https://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/arrete-du-10-aout-2004-modifiant-larrete-du-10-mai-1995-relatif-aux-bonnes-pratiques-de-fabrication/
Arrêté du 10 août 2004 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication
10/08/2004
Consulter ici
 l'
a
rrêté du 10 août 2004 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication
ANNEXE
13. QUALIFICATION ET VALIDATION
Principe
1. La présente annexe décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments. En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.
Planification de la validation
2. Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.
3. Le PDV doit être un document bref, clair et concis.
4. Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :
a) Politique de validation ;
b) Structure organisationnelle des activités de validation ;
c) Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
d) Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
e) Planification et programmation ;
f) Maîtrise des changements ;
g) Référence aux documents existants.
5. Dans le cas de projets importants, il peut s'avérer nécessaire d'élaborer des plans directeurs de validation séparés.
Documentation
6. Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en oeuvre des activités de qualification et validation. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation.
7. Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.
8. Après réalisation d'une qualification satisfaisante, il doit être procédé à une libération officielle sous forme d'autorisation écrite en vue de la prochaine étape de qualification et de validation.
Qualification
Qualification de la conception
9. Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC).
10. La conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée.
Qualification de l'installation
11. La qualification de l'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications.
12. La QI doit comporter au minimum les éléments suivants :
a) Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
b) Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
c) Exigences en matière d'étalonnage ;
d) Vérification des matériels de construction.
Qualification opérationnelle
13. La qualification opérationnelle (QO) doit succéder à la qualification de l'installation.
14. La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :
a) Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du « pire cas » (« worst case »).
15. Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle doit permettre une « libération » officielle des installations, systèmes et équipements.
Qualification des performances
16. La qualification des performances (QP) doit suivre le passage réussi des stades de qualification installation et de qualification opérationnelle.
17. La QP doit comporter au minimum les éléments suivants :
a) Essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.
18. Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO.
Qualification des installations, systèmes et équipements (en service)
19. Des éléments de preuve doivent permettre de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement d'exploitation. En outre, les opérations d'étalonnage, de nettoyage et d'entretien préventif, ainsi que les procédures d'exploitation et les procédures et enregistrements de formation des opérateurs doivent être documentés.
Validation des procédés
Généralités
20. Les exigences et les principes exposés dans le présent chapitre sont applicables à la fabrication de formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, la validation initiale des procédés modifiés et la revalidation.
21. La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).
22. Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée.
23. Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement.
Validation prospective
24. La validation prospective doit comporter au minimum les éléments suivants :
a) Brève description du procédé ;
b) Résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier ;
c) Liste des équipements/installations destinés à être utilisés (y compris les équipements de mesure/contrôle et supervision/enregistrement) assortie de leur statut d'étalonnage ;
d) Spécifications du produit fini en vue de la libération ;
e) Liste des méthodes analytiques, le cas échéant ;
f) Contrôles en cours de fabrication proposés, assortis des critères d'acceptation ;
g) Essais supplémentaires à pratiquer, assortis des critères d'acceptation et de la validation analytique, le cas échéant ;
h) Plan d'échantillonnage ;
i) Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
j) Fonctions et responsabilités ;
k) Proposition de calendrier.
25. En s'appuyant sur ce procédé défini (y compris les composantes spécifiées), une série de lots du produit final peut être fabriquée dans des conditions de routine. En théorie, le nombre d'opérations de fabrication effectuées et les phénomènes observés doivent permettre à eux-seuls d'établir le degré normal de variation et des tendances et fournir suffisamment de données aux fins de l'évaluation. On admet généralement que trois lots/opérations consécutifs répondant aux paramètres arrêtés équivalent à une validation du procédé.
26. Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé doivent être de taille identique aux futurs lots industriels.
27. Lorsque les lots de validation sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF, ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché.
Validation simultanée (ou concomitante)
28. A titre exceptionnel, on peut accepter qu'aucun programme de validation ne soit effectué avant le démarrage de la production de routine.
29. La décision de procéder à une validation simultanée doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé.
30. Les exigences documentaires applicables à la validation simultanée sont identiques à celles de la validation prospective.
Validation rétrospective
31. La validation rétrospective n'est acceptable que pour les procédés bien établis. Elle ne s'applique pas dans les cas où de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements.
32. La validation de tels procédés doit se fonder sur des données historiques. Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et à rendre compte des résultats de l'examen des données en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.
33. La source des données destinées à cette validation doit comporter au minimum les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des cahiers de route concernant l'entretien, des registres des changements de personnel, des études de capabilité du procédé, des données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage.
34. Les lots sélectionnés aux fins de la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'étude, y compris les lots ne satisfaisant pas aux spécifications, et doivent être en nombre suffisant pour démontrer la cohérence du procédé. Il peut être nécessaire de soumettre des produits conservés en échantillothèque à des tests supplémentaires en vue d'obtenir la quantité et le type de données nécessaires pour valider le procédé à titre rétrospectif.
35. En ce qui concerne la validation rétrospective, il convient généralement d'examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé. Toutefois, l'examen peut porter sur un nombre de lots moins importants si cela est justifié.
Validation du nettoyage
36. Les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées.
37. Des méthodes analytiques validées dont la sensibilité permette la détection des résidus ou contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu ou de contaminant acceptable établi.
38. En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. Il pourrait être envisagé d'inclure les parties qui ne sont pas en contact avec les produits. Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés. Les intervalles et les méthodes de nettoyage doivent être déterminés.
39. S'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du « pire cas » qui tient compte des points critiques.
40. Généralement, la mise en oeuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode.
41. La méthode consistant à réitérer les essais jusqu'à obtention de la propreté adéquate (« test until clean ») n'est pas considérée comme une alternative appropriée à la validation du nettoyage.
42. A titre exceptionnel, des produits simulant les propriétés physico-chimiques des substances à éliminer peuvent être utilisés comme substitut aux substances en tant que telles lorsqu'il s'agit de substances toxiques ou dangereuses.
Maîtrise des changements
43. Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en oeuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.
44. Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.
Revalidation
45. Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsque aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation.
Glossaire
Les termes relatifs à la qualification et à la validation qui ne figurent pas dans le glossaire des BPF, mais sont utilisés dans la présente annexe, sont définis ci-dessous.
Analyse des risques

: méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé.
Maîtrise des changements
: système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.
Pire cas
(worst case) : condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé.
Produit simulé
: matériel se rapprochant étroitement des caractéristiques physiques et, le cas échéant, des caractéristiques chimiques (ex. viscosité, taille des particules, pH...etc.) du produit en cours de validation. Dans de nombreux cas, ces caractéristiques peuvent être obtenues par un lot de produit placebo.
Qualification de la conception
(QC) : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.
Qualification de l'installation
(QI) : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.
Qualification opérationnelle
(QO) : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.
Qualification des performances
(QP) : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.
Revalidation
: renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.
Système
: groupe d'équipements concourant à un usage commun.
Validation du nettoyage
: preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments.
Validation du procédé
: preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualificatifs prédéfinis.
Validation prospective
: validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente.
Validation rétrospective
: validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot.
Validation simultanée
(ou concomitante) : validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente.
14. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE
1. Principe
1.1. La définition du concept de libération paramétrique présentée dans cette annexe se fonde sur celle proposée par l'Organisation européenne pour la qualité : « système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique ».
1.2. La libération paramétrique doit satisfaire aux exigences de base des BPF, ainsi qu'aux annexes et lignes directrices particulières applicables.
2. Libération paramétrique
2.1. Il est reconnu qu'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles en cours de fabrication peut constituer un moyen plus efficace de garantir le respect des spécifications du produit fini que les tests pratiqués sur le seul produit fini.
2.2. La libération paramétrique peut être autorisée pour certains paramètres spécifiques, comme alternative aux contrôles de routine des produits finis. L'autorisation de procéder à une libération paramétrique doit être accordée, refusée ou retirée conjointement par les responsables de l'évaluation des produits et les inspecteurs BPF d'une autorité compétente d'un Etat membre de l'Union européenne ou de l'Espace économique européen.
3. Libération paramétrique des produits stériles
3.1. La présente section ne porte que sur la partie de la libération paramétrique afférente à la libération de routine des produits finis non soumis à des essais de stérilité. L'élimination des essais de stérilité n'est applicable que pour autant qu'il ait été démontré que des conditions de stérilisation prédéfinies et validées sont respectées.
3.2. En raison des limites statistiques de la méthode, l'essai de stérilité permet uniquement de détecter une défaillance importante du système d'assurance de la stérilité.
3.3. La libération paramétrique ne peut être autorisée que si les données attestant que le lot a été correctement fabriqué donnent à elles seules une assurance suffisante que le procédé a été conçu et validé pour assurer la stérilité du produit.
3.4. Pour l'heure, la libération paramétrique ne peut être approuvée que pour les produits stérilisés dans leur récipient final.
3.5. La libération paramétrique peut être envisagée pour les méthodes de stérilisation conformes aux exigences de la pharmacopée européenne utilisant la vapeur, la chaleur sèche et le rayonnement ionisant.
3.6. Un produit entièrement nouveau ne saurait satisfaire aux conditions de la libération paramétrique, dans la mesure où l'obtention de résultats d'essais de stérilité satisfaisants sur une certaine période fait partie des critères d'acceptation. Dans certains cas, un nouveau produit peut ne présenter qu'une variation mineure du point de vue de la garantie de stérilité, lorsque les données des essais de stérilité existantes concernant d'autres produits peuvent être considérées comme pertinentes.
3.7. Une analyse de risque du système d'assurance de la stérilité axée sur une évaluation de la libération de produits non-stérilisés doit être pratiquée.
3.8. Le fabricant doit posséder un historique de conformité aux BPF.
3.9. L'historique de la non-stérilité des produits et les résultats des essais de stérilité réalisés sur le produit en question, ainsi que les produits traités selon le même système d'assurance de la stérilité ou un système semblable, doivent être pris en considération lors de l'évaluation de conformité aux BPF.
3.10. Un ingénieur qualifié et expérimenté en matière d'assurance de la stérilité et un microbiologiste qualifié doivent normalement être présents sur le site de production et de stérilisation.
3.11. La conception et la validation initiale du produit doivent assurer que l'intégrité peut être préservée dans toutes les conditions pertinentes.
3.12. Le système de maîtrise des changements doit exiger un examen des changements par le personnel chargé de l'assurance de stérilité.
3.13. Un système doit être mis en place en vue de contrôler la contamination microbiologique du produit avant stérilisation.
3.14. Aucune confusion ne doit être possible entre les produits stérilisés et les produits non-stérilisés. Des barrières physiques ou des systèmes électroniques validés peuvent fournir une telle assurance.
3.15. La conformité des enregistrements de stérilisation aux spécifications doit être contrôlée par au moins deux systèmes indépendants. Ces systèmes peuvent être constitués soit de deux personnes soit d'un système informatique validé et d'une personne.
3.16. Préalablement à la libération de chaque lot de produit, il convient de confirmer que :
- le stérilisateur utilisé a été soumis à tous les contrôles de routine et aux opérations d'entretien planifiés ;
- toutes les réparations et modifications ont été approuvées par l'ingénieur chargé de l'assurance de stérilité et le microbiologiste ;
- tous les appareils de mesure étaient étalonnés ;
- le stérilisateur était validé pour la charge traitée.
3.17. Une fois que la libération paramétrique a été accordée, la décision de libérer ou de rejeter un lot doit se fonder sur les spécifications approuvées. La non-conformité aux spécifications approuvées ne peut être invalidée par un essai de stérilité conforme.
4. Glossaire
Libération paramétrique

: système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique.
Système d'assurance de la stérilité
: ensemble des dispositions prises pour assurer la stérilité des produits. En ce qui concerne les produits stérilisés dans leur récipient final, celles-ci incluent généralement les étapes suivantes :
a) Conception du produit ;
b) Connaissance et, si possible, contrôle de la contamination microbienne des matières premières et des substances intervenant dans la fabrication(ex. gaz et lubrifiants) ;
c) Contrôle de la contamination du procédé de fabrication en vue d'éviter l'entrée de micro-organismes et leur prolifération dans le produit. La réalisation de cet objectif passe généralement par le nettoyage et la désinfection des surfaces en contact avec les produits, la prévention de la contamination aéroportée par la manipulation dans des salles propres, l'utilisation de délais de contrôle des procédés et, le cas échéant, des opérations de filtration ;
d) Prévention de la confusion entre les flux de produits stériles et non stériles ;
e) Préservation de l'intégrité du produit ;
f) Procédé de stérilisation ;
g) La totalité du système de qualité, qui englobe la système d'assurance de stérilité, par exemple, la maîtrise des changements, la formation, les procédures écrites, les contrôles libératoires, l'entretien préventif planifié, l'analyse des modes de défaillance, la prévention des erreurs humaines, la validation, l'étalonnage, etc.
8. FABRICATION DES GAZ À USAGE MÉDICAL
1. Principe
La présente annexe traite de la fabrication des gaz à usage médical, 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 à usage médical dans les hôpitaux, qui relèvent de dispositions spécifiques. Toutefois, certaines parties de la présente annexe peuvent servir de base à l'exercice de ces activités.
La fabrication des gaz à usage médical 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 à usage médical 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. Le pharmacien responsable doit avoir une connaissance approfondie de la production et du contrôle des gaz à usage médical.
2.2. Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication des gaz à usage médical 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 à usage médical et celui des gaz à usage non médical doivent s'effectuer dans des zones distinctes et aucun échange de récipients ne doit avoir lieu entre ces zones. A 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 à usage médical.
3.2.4. Le remplissage des gaz à usage non médical doit être évité dans des zones et avec du matériel destinés à la production de gaz à usage médical. 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 à usage 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 à usage non médical, afin d'empêcher toute contamination des gaz à usage médical.
3.2.5. Les réservoirs de stockage et les citernes mobiles doivent être dédiés à un gaz et à une qualité bien définies de ce gaz. Toutefois, un gaz à usage 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 à usage 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...) ;
- 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 exemple, 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 différentes. 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 à usage médical.
5.3.2. Les récipients destinés aux gaz à usage médical 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 à usage médical 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 bars) 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 autre 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 à usage médical 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 bars (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 millibars) ;
- ou chaque récipient doit être vidangé, puis purgé selon des méthodes validées (pressurisation partielle minimale de 7 bars, 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 à usage médical 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 à usage médical 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 à usage médical 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 à usage médical 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. Lorsqu'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 le pharmacien responsable 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 oeuvre pour les mélanges de gaz pour lesquels un démélange survient en cas de gel.
Glossaire
Les termes relatifs à la fabrication des gaz à usage médical 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 bars (101,325 kPa) et + 15 °C ou ayant une pression de vapeur excédant 3 bars (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 bars 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 à usage médical
: 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 à usage médical.
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
: récipient 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 à usage médical.
Source : Journal officiel de la République française
n° 196 du 24 août 2004 page 15159