



COMMISSION EUROPEENNE

DIRECTION GENERALE ENTREPRISES

Marché unique : mise en œuvre et législation des biens de consommation

Produits pharmaceutiques : cadre législatif et autorisations de mise sur le marché

Bruxelles, avril 2001

ENTR/6109/00

Groupe de travail sur le contrôle des médicaments et les inspections

Version finale de l'annexe 6 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication

Intitulé : Fabrication des gaz médicaux

Premières discussions dans le cadre du PIC/S	juin 1998- août 1999
Consultation avec réunion ad-hoc des services d'inspection des BPF	septembre – décembre 1999
Version révisée	février 2000
Comité pharmaceutique (pour libération en vue de la consultation par l'industrie)	23 mars 2000
Délai proposé en vue des commentaires	31 août 2000
Projet final après consultation parallèlement au PIC/S	29 mars 2001
Discussion en groupe de travail des inspecteurs	mai 2001
Communication au comité pharmaceutique	juillet 2001
Date de mise en application	septembre 2001

Le présent document se fonde sur les recommandations du PICS/S

Sommaire

page

Il convient de rappeler que le présent document se fonde sur les recommandations du PIC/S

1. Principe	3
2. Personnel	3

- 3. Locaux et matériel**
- 4. Documentation**
- 5. Production**
- 6. Contrôle de la qualité**
- 7. Stockage et libération**
- Glossaire**

(Partie à remettre en forme)

1. Principe

La présente annexe traite de la fabrication des gaz médicaux, activité industrielle spécialisée menée en général par d'autres entreprises que les entreprises pharmaceutiques. Elle ne couvre pas la fabrication et la manipulation des gaz médicaux dans les hôpitaux, qui relèvent de législations nationales. Toutefois, certaines parties de la présente annexe peuvent servir de base à l'exercice de ces activités.

La fabrication des gaz médicaux se déroule généralement en circuit fermé. De la sorte, la contamination du produit par l'environnement est minimale. Il subsiste cependant un risque de contamination croisée avec d'autres gaz.

La fabrication des gaz médicaux doit se conformer aux exigences de base des BPF et de ses annexes applicables, aux normes de la pharmacopée et aux lignes directrices énoncées ci-dessous.

2. Personnel

- 2.1. La personne qualifiée responsable de la libération des lots doit avoir une connaissance approfondie de la production et du contrôle des gaz médicaux.
- 2.2. Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication des gaz médicaux doivent comprendre les exigences des BPF applicables à ces gaz et doivent être conscients des aspects critiques importants et des risques potentiels que présentent ces gaz pour les patients.

3. Locaux et matériel

3.1. Locaux

- 3.1.1. Le remplissage des gaz médicaux et celui des gaz non médicaux doivent s'effectuer dans des zones distinctes et aucun échange de récipients ne doit avoir lieu entre ces zones. À titre exceptionnel, il peut être admis d'avoir recours à un remplissage par campagnes dans une même zone, à condition que des précautions particulières soient prises et qu'il soit procédé à la validation nécessaire.
- 3.1.2. Les locaux doivent être suffisamment spacieux pour que les opérations de fabrication, de contrôle et de stockage se déroulent sans risque de confusion. Ils doivent être propres et ordonnés de façon à favoriser un travail méthodique et un stockage adéquat.
- 3.1.3. Les zones de remplissage doivent être suffisamment grandes et bien agencées pour pouvoir :
 - a. disposer de zones distinctes et délimitées en fonction des différents gaz ;
 - b. séparer et identifier de façon claire les bouteilles vides et les bouteilles à différents stades de production (ex. "en attente de remplissage", "rempli", "en quarantaine", "libéré" "refusé").

La méthode employée pour réaliser ces différents niveaux de séparation dépend de la nature, de l'importance et de la complexité de l'ensemble de l'opération, mais des zones délimitées au sol, des cloisons, des barrières, des panneaux ou tout autre moyen approprié peuvent être utilisés.

3.2. Matériel

- 3.2.1. Tout le matériel de fabrication et de contrôle doit être qualifié et étalonné régulièrement, de manière appropriée.
- 3.2.2. Il est indispensable de s'assurer que chaque gaz est introduit dans le récipient adéquat. Excepté pour des procédés de remplissage automatisés qui ont été validés, les canalisations transportant des gaz différents ne doivent pas être reliées entre elles. Les rampes de remplissage doivent être équipées de raccords qui s'adaptent uniquement aux robinets des récipients contenant le gaz ou le mélange de gaz donné, de sorte que seuls des récipients appropriés puissent être raccordés à la rampe de remplissage (les raccords des rampes de remplissage et des robinets des récipients peuvent faire l'objet de normes nationales ou internationales).
- 3.2.3. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent pas affecter la qualité des gaz médicaux.
- 3.2.4. Le remplissage de gaz non médicaux doit être évité dans des zones et avec du matériel destinés à la production de gaz médicaux. Des exceptions peuvent être envisageables à condition que la qualité du gaz utilisé à des fins non médicales soit au moins égale à celle du gaz médical et que les principes des BPF soient respectés. Une méthode validée doit permettre de prévenir tout reflux dans la canalisation alimentant la zone de remplissage des gaz non médicaux, afin d'empêcher toute contamination des gaz médicaux.
- 3.2.5. Les réservoirs de stockage et les citernes mobiles doivent être dédiés à un gaz et à une qualité bien définie de ce gaz. Toutefois, un gaz médical liquéfié peut être stocké ou transporté dans les mêmes réservoirs que le gaz de même nature destiné à d'autres applications, à condition que la qualité de ce dernier soit au moins égale à celle du gaz médical.

4. Documentation

- 4.1. Les données incluses dans les dossiers de chaque lot de bouteilles remplies doivent garantir la traçabilité de chaque bouteille eu égard aux principaux aspects des opérations de remplissage concernées. Il convient d'enregistrer les données suivantes :
- nom du produit ;
 - date et heure des opérations de remplissage ;
 - référence au poste de remplissage utilisé ;
 - matériel utilisé ;
 - nom et référence de la spécification du gaz ou de chaque gaz d'un mélange ;
 - opérations effectuées préalablement au remplissage (voir point 5.3.6) ;
 - quantité et capacité des bouteilles avant et après remplissage ;
 - nom de la personne exécutant l'opération de remplissage ;
 - initiales des opérateurs de chaque étape importante (vide de ligne, réception des bouteilles, vidage des bouteilles etc.) ;
 - paramètres clés nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standard ;
 - résultats des essais de contrôle de la qualité et, lorsque le matériel de contrôle est étalonné avant chaque utilisation, spécification du gaz de référence et résultats des contrôles d'étalonnage ;

- résultats des contrôles appropriés afin de s'assurer que les récipients ont été remplis ;
- exemplaire de l'étiquette portant le numéro du lot ;
- renseignements concernant tout problème ou événement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
- en signe d'accord, date et signature de la personne responsable de la surveillance de l'opération de remplissage.

5. Production

5.1. Toutes les étapes critiques des différents procédés de fabrication doivent faire l'objet d'une validation.

5.2. Production de vrac

5.2.1. Les gaz en vrac destinés à être utilisés en tant que médicaments peuvent être préparés par synthèse chimique, ou obtenus à partir de ressources naturelles après avoir été le cas échéant purifiés (par ex. dans une centrale de distillation fractionnée de l'air). Ces gaz peuvent être considérés comme des principes actifs pharmaceutiques ou comme des produits pharmaceutiques en vrac, selon la décision de l'autorité nationale compétente.

5.2.2. Les documents relatifs à la pureté, à la présence d'autres composants et d'éventuelles impuretés dans le gaz source et aux étapes de purification doivent être disponibles, chaque fois que cela s'avère nécessaire. Des logigrammes des différents procédés doivent être disponibles.

5.2.3. Toutes les étapes de séparation et de purification doivent être conçues de façon à fonctionner de manière optimale. Par exemple, il importe d'éliminer les impuretés susceptibles d'interférer sur l'étape de purification suivante.

5.2.4. Les étapes de séparation et de purification doivent être validées en termes d'efficacité et contrôlées en s'appuyant sur les résultats de la validation. Chaque fois que cela s'avère nécessaire, les contrôles en cours de fabrication doivent comporter une analyse en continu afin d'assurer la surveillance du processus. La maintenance et le remplacement du petit matériel d'usage courant, tels les filtres de purification, doivent se fonder sur les résultats du contrôle et de la validation.

5.2.5. Chaque fois que cela s'avère nécessaire, les limites de température du procédé doivent être documentées et les contrôles en cours de fabrication doivent inclure la mesure des températures.

5.2.6. Les systèmes informatiques utilisés dans les procédés de contrôle ou de surveillance doivent être validés.

5.2.7. Pour les processus continus, la définition du lot doit être documentée et rapportée à l'analyse du gaz en vrac.

5.2.8. Le niveau de qualité et d'impuretés du gaz doit être contrôlé en continu au cours de sa production.

- 5.2.9. La qualité microbiologique de l'eau utilisée pour le refroidissement au cours de la compression de l'air doit être contrôlée si celle-ci est en contact avec le gaz.
- 5.2.10. Toutes les opérations de transfert de gaz liquéfiés depuis le premier réservoir de stockage, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent s'effectuer conformément à des procédures écrites, rédigées afin d'éviter toute contamination. La ligne de transfert doit être équipée d'un clapet anti-retour ou de tout autre dispositif approprié. Une attention particulière doit être accordée à la purge des flexibles et à la connexion des raccords.
- 5.2.11. Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées aux réservoirs de stockage de vrac contenant un reliquat du même gaz provenant de livraisons précédentes. Les résultats d'analyse d'un échantillon doivent démontrer que la qualité du gaz livré est acceptable. Le prélèvement peut être fait
- sur le gaz livré avant l'ajout de la livraison ; ou
 - sur le réservoir de stockage du vrac après l'ajout et le mélange.
- 5.2.12 Les gaz en vrac destinés à être utilisés en tant que médicaments doivent être définis en tant que lots, contrôlés conformément aux monographies de la pharmacopée et libérés en vue du remplissage.

5.3. Remplissage et étiquetage

- 5.3.1. Le lot doit être défini pour le remplissage des gaz médicaux.
- 5.3.2. Les récipients destinés aux gaz médicaux doivent être conformes aux spécifications techniques appropriées. Les sorties de robinet doivent être munies après remplissage d'un système de garantie d'inviolabilité. Il est préférable que les bouteilles soient munies de robinets à pression résiduelle (positive) en vue d'assurer une protection adéquate contre toute contamination.
- 5.3.3. Les rampes de remplissage des gaz médicaux et les bouteilles doivent être dédiées à un gaz simple ou à un mélange de gaz donné (voir aussi 3.2.2). Un système doit être mis en place en vue d'assurer la traçabilité des bouteilles et des robinets.
- 5.3.4. Le nettoyage et la purge du matériel de remplissage et des canalisations doivent se dérouler selon des procédures écrites. Cela est particulièrement important après des opérations de maintenance ou après rupture de l'intégrité du système. La vérification de l'absence de contaminants doit être effectuée préalablement à la mise en service de la ligne. Des enregistrements doivent être conservés.
- 5.3.5. L'aspect intérieur des bouteilles doit être examiné visuellement
- lorsqu'il s'agit de nouvelles bouteilles ;
 - après toute épreuve hydraulique ou test équivalent.
- Après fixation du robinet, celui-ci doit être maintenu en position fermée en vue de prévenir toute contamination de la bouteille.
- 5.3.6. Les vérifications à effectuer avant le remplissage doivent notamment consister à :
- contrôler la pression résiduelle (>3 à 5 bar) en vue de s'assurer que la bouteille n'est pas vide ;

- mettre de côté les bouteilles sans pression résiduelle en vue de les soumettre à des opérations supplémentaires afin de s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Dans ce cas, il peut être procédé à un nettoyage selon des méthodes validées ou à un examen visuel, selon ce qui est justifié ;
- s'assurer que toutes les étiquettes de lot et autres étiquettes endommagées ont été enlevées ;
- examiner l'aspect extérieur de chaque robinet et bouteille afin de repérer les bosselures, les brûlures dues à l'arc de soudage, les débris et autres dommages, ainsi que la présence de graisse ou d'huile ; les bouteilles doivent être nettoyées, contrôlées et entretenues de manière appropriée ;
- vérifier que le raccord du robinet de chaque bouteille ou récipient cryogénique est du type approprié pour le gaz médicinal concerné ;
- vérifier que chaque bouteille répond toujours aux exigences de la réglementation nationale ou internationale en contrôlant la date de la dernière épreuve hydraulique, ou test équivalent ;
- vérifier que chaque récipient est de la couleur appropriée selon la norme en vigueur.

5.3.7. Les bouteilles retournées au fabricant en vue d'un nouveau remplissage doivent être soigneusement préparées afin de minimiser les risques de contamination. Pour les gaz comprimés, le niveau d'impureté théorique maximal doit être de 500 ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bar (et valeurs équivalentes pour d'autres pressions de remplissage).

Les bouteilles doivent être préparées de la manière suivante :

- le gaz résiduel de chaque bouteille doit être éliminé en procédant à une mise sous vide (à une pression absolue résiduelle inférieure à 150 millibar)
- ou
- chaque récipient doit être vidangé, puis purgé selon des méthodes validées (pressurisation partielle minimale de 7 bar, puis vidange).

Pour les bouteilles munies de robinets à pression résiduelle (positive), il suffit de procéder à une mise sous vide à 150 millibars lorsque la pression est positive. L'alternative consiste à effectuer une analyse complète du gaz résiduel de chaque récipient individuel.

5.3.8. Il importe de procéder aux vérifications appropriées pour garantir que les récipients ont été remplis. On peut avoir une indication du remplissage correct d'une bouteille en vérifiant que sa surface extérieure est chaude si on la touche légèrement au cours du remplissage.

5.3.9. Chaque bouteille doit être étiquetée et peinte de la couleur appropriée. Le numéro de lot et/ou la date de remplissage et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette séparée.

6. Contrôle de la qualité

- 6.1. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique doit être de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable et doit faire l'objet d'une surveillance microbiologique régulière.
- 6.2. Tout gaz médicinal doit être contrôlé et libéré conformément à ses spécifications. En outre, sa conformité à l'intégralité des exigences pertinentes de la pharmacopée doit être vérifiée à une fréquence suffisante pour s'assurer de son respect dans le temps.
- 6.3. Le gaz en vrac doit être libéré en vue du remplissage. (voir 5.2.12)
- 6.4. Lorsqu'un gaz médicinal simple est conditionné sur une rampe de remplissage comportant plusieurs bouteilles, il faut contrôler l'identité, le dosage et, si nécessaire, la teneur en eau du contenu d'au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage, à chaque changement de bouteilles sur la rampe.
- 6.5. Lorsqu'un gaz médicinal simple est conditionné dans des bouteilles une par une par des opérations de remplissage individuelles, l'identité et le dosage du produit doivent être contrôlés sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage continu. Par cycle de remplissage continu, on entend par exemple la production réalisée par une même équipe, utilisant le même matériel et le même lot de gaz en vrac.
- 6.6. Dans le cas d'un gaz médicinal obtenu par mélange dans une bouteille d'au moins deux gaz provenant de la même rampe de remplissage, l'identité, le dosage et si nécessaire la teneur en eau de chaque gaz principe actif (« component gas »), ainsi que l'identité du gaz excipient (« balance gas »), doivent être contrôlés sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage. Lorsque les bouteilles sont remplies une par une, il faut contrôler l'identité et le dosage des gaz principes actifs sur chaque bouteille et l'identité du gaz excipient sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage continu.
- 6.7. Lorsque les gaz sont mélangés dans la canalisation avant le remplissage (par exemple un mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène), il est nécessaire d'analyser en continu le mélange au cours du remplissage.
- 6.8. Lorsqu'une bouteille est remplie avec plusieurs gaz, le procédé de remplissage doit garantir que les gaz sont correctement mélangés, dans chaque bouteille, de façon homogène.
- 6.9. Afin de repérer les fuites, chaque bouteille remplie doit être contrôlée par une méthode appropriée préalablement à la mise en place du système de garantie d'inviolabilité. Lorsque un prélèvement et des contrôles sont effectués, le test de fuite doit être réalisé après les contrôles.
- 6.10. Pour les récipients cryogéniques livrés au domicile des utilisateurs, l'identité et le dosage du contenu de chaque récipient doivent être contrôlés.
- 6.11. Il n'est pas nécessaire que les récipients cryogéniques conservés par les clients et remplis sur place à l'aide de citernes mobiles dédiées soient analysés après le remplissage si l'entreprise qui a effectué ce remplissage fournit le certificat d'analyse d'un échantillon prélevé dans la citerne mobile. Les récipients cryogéniques conservés par les clients doivent être régulièrement contrôlés en vue de confirmer la conformité de leur contenu aux exigences de la pharmacopée.

6.12. Sauf indication contraire, l'échantillothèque n'est pas requise.

7. Stockage et libération

- 7.1. Après remplissage, toutes les bouteilles doivent être mises en quarantaine jusqu'à ce que la personne qualifiée procède à leur libération.
- 7.2. Les bouteilles de gaz doivent être stockées sous abri et ne doivent pas être soumises à des températures extrêmes. Les zones de stockage doivent être propres, sèches, bien ventilées et dépourvues de matières inflammables, afin que les bouteilles restent propres jusqu'à leur utilisation.
- 7.3. L'agencement des zones de stockage doit permettre la séparation des différents gaz et des bouteilles pleines et vides, ainsi que la rotation des stocks selon la méthode « premier entré – premier sorti ».
- 7.4. Les bouteilles de gaz doivent être protégées des intempéries au cours du transport. Des conditions de stockage et de transport particulières doivent être mises en œuvre pour les mélanges de gaz pour lesquels un démélange survient en cas de gel.

Glossaire

Les termes relatifs à la fabrication des gaz médicaux qui ne figurent pas dans le glossaire de l'actuel guide des BPF, mais qui sont utilisés dans la présente annexe, sont définis ci-dessous.

Bouteille

Récipient transportable et sous pression, dont la capacité en eau n'excède pas 150 litres. Dans le présent document, le terme bouteille recouvre également la notion de cadre de bouteilles, le cas échéant.

Cadre de bouteilles

Ensemble de bouteilles maintenues dans une armature et reliées par une tubulure multivoies, transportées et utilisées en tant qu'unité.

Centrale de distillation fractionnée de l'air

Installation qui, à partir de l'air atmosphérique et par des procédés de purification, nettoyage, compression, refroidissement, liquéfaction et distillation, sépare l'air en oxygène, azote et argon.

Citerne mobile

Récipient fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

Clapet anti-retour

Clapet muni d'un dispositif permettant un flux de gaz unidirectionnel uniquement.

Épreuve hydraulique

Contrôle effectué à des fins de sécurité conformément aux règles nationales ou internationales en vue de s'assurer que les bouteilles ou les réservoirs peuvent résister à de fortes pressions.

Gaz

Substance ou mélange de substances entièrement gazeux à 1,013 bar (101,325 kPa) et +15 ° C ou ayant une pression de vapeur excédant 3 bar (300 kPa) à +50 ° C. (ISO 10286)

Gaz comprimé

Gaz entièrement sous forme gazeuse à -50 ° C lorsqu'il est conditionné sous pression. (ISO 10286)

Gaz cryogénique

Gaz se liquéfiant à 1,013 bar à une température inférieure à -150 ° C.

Gaz en vrac

Tout gaz destiné à être utilisé en tant que médicament, ayant passé tous les stades de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Gaz liquéfié

Gaz partiellement liquide (une phase gazeuse surmontant une phase liquide) à -50 ° C lorsqu'il est conditionné sous pression.

Gaz médicinal

Tout gaz ou mélange de gaz destiné à être administré à des patients à des fins thérapeutiques, diagnostiques ou prophylactiques, exerçant son action par des moyens pharmacologiques et classé en tant que médicament.

Impureté résiduelle théorique maximale

Impureté gazeuse provenant d'une éventuelle rétropollution et subsistant après le pré-traitement des bouteilles avant remplissage. Le calcul de l'impureté théorique maximale ne s'applique qu'aux gaz comprimés et s'effectue en assimilant les gaz à des gaz parfaits.

Mise sous vide

Élimination du gaz résiduel d'un récipient en le mettant sous vide.

Purge

Opération visant à vider et nettoyer une bouteille

- par vidange et mise sous vide ou
- par vidange, pressurisation partielle avec le gaz concerné, puis vidange.

Rampe de remplissage

Équipement ou appareillage permettant de vider et de remplir simultanément un ou plusieurs récipients.

Récipient

Récipient cryogénique, réservoir, citerne mobile, bouteille, cadre de bouteilles ou tout autre emballage se trouvant en contact direct avec le gaz médicinal.

Récipient cryogénique

Récipient isolé thermiquement, statique ou mobile, conçu pour contenir des gaz liquéfiés ou cryogéniques. Le gaz est soutiré sous forme gazeuse ou liquide.

Réservoir

Réceptacle statique destiné au stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

Robinet

Dispositif destiné à ouvrir et à fermer les récipients.

Robinet à pression résiduelle (positive)

Robinet équipé d'un système anti-retour maintenant une pression définie (environ 3 à 5 bars au-dessus de la pression atmosphérique) en vue d'éviter toute contamination lors de l'utilisation.

Vidange

Action visant à abaisser la pression jusqu'à la pression atmosphérique.

Zone

Partie des locaux consacrée à la fabrication des gaz médicaux.

* * * * *