de umplere așa cum se face referire la punctul 22, inclusiv statutul;
- f) echipamentul folosit (de ex. dispozitivul de umplere);
- g) cantitatea buteliilor/rezervoarelor criogenice mobile înainte de umplere, incluzând referiri la identificarea individuală și capacitatea (capacitățile) de apă;
- h) operațiile efectuate înaintea umplerii (de văzut punctul 30);
- i) parametrii cheie care sunt necesari pentru a asigura corecta umplere în condiții standard;
- j) rezultatele verificărilor corespunzătoare pentru a asigura că buteliile/rezervoarele criogenice mobile au fost umplute;
- k) un model al etichetei fiecărei serii;
- l) specificația produsului finit și rezultatele testelor de control al calității (inclusiv referire la statutul calibrării echipamentului de testare);
- m) cantitatea de butelii/rezervoare criogenice mobile respinse, cu referire la identificarea individuală și la motivele respingerii;
- n) detalii despre orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizația semnată pentru orice deviație de la instrucțiunile de umplere;
- o) certificarea de către persoana calificată, data și semnătura.

18. Trebuie păstrate înregistrări pentru fiecare serie de gaz care se intenționează a fi livrată în tancuri de spital. Aceste înregistrări trebuie să includă, după caz, următoarele (ceea ce trebuie înregistrat poate să depindă și de legislația locală):

- (a) numele produsului;
- (b) numărul de serie;
- (c) referință la idnetificarea tancului cisternei în care seria este certificată;
- (d) data și ora operației de umplere;
- (e) identificarea persoanei (persoanelor) care au efectuat umplerea tancului (cisternei);
- (f) referință la cisterna (tancul) din care s-a efectuat umplerea, referință la sursa de gaz după caz;
- (g) detalii relevante cu privire la operația de umplere;
- (h) specificația produsului finit și rezultatele testelor de control al calității (inclusiv referire la statutul calibrării echipamentului de testare);
- (i) detalii cu privire la orice probleme sau evenimente neobișnuite și autorizația semnată pentru orice deviație de la instrucțiunile de umplere; și

(j) certificarea de către Persoana Calificată, data și semnătura.

Fabricație

Transferuri și livrări de gaze criogenice și lichefiate

19. Transferurile de gaze criogenice și lichefiate din depozitul primar, inclusiv controalele înainte de transferuri, trebuie să se facă în acord cu proceduri validate proiectate pentru a evita posibilitatea de contaminare. Conductele de transfer trebuie să fie echipate cu valve anti-retur sau alte alternative adecvate. Conexiunile flexibile, furtunele de cuplare și conectoarele trebuie curățate cu gazul relevant înainte de utilizare.

20. Furtunele de transfer utilizate pentru umplerea tancurilor și cisternelor trebuie echipate cu conexiuni specifice pe produs. Utilizarea de adaptoare care permit conectarea tancurilor și cisternelor nededicatelor acestor gaze trebuie controlate adecvat.

21. Livrări de gaz pot fi adăugate în tancuri care conțin gaz de aceeași calitate definită cu condiția ca o probă să fie testată pentru a asigura calitatea acceptabilă a gazului umplut. Această probă poate fi luată fie din gazul care trebuie umplut fie din tanc după umplere.

Notă: A se vedea aranjamentele specificate la punctul 42 pentru umplerea tancurilor păstrate de clienți la sediul lor.

Umplerea și etichetarea buteliilor și rezervoarelor criogenice mobile

22. Înainte de umplerea buteliilor și a rezervoarelor criogenice mobile, seria (seriile) trebuie determinată (determinate), controlată (controlate) în acord cu specificațiile și aprobată (aprobată) pentru umplere.

23. În cazul proceselor continue ca cele menționate în “Principiu”, trebuie să existe controale interfazice adecvate pentru a asigura conformitatea gazului cu specificațiile.

24. Buteliile, rezervoarele criogenice mobile și valvele trebuie să fie în conformitate cu specificațiile tehnice corespunzătoare și cu orice cerințe relevante din Autorizația de comercializare. Trebuie să fie dedicate unui singur gaz medicinal sau unui anumit amestec de gaze medicinale. Buteliile trebuie codate color în conformitate cu standardele relevante. De preferință trebuie să aibă valve de retenție a unei presiuni minime cu mecanisme anti-retur, cu scopul de a avea o protecție adecvată împotriva contaminării.

25. Buteliile, rezervoarele criogenice mobile și valvele trebuie verificate înainte de prima utilizare în producție și trebuie menținute adecvat. Atunci când se utilizează

dispozitive medicale marcate CE, întreținerea trebuie să se facă conform instrucțiunilor fabricantului dispozitivului medical.

26. Operațiile de verificare și întreținere nu trebuie să afecteze calitatea și siguranța produsului medicinal. Apa utilizată pentru testarea presiunii hidrostatice la butelii trebuie să aibă cel puțin calitatea apei potabile.

27. Ca parte a operațiilor de verificare și întreținere, buteliile trebuie să fie inspectate vizual înainte de montarea valvei, pentru a asigura lipsa contaminării cu apă sau cu alți contaminanți. Acest lucru trebuie făcut:

- atunci când sunt noi și introduse în circuitul gazelor medicinale;
- ca urmare a unui test de presiune hidrostatică obligatoriu sau a unui test echivalent a atunci când valva este îndepărtată;
- ori de câte ori valva este înlocuită.

După montare, valva trebuie păstrată închisă pentru a preveni pătrunderea contaminanților în butelie. Dacă există vre-un dubiu cu privire la condiția internă a buteliei, valva trebuie îndepărtată iar butelia trebuie inspectată intern pentru a asigura că nu a fost contaminată.

28. Operațiile de întreținere și reparații ale buteliilor, rezervoarelor criogenice mobile și valvelor sunt responsabilitatea fabricantului de medicament. Dacă sunt subcontractate, trebuie efectuate numai de subcontractori aprobați și trebuie stabilite contracte, inclusiv acorduri tehnice. Subcontractorii trebuie auditați pentru a asigura păstrarea unor standarde adecvate.

29. Trebuie să existe un sistem care să asigure trasabilitatea buteliilor, rezervoarelor criogenice mobile și a valvelor.

30. Verificările care trebuie făcute înainte de umplere trebuie să includă:

a) în cazul buteliilor, o verificare efectuată conform procedurilor definite, care să asigure că există o presiune reziduală pozitivă în fiecare butelie;

- dacă butelia are o valvă de retenție a unei presiuni minime, atunci când nu există nici un semnal care să indice că există o presiune reziduală pozitivă, trebuie verificată corecta funcționare a valvei și, dacă valva se dovedește a nu funcționa corect, butelia trebuie trimisă la întreținere,
- dacă butelia nu are o valvă de retenție a unei presiuni minime, atunci când nu există nici o presiune reziduală, butelia trebuie îndepărtată pentru măsuri suplimentare care să asigure că nu este contaminată cu apă sau alți contaminanți; măsurile suplimentare pot fi o inspecție vizuală internă urmată de curățare conform metodei validate;

- b) o verificare care să asigure că toate etichetele seriilor anterioare au fost îndepărtate;
- c) o verificare că toate etichetele de produs deteriorate au fost îndepărtate și înlocuite;
- d) o inspecție externă vizuală a fiecărei valve și a fiecărui recipient, pentru a detecta zgârieturi, suduri, fisuri, alte avarii și contaminări cu ulei sau grăsime; buteliile trebuie să fie curățate, testate și păstrate într-un mod corespunzător;
- e) o verificare a fiecărei butelii, rezervor criogenic mobil și valve pentru zgârieturi, urme de sudură, resturi, alte deteriorări și contaminare cu ulei sau grăsime; dacă este necesar trebuie efectuată curățarea;
- f) o verificare a datei următorului test al valvei (în cazul valvelor care trebuie testate periodic);
- g) o verificare a buteliilor sau rezervoarelor criogenice mobile care să asigure că orice test specificat de reglementările naționale sau internaționale (de ex. testul de presiune hidrostatică pentru butelii sau un test echivalent) a fost efectuat și este încă valid; și
- h) o verificare care să determine că fiecare butelie este codată color așa cum specifică Autorizația de comercializare (codarea color din standardele naționale/internaționale relevante).

31. Pentru operațiile de umplere trebuie definită o serie.

32. Buteliile care au fost returnate pentru reumplere trebuie să fie pregătite cu mare grijă pentru a minimiza riscul de contaminare, în acord cu procedurile definite în Autorizația de comercializare. Aceste proceduri care trebuie să includă operații de evacuare și/sau purjare, trebuie validate.

NOTA: Pentru gazele comprimate, la o presiune de umplere de 200 bari, trebuie să se obțină o impuritate maximă teoretică de 500 ppm v/v (și echivalent pentru alte presiuni de umplere).

33. Rezervoarele criogenice mobile care au fost returnate pentru a fi reumplute trebuie pregătite cu grijă pentru a micșora riscul de contaminare, în acord cu procedurile definite în Autorizația de comercializare. În special rezervoarele fără presiune reziduală trebuie pregătite utilizând o procedură validată.

34. Trebuie să se facă verificări corespunzătoare pentru a se asigura că fiecare butelie/rezervor criogenic mobil a fost corect umplut.

35. Fiecare butelie umplută trebuie să fie testată pentru scurgeri folosind o metodă corespunzătoare, înainte de montarea sigiliului (a se vedea punctul 36). Metoda de testare nu trebuie să contamineze valva și, dacă este cazul, trebuie efectuată după ce s-au prelevat probe pentru controlul calității.

36. După umplere, valvele buteliilor trebuie acoperite pentru a le proteja de contaminare. Buteliile și rezervoarele criogenice mobile trebuie echipate cu sigilii.

37. Fiecare butelie sau rezervor criogenic mobil trebuie etichetat. Numărul de serie și data de expirare pot fi pe o etichetă separată.

38. În cazul gazelor medicinale produse prin amestecarea a 2 sau mai multe gaze diferite (în conductă înainte de umplere sau direct în butelie), procesul de amestecare trebuie validat pentru a asigura că gazele sunt amestecate corespunzător în fiecare butelie și că amestecul este omogen.

Controlul calității

39. Fiecare serie de gaz medicinal (butelii, rezervoare criogenice mobile, tancuri pentru spital) trebuie testată în acord cu cerințele Autorizației de comercializare și certificată.

40. Cu excepția situațiilor în care Autorizația de comercializare prevede altfel, planul de testare și analizele care trebuie efectuate trebuie să corespundă, în cazul buteliilor, cu următoarele cerințe:

(a) În cazul unui singur gaz medicinal umplut în butelie sau prin intermediul unui dispozitiv de umplere simultană a mai multor butelii, gazul din cel puțin o butelie de produs de la fiecare dispozitiv de umplere trebuie să fie testat pentru identificare și dozare de fiecare dată când buteliile sunt schimbate pe dispozitivul de umplere.

(b) În cazul unui singur gaz medicinal umplut în butelii pe rând, cel puțin gazul dintr-o butelie din fiecare ciclu neîntrerupt de umplere trebuie să fie testat pentru identificare și dozare. Un exemplu de ciclu neîntrerupt de umplere este fabricația într-un schimb, folosind același personal, echipament și serie de gaz vrac.

(c) În cazul unui gaz medicinal produs prin amestecarea a două sau mai multe gaze într-o butelie, de la același dispozitiv de umplere, gazul din fiecare butelie trebuie să fie testat pentru dozarea și identificarea fiecărui gaz component. Dacă există excipienți, testarea identității poate fi efectuată pentru o butelie din fiecare ciclu de umplere (sau de la fiecare ciclu de umplere neîntreruptă în cazul buteliilor umplute pe rând). În cazul sistemelor de umplere automate validate pot fi testate mai puține butelii.

(d) Gazele pre-amestecate trebuie să urmeze aceleași principii ca și gazele singure atunci când se efectuează testarea continuă în proces a amestecului care se umple.

Gazele pre-amestecate trebuie să urmeze aceleași principii ca și gazele medicinale produse prin amestecare în butelii atunci când nu există o testare în proces a amestecului care se umple.

Testarea conținutului de apă trebuie efectuată, dacă nu se justifică altfel.

Alte proceduri de prelevare și testare care asigură un nivel de asigurarea a calității cel puțin echivalent se pot justifica.

41. Cu excepția situațiilor în care Autorizația de comercializare prevede altfel, testare finală a rezervoarelor criogenice mobile trebuie să includă un test de identificare și dozare pentru fiecare rezervor. Testarea pe serie nu trebuie efectuată decât dacă s-a demonstrat că atributele critice ale gazului rămas în fiecare rezervor înainte de umplere au fost păstrate.

42. Pentru rezervoarele criogenice păstrate de clienți (tancurile pentru spitale sau rezervoarele criogenice pentru acasă) care sunt umplute la locul respectiv din cisterne dedicate nu este necesară prelevarea după umplere, cu condiția ca livrarea să fie însoțită de un certificate de calitate al conținutului cisternei. Totuși trebuie demonstrat că specificațiile gazului din rezervor sunt păstrate după reumpleri succesive.

43. Nu sunt necesare probe de referință sau contraprobe, dacă nu se specifică altfel.

44. Studii de stabilitate continui nu sunt necesare în cazul în care studiile de stabilitate inițiale au fost înlocuite de date bibliografice (a se vedea Nota de Îndrumare CPMP/QWP/1719/00).

Transportul gazelor ambalate

45. Buteliile de gaz umplute și rezervoarele criogenice pentru acasă trebuie protejate în timpul transportului astfel încât să fie livrate clientului în stare curată, compatibilă cu mediul în care vor fi utilizate.

Glosar

Definițiile termenilor referitori la fabricația gazelor medicinale, care nu sunt definiți în ghidul BPF curent, dar care sunt folosiți în prezenta Anexă, sunt prezentate mai jos.

Butelie - recipient, de obicei sub formă cilindrică, adecvat pentru un gaz comprimat, lichefiat sau dizolvat, dotat cu un dispozitiv care reglează eliminarea spontană a gazului la presiune atmosferică și temperatura camerei.

Cisternă -în contextul acestei anexe, recipient izolat termic fixat pe un vehicul pentru transportul gazului lichefiat sau criogenic.

Dispozitiv de umplere - echipament sau aparat proiectat să permită golirea și umplerea simultană a unuia sau mai multor recipiente pentru gaz.

A evacua - a îndepărta gazul rezidual dintr-un recipient/sistem până la o presiune mai mică de 1,013 bar, folosind un sistem de vidare.

Gaz - orice substanță care este complet gazoasă la 1,013 bar, +20°C sau are o presiune de vapori care depășește 3 bar la +50°C.

Gaz comprimat - un gaz care atunci când este îmbuteliat sub presiune pentru a fi transportat este în totalitate în stare gazoasă la orice temperatura peste -50°C (ISO 10286).

Gaz criogenic - gaz care lichefiază la 1,013 bari la temperaturi sub -150°C.

Gaz lichefiat - un gaz care, atunci când este ambalat pentru transport, este parțial lichid (sau solid) la temperaturi peste -50°C.

Gaz medicinal - orice gaz sau amestec de gaze clasificat ca un produs medicinal.

Grup de butelii - un ansamblu de butelii, care sunt montate împreună într-un cadru și interconectate printr-un dispozitiv de umplere simultană, transportate și folosite ca o unitate.

Maximul teoretic al impurității reziduale - impuritate gazoasă care provine de la o posibilă poluare anterioară și rămâne după pre-tratamentul buteliilor înainte de umplere. Calculul maximului teoretic al impurității este relevant numai pentru gazele comprimate și presupune că aceste gaze se comportă ca gaze perfecte.

A purja - a îndepărta presiunea reziduală dintr-un recipient/sistem prin presurizare și apoi evacuare a gazului utilizat pentru purjare la 1,103 bari.

Recipient - un recipient este un rezervor criogenic (tanc, cisternă sau rezervor criogenic mobil), o butelie, un grup de butelii sau orice alt ambalaj care vine în contact direct cu gazul medicinal.

Recipient criogenic mobil - un recipient mobil, izolat termic, proiectat pentru a menține conținutul în stare lichidă. În această anexă termenul nu include și cisternele.

Rezervor criogenic pentru acasă - rezervor criogenic mobil proiectat pentru a menține oxigen lichid și a elibera oxigen gazos la domiciliul pacientului.

Separarea aerului - separarea aerului atmosferic în gazele sale componente utilizând distilarea fracționată la temperaturi criogenice.

Substanță activă gaz - orice gaz care se intenționează a fi o substanță activă pentru un produs medicinal.

Tanc - recipient static izolat termic proiectat pentru depozitarea gazului lichefiat sau criogenic. Mai sunt numite și „rezervoare criogenice fixe”.

Test de presiune hidrostatică - test executat din motive de siguranță pentru a asigura că buteliile sau tancurile sunt rezistente la presiune pentru care au fost proiectate, așa cum se prevede în ghidurile naționale sau internaționale.

Valvă - dispozitiv pentru deschiderea și închiderea recipientelor.

Valvă anti-retur - valvă care permite curgerea numai într-o singură direcție.

Valvă de retenție pentru presiune minimă - valvă de butelie care menține într-o butelie de gaz o presiune pozitivă peste presiune atmosferică după utilizare pentru a preveni contaminarea internă a buteliei.

Ventil - pentru îndepărtarea gazului rezidual din recipient/sistem până la 1,013 bar, prin deschiderea recipientului/sistemului în atmosferă.