



Health  
Canada

Santé  
Canada

*Your health and  
safety... our priority.*

*Votre santé et votre  
sécurité... notre priorité.*

# Bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux



GUI-0031

Le 28 février 2018

Canada

## Bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux (GUI-0031)

Auteur : Santé Canada

Date de diffusion : Le 28 février 2018

Date de mise en œuvre : Le 1<sup>er</sup> octobre 2018

Remplace : *Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des gaz médicaux*  
(29 décembre 2006)

### **Avis de non-responsabilité**

Le présent document ne constitue pas une partie de la *Loi sur les aliments et drogues* (la *Loi*) ou de ses règlements. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la *Loi* ou les règlements et le présent document, la *Loi* ou les règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la *Loi*, aux règlements d'application et aux politiques administratives applicables.

*This document is also available in English.*

# Table des matières

À propos du présent document.....	5
1. Objet.....	5
2. Portée.....	5
3. Introduction.....	6
À propos de la gestion de la qualité.....	8
4. Système de qualité pharmaceutique.....	8
Principes directeurs.....	8
Conception du système de qualité pharmaceutique.....	9
Bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux.....	11
Contrôle de la qualité.....	13
Gestion des risques liés à la qualité.....	14
Lignes directrices.....	15
5. Règlement.....	15
Titre 2 – Bonnes pratiques de fabrication.....	15
C.02.002.....	15
Vente.....	16
C.02.003.....	16
C.02.003.1.....	16
C.02.003.2.....	16
Utilisation pour la manufacture.....	17
C.02.003.3.....	17
Locaux.....	17
C.02.004.....	17
Équipement.....	19
C.02.005.....	19
Personnel.....	22
C.02.006.....	22
Hygiène.....	25
C.02.007.....	25
C.02.008.....	26
Analyse des matières premières.....	27
C.02.009.....	28

C.02.010.....	30
Contrôle de la fabrication.....	32
C.02.011.....	32
C.02.012.....	38
Service du contrôle de la qualité.....	42
C.02.013.....	42
C.02.014.....	43
C.02.015.....	45
Analyse du matériel d’emballage.....	48
C.02.016.....	48
C.02.017.....	51
Analyse du produit fini.....	52
C.02.018.....	52
C.02.019.....	55
Dossiers .....	59
C.02.020.....	59
C.02.021.....	60
C.02.022.....	62
C.02.023.....	62
C.02.024.....	63
C.02.024.1 .....	63
Gaz médicaux.....	67
C.02.030.....	67
 Annexes 68	
Annexe A : Glossaire .....	68
Acronymes.....	68
Termes.....	68
Annexe B : Foire aux questions.....	74
Analyse du produit fini – C.02.018, C.02.019 .....	74
Annexe B : Références.....	75

# À propos du présent document

## 1. Objet

Ce guide s'adresse aux personnes impliquées dans la fabrication/commercialisation des **gaz médicaux** ou qui les utilisent dans leur travail :

- Manufacturiers
- Emballeurs
- Étiqueteurs
- Analystes
- Distributeurs
- Importateurs
- Grossistes
- Fournisseurs de soins à domicile

Ce guide vous aidera à comprendre le titre 2 de la partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#), qui traite des Bonnes pratiques de fabrication (BPF), et à vous y conformer. La définition des termes utilisés dans ce guide se trouve à l'annexe A.



Le présent guide a été conçu pour les personnes qui doivent détenir une licence d'établissement en vertu du titre 1A de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. De plus, toute personne qui entrepose des gaz médicaux (p. ex., pour la vente en gros) doit se conformer aux BPF, qu'une licence soit requise ou non. Pour de plus amples renseignements sur les licences d'établissement, se reporter au [Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour les licences d'établissement \(GUI-0002\)](#) de Santé Canada.

## 2. Portée

Les directives contenues dans ce guide s'appliquent aux gaz médicaux vendus à des fins commerciales. Elles ne s'appliquent pas aux préparations en aérosol ou aux mélanges de matières solides servant à produire des gaz. Elles ne s'appliquent pas non plus aux gaz

médicaux entreposés par les services d'incendie, les services ambulanciers, les hôpitaux et les établissements de santé pour leur propre utilisation ou pour l'administration à un patient.

Aux fins des présentes lignes directrices, les activités suivantes sont considérées comme des activités de « fabrication » :

- La production de gaz médicaux par liquéfaction d'air (p. ex., dans des usines de séparation d'air), la synthèse chimique, la filtration, la purification ou
- La production de mélanges de gaz médicaux

Les activités suivantes sont considérées comme des activités d'« emballage-étiquetage » :

- Le transvidage des gaz médicaux à une installation
- La livraison au point de remplissage des gaz médicaux



Les licences d'établissement ne sont pas incluses dans la portée de ce document. Pour comprendre comment se conformer aux exigences des BPF dans le but d'obtenir une licence d'établissement, se reporter au [Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour les licences d'établissement \(GUI-0002\)](#).

### 3. Introduction

Ces lignes directrices remplacent les interprétations qui figurent dans les [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#) et les [Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des Ingrédients pharmaceutiques actifs \(IPA\) \(GUI-0104\)](#) pour les gaz médicaux. Elles ont été élaborées par Santé Canada en consultation avec les intervenants.

Les gaz médicaux ont des propriétés uniques qui influent sur les caractéristiques de la production et de la manutention. C'est pourquoi l'application du règlement sur les BPF aux gaz médicaux pourrait différer de son application aux autres produits pharmaceutiques. Par exemple, le produit qui résulte de la fabrication d'un gaz médical peut être utilisé comme une matière première ou vendu comme un produit fini, en vrac ou conditionné.

Des documents d'orientation comme celui-ci visent à aider les professionnels de l'industrie et des soins de santé à comprendre comment se conformer à la réglementation. Ils fournissent aussi des conseils au personnel de Santé Canada pour veiller à ce que les règles soient appliquées d'une manière équitable, cohérente et efficace partout au Canada.

Santé Canada inspecte les établissements pour évaluer leur conformité à la [Loi sur les aliments et drogues](#) (la *Loi*) et à ses règlements connexes. Lorsque nous effectuons une inspection, nous nous servons du présent document comme guide pour déterminer si vous vous conformez aux exigences des BPF.



Pour mieux comprendre comment les cotes de risques sont attribuées pendant les inspections, consultez le [Guide de classification des observations liées aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque \(GUI-0023\)](#)

Les présentes lignes directrices ne sont pas la seule façon dont les règlements sur les BPF peuvent être interprétés, et ne visent pas à couvrir tous les cas possibles. D'autres moyens de se conformer aux règlements sur les BPF seront considérés lorsqu'accompagnés d'une justification scientifique adéquate. En outre, au fur et à mesure de l'émergence de nouvelles technologies, différentes approches pourraient entrer en jeu.

Les documents d'orientation sont de nature administrative et n'ont pas force de loi. Pour cette raison, ils permettent une certaine souplesse sur le plan de l'approche. Vous devez donc utiliser ce guide pour vous aider à élaborer des approches particulières qui répondent à vos besoins uniques.

Le tableau qui suit montre les deux types d'icônes que l'on retrouve dans le présent document et leur signification.



**Important** : mises en garde ou renseignements importants à savoir.



**Information** : renseignements supplémentaires tels que des citations ou des références juridiques.

# À propos de la gestion de la qualité

## 4. Système de qualité pharmaceutique

### Principes directeurs

Détenez-vous une licence d'établissement ou exécutez-vous une opération régie par le titre 2 de la partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#)? Si tel est le cas, vous devez vous assurer que vous vous conformez à ces exigences — et à votre autorisation de mise en marché ou d'essais cliniques — lorsque vous fabriquez, emballez, étiquetez, importez, distribuez, analysez et distribuez en gros des gaz médicaux. Vous ne devez pas exposer les consommateurs à des risques en raison de mécanismes déficients touchant la sécurité, la qualité, l'efficacité ou la conformité avec les règlements.

Il est de votre responsabilité de respecter les exigences décrites dans le *Règlement* et interprétées dans ce guide. Vous devrez aussi aider à se conformer vos fournisseurs et votre personnel à tous les niveaux de votre établissement.

Pour respecter les exigences, vous devriez :

- posséder un système de qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre (aussi appelé : « système de gestion de la qualité ») qui intègre les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ainsi que la gestion des risques liés à la qualité;
- mettre par écrit l'ensemble du système de qualité pharmaceutique et vérifier son efficacité;
- vous assurer que la totalité de votre système de qualité pharmaceutique dispose d'un personnel qualifié ainsi que d'installations, de locaux et d'équipement appropriés et suffisants.

Les concepts fondamentaux de gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de gestion des risques liés à la qualité sont interdépendants. La description de ces concepts de base dans le présent document vise à souligner les liens qui les unissent et à mettre l'accent sur leur importance fondamentale pour la production et le contrôle des gaz médicaux.



## Conception du système de qualité pharmaceutique

La gestion de la qualité est un vaste concept qui couvre tous les aspects qui influent individuellement ou collectivement sur la qualité d'un gaz médical. Il s'agit de la somme des mesures prises pour que les gaz médicaux aient la qualité voulue selon les fins auxquelles ils sont destinés, ce qui englobe les BPF.

Les BPF s'appliquent à toutes les étapes du cycle de vie : de la fabrication des drogues expérimentales, au transfert des technologies, à la fabrication commerciale en passant par la cessation de la vente d'un produit. Le système de qualité pharmaceutique peut même s'étendre au stade du cycle de vie du développement pharmaceutique (tel qu'expliqué dans le document *ICH Q10 : Système de qualité pharmaceutique*). Il devrait favoriser l'innovation et l'amélioration continue tout en renforçant le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication.

Vous devriez tenir compte de la taille et de la complexité des activités de votre entreprise lorsque vous élaborez un nouveau système de qualité pharmaceutique ou modifiez celui déjà en place. La conception du système devrait intégrer les principes de gestion des risques, y compris l'utilisation des outils appropriés. Bien que certains aspects du système puissent s'appliquer à toute l'entreprise et d'autres à un site particulier, l'efficacité du système est normalement éprouvée au niveau du site.

Pour vous assurer que votre système de qualité pharmaceutique est bien configuré pour la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, les analyses, la distribution, l'importation et la distribution en gros des gaz médicaux, vous devriez effectuer les tâches suivantes :

1. Concevoir, planifier, mettre en œuvre, entretenir et continuellement améliorer votre système afin de permettre la distribution constante des produits dotés des attributs de qualité appropriés.
2. Gérer les connaissances associées au produit et aux procédés tout au long des étapes du cycle de vie.
3. Concevoir et mettre au point des gaz médicaux d'une façon qui tient compte des exigences des BPF.
4. Exposer clairement les responsabilités de gestion.
5. Prendre les dispositions nécessaires pour :
  - a. la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation du produit de départ et du matériel d'emballage appropriés;

- b. la sélection et le suivi des fournisseurs;
  - c. la vérification visant à assurer que chaque produit livré provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée.
- 6. Assurer que des processus sont en place pour bien gérer les activités externalisées.
- 7. Établir et maintenir un état de contrôle par la mise au point et l'utilisation de systèmes de suivi et de contrôle efficaces associés au rendement des procédés et à la qualité du produit.
- 8. Tenir compte des résultats de l'exercice de suivi des produits et des procédés au plan de la libération d'un lot et des enquêtes touchant tout écart. Cela vous permettra de prendre des mesures de prévention pour éviter la présence d'écarts possibles à l'avenir.
- 9. Effectuer tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires et sur tous les autres contrôles et validations en cours de fabrication.
- 10. S'assurer d'une amélioration permanente en apportant des améliorations à la qualité qui cadrent avec le niveau actuel de connaissances des procédés et des produits.
- 11. Prendre des dispositions pour évaluer et approuver les modifications prévues avant de les mettre en œuvre. Il faut faire les avis et les approbations réglementaires selon ce qui est requis.
- 12. Après la mise en œuvre de toute modification, procéder à une évaluation pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'aucun impact négatif involontaire sur la qualité du produit n'a été observé.
- 13. Utiliser un niveau approprié d'analyse des causes fondamentales lors de la tenue d'enquêtes sur des déviations, des défauts possibles du produit et d'autres problèmes. Il est possible d'y parvenir en utilisant les principes de gestion des risques liés à la qualité. Lorsque la véritable cause fondamentale du problème ne peut être déterminée, tenter de cerner les causes fondamentales les plus probables du problème et se pencher sur celles-ci.
  - a. Lorsqu'on soupçonne des erreurs humaines ou lorsque celles-ci en sont la cause, elles devraient être justifiées. S'assurer que les erreurs ou les problèmes touchant les procédés, les procédures ou les systèmes n'ont pas été négligés, si de telles erreurs ou de tels problèmes existent.
  - b. Déterminer l'ensemble des conséquences de l'écart et expliquer par écrit comment vous en êtes venu à cette conclusion.

- c. Déterminer et mettre de l'avant les mesures correctives appropriées ou les mesures de prévention découlant des enquêtes. Surveiller et évaluer l'efficacité de ces mesures, conformément aux principes de gestion des risques liés à la qualité.
14. Veiller à ce que le service du contrôle de la qualité certifie chaque lot de production de gaz médicaux avant de procéder à la vente ou à la distribution. Produire et contrôler les gaz médicaux selon les exigences de l'autorisation de mise en marché et de tout autre règlement applicable à la production, au contrôle et à la libération des gaz médicaux.
  15. S'assurer que les gaz médicaux sont entreposés, distribués et manipulés de façon à ce que leur qualité soit maintenue tout au long de leur durée de conservation.
  16. Mettre en œuvre un procédé d'auto-inspection ou de vérification de la qualité pour évaluer régulièrement l'efficacité et l'applicabilité de votre système de qualité pharmaceutique.
  17. Le leadership et la participation active de la haute direction sont essentiels au système de qualité pharmaceutique. Celle-ci a la responsabilité ultime d'assurer la mise en place d'un système de qualité pharmaceutique efficace. Elle doit s'assurer que le système est doté des bonnes ressources et que les rôles, les responsabilités et les pouvoirs sont définis, communiqués et mis en œuvre dans l'ensemble de votre organisation. La haute direction devrait également veiller à ce que le personnel, à tous les niveaux et dans tous les sites de votre organisation, soutienne le système de qualité pharmaceutique et démontre son engagement à ce chapitre.
  18. La haute direction devrait procéder périodiquement à un examen de gestion du fonctionnement de votre système de qualité pharmaceutique afin de déterminer les possibilités d'amélioration continue des produits, des procédés et du système lui-même.
  19. Définissez et mettez par écrit votre système de qualité pharmaceutique. Vous devriez posséder un manuel de la qualité ou de la documentation équivalente qui renferme une description du système, y compris les responsabilités en matière de gestion.

## Bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux

Les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) font partie de l'assurance de la qualité. Elles font en sorte que les gaz médicaux sont produits et contrôlés de façon uniforme. Les gaz médicaux doivent répondre aux normes de qualité selon l'usage auquel ils sont destinés — tel qu'il est

décrit dans l'autorisation de mise en marché, l'autorisation d'essais cliniques ou les spécifications du produit.

Les BPF ont trait à la production et au contrôle de la qualité. Pour répondre aux exigences de base des BPF, voici ce que vous devez faire.

1. Définir clairement tous les procédés de fabrication et les examiner systématiquement à la lumière de l'expérience. Démontrer qu'ils sont en mesure de produire sur une base régulière des gaz médicaux de qualité et conformes à leurs spécifications.
2. Valider les étapes critiques des procédés de fabrication et les changements clés apportés au procédé.
3. Fournir tous les éléments essentiels au respect des BPF, notamment :
  - du personnel compétent et bien formé;
  - des locaux et des espaces adéquats;
  - des installations et des fournitures appropriées;
  - des matières, des contenants et des étiquettes convenables;
  - des méthodes et des instructions approuvées;
  - des lieux d'entreposage et des moyens de transport appropriés.
4. Rédiger, selon une approche pédagogique adoptant un langage clair et direct, les directives et les procédures qui s'appliquent expressément aux installations utilisées.
5. Former les opérateurs pour qu'ils mènent à bien les procédures. S'assurer qu'ils comprennent l'importance de respecter les exigences de BPF dans l'exercice de leurs fonctions pour assurer la sécurité des patients.
6. Créer des dossiers (manuellement ou par des instruments d'enregistrement) pendant la fabrication. Démontrer que toutes les mesures qu'exigent les procédures et les directives définies ont réellement été suivies et qu'elles ont respecté les bons paramètres ou les attributs qualité. Démontrer que la quantité et la qualité du gaz médical sont celles prévues.
7. Consigner tout écart important. Mener une enquête à cet égard pour en déterminer la cause profonde et les répercussions. S'assurer que des mesures correctives et préventives appropriées sont prises.

8. Tenir des dossiers compréhensibles et accessibles sur la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros. Ceci permet de remonter toutes les étapes de la fabrication d'un lot.
9. Distribuer les gaz médicaux d'une façon qui réduit au minimum les risques liés à leur qualité et qui tient compte des bonnes pratiques de fabrication canadiennes, qui comprennent les bonnes pratiques de distribution.
10. Contrôler l'entreposage, la manipulation et le transport des gaz médicaux afin de réduire au minimum les risques inhérents à leur qualité.
11. Mettre en place un système pour le retrait des gaz médicaux sur le marché.
12. Examiner les plaintes sur les gaz médicaux. Enquêter sur les causes des défauts touchant la qualité. Prendre les mesures qui s'imposent pour faire en sorte que ces problèmes ne se reproduisent plus.

## Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne les procédures relatives :

- à l'échantillonnage;
- aux spécifications;
- aux analyses;
- à la documentation;
- à la libération du produit.

Les matières premières, le matériel d'emballage et les gaz médicaux ne sont utilisés ou vendus que s'ils sont de qualité satisfaisante. Le contrôle de la qualité permet de s'assurer que vous avez effectué les analyses nécessaires pour garantir leur qualité. Ce contrôle ne doit pas se limiter aux activités de laboratoire, mais s'intégrer à toutes les activités et à toutes les décisions concernant la qualité des gaz médicaux.

Les exigences de base associées au contrôle de la qualité sont les suivantes :

1. S'assurer de posséder des installations appropriées, du personnel compétent et des méthodes approuvées pour effectuer l'échantillonnage et l'analyse des matières premières, du matériel d'emballage, des gaz médicaux intermédiaires, en vrac ou finis, et, s'il y a lieu, pour contrôler les conditions environnementales afin d'assurer le respect des BPF.

2. Prélever des échantillons des matières premières, du matériel d'emballage et des gaz médicaux intermédiaires, en vrac et finis en faisant appel au personnel autorisé et en utilisant les méthodes approuvées.
3. Valider les méthodes d'analyse. Qualifier l'équipement, les instruments et les systèmes informatiques selon leur utilisation prévue.
4. Tenir des dossiers (manuellement ou par des instruments d'enregistrement) permettant de prouver que vous avez effectué toutes les procédures d'échantillonnage, d'inspection et d'analyse exigées. Consigner tout écart et mener une enquête si un écart est décelé.
5. Veiller à ce que les gaz médicaux finis contiennent des ingrédients actifs qui sont conformes à la composition qualitative et quantitative de votre autorisation de mise en marché ou d'essais cliniques. S'assurer qu'ils possèdent la pureté requise, et qu'ils sont placés dans leurs contenants appropriés et correctement étiquetés.
6. Consigner les résultats de l'inspection et de l'analyse des gaz médicaux et des matériaux intermédiaires en vrac et finis en regard de leurs spécifications.
7. Inclure dans vos procédures de libération des produits un examen et une évaluation de la documentation de production pertinente, ainsi qu'une évaluation des écarts par rapport aux procédures prescrites.
8. Ne pas autoriser de gaz médicaux à des fins de vente ou d'approvisionnement avant qu'ils ne soient approuvés par votre service du contrôle de la qualité.

## Gestion des risques liés à la qualité

La gestion des risques liés à la qualité est un processus systématique pour évaluer, contrôler, communiquer et examiner les risques liés à la qualité d'un gaz médical au cours du cycle de vie du produit. Elle peut être appliquée à la fois de façon proactive et rétroactive.

Les principes de gestion des risques liés à la qualité sont les suivants :

- L'évaluation du risque lié à la qualité est basée sur les connaissances scientifiques et sur l'expérience liée au processus. Elle est ultimement liée à la protection du patient.
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du processus de gestion des risques liés à la qualité est proportionnel au niveau du risque.

Des exemples de processus et d'applications de gestion des risques liés à la qualité peuvent être consultés dans le document [ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité](#).

# Lignes directrices

## 5. Règlement

Pour chaque section ci-dessous, le texte exact du titre 2 de la partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#) figure en premier. Il est suivi de la justification (pourquoi la règle est importante) et de l'interprétation de Santé Canada (ce que vous devez faire pour vous y conformer), le cas échéant.

### Titre 2 – Bonnes pratiques de fabrication

C.02.002



Dans le présent titre,

- « gaz médical » désigne tout gaz ou mélange de gaz fabriqué ou vendu pour servir de drogue ou présenté comme pouvant servir de drogue (*medical gas*);
- « matériel d'emballage » comprend une étiquette (*packaging material*);
- « spécifications » s'entend de la description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisée dans cette drogue ou du matériel d'emballage de la drogue, y compris :
  - (a) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,
  - (b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,
  - (c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel

d'emballage. (*specifications*)

## Vente

### C.02.003



Il est interdit au distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et à l'importateur de vendre une drogue qui n'a pas été manufacturée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée conformément aux exigences du présent titre.

### C.02.003.1



Il est interdit à la personne qui manufacture, emballe-étiquette, analyse ou entrepose une drogue de la vendre, à moins d'avoir effectué l'activité conformément aux exigences du présent titre.

### C.02.003.2



- (1) Il est interdit d'importer un ingrédient actif en vue de le vendre, à moins qu'une personne ne soit responsable au Canada de sa vente.
- (2) Il est interdit à toute personne qui importe un ingrédient actif d'en vendre un lot ou un lot de fabrication, à moins que les renseignements suivants ne figurent sur l'étiquette :
  - (a) les nom et adresse municipale de cette personne;
  - (b) les nom et adresse du principal établissement au Canada de la personne responsable de la vente.



## Utilisation pour la manufacture

### C.02.003.3



Il est interdit d'utiliser dans la manufacture d'une drogue tout ingrédient actif qui n'a pas été manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé conformément aux exigences du présent titre.

## Locaux

### C.02.004



Les locaux dans lesquels un lot ou un lot de fabrication d'une drogue est manufacturé, emballé-étiqueté ou entreposé sont conçus, construits et entretenus de manière :

- (a) à permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée;
- (b) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent; et
- (c) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue.

## Justification

Dans un établissement où l'on fabrique ou emballe des gaz médicaux :

- la propreté des lieux de travail permet d'obtenir de bonnes conditions sanitaires;
- le bon ordre aide à éviter les erreurs;
- le contrôle des contaminants, particulièrement ceux transportés dans l'air ambiant, contribue à préserver l'intégrité du produit.

Un bâtiment bien conçu et bien entretenu favorise la propreté, l'ordre et la prévention de la contamination. Un entretien régulier est également nécessaire afin de prévenir la

détérioration du bâtiment. Ces efforts ont pour principal objectif d'assurer la qualité du produit.

## Interprétation

1. Situer les bâtiments dans lesquels des gaz médicaux sont manufacturés ou emballés dans un environnement qui, compte tenu des mesures prises pour protéger le procédé de fabrication, représente un risque minimum de contamination pour les matériaux ou les gaz médicaux.
2. S'assurer que les locaux sont adéquats pour les opérations y prenant place et qu'ils sont conçus de façon à éviter les erreurs et à prévenir la contamination. S'assurer des points suivants :
  - a. Il y a suffisamment d'espace pour la réception des produits et toutes les activités de production.
  - b. Les espaces de travail permettent le rangement ordonné et logique de l'équipement (y compris les pièces détachées et les outils) et des matériaux.
  - c. Lorsque des zones de quarantaine sont utilisées, elles en portent clairement la mention et leur accès est réservé au personnel désigné. Lorsque la quarantaine est effectuée par l'entremise d'un système électronique, l'accès à ce système est réservé au personnel désigné.
  - d. Les aires de travail sont bien éclairées.
3. Isoler et définir les aires de travail pour distinguer :
  - a. les contenants mis de côté pour un nettoyage, un essai ou un entretien des contenants libérés en vue de leur remplissage;
  - b. les différents gaz;
  - c. les gaz médicaux des gaz non médicaux;
  - d. les contenants vides des contenants pleins;
  - e. les gaz médicaux finis en quarantaine des produits pouvant être distribués.
4. Identifier clairement le contenu des systèmes de distribution fixes à leur orifice de sortie.
5. Limiter le nombre de tronçons morts dans lesquels la circulation peut être restreinte.

6. Indiquer la nature des gaz médicaux acheminés dans des conduites qui traversent plusieurs sections par un codage de couleur ou un autre type de marquage, à intervalle suffisant, en incluant le sens d'écoulement.
7. Situer les prises d'air utilisées dans la production de gaz médicaux de manière à prévenir la contamination par des gaz rejetés et par d'autres polluants. S'assurer que les filtres, en particulier ceux qui retiennent les produits dessiccateurs en aval des séchoirs, sont convenablement construits et sont examinés et remplacés au besoin.
8. Isoler les zones de repos, les vestiaires et les toilettes des zones de production et s'assurer que celles-ci sont suffisamment spacieuses, bien aérées et sanitaires.
9. S'assurer que les locaux pour la fabrication et le remplissage sont bien éclairés.
10. Maintenir les locaux en bon état.
11. Protéger les locaux et les véhicules utilisés pour entreposer les gaz médicaux contre toute entrée interdite sans autorisation.
12. Entreposer les bouteilles et les récipients cryogéniques pleins de manière à s'assurer qu'ils seront livrés assez propres pour être utilisés dans l'environnement auquel ils sont destinés.

## Équipement

C.02.005



L'équipement servant à manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit être conçu, fabriqué, entretenu, utilisé et disposé de façon :

- (a) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- (b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue;
- (c) à fonctionner selon son usage voulu.

## Justification

Ces exigences visent à prévenir la contamination des gaz médicaux par :

- d'autres gaz;
- la poussière;
- les substances étrangères provenant de l'équipement, comme :
  - la rouille,
  - les lubrifiants,
  - les particules.

La contamination peut découler d'un mauvais entretien, d'une utilisation inadéquate de l'équipement, d'une surutilisation de l'équipement et de l'utilisation d'appareils usés.

La disposition ordonnée de votre équipement permet le nettoyage des aires contiguës et ne nuit pas aux autres opérations de traitement. Elle réduit également le va-et-vient du personnel et optimise le déplacement des matières. La fabrication de gaz médicaux d'un niveau de qualité soutenu exige que l'équipement fonctionne selon son usage prévu.

## Interprétation

1. S'assurer que les pièces en contact avec les gaz médicaux sont conçues, fabriquées et disposées de manière à permettre le nettoyage et à éviter la contamination. Les assemblages et les pièces accessoires sont conçus pour être démontés facilement.
2. S'assurer que les camions-citernes et leurs accessoires (tuyaux, robinets, pompes, etc.) sont convenablement construits et gardés en bon état de marche. Cela comprend les véhicules appartenant à une entreprise sous-traitante.
3. En règle générale, s'assurer que les réservoirs et les camions-citernes sont réservés à une seule qualité de gaz définie. Les gaz médicaux peuvent être entreposés ou transportés dans les mêmes réservoirs, contenants utilisés pour l'entreposage temporaire ou camions-citernes que leurs équivalents non médicaux, à condition qu'une vérification soit faite pour s'assurer que la qualité des gaz non médicaux soit au moins égale à la qualité des gaz médicaux et que les BPF soient respectées. Dans ces cas, des mesures de gestion des risques liés à la qualité devraient être appliquées et consignées par écrit. Une procédure devrait également être établie pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un camion-citerne est de nouveau utilisé pour les gaz médicaux (après avoir transporté des gaz non médicaux ou après des activités d'entretien). Cette procédure devrait comprendre des essais analytiques.

4. S'assurer que l'équipement de remplissage et d'entreposage convient aux gaz médicaux.
  - a. Employer du matériel pour les surfaces en contact avec le produit qui ne sont pas toxiques, qui ne réagissent pas aux gaz médicaux et qui résistent à la corrosion.
  - b. Employer de l'équipement de remplissage conçu pour empêcher toute erreur de raccordement.
  - c. Les contenants peuvent être raccordés à différentes soupapes au moyen d'un adaptateur ou à une rampe elle-même raccordée à plusieurs orifices de sortie des gaz médicaux, **à condition que** la procédure suivie soit parfaitement validée et consignée de manière à prévenir une contamination croisée. L'un ou l'autre de ces procédés exclut la possibilité de raccorder un contenant à la mauvaise conduite.
5. Valider l'installation et le fonctionnement de l'équipement utilisé aux étapes critiques de la fabrication, de l'emballage et de l'analyse, y compris les systèmes informatisés, et consigner cette validation. Pour de plus amples renseignements, se reporter au document de Santé Canada intitulé [Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques \(GUI-0029\)](#).
6. Utiliser un système commun pour alimenter des rampes pour les gaz médicaux et non médicaux seulement s'il existe une méthode validée pour prévenir le retour du gaz non médical dans la canalisation de gaz médical.
7. Vérifier et entretenir régulièrement l'équipement servant à la fabrication, à l'emballage-étiquetage et à l'analyse des gaz médicaux, y compris l'équipement informatisé.
  - a. Étalonner les appareils de mesure selon un programme établi par écrit.
  - b. En cas de réparation, éviter les dispositifs temporaires.
  - c. Consigner les entretiens et les étalonnages dans des dossiers. S'assurer qu'un système est en place pour l'identification de l'état d'étalonnage. Vous pouvez avoir recours à d'autres moyens que l'étiquetage.
  - d. Étalonner adéquatement les vacuomètres utilisés pendant l'évacuation essentielle des gaz résiduels des bouteilles haute pression. Les vacuomètres doivent être étalonnés à intervalles réguliers selon les normes établies par le *National Institute of Standards and Technology* ou une autre norme reconnue. Déterminer la fréquence d'étalonnage selon les recommandations du fabricant ou établir des intervalles selon l'utilisation et l'expérience. Vérifier les

vacuomètres sans vide avant de les utiliser pour s'assurer que l'aiguille de l'indicateur retourne à zéro. Tenir des registres à cet égard.

8. S'assurer que les activités de réparation et d'entretien de l'équipement (y compris le nettoyage et la purge) ne nuisent pas à la qualité des gaz médicaux.
  - a. Établir des procédures décrivant les mesures à prendre après les activités de réparation et d'entretien en cas de lacunes dans l'intégrité du système.
  - b. Vérifier que l'équipement est exempt de toute contamination avant de permettre son utilisation.
  - c. Tenir des dossiers d'entretien et d'utilisation de l'équipement.
9. Protéger les orifices de branchement des conduites de gaz médicaux pour éviter la contamination.
10. Vérifier à intervalles réguliers les clapets de retenue utilisés pour prévenir toute contamination afin d'en garantir le bon fonctionnement.
11. Une bouteille d'échantillonnage de type « hoke bomb » (bouteille en acier inoxydable munie d'un robinet à chaque extrémité permettant la circulation du produit gazeux) peut être utilisée pour l'échantillonnage de gaz provenant d'un réservoir de stockage en vrac, à condition que le procédé ait été validé. Plus spécialement, vous devez valider le temps requis pour vider complètement la bouteille, ce qui permet de garantir que la bouteille a bien été purgée.

## Personnel

C.02.006



Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue doit être manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé sous la surveillance d'un personnel qui, sur le plan des fonctions et responsabilités en cause, a reçu une formation technique, une formation théorique de même qu'un autre type de formation que le Directeur juge satisfaisantes dans l'intérêt de la santé du consommateur ou de l'acheteur.

## Justification

Le personnel que vous embauchez est l'un des éléments les plus importants de toute entreprise de fabrication ou d'emballage de gaz médicaux. En effet, sans un personnel adéquat, soucieux de la qualité, ayant reçu une formation appropriée et faisant preuve d'une bonne attitude, il est presque impossible de fabriquer, d'emballer-étiqueter, d'analyser ou d'entreposer des gaz médicaux de bonne qualité.

Il est essentiel que la surveillance de la fabrication et de l'emballage des gaz médicaux soit effectuée par un personnel compétent. Les opérations de fabrication des gaz médicaux sont de nature très technique et nécessitent une vigilance constante, un souci du détail et un niveau élevé de compétence de la part du personnel. De nombreux produits ne répondent pas aux normes requises en raison de personnel mal formé ou d'un manque de compréhension à l'égard de l'importance que revêt le contrôle de la production.

La haute direction doit déterminer et fournir les ressources adéquates et appropriées sur le plan du personnel, des finances, du matériel, des installations et de l'équipement afin de mettre en œuvre et de maintenir le système de qualité pharmaceutique, et d'améliorer continuellement son efficacité.

## Interprétation

1. La personne responsable du service du contrôle de la qualité de votre entreprise et la personne responsable du service de fabrication d'un manufacturier :
  - a. doivent posséder les qualifications professionnelles ou techniques nécessaires (ce qui peut comprendre le titre d'inhalothérapeute agréé en vertu de la loi provinciale régissant les professionnels de la santé, ou une formation pertinente);
  - b. doivent posséder une expérience pratique dans leur domaine de responsabilité;
  - c. doivent contrôler directement et surveiller personnellement, sur place, chaque quart de travail pendant lequel sont menées les activités dont elles sont responsables;
  - d. peuvent déléguer leurs tâches et responsabilités (p. ex., pour couvrir tous les quarts de travail) à une personne répondant aux exigences du paragraphe 1.a, tout en demeurant responsable de ces tâches et responsabilités.
2. La personne responsable du service du contrôle de la qualité de votre entreprise, qu'il s'agisse d'un emballeur-étiqueteur, d'un analyste, d'un importateur ou d'un distributeur de gaz médicaux :

- a. doit posséder les qualifications professionnelles ou techniques nécessaires (ce qui peut comprendre le titre d'inhalothérapeute agréé en vertu de la loi provinciale régissant les professionnels de la santé, ou une formation pertinente);
- b. doit avoir une expérience pratique dans son domaine de responsabilité;
- c. peut déléguer ses tâches et responsabilités à une personne répondant aux exigences du paragraphe 2.a.



Aux postes de remplissage de gaz médicaux, les employés responsables d'essais analytiques et de tâches de contrôle de la qualité simples (conformément aux procédures normales de l'entreprise) peuvent posséder simplement une expérience pratique.

3. La personne responsable des activités de remplissage et d'emballage (y compris le contrôle du matériel d'emballage imprimé et du retrait des gaz en vrac aux fins de remplissage) :
  - a. doit être qualifiée par sa formation et son expérience;
  - b. peut déléguer ses tâches et responsabilités à une personne répondant aux exigences du paragraphe 3.a.
4. S'assurer qu'un nombre suffisant d'employés possédant les qualifications et l'expérience nécessaires pour assumer leurs responsabilités est disponible sur les lieux.
  - a. Ne pas confier trop de responsabilités à une seule personne afin d'éviter que la qualité en souffre.
  - b. Consigner les tâches relatives aux gaz médicaux de tout le personnel responsable dans une description de travail écrite.
  - c. S'assurer que le personnel a le pouvoir d'assumer ses responsabilités.
  - d. Lorsque des membres du personnel clé sont absents, nommer des remplaçants qualifiés pour effectuer leurs tâches et leurs fonctions.
5. S'assurer que le personnel connaît les principes des BPF qui le concernent. Celui-ci doit recevoir une formation initiale et continue s'appliquant aux responsabilités de son emploi.
  - a. Suivre un programme écrit et faire appel à des formateurs compétents pour former le personnel participant aux activités de fabrication, d'emballage-



- étiquetage, d'analyse, d'importation ou d'entreposage de gaz médicaux (y compris le personnel technique et affecté à l'entretien et au nettoyage).
- b. Évaluer périodiquement l'efficacité de la formation continue.
  - c. Donner une formation avant la mise en œuvre de procédures d'opération normalisées (PON) nouvelles ou révisées.
  - d. Tenir des dossiers des activités de formation.
  - e. Donner une formation spécifique aux personnes travaillant dans les zones où sont manipulés des produits très actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.
  - f. Évaluer périodiquement le rendement du personnel.
6. S'assurer que les consultants et les entrepreneurs engagés possèdent les qualifications, la formation et l'expérience nécessaires pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus. Les employés des sous-traitants qui pourraient jouer un rôle dans la qualité des gaz médicaux (comme le personnel responsable de l'entretien des bouteilles ou des robinets) devraient être formés adéquatement.

## Hygiène

C.02.007



- (1) La personne qui manufacture ou emballe-étiquette une drogue doit avoir un programme d'hygiène, par écrit, qui est appliqué sous la surveillance d'un personnel compétent.
- (2) Le programme d'hygiène visé au paragraphe (1) doit comprendre :
  - (a) les méthodes de nettoyage des locaux où la drogue est manufacturée ou emballée-étiquetée et de l'équipement servant à ces fins;
  - (b) des instructions pour manufacturer et emballer-étiqueter les drogues dans des conditions hygiéniques et pour manutentionner le matériel utilisé à ces fins.

### Justification

L'hygiène qui règne dans un établissement de fabrication et d'emballage de gaz médicaux, de même que le souci de la qualité chez le personnel, a une influence sur la qualité du gaz

médical. Les gaz médicaux doivent être manufacturés et emballés dans des aires non contaminées par le milieu ambiant ou par d'autres gaz médicaux.

Un programme d'hygiène écrit donne une certaine assurance que le niveau de propreté des lieux est maintenu et que les dispositions des articles 8 et 11 de la [Loi sur les aliments et drogues](#) sont respectées.

## Interprétation

1. Garder les aires de remplissage propres et ordonnées, même si les gaz médicaux sont manipulés à l'intérieur de systèmes fermés.
2. S'assurer de disposer d'un programme d'hygiène écrit dans les locaux de toute installation qui fabrique ou emballe-étiquette des gaz médicaux.
3. Inclure dans le programme d'hygiène des procédures qui décrivent :
  - a. les prescriptions de nettoyage visant les locaux;
  - b. les prescriptions de nettoyage visant l'équipement de fabrication.
4. Suivre les procédures écrites pour le nettoyage de l'équipement critique servant à la fabrication, au transport, à l'entreposage et au remplissage des gaz médicaux, de même que pour le nettoyage et la vidange des conduites de gaz médicaux. Vérifier l'absence d'agents de nettoyage ou d'autres contaminants. Valider et consigner toutes les procédures. Cela comprend les véhicules appartenant à une entreprise sous-traitante.

### C.02.008



- (1) Le manufacturier et l'emballeur-étiqueteur d'une drogue doivent avoir, par écrit, les exigences minimales relatives à la santé ainsi qu'au comportement et aux vêtements du personnel afin que la drogue soit manufacturée et emballée-étiquetée dans des conditions hygiéniques.
- (2) L'accès à une zone où est exposée une drogue à l'étape où elle est manufacturée ou emballée-étiquetée est interdite à la personne :
  - (a) qui est atteinte ou porteuse d'une maladie transmissible, ou
  - (b) qui présente une plaie ouverte sur une surface exposée de son corps.

## Justification

La fabrication de gaz médicaux s'effectue dans des appareils fermés. Les risques de contamination par le milieu ambiant sont donc limités.

Les exigences en matière d'hygiène imposées au personnel affecté à la production de gaz médicaux sont semblables à celles imposées au personnel travaillant à d'autres formes posologiques, bien que leur application dépende grandement des opérations effectuées et des procédures utilisées.

## Interprétation

1. Fournir par écrit les exigences minimales en matière de santé, notamment :
  - a. Aucun membre du personnel atteint d'une maladie infectieuse ou présentant une plaie ouverte sur une surface exposée de son corps ne peut participer à la fabrication ou à l'emballage des gaz médicaux.
  - b. Les membres du personnel chargés d'effectuer les tests d'odeur ne présentent aucune affection susceptible de fausser les résultats des tests.
  - c. Les membres du personnel chargés de réaliser les inspections nécessitant l'interprétation de codes de couleurs sont capables de distinguer les couleurs correctement.
2. Dans le programme d'hygiène écrit, définir clairement les exigences en matière d'habillement ainsi que les règles d'hygiène applicables au personnel et aux visiteurs.
  - a. Le personnel doit porter des vêtements propres et des accessoires de protection là où il y a risque de contamination des gaz médicaux.
  - b. Les opérateurs doivent éviter tout contact direct avec les parties de l'équipement qui entrent en contact avec les gaz médicaux.
  - c. Les pratiques non hygiéniques sont interdites dans les aires de traitement.
  - d. Les exigences en matière d'hygiène du personnel doivent être clairement définies lorsqu'elles sont déterminantes pour la qualité du produit.

## Analyse des matières premières



Les articles C.02.009 et C.02.010 concernent uniquement les lots de gaz entrant dans la fabrication des mélanges de gaz médicaux. Pour connaître les procédés d'analyse des gaz qui n'entrent pas dans la fabrication des mélanges

de gaz, voir les articles C.02.011, C.02.018 et C.02.019.

## C.02.009



- (1) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première doit être analysé en fonction des spécifications de cette matière première, avant d'être utilisé pour manufacturer une drogue.
- (2) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première ne peut être utilisé pour manufacturer une drogue que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.
- (3) Nonobstant le paragraphe (1), l'eau peut, avant la fin de l'analyse visée à ce paragraphe, être utilisée pour manufacturer une drogue.
- (4) Si une propriété d'une matière première est susceptible de s'altérer au cours de l'entreposage, aucun lot ni lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, pour manufacturer une drogue, à moins que la propriété n'ait été à nouveau analysée après un intervalle approprié et trouvée conforme aux spécifications établies à son égard.
- (5) Si les spécifications visées aux paragraphes (1), (2) et (4) ne sont pas prescrites, elles doivent
  - (a) être par écrit;
  - (b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications énoncées dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et
  - (c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

### Justification

L'analyse des matières premières, avant leur utilisation, vise trois objectifs :

1. Confirmer leur identité.
2. Fournir l'assurance que la qualité du gaz médical sous forme posologique ne sera pas modifiée à cause de matières premières altérées.

3. Obtenir l'assurance que les matières premières possèdent les caractéristiques nécessaires pour fournir la qualité escomptée au cours d'un procédé de fabrication donné.

## Interprétation

1. Pour les manufacturiers, analyser les matières premières en fonction des spécifications avant l'utilisation et après leur réception.
2. S'assurer que les spécifications sont conformes avec l'autorisation de mise en marché. Vérifier s'il existe une monographie dans une pharmacopée citée à l'annexe B de la Loi. Si c'est le cas, s'assurer que les spécifications s'y conforment.
3. Valider les méthodes d'analyse et consigner les résultats des études de validation. Une validation intégrale n'est pas nécessaire pour les méthodes incluses dans toute norme figurant à l'annexe B de la Loi. Par contre, si l'une de ces méthodes est utilisée, il convient d'en vérifier la pertinence dans des conditions d'utilisation réelles. S'il y a lieu, procéder à des études de transfert des méthodes.



Pour de plus amples directives sur la validation des types particuliers de méthodes, se reporter au document de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) intitulé [\*ICH Q2 : Validation des méthodes d'analyse : Texte et méthodologie\*](#), ou à toute norme figurant à l'annexe B de la Loi.

4. Le gaz servant de matière première peut être stocké dans un réservoir renfermant les précédentes livraisons du même gaz. Voici la conduite à suivre dans ce cas :
  - a. Analyser un échantillon du gaz livré pour juger s'il est satisfaisant.
  - b. Si la matière première est un gaz simple assorti d'un certificat d'analyse, prélever et analyser l'échantillon après que :
    - i. le nouveau gaz ait eu assez de temps pour se mélanger dans le réservoir;
    - ii. la conduite d'échantillonnage ait été vidangée convenablement.
  - c. S'il s'agit d'un mélange de gaz, faire porter l'analyse sur chaque constituant.



- (1) Les analyses visées à l'article C.02.009 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé
  - (a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier; ou
  - (b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier,
    - i. si ce manufacturier :
      - (A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que les matières premières qui lui ont été vendues par le vendeur du lot ou du lot de fabrication sont fabriquées d'une façon constante selon les spécifications établies pour ces matières et qu'elles s'y conforment de manière constante, et
      - (B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le Directeur, et
    - ii. si les matières premières n'ont pas été transportées ni entreposées dans des conditions pouvant modifier leur conformité aux spécifications établies à leur égard.
- (2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières reçu dans les locaux du manufacturier doit être soumis à une analyse d'identité.

## Justification

L'article C.02.010 décrit les options relatives à la réalisation de l'analyse requise aux termes de l'article C.02.009. L'achat de matières premières est une opération importante qui nécessite une connaissance approfondie des matières premières et de leur fournisseur.

## Interprétation

1. Effectuer des analyses sur un échantillon prélevé avant l'utilisation ou après réception de la matière première dans les locaux de l'installation où les contenants sont remplis du gaz médical. Effectuer une analyse d'identité spécifique sur tous les lots de matière première (se reporter à l'interprétation 2 de l'article C.02.009). Lorsque la matière première est un gaz en vrac assorti d'un certificat d'analyse,

prélever et analyser l'échantillon après que la livraison ait été stockée dans le réservoir d'entreposage en vrac.

2. Pour les analyses autres que les analyses d'identité, l'alinéa C.02.010(1)b décrit les conditions auxquelles une personne doit satisfaire si elle choisit de se fier aux résultats d'analyses remis par le vendeur.
  - a. Les preuves satisfaisant le Directeur doivent comprendre ce qui suit :
    - i. Une attestation de conformité continue aux BPF (y compris le contrôle des procédés et la validation, conformément aux présentes lignes directrices) ou un rapport de vérification émis par un organisme qualifié (démontrant que le manufacturier de matières premières répond aux exigences du document de l'ICH intitulé *ICH Q7 : Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs*, ou de toute autre norme de qualité ou système équivalent)
    - ii. Un certificat d'analyse pour tous les lots, qui présente les résultats numériques réels ainsi que les spécifications des produits et les méthodes d'analyse validées suivies
    - iii. Une analyse de confirmation complète portant sur au moins un lot par année d'une matière première reçue de chacun des vendeurs, la matière première étant choisie par alternance
    - iv. Si plusieurs matières premières sont reçues d'un même vendeur, chacune doit faire l'objet d'une analyse de confirmation au moins tous les cinq ans.
  - b. Si un lot quelconque est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.
3. S'assurer que les conditions de transport et d'entreposage des matières premières préviennent toute altération de la teneur ou de la pureté de ces dernières. Afin de démontrer que cette exigence a été observée, mettre en place des procédures d'opération normalisées et des registres concernant les expéditions et les réceptions. Ceux-ci doivent faire état des points suivants :
  - a. Le type d'emballage à utiliser
  - b. Les exigences en matière d'étiquetage
  - c. Le mode de transport
  - d. Le mode de fermeture étanche du contenant
  - e. La vérification requise pour garantir qu'aucun emballage n'a été ouvert et qu'aucun contenant n'est endommagé
  - f. Des preuves démontrant que les exigences à l'expédition sont observées

# Contrôle de la fabrication

C.02.011



- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur doivent avoir, par écrit, les méthodes établies par un personnel compétent qui garantissent que la drogue est conforme à ses spécifications.
- (2) Toute personne tenue d'avoir par écrit les méthodes visées au paragraphe (1) doit veiller à ce que chaque lot ou lot de fabrication soit manufacturé, emballé-étiqueté et analysé selon ces méthodes.

## Justification

Vous devez prendre des mesures pour maintenir l'intégrité d'un gaz médical à partir du moment où les matières premières ou les gaz en vrac arrivent dans votre usine jusqu'au moment où le produit fini est libéré pour la vente et la distribution. Ces mesures permettent de garantir que tous vos procédés de fabrication sont clairement définis et révisés de façon systématique à la lumière de l'expérience acquise. Elles démontrent de plus que vos procédés de fabrication peuvent produire, sur une base régulière, des gaz médicaux qui sont conformes à leurs spécifications prescrites en matière de qualité.

## Interprétation

1. Exécuter toutes les activités de manutention des matières premières, du matériel d'emballage et des gaz médicaux conformément à des procédures ou à des instructions écrites préautorisées. Cela comprend la réception, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'entreposage, la traçabilité, l'étiquetage, le traitement, l'emballage et la distribution de ces éléments. Tenir des registres au besoin.
2. Valider tous les procédés de production critiques. Mener des études de validation selon des protocoles prédéfinis. Rédiger, évaluer, approuver et archiver un rapport écrit résumant les résultats obtenus et les conclusions.
3. Approuver les modifications touchant les procédés de production, les systèmes ou l'équipement pouvant avoir un effet sur la qualité du produit ou sur la



reproductibilité du procédé avant de les mettre en application. Le cas échéant, valider ces modifications.

4. Éviter tout écart par rapport aux instructions ou procédures. En cas d'écart, demander à une personne qualifiée de mener une enquête et de rédiger un rapport décrivant l'écart, l'enquête, la raison des mesures prises et toute activité de suivi requise. Votre service du contrôle de la qualité doit approuver le rapport et tenir des dossiers sur la question.
5. Entreposer les gaz en vrac dans des conditions et dans des systèmes de distribution qui empêchent tout mélange, toute détérioration ou toute contamination des produits.
6. Vérifier régulièrement la précision et l'exactitude des appareils de mesure et consigner les résultats dans des dossiers.
7. Fournir sur les lieux des procédures écrites visant à s'assurer que les matières premières et les gaz en vrac :
  - a. sont identifiés par un numéro de lot, un numéro de réception ou un numéro de contrôle de laboratoire;
  - b. sont libérés pour les opérations de fabrication ou de remplissage conformément aux procédures écrites approuvées par le service du contrôle de la qualité;
  - c. sont conformes aux normes de l'annexe B, s'il y a lieu, et que les certificats d'analyse sont examinés et disponibles sur les lieux pour chaque livraison de gaz source reçue;
  - d. sont entreposés dans des conditions propres à préserver leur qualité et à éviter leur utilisation par erreur.
8. Fournir des procédures écrites approuvées par le service du contrôle de la qualité visant à garantir que les contenants ne sont pas remplis tant qu'ils ne sont pas analysés pour vérifier s'ils satisfont à leurs spécifications.
9. S'assurer que les opérations de traitement sont régies par des formules-types et que ces dernières sont préparées et soumises à des vérifications indépendantes par des personnes ayant les compétences décrites à l'article C.02.006.
10. Rédiger les formules-types, les documents-types de production ou les documents-types de remplissage de manière à assurer 100 % de la teneur déclarée sur l'étiquette, et à comprendre les renseignements suivants :
  - a. Le nom du produit

- b. Le nom et la concentration des constituants, y compris les tolérances acceptables
  - c. Le cycle de remplissage des constituants
  - d. La pression de remplissage ou le poids des constituants
  - e. Les exigences en matière de contrôle de la qualité pendant et à la fin du traitement
11. Avant de commencer toute opération de traitement, prendre et consigner toutes les mesures nécessaires pour s'assurer que l'aire de travail et l'équipement sont propres. S'assurer qu'ils sont exempts de matières premières, de produits, de résidus de gaz médicaux, d'étiquettes ou de documents non requis pour l'opération actuelle.
12. S'assurer que les dossiers de fabrication et de remplissage renferment tous les renseignements relatifs à la fabrication et au remplissage de chaque lot de fabrication de gaz médical, y compris :
- a. les exigences en matière de contrôle de la qualité pendant le traitement;
  - b. l'équipement utilisé (si des systèmes multiples sont employés pour le même produit);
  - c. une marque propre à la personne ou les initiales du personnel affecté à l'activité;
  - d. la désignation de chaque matière première introduite dans un mélange, et le renvoi à la spécification applicable.
13. Fournir les renseignements suivants dans les documents de production :
- a. Les vérifications visant à s'assurer que les contenants ont été remplis
  - b. Les résultats réels des contrôles de la qualité
  - c. Les numéros de lot ou de lot de fabrication, de réception ou de contrôle de laboratoire de chaque matière première introduite dans un mélange
  - d. Une marque propre à la personne ou les initiales du personnel affecté à la préparation du mélange
14. Les livraisons de gaz en vrac peuvent être stockées dans les réservoirs renfermant les livraisons précédentes du même gaz. Il faut dans ce cas exécuter l'une des activités suivantes :
- a. Analyser un échantillon du nouveau gaz en vrac avant de l'ajouter au réservoir de stockage afin de s'assurer qu'il est jugé satisfaisant.
  - b. Lorsque le gaz en vrac est un gaz simple assorti d'un certificat d'analyse, accorder un délai suffisant pour que le gaz livré se mélange dans le réservoir

d'entreposage, puis prélever l'échantillon. L'échantillon peut être prélevé depuis une conduite d'échantillonnage ou le contenant d'origine, à condition que les conduites d'échantillonnage, de distribution et de remplissage aient été préalablement bien vidangées.

- c. S'il s'agit d'un mélange de gaz, faire porter l'analyse sur chaque constituant.
15. Les lots ou lots de fabrication résiduels dans les camions-citernes ou contenants cryogéniques peuvent être combinés, ou le contenu du réservoir d'entreposage en vrac peut être ajouté aux contenants ou aux camions-citernes si des essais de pureté ont été effectués après le mélange.
16. S'assurer que des instructions écrites garantissent les points suivants :
- a. Les initiales du personnel affecté au contrôle de la qualité ou de la personne qualifiée désignée figurent dans les registres de remplissage.
  - b. Un numéro de lot est attribué et apparaît sur chaque contenant sans avoir à figurer sur chaque contenant de transport, réservoir de stockage rempli et contenant rempli au point de remplissage, pourvu que ce numéro puisse être retracé.
  - c. Le remplissage des bouteilles sous haute pression est contrôlé en surveillant la masse, ou encore en surveillant la température et la pression sur la paroi des bouteilles. L'adéquation du remplissage peut être vérifiée en consultant un diagramme de température et de pression ou un diagramme de la masse cible.
  - d. Pendant les opérations de remplissage par collecteur de gaz comprimés non liquéfiés à haute pression, une vérification de la chaleur de compression est effectuée, sur la surface extérieure de chaque bouteille pour s'assurer de l'adéquation du remplissage.
  - e. Chaque contenant subit un test de fuite au cours du remplissage à l'aide d'une méthode appropriée, telle l'utilisation d'une solution pour la détection des fuites appliquée sur la valve. Cela permet notamment de détecter les fuites liées à la garniture du robinet et au bouchon de sûreté. Chaque contenant rempli subit un second test de fuite après le remplissage pour la détection des fuites à la sortie de robinet. Il convient d'éviter les solutions pour la détection de fuites susceptibles de causer une corrosion ou de laisser une pellicule, comme le savon.
  - f. Les contenants remplis sont mis en quarantaine de façon appropriée jusqu'à leur libération par le service du contrôle de la qualité.



Le test de fuite ne s'applique pas aux liquides réfrigérés ou cryogéniques.

17. Procéder à l'étiquetage aussi rapidement que possible après le remplissage. Si l'étiquetage est remis à plus tard, prendre des mesures afin d'éviter toute confusion ou erreur d'étiquetage.
  - a. Consigner le retrait des étiquettes et établir un bilan comparatif.
  - b. Contrôler les opérations d'étiquetage par un système de vérification à 100 %. Consigner les vérifications.
  - c. Consigner les opérations d'étiquetage.
  - d. Dans la mesure du possible, joindre les échantillons d'articles d'emballage imprimés (y compris des spécimens portant le numéro de lot) et toute inscription additionnelle aux fiches d'emballage.
18. Étiqueter et identifier convenablement tous les contenants de façon à ce qu'on puisse distinguer facilement leur contenu. Identifier les contenants en suivant des procédures prédéterminées et bien enregistrées, sous la surveillance d'un personnel qualifié. Les gaz médicaux peuvent être séparés en fonction de la couleur des bouteilles si le personnel a reçu une formation adéquate. Des mesures supplémentaires sont toutefois nécessaires pour séparer les bouteilles en quarantaine de celles qui sont relâchées.
19. Après le remplissage, placer des capuchons sur les robinets des bouteilles afin d'éviter la contamination des sorties.
20. Entreposer le matériel et les étiquettes des gaz médicaux servant à identifier les contenants dans un local à accès contrôlé réservé au personnel désigné.
21. Détruire les étiquettes et le matériel périmés ou désuets et consigner leur élimination.
22. Procéder à la libération des gaz médicaux seulement après que votre service du contrôle de la qualité ait donné son approbation.
23. Effectuer un contrôle de la qualité microbienne de l'eau servant au refroidissement pendant la compression de l'air lorsqu'elle est en contact avec le gaz médical.

## Examen annuel de la qualité des produits

24. Procéder à un examen annuel de la qualité de tous les gaz médicaux pour vérifier que les procédés en place sont uniformes et que les spécifications actuelles sont appropriées pour les matières premières et pour le gaz médical. Mettre en relief toute tendance et cerner les améliorations à apporter aux produits et aux procédés. Ces examens devraient en général être effectués et consignés chaque année, en tenant compte des examens précédents. Inclure au minimum un examen des éléments suivants :
- a. Les contrôles critiques effectués en cours de procédé, les résultats des analyses du produit fini et les spécifications
  - b. Tout lot non conforme aux spécifications établies et l'enquête menée à cet effet
  - c. Toute non-conformité ou tout écart important, les enquêtes connexes et l'efficacité des mesures correctives et préventives prises en conséquence
  - d. Toute modification apportée aux procédés, aux méthodes d'analyse, aux matières premières, aux matériaux d'emballage, ou aux fournisseurs critiques
  - e. Les résultats du programme permanent de stabilité et toute tendance défavorable (le cas échéant)
  - f. Tout retour, plainte et rappel lié à la qualité d'un produit, et les enquêtes menées à ces occasions
  - g. La pertinence de toute mesure corrective antérieure liée au procédé ou à l'équipement de fabrication du produit
  - h. L'état de la qualification de l'équipement pertinent utilisé pour la fabrication et l'emballage de gaz médicaux
  - i. Les ententes pour s'assurer qu'elles sont à jour
25. Votre service du contrôle de la qualité doit s'assurer que l'examen annuel de la qualité des produits est effectué en temps opportun et avec précision. Une entreprise du domaine des gaz médicaux ayant mis en œuvre un système d'assurance qualité uniforme dans chacune de ses installations (y compris des auto-vérifications périodiques sur les lieux pour tous les sites) peut effectuer un seul examen annuel de la qualité des produits, au lieu d'un examen à chaque installation. Les rapports des examens annuels de la qualité des produits doivent être disponibles à chaque installation.
26. Le cas échéant, une entente devrait être établie entre les diverses parties concernées par un examen annuel de la qualité des produits (p. ex., l'importateur et le fabricant). Celle-ci devrait définir les responsabilités de chacune au chapitre de

l'élaboration et de l'évaluation de l'examen de la qualité ainsi qu'au niveau de la prise de mesures correctives et préventives.

27. Votre service du contrôle de la qualité devrait évaluer les résultats de cet examen et déterminer si des mesures correctives et préventives doivent être prises ou s'il faut procéder à une revalidation. Il convient de consigner les raisons des mesures correctives nécessaires et de mettre en œuvre ces mesures de façon rapide et efficace. Des procédures facilitant la gestion et l'examen continu des mesures devraient être établies et leur efficacité devrait être vérifiée au cours d'une auto-inspection.

## C.02.012



- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent tenir :
  - (a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue se trouvant sur le marché;
  - (b) un programme d'auto-inspection.
- (2) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur et, sous réserve des paragraphes (3) et (4), le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur d'une drogue tiennent un système garantissant que tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue manufacturé et emballé-étiqueté ailleurs que dans leurs locaux l'est conformément aux exigences du présent titre.
- (3) Le paragraphe (2) ne s'applique pas au distributeur si la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de celle-ci.
- (4) Le paragraphe (2) ne s'applique pas au distributeur ou à l'importateur si la drogue est manufacturée ou emballée-étiquetée dans un bâtiment reconnu d'un pays participant et si les conditions ci-après sont réunies :
  - (a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans la licence d'établissement du distributeur ou de l'importateur;
  - (b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'il reçoit, le distributeur ou l'importateur conserve une copie du certificat de lot.

## Justification

Le retrait a pour but de retirer du marché un gaz médical qui :

- déroge à la *Loi* ou au *Règlement*;
- présente un risque pour la santé des consommateurs.

Les gaz médicaux qui ont quitté les locaux d'un fabricant, d'un emballer-étiqueteur, d'un distributeur, d'un importateur ou d'un grossiste peuvent se retrouver dans une variété d'endroits. Selon la non-conformité ou la gravité du risque pour la santé, vous pourriez être tenu de retirer un produit du marché. Si vous êtes un fabricant, un emballer-étiqueteur, un distributeur, un importateur ou un grossiste, vous êtes censé avoir des mécanismes en place pour pouvoir le faire jusqu'au niveau du consommateur, s'il le faut. Pour de plus amples renseignements au sujet des retraits, se reporter au document de Santé Canada intitulé [\*Politique sur les retraits/rappels \(POL-0016\)\*](#).

Le *Règlement* exige aussi que le fabricant, l'emballer-étiqueteur, le distributeur, l'importateur et le grossiste aient un programme d'auto-inspection. Le programme d'auto-inspection a pour but d'évaluer si tous les aspects de la production et du contrôle de la qualité sont conformes aux BPF. Le programme d'auto-inspection devrait être conçu pour détecter toute faiblesse dans la mise en œuvre des BPF, le cas échéant, et pour recommander des mesures correctives.

Les gaz médicaux vendus au Canada, qu'ils soient fabriqués au pays ou importés, doivent satisfaire aux dispositions énoncées au titre 2 de la partie C du [\*Règlement sur les aliments et drogues\*](#) (le *Règlement*). Si la production et l'analyse sont données à forfait, elles doivent être clairement définies et faire l'objet d'une entente et d'un suivi afin d'éviter tout malentendu susceptible de se traduire par un produit, un travail ou une analyse d'une qualité insatisfaisante. Une entente écrite devrait être établie afin de décrire clairement les responsabilités de chaque partie en cause.

## Interprétation

1. Mettre en œuvre un système écrit de retrait du marché pour assurer la conformité à l'article C.01.051 du *Règlement*. Le système doit prévoir les mesures suivantes :
  - a. Santé Canada doit être avisé du retrait du marché.
  - b. Les mesures nécessaires pour retirer du marché un gaz médical dont on suspecte ou dont on sait qu'il est défectueux doivent être prises sans délai et conformément à un plan prédéterminé. Les procédures à suivre doivent être écrites et connues de toutes les personnes concernées.

- c. Les personnes responsables d’amorcer et de coordonner le retrait doivent être identifiées.
  - d. Les opérations de retrait doivent pouvoir être mises en branle en tout temps, et ce, pendant ou en dehors des heures normales de travail.
  - e. La procédure de retrait doit décrire les moyens à utiliser pour signaler un retrait, le mettre en œuvre et décider de sa portée.
  - f. Les dossiers de distribution doivent permettre de retracer les gaz médicaux, y compris les quantités en transit.
  - g. Le déroulement et l’efficacité du retrait doivent être évalués et consignés périodiquement, et un rapport final doit être publié (incluant un bilan comparatif).
  - h. Les produits rappelés doivent être identifiés et entreposés à part dans un endroit d’accès restreint jusqu’à ce que l’on ait déterminé le moyen d’en disposer.
  - i. Les établissements canadiens et étrangers concernés par la fabrication, la distribution ou l’importation du gaz médical doivent être avisés de son retrait.
2. Mettre en place un programme d’auto-inspection adapté aux opérations de l’entreprise afin d’assurer la conformité aux dispositions du titre 2 de la partie C du Règlement en ce qui a trait aux gaz médicaux.
- a. Une procédure écrite détaillée doit être établie pour décrire les fonctions du programme d’auto-inspection.
  - b. L’équipe d’auto-inspection doit regrouper des membres du personnel qui ont reçu une formation adéquate et qui possèdent les compétences nécessaires au chapitre des BPF.
  - c. Des auto-inspections périodiques doivent être effectuées.
  - d. La haute direction doit examiner les rapports sur les conclusions des inspections et sur les mesures correctives. Les mesures correctives doivent être mises en œuvre en temps opportun.
3. Prendre les mesures suivantes pour s’assurer de la conformité des entrepreneurs qui manufacturent et emballent-étiquettent le produit :
- a. Rédiger une entente écrite qui traite de la fabrication ou de l’emballage-étiquetage et qui lie les parties concernées par ces activités. L’entente doit préciser les responsabilités de chaque partie en ce qui concerne la fabrication ou l’emballage-étiquetage et le contrôle du produit.
    - i. Les aspects techniques de l’entente doivent être définis par des personnes qualifiées possédant des connaissances appropriées des technologies liées aux gaz médicaux et des BPF.



- ii. L'entente doit permettre au distributeur ou à l'importateur de vérifier les installations de l'entrepreneur.
  - iii. Au minimum, l'entente doit décrire clairement qui est responsable des activités suivantes :
    - L'achat, l'échantillonnage, l'analyse et la mise en circulation des matières
    - La production, le contrôle de la qualité et les contrôles en cours de fabrication
    - Les processus de validation
  - iv. Aucune partie du travail ne doit être confiée en sous-traitance sans autorisation écrite.
  - v. L'entente doit préciser de quelle façon le service du contrôle de la qualité du distributeur ou de l'importateur s'assure que chaque lot ou lot de fabrication a été manufacturé et emballé-étiqueté conformément aux exigences de l'autorisation de mise en marché.
  - vi. L'entente doit décrire comment traiter les matières premières, les matériaux d'emballage, les gaz médicaux en cours de fabrication, les gaz en vrac et les gaz médicaux finis s'ils sont refusés.
- b. S'assurer que la procédure de plainte et la procédure de retrait du marché de l'entrepreneur précisent que tous les dossiers pertinents à l'évaluation de la qualité d'un gaz médical (dans l'éventualité d'une plainte ou de défectuosité présumée) sont accessibles au distributeur ou à l'importateur.
  - c. Fournir à l'entrepreneur tous les renseignements nécessaires à l'exécution efficace des opérations sous-traitées, conformément à l'autorisation de mise en marché et à toute autre exigence juridique. S'assurer que l'entrepreneur est pleinement conscient de tous les problèmes liés au produit, au travail demandé ou aux analyses, soit des problèmes qui pourraient constituer un risque pour les locaux, l'équipement, le personnel ou les autres produits ou matériaux.
  - d. Évaluer la capacité de l'entrepreneur à réaliser correctement le travail ou les analyses demandés en conformité avec les principes des BPF décrits dans ces directives.
    - i. Les distributeurs de gaz médicaux manufacturés, emballés-étiquetés ou analysés dans des établissements canadiens sont seulement tenus d'avoir une copie de la licence d'établissement canadienne valide pertinente détenue par le fabricant, l'emballer-étiqueteur ou l'analyste canadien.
    - ii. Les importateurs de gaz en vrac et de gaz médicaux finis manufacturés, emballés-étiquetés ou analysés dans un établissement étranger doivent répondre aux exigences prévues dans le document de Santé Canada

intitulé : *Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (GUI-0080)*.  
L'établissement étranger doit figurer sur leur licence d'établissement.

## Service du contrôle de la qualité

### C.02.013



- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'article C.01A.003 et l'importateur d'une drogue ont dans leurs locaux au Canada un service du contrôle de la qualité qui est sous la surveillance du personnel visé à l'article C.02.006.
- (2) Sauf dans le cas du grossiste et du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003a), le service du contrôle de la qualité est un service organisationnel distinct qui relève de la direction et fonctionne indépendamment des autres services fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, d'emballage ou des ventes.

### Justification

Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et les analyses. Il englobe aussi les procédures liées à l'organisation, à la documentation et à la libération qui garantissent que les analyses nécessaires sont réellement effectuées et que les matières premières et le matériel d'emballage ne sont pas libérés en vue de leur utilisation (et que les gaz médicaux ne sont pas mis en circulation à des fins de vente ou d'approvisionnement) tant et aussi longtemps que leur qualité n'est pas jugée satisfaisante.

Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux opérations de laboratoire. Il doit être intégré à toutes les activités et décisions touchant la qualité du produit.

Même si le personnel de la fabrication et celui du contrôle de la qualité poursuivent le même objectif, soit d'assurer la fabrication de gaz médicaux de haute qualité, leurs intérêts peuvent parfois entrer temporairement en conflit lorsque des décisions sont prises qui influenceront sur le rendement d'un établissement.

Dans le secteur des gaz médicaux, le contrôle de la qualité est assuré au sein de plusieurs services dans le cadre d'une structure matricielle. Le personnel de ces services relève du responsable du contrôle de la qualité pour ce qui est des questions correspondantes. Il est

essentiel que le contrôle de la qualité soit indépendant de la fabrication et de l'emballage. Le principe voulant que le service du contrôle de la qualité soit sous la responsabilité d'un personnel qualifié est exposé à l'article C.02.006.

## Interprétation

1. S'assurer que les fabricants, emballeurs-étiqueteurs, distributeurs, importateurs et grossistes ont sur place une personne responsable de prendre les décisions relatives aux exigences du contrôle de la qualité. Lorsque deux personnes ou moins composent la totalité des employés affectés aux opérations, la même personne peut être responsable à la fois de la fabrication et du contrôle de la qualité, pourvu que les conditions suivantes soient respectées :
  - a. Il n'est pas pratique d'avoir des services organisationnels distincts sur place.
  - b. Les risques d'erreurs sont éliminés.
  - c. Les rapports hiérarchiques sont différents selon que l'employé s'occupe du contrôle de la qualité ou d'activités de fabrication ou d'emballage-étiquetage.
  - d. L'employé est parfaitement conscient du double rôle qu'il doit jouer, comprend clairement ses responsabilités et le rapport hiérarchique, et agit en conséquence.
2. S'assurer que le service du contrôle de la qualité a véritablement accès à l'équipement et aux locaux requis pour procéder aux inspections et aux analyses.

### C.02.014



- (1) Sauf dans le cas du grossiste et du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003a), il est interdit de rendre disponible pour utilisation ultérieure, dans le cadre d'un processus de manufacture, tout lot ou lot de fabrication d'une drogue, ou de mettre en vente un tel lot ou lot de fabrication, sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.
- (2) Il est interdit au fabricant, à l'emballer-étiqueteur, au grossiste, au distributeur visé à l'article C.01A.003 ou à l'importateur de rendre disponible pour utilisation ultérieure, dans le cadre d'un processus de manufacture, toute drogue qui lui est retournée, ou de remettre en vente une telle drogue, sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.
- (3) Il est interdit d'utiliser tout lot ou lot de fabrication de matières

premières ou de matériaux d'emballage-étiquetage pour manufacturer ou emballer-étiqueter une drogue sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.

- (4) Il est interdit de traiter de nouveau tout lot ou lot de fabrication d'une drogue sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.

## Justification

Votre service du contrôle de la qualité a la responsabilité d'approuver toutes les matières premières, tout le matériel d'emballage et tous les gaz médicaux finis. Il est très important que ce service effectue des contrôles adéquats de manière à garantir la qualité du produit final. Pour maintenir ce niveau de qualité, il est également important d'examiner tous les gaz médicaux retournés.

## Interprétation

1. La personne responsable de votre service du contrôle de la qualité (ou son remplaçant désigné) doit signer et dater toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité, conformément à l'article C.02.014.
2. Votre service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les matières premières, les gaz en vrac et le matériel d'emballage sont effectivement mis en quarantaine, échantillonnés, analysés et mis en circulation avant d'être utilisés pour la fabrication ou l'emballage-étiquetage d'un gaz médical.
3. Évaluer les écarts ainsi que les produits qui sont à la limite de la conformité selon une procédure écrite. Consigner la décision et la justification. Au besoin, procéder à une analyse des tendances des écarts que présentent les lots.
4. Évaluer tous les cas de non-conformité, de défektivité ou d'erreur (y compris ceux relatifs aux locaux, à l'équipement, à l'hygiène et aux analyses) susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité et l'innocuité des lots de fabrication mis en circulation ou en attente de l'être. Consigner la justification.
5. Détruire les gaz médicaux finis ayant fait l'objet d'un retour du marché, sauf si votre service du contrôle de la qualité considère que leur qualité est satisfaisante. Leur remise en vente peut être envisagée seulement après qu'ils aient été évalués selon une procédure écrite. Il faut tenir compte dans cette évaluation de la raison du

retour, de la nature du produit, des conditions d'entreposage et de transport, de l'état et de l'histoire du produit et du temps écoulé depuis la première fois qu'il a été vendu. Tenir des registres de toute mesure prise.

## C.02.015

- (1) Les méthodes et pratiques utilisées pour manufacturer, emballer-étiqueter, analyser, entreposer ou transporter une drogue qui peuvent avoir un effet sur sa qualité doivent être examinées et approuvées par le responsable du service de contrôle de la qualité avant d'être appliquées.
- (2) Le responsable du service du contrôle de la qualité veille à ce que la plainte ou le renseignement reçu au sujet de la qualité d'une drogue — ou des défauts ou dangers qu'elle comporte — fasse l'objet d'une enquête et à ce que les mesures correctives nécessaires soient prises, dans le cas où la plainte ou le renseignement concerne une activité sur laquelle le service exerce un contrôle de la qualité.
  - (2.1) Lorsque la plainte ou le renseignement reçu ne concerne pas une activité sur laquelle le service du contrôle de la qualité exerce un contrôle de la qualité, la personne responsable du service doit acheminer la plainte ou le renseignement au responsable du service du contrôle de la qualité qui exerce un contrôle la qualité sur l'activité en cause.
- (3) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les analyses et les examens exigés dans le présent titre sont effectués par un laboratoire compétent.

### Justification

Les procédés de fabrication des gaz médicaux doivent être conçus et élaborés en tenant compte des exigences des BPF. Les procédures de fabrication et les autres activités de contrôle sont examinées de façon indépendante par le service du contrôle de la qualité. De bonnes conditions d'entreposage, de transport et de distribution des produits et des matières réduisent au minimum les risques de dégradation.

Les plaintes peuvent indiquer un problème lié à la qualité des produits. En retraçant la cause du problème, vous pouvez déterminer les mesures correctives qui s'imposent afin de le prévenir. Les analyses effectuées par un laboratoire compétent permettent d'obtenir l'assurance que les résultats sont authentiques et exacts.

Vous devez mettre en place des ententes écrites pour les consultants et les laboratoires d'analyses externes qui décrivent les études, la formation et l'expérience du personnel ainsi que la nature des services fournis. Ces ententes doivent pouvoir être consultées aux fins d'examen ou d'inspection. Les activités de ces entrepreneurs doivent également être enregistrées dans des dossiers.

## Interprétation

Votre service du contrôle de la qualité est responsable de ce qui suit :

1. La personne responsable de votre service du contrôle de la qualité (ou un remplaçant désigné répondant aux exigences décrites à l'article C.02.006, selon l'activité) doit signer et dater toutes les décisions prises en vertu de l'article C.02.015.
2. S'assurer que des lignes directrices et des procédures existent et sont mises en œuvre en ce qui concerne les conditions d'entreposage et de transport. Les bouteilles de gaz et les récipients cryogéniques à usage domestique pleins devraient être protégés pendant leur transport et être livrés aux clients dans un état de propreté adéquat pour l'environnement dans lequel ils seront utilisés.
3. Les analyses doivent être effectuées par un laboratoire qui répond à toutes les exigences pertinentes des BPF. S'assurer des points suivants :
  - a. Les installations du laboratoire sont conçues, équipées et entretenues pour répondre aux besoins de l'analyse et de l'approbation (ou du rejet) des matières premières, des gaz médicaux et des contenants.
  - b. La personne responsable du laboratoire est qualifiée conformément à l'article C.02.006 ou relève d'une personne possédant ces qualifications.
  - c. Le personnel du laboratoire est en nombre suffisant et possède les compétences nécessaires pour effectuer le travail qu'il entreprend.
  - d. Les appareils et instruments de contrôle du laboratoire sont adaptés aux méthodes d'analyse employées. Les appareils sont entretenus et des dossiers sont tenus conformément aux interprétations de l'article C.02.005.
  - e. Les systèmes informatiques font l'objet d'une validation, et les feuilles de calcul sont qualifiées.
  - f. Les résultats d'essais non conformes aux spécifications font l'objet d'une enquête visant à déterminer la cause de la non-conformité.
    - i. Des procédures sont en place pour décrire les étapes à suivre dans le cadre de l'enquête.

- ii. Dans le cas d'une erreur de laboratoire clairement identifiée ou d'une erreur statistique, il est possible d'invalider les résultats initiaux et de répéter l'analyse. Conserver les résultats d'origine et consigner une explication dans les dossiers.
  - iii. Lorsqu'aucune erreur statistique ou de laboratoire n'est clairement identifiée et que l'analyse est reprise, préciser d'avance dans la procédure le nombre de contre-essais à effectuer sur l'échantillon original ou sur un nouvel échantillon ainsi que le traitement statistique des données qui résultent de ces analyses.
  - iv. Signaler tous les résultats d'analyse valides (conformes ou suspects) et en tenir compte dans la décision de libérer le lot de fabrication.
  - v. Si le résultat original jugé non conforme se révèle valide, considérer le lot de fabrication comme présentant un écart par rapport à la norme et effectuer un examen complet.
- g. S'assurer que des systèmes et des procédures sont en place pour veiller à ce que les dossiers de laboratoire soient fiables, complets et exacts.
  - h. S'assurer que tous les résultats d'analyse qui pourraient nuire à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité du gaz médical sont signalés, examinés et évalués de façon appropriée.
4. Examiner toutes les plaintes et autres informations concernant des gaz médicaux potentiellement défectueux selon des procédures écrites. Consigner la plainte avec tous les détails initiaux, puis mener une enquête approfondie. Prendre des mesures de suivi appropriées après enquête et évaluation de la plainte. Consigner toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une plainte et les accompagner d'un renvoi aux dossiers correspondants des lots de fabrication. Réexaminer les dossiers de plainte régulièrement pour déceler tout indice de problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention.
5. Établir un système de contrôle des changements pour assurer la mise en place de mécanismes permanents de contrôle et d'optimisation des procédés. Votre service du contrôle de la qualité doit consigner, évaluer et approuver tous les changements et les identifier selon la date d'entrée en vigueur. Tout changement important peut nécessiter une nouvelle validation.

## Analyse du matériel d'emballage

C.02.016



- (1) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage doit, avant d'être utilisé pour l'emballage d'une drogue, faire l'objet d'examens ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce matériel.
- (2) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage ne peut être utilisé pour l'emballage d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications établies pour ce matériel.
- (3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent
  - (a) être par écrit;
  - (b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications prévues dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et
  - (c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

### Justification

La qualité du gaz médical est directement tributaire de la qualité de son conditionnement. Lorsqu'un gaz médical est présenté dans un emballage inadéquat, tous les efforts déployés dans le contrôle de la fabrication deviennent vains. Le matériel d'emballage doit être analysé ou examiné pour s'assurer qu'il est de bonne qualité avant d'être utilisé pour emballer des gaz médicaux. L'inspection et l'analyse des contenants de gaz médicaux deviennent d'autant plus importantes puisque ces contenants sont retournés et réutilisés.

### Interprétation

1. Avant le remplissage, examiner soigneusement les contenants en fonction des spécifications établies à leur égard.
2. Dans le cas des contenants haute pression retournés pour le remplissage, effectuer des vérifications et des contrôles sur chaque contenant. Ces vérifications et contrôles devraient inclure :



- a. un examen externe des valves et contenants pour déceler les bosses, les brûlures d'arc, les creux, les traces d'huile et de graisse et autres signes de détérioration pouvant rendre un contenant impropre ou dangereux à utiliser;
- b. un contrôle visant à s'assurer que les vieilles étiquettes avec numéros de lot et identification et les étiquettes endommagées ont été enlevées;



Il n'est pas nécessaire d'enlever les vieilles étiquettes si elles sont identiques aux étiquettes actuellement employées, si elles sont en bon état et si elles conviennent au produit de remplissage.

- c. une évacuation ou une purge à la pression atmosphérique si le contenant renferme du gaz (ou une inversion du contenant et une vidange du gaz);
- d. un test d'odeur pour détecter la présence d'une odeur ou d'un autre gaz, sauf lorsqu'il y a un danger lié à la sécurité (p. ex., oxyde de diazote ou dioxyde de carbone);
- e. un contrôle pour vérifier si la re-qualification du contenant a été faite comme prévu.

Chaque contenant doit être codé (marquage des bouteilles) de manière à indiquer la date de la dernière re-qualification :

- i. Les bouteilles en acier doivent être re-qualifiées tous les cinq ans, sauf si la date est suivie d'un « \* » (auquel cas la bouteille peut être re-qualifiée tous les dix ans).
  - ii. Les bouteilles d'aluminium doivent être re-qualifiées tous les cinq ans.
  - iii. L'eau employée pour les essais hydrostatiques doit au moins présenter la qualité d'une eau potable.
  - iv. L'intérieur des bouteilles doit être vérifié visuellement si l'on retire le robinet lors de la re-qualification périodique (habituellement lors de la re-qualification).
- f. la vidange de chaque bouteille (au moins jusqu'à 150 millibars) ou une purge effectuée selon une méthode appropriée avant l'introduction d'un gaz médical dans la bouteille (l'efficacité de la vidange ou de la purge doit être appuyée par des données).



Comme solution de rechange, une analyse complète du gaz restant dans chaque bouteille peut être effectuée.

3. Effectuer des vérifications sur les récipients cryogéniques avant de les remplir. Les contrôles de pré-remplissage sont généralement indiqués dans le manuel du fabricant fourni avec chaque récipient cryogénique. Procéder au moins à :
  - a. une vérification externe du récipient;
  - b. une vérification des raccords d'admission et d'échappement;
  - c. une vérification de l'étiquette.
4. Vérifier les marquages de Transports Canada sur les récipients cryogéniques. S'assurer que le dispositif de sûreté en cas de surpression placé sur l'appareil convient bien à l'usage prévu.
5. S'assurer que vos spécifications exigent que chaque contenant soit dédié à un type de gaz médical donné et identifié comme tel (p. ex., au moyen d'une couleur spécifique) à moins qu'il y ait un changement de degré particulier ou qu'une procédure d'entretien ait été suivie.
6. Vérifier les indicateurs de volume ou de quantité qui équipent les contenants pour en garantir le bon fonctionnement.
7. Mettre en quarantaine les contenants qui ne subissent pas avec succès les examens et analyses ci-dessus afin d'empêcher leur utilisation.
8. Consigner les examens et les analyses.



Pour de plus amples renseignements au sujet des analyses, se reporter au document [\*Sélection et utilisation de bouteilles à gaz cylindriques et sphériques, tubes et autres contenants pour le transport des marchandises dangereuses, classe 2 \(CAN/CSA B-340\)\*](#)



- (1) Les examens ou les analyses visés à l'article C.02.016 doivent être effectués sur un échantillon prélevé
  - (a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe-étiquette une drogue; ou
  - (b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe une drogue :
    - i. si cette personne
      - (A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que le matériel d'emballage qui lui a été vendu par le vendeur du lot ou du lot de fabrication est fabriqué d'une façon constante selon les spécifications établies pour ce matériel et qu'il s'y conforme de manière constante, et
      - (B) effectue des examens ou des analyses de vérification complets à une fréquence satisfaisant le Directeur, et
    - ii. si le matériel d'emballage n'a pas été transporté ni entreposé dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.
- (2) Sur réception d'un lot ou d'un lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe-étiquette la drogue
  - (a) le lot ou le lot de fabrication de matériel d'emballage doit être soumis à un examen ou à une analyse d'identité; et
  - (b) les étiquettes doivent être examinées ou analysées pour assurer leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

## Justification

L'article C.02.017 décrit les options relatives au moment où vous pouvez effectuer les analyses ou les examens énoncés à l'article C.02.016. Tout comme pour les matières

premières, l'achat du matériel d'emballage est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance approfondie du matériel d'emballage et du fournisseur.

Le matériel d'emballage doit provenir exclusivement des fournisseurs cités dans la spécification correspondante. Il est souhaitable que tous les aspects de la production et du contrôle du matériel d'emballage fassent l'objet de discussions entre le fabricant et le vendeur. Une attention particulière devrait être accordée au matériel d'emballage imprimé. Les étiquettes doivent être examinées ou analysées après leur réception dans les locaux de la personne qui emballe un gaz médical.

## Interprétation

1. Cet article s'applique dans les cas où les récipients sont analysés ailleurs que dans les locaux de remplissage.
2. S'assurer que les conditions de transport et d'entreposage permettent de prévenir toute modification aux caractéristiques du matériel d'emballage. Afin de démontrer que cette exigence a été observée, mettre en place des procédures d'opération normalisées et des registres faisant état des points suivants :
  - a. Le type d'emballage à utiliser
  - b. Les exigences en matière d'étiquetage
  - c. Le mode de transport
  - d. Le type d'emballage et la façon de le sceller
  - e. La vérification requise pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'aucun contenant n'est endommagé.

## Analyse du produit fini

C.02.018



- (1) Tout lot ou lot de fabrication d'une drogue doit, avant d'être rendu disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre d'un processus de manufacture ou mis en vente, être analysé en fonction des spécifications établies pour cette drogue.
- (2) Il est interdit de rendre disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre d'un processus de manufacture, ou de mettre en vente, tout lot ou lot de fabrication d'une drogue qui n'est pas conforme aux

spécifications établies pour cette drogue.

- (3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent
  - (a) être par écrit;
  - (b) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité; et
  - (c) être conformes à la Loi et au présent règlement.

## Justification

L'analyse du produit fini sert de complément aux contrôles effectués pendant le procédé de fabrication. Il incombe à chaque manufacturier, emballeur-étiqueteur, distributeur et importateur d'utiliser des spécifications et des méthodes d'analyse adéquates qui garantiront que chaque gaz médical vendu est sûr et respecte les normes applicables.

## Interprétation

1. La personne responsable du service du contrôle de la qualité (ou un remplaçant désigné répondant aux exigences décrites à l'article C.02.006) doit approuver les spécifications écrites.
  - a. Les spécifications écrites doivent comprendre les éléments suivants :
    - i. Une description du gaz médical qui précise toutes ses propriétés et qualités (notamment sa nature, sa pureté et sa teneur).
    - ii. Les niveaux de tolérance et une description de toutes les analyses ou épreuves utilisées pour mesurer la conformité aux tolérances établies (avec suffisamment de détails pour permettre leur exécution par un personnel qualifié).
    - iii. Le nom ou la marque qui doit servir à identifier chaque gaz médical tout au long de l'opération de traitement.
  - b. Les spécifications doivent être équivalentes ou supérieures à une norme reconnue figurant à l'annexe B de la Loi. Elles doivent aussi être conformes à votre autorisation de mise en marché.
2. Valider les méthodes d'analyse et consigner les résultats. S'il y a lieu, procéder à des études de transfert des méthodes.



Pour de plus amples directives sur la validation des types particuliers de méthodes, se reporter au document de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) intitulé *ICH Q2 : Validation des méthodes d'analyse : Texte et méthodologie*, ou à toute norme figurant à l'annexe B de la Loi.

3. Analyser chaque gaz médical pour s'assurer qu'il répond aux spécifications qui lui sont propres. Noter les résultats de façon claire et concise dans un document prévu à cet effet.
  - a. Pour une opération de remplissage d'un gaz donné, analyser un nombre représentatif de contenants en fonction des spécifications (en général un contenant plein par cycle de remplissage sur rampe).
  - b. Dans le cas des contenants haute pression remplis individuellement à la main, analyser un contenant plein par cycle de remplissage ininterrompu. Si le cycle est interrompu, effectuer des analyses supplémentaires.
  - c. Pour les mélanges de deux gaz, analyser l'un des gaz de chaque bouteille en fonction des spécifications. Ensuite, procéder à l'analyse d'identité de l'autre gaz dans une bouteille du cycle de remplissage sur rampe.
  - d. Pour les mélanges de trois gaz et plus, analyser chaque bouteille en fonction des spécifications relatives à tous les gaz sauf un. Ensuite, analyser une bouteille par cycle de remplissage sur rampe pour déterminer la nature de l'autre gaz.
  - e. Pour un mélange de deux gaz ou plus ayant préalablement été effectué dans une série de réservoirs intermédiaires, il est possible d'effectuer l'analyse d'une seule bouteille par cycle de remplissage ou par rampe d'alimentation si le procédé de mélange des gaz peut être validé pour démontrer que le mélange demeure homogène à l'intérieur des réservoirs intermédiaires et pendant le remplissage.
4. Dans le cas d'une livraison au point de remplissage, il n'est pas nécessaire de procéder à l'analyse des récipients remplis, à condition qu'un certificat d'analyse ait été établi pour le gaz médical dans le réservoir servant à la livraison.
5. Dans le cas d'une livraison d'azote liquide NF dans un récipient de Dewar découvert non pressurisé, il n'est pas nécessaire de procéder à des analyses supplémentaires, à condition que le récipient source ait été analysé, qu'il ait rencontré les spécifications appropriées et que sa mise en circulation ait été approuvée. Un certificat d'analyse du réservoir utilisé pour effectuer la livraison doit être disponible.

6. Dans le cas de remplissage de bouteilles d'oxygène liquide USP pour soins à domicile dans les locaux de l'entreprise, il est seulement nécessaire de réaliser les analyses d'identité, à condition qu'un certificat d'analyse soit disponible pour le récipient source.
7. En raison de la nature cancérigène de l'oxyde d'éthylène, l'importateur n'est pas tenu d'effectuer d'analyse d'identité sur tout mélange de gaz médicaux contenant de l'oxyde d'éthylène, à condition qu'il vende ce mélange gazeux tel quel, sans le changer de récipient, et qu'il n'effectue aucune activité supplémentaire de fabrication ou d'emballage sur ce mélange. L'importateur doit recevoir un certificat d'analyse de la part du fabricant du mélange gazeux.
8. Mettre en quarantaine tout lot ou tout lot de fabrication d'un gaz médical qui ne répond pas aux spécifications. Il est interdit de le mettre en vente en attendant son élimination finale.

## C.02.019



- (1) L'emballeur-étiqueteur d'une drogue, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) ou l'importateur d'une drogue autre qu'un ingrédient actif fait l'analyse du produit fini sur un échantillon de la drogue prélevé :
  - (a) soit après la réception au Canada, dans ses locaux, du lot ou lot de fabrication de la drogue;
  - (b) soit avant la réception du lot ou lot de fabrication dans ses locaux, si les conditions ci-après sont réunies :
    - i. l'emballeur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur :
      - (A) établit à la satisfaction du Directeur que la drogue qui lui a été vendue par le vendeur du lot ou lot de fabrication a été fabriquée d'une façon constante selon les spécifications établies pour celle-ci et qu'elle est invariablement conforme à ces spécifications,
      - (B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence acceptable selon le Directeur,
    - ii. la drogue n'a pas été transportée ou entreposée dans des conditions pouvant faire en sorte qu'elle ne soit plus conforme aux spécifications établies à son égard.
- (2) Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue reçu au Canada dans les

locaux de l'emballeur-étiqueteur, du distributeur ou de l'importateur doit, lorsque la période de vie utile de cette drogue est de plus de 30 jours, être soumis à une analyse d'identité, celle-ci devant être confirmée par l'emballeur-étiqueteur après l'emballage-étiquetage.

- (3) Les paragraphes (1) et (2) ne s'appliquent pas au distributeur si la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de cette drogue.
- (4) Les paragraphes (1) et (2) ne s'appliquent ni au distributeur, ni à l'importateur si la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée et analysée dans un bâtiment reconnu d'un pays participant et si les conditions ci-après sont réunies :
  - (a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans la licence d'établissement du distributeur ou de l'importateur;
  - (b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'il reçoit, le distributeur ou l'importateur conserve une copie du certificat de lot.

## Justification

L'article C.02.019 présente les conditions et les exemptions relatives au moment où vous devez effectuer les analyses des produits finis. L'alinéa C.02.019(1)b) expose les exigences que vous devez respecter en votre qualité d'emballeur-étiqueteur, de distributeur ou d'importateur d'un gaz médical si l'analyse est effectuée avant la réception des gaz médicaux dans votre établissement. Les paragraphes C.02.019 (3) et (4) indiquent les exemptions relatives aux analyses des produits finis.

## Interprétation

1. Les distributeurs (C.01A.003(b)) et importateurs de gaz médicaux doivent effectuer les analyses sur un échantillon prélevé après la réception des gaz dans leurs locaux, à moins qu'ils ne décident de se fier aux résultats d'analyse du fournisseur.

### **Établissements titulaires d'une licence d'établissement canadienne**

2. Afin de démontrer la conformité aux spécifications, il suffit aux distributeurs des gaz médicaux finis fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans des établissements canadiens de détenir une copie du certificat d'analyse authentique de l'établissement



canadien titulaire d'une licence. Ce certificat doit faire état des résultats numériques réels et faire référence aux spécifications du produit et aux méthodes d'analyse qui ont été utilisées. Une deuxième analyse, y compris l'analyse d'identité, n'est pas requise.

### **Établissements reconnus par une autorité réglementaire dans un pays participant**

3. Afin de démontrer la conformité aux spécifications, les importateurs de gaz médicaux finis fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans des bâtiments reconnus par une autorité réglementaire (figurant à l'article C.01A.019 du Règlement et identifiée sur leur licence d'établissement) n'ont qu'à détenir un certificat de lot pour chaque lot ou lot de production reçu du gaz médical, sous la forme convenue par les pays participants à un accord de reconnaissance mutuelle. Une deuxième analyse, y compris l'analyse d'identité, n'est pas requise lorsque le gaz médical est fabriqué, emballé-étiqueté et analysé dans un pays participant.

### **Établissements situés dans des pays non participants**

4. Pour les analyses autres que les analyses d'identité, les conditions suivantes doivent être remplies si l'importateur décide de se fier aux résultats d'analyse fournis par un établissement situé dans un pays non participant à un accord de reconnaissance mutuelle :
  - a. Fournir la preuve du respect continu des BPF selon un système décrit dans l'interprétation 3 de l'article C.02.012 du Règlement. Cette preuve peut être faite en s'assurant que le site figure sur la licence d'établissement. Pour de plus amples renseignements, se reporter au document [Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](#).
  - b. Chaque lot doit être accompagné d'un certificat d'analyse authentique ou d'une copie (une copie électronique avec signature électronique est acceptable) montrant les résultats numériques réels et mentionnant les spécifications du produit et les méthodes d'analyse utilisées.
  - c. Effectuer une analyse de confirmation complète d'au moins un lot par an et par fabricant. Choisir les gaz médicaux en alternance.
  - d. Dans la mesure où une analyse d'identité spécifique est effectuée, un lot ou un lot de fabrication d'un produit fini en cours d'analyse de confirmation périodique peut être mis en vente avant l'achèvement de toutes les analyses avec l'approbation de votre service du contrôle de la qualité.

5. Si un produit provenant d'un établissement non participant n'est pas en conformité avec les exigences relatives à l'analyse du produit fini, une enquête sur l'étendue de la non-conformité du produit doit être effectuée. Celle-ci peut comprendre :
  - a. une réévaluation de la conformité aux BPF;
  - b. une analyse de confirmation complète additionnelle fondée sur le risque associé à la non-conformité.
  
6. L'importateur doit effectuer une identification positive sur un échantillon prélevé dans chaque lot ou lot de fabrication faisant partie d'un envoi de gaz médical livré dans ses locaux. L'analyse d'identité peut être effectuée au moyen d'une analyse chimique ou physique (lorsque le produit comporte un identificateur unique). Le principe d'identificateur unique peut être utilisé pour les réservoirs en vrac exclusifs et étiquetés pour les gaz médicaux importés, à condition que les critères suivants soient respectés :
  - a. L'établissement étranger doit figurer sur la licence d'établissement pharmaceutique.
  - b. Seuls des réservoirs en vrac exclusifs et étiquetés pour lesquels on dispose de données de traçabilité doivent être utilisés. Une attestation d'exclusivité des réservoirs en vrac doit être délivrée.
  - c. L'importateur doit également :
    - i. vérifier le certificat d'analyse et le certificat de fabrication avant qu'ils ne soient soumis à la révision du service du contrôle de la qualité pour autoriser la livraison au client;
    - ii. s'assurer que le fournisseur étranger est qualifié en vertu d'un programme de certification des vendeurs;
    - iii. veiller à ce que des analyses de confirmation soient réalisées périodiquement.



Le principe d'identificateur unique ne s'applique pas aux mélanges gazeux.



- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur conservent dans leurs locaux au Canada, pour chaque drogue qu'ils fabriquent, emballent-étiquettent, distribuent ou importent :
  - (a) sauf dans le cas de l'importateur d'un ingrédient actif pharmaceutique ou d'un ingrédient actif utilisé dans la manufacture d'une drogue d'origine non biologique visée à l'annexe C de la *Loi*, des documents-types de production de la drogue;
  - (b) une preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été fabriqué, emballé-étiqueté, analysé et entreposé conformément aux méthodes énoncées dans les documents-types de production;
  - (c) une preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été fabriquée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée sont conformes aux exigences du présent titre;
  - (d) une preuve attestant la période pendant laquelle la drogue demeurera conforme aux spécifications établies à son égard dans le contenant dans lequel elle est mise en vente ou rendue disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre du processus de manufacture;
  - (e) une preuve attestant que les analyses du produit fini prévues à l'article C.02.018 ont été faites, accompagnées des résultats de celles-ci.
- (2) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur fournissent au Directeur, sur demande, les résultats des analyses des matières premières et des matériaux d'emballage-étiquetage effectuées pour chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue qu'ils distribuent ou importent.
- (3) Le fabricant conserve dans ses locaux les spécifications écrites relatives à ces matières ainsi qu'une preuve satisfaisante des analyses prévues à l'article C.02.009 et les résultats de celles-ci.
- (4) La personne qui emballe une drogue conserve dans ses locaux les spécifications écrites relatives au matériel d'emballage ainsi qu'une preuve satisfaisante des examens ou analyses prévus à

l'article C.02.016 et les résultats de ceux-ci.

- (5) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur et l'analyste conservent dans leurs locaux au Canada les plans et devis détaillés de chacun des bâtiments au Canada où la drogue est fabriquée, emballée-étiquetée ou analysée ainsi qu'une description de la conception et de la construction de ces bâtiments.
- (6) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur et l'analyste conservent dans leurs locaux au Canada un dossier sur chaque membre de son personnel qui supervise les opérations visant à fabriquer, emballer-étiqueter ou analyser la drogue, notamment son titre, ses responsabilités, ses qualifications, son expérience et sa formation.

## C.02.021



- (1) Les dossiers et les preuves exigés par le présent titre qui portent sur les opérations visant à fabriquer, emballer-étiqueter, analyser le produit fini aux termes de l'article C.02.018 et entreposer une drogue sous forme posologique doivent être conservés pendant un an après la date limite d'utilisation de la drogue, à moins que la licence d'établissement de l'intéressé ne prévoit une autre période.
- (2) Sous réserve du paragraphe (4), les dossiers et les preuves exigés par le présent titre qui portent sur les opérations visant à fabriquer, emballer-étiqueter, analyser le produit fini aux termes de l'article C.02.018 et entreposer un ingrédient actif doivent être conservés, pour chaque lot ou lot de fabrication de l'ingrédient actif, pendant celle des périodes ci-après qui s'applique, à moins que la licence d'établissement de l'intéressé ne prévoit une autre période :
  - (a) dans le cas d'un ingrédient actif ayant une date de nouvelle analyse, trois ans après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication;
  - (b) dans les autres cas, un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication.
- (3) Sous réserve du paragraphe (4), les dossiers et les preuves exigés par le présent titre au sujet de l'analyse des matières premières visée à l'article C.02.009 et des matériaux d'emballage-étiquetage doivent être conservés pendant cinq ans après leur dernière utilisation au cours des opérations visant à fabriquer ou à emballer-étiqueter la drogue à moins que la licence d'établissement de l'intéressé ne prévoit une autre période.

(4) Si le fabricant doit conserver des dossiers et des preuves à l'égard d'un même ingrédient actif aux termes des paragraphes (2) et (3), il les conserve pour la plus longue période applicable.

## C.02.022



- (1) Le grossiste, le distributeur visé à l'article C.01A.003 et l'importateur d'une drogue sous forme posologique conservent les dossiers sur la vente de chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qui leur permettent de retirer du marché le lot ou lot de fabrication, pendant un an après sa date limite d'utilisation, à moins que la licence d'établissement de l'intéressé ne prévoise une autre période.
- (2) Le distributeur d'un ingrédient actif visé à l'alinéa C.01A.003a) et le grossiste et l'importateur d'un ingrédient actif conservent les dossiers sur la vente de chaque lot ou lot de fabrication de l'ingrédient actif qui leur permettent de retirer du marché le lot ou lot de fabrication pendant celle des périodes ci-après qui s'applique, à moins que l'intéressé ne détienne une licence d'établissement qui prévoit une autre période :
  - (a) dans le cas d'un ingrédient actif ayant une date de nouvelle analyse, trois ans après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication;
  - (b) dans les autres cas, un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication.

## C.02.023



- (1) Sur réception d'une plainte ou de renseignements sur la qualité d'une drogue — ou sur des défauts ou dangers qu'elle comporte —, le manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'article C.01A.003 et l'importateur de la drogue ouvrent un dossier dans lequel ils font état de la plainte ou des renseignements et consignent, selon le cas :
  - (a) les résultats des enquêtes qu'ils ont menées à cet égard aux termes du paragraphe C.02.015(2) et, le cas échéant, les mesures correctives prises;
  - (b) le nom et l'adresse du lieu de travail du responsable du service du contrôle de la qualité à qui la plainte ou le renseignement a été acheminé aux termes du paragraphe C.02.015(2.1) et la date de l'acheminement.

- (2) Les dossiers visés au paragraphe (1) sont conservés pendant celle des périodes ci-après qui s'applique, à moins que l'intéressé ne détienne une licence d'établissement qui prévoit une autre période :
- (a) dans le cas d'une drogue sous forme posologique, un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue;
  - (b) dans le cas d'un ingrédient actif :
    - i. s'il a une date de nouvelle analyse, trois ans après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication,
    - ii. dans les autres cas, un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de l'ingrédient actif.

## C.02.024



- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent :
- (a) tenir des dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection exigé à l'article C.02.012 et les mesures prises relativement à ce programme; et
  - (b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.
- (2) La personne qui fabrique ou emballe-étiquette une drogue doit
- (a) tenir des dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé à l'article C.02.007; et
  - (b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

### C.02.024.1



Le distributeur d'un ingrédient actif visé à l'alinéa C.01A.003a) et le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le grossiste et l'importateur d'un ingrédient actif inscrivent ce qui suit dans la documentation qui accompagne l'ingrédient actif, et ce, immédiatement après les renseignements de cette nature que toute autre personne y a déjà inscrits, le cas échéant :

- (a) le numéro de sa licence d'établissement, s'il y a lieu, ou ses nom, adresse, numéro de téléphone ainsi que son numéro de télécopieur et son adresse électronique;

- (b) le fait qu'il a manufacturé, emballé-étiqueté, distribué, vendu en gros ou importé l'ingrédient actif, selon le cas, et la date à laquelle il a accompli cette activité;
- (c) la date limite d'utilisation;
- (d) le numéro de lot.

### Justification (de C.02.020 à C.02.024.1)

Une bonne documentation est un élément essentiel de tout système d'assurance de la qualité. La documentation sur les BPF doit définir les spécifications pour toutes les matières et toutes les méthodes de fabrication, d'emballage-étiquetage et de contrôle. Cela permet de garantir que les personnes autorisées détiennent toutes les informations voulues pour décider ou non d'autoriser la vente d'un gaz médical, et d'établir un système de suivi qui permette d'enquêter sur le cheminement complet d'un lot ou lot de fabrication potentiellement défectueux.

La mise sur pied de bons systèmes de tenue de dossiers permet de prouver que les gaz médicaux ont été manufacturés et emballés-étiquetés conformément aux conditions prescrites. Les renseignements et preuves doivent indiquer que les gaz médicaux importés d'autres pays ont été fabriqués et emballés-étiquetés d'une manière semblable à ceux produits au Canada. La documentation peut exister sous diverses formes, y compris sur supports papier, électronique ou photographique. Les divers types de documents et de supports utilisés devraient être entièrement définis dans le système de qualité pharmaceutique. Les dossiers doivent être fiables, complets, cohérents et exacts.

### Interprétation (de C.02.020 à C.02.024.1)

1. Conserver par écrit les procédures d'opération normalisées (PON) pour toutes les sections des Bonnes pratiques de fabrication, à des fins de référence et d'inspection. Ces PON doivent être révisées régulièrement et mises à jour par des personnes qualifiées. Consigner les raisons des modifications apportées. Mettre en place un système pour s'assurer que seules les versions courantes sont utilisées. Au besoin, conserver les dossiers des PON pour tous les systèmes informatisés et automatisés.
2. Votre service du contrôle de la qualité doit approuver, signer et dater tous les documents pertinents liés aux PON et aux BPF (tels que les dossiers portant sur les mesures ayant été prises ou les conclusions tirées), ainsi que les modifications apportées à ces documents. Les modifications doivent également être signées et



datées par la personne qui en est l'auteur. Toute modification apportée à un document doit tout de même permettre que les renseignements d'origine puissent être lus. Le cas échéant, consigner la raison de la modification.

3. Les dossiers peuvent être tenus électroniquement, à condition que des copies de sauvegarde soient effectuées. Les données électroniques doivent être facilement accessibles sur un support papier. Vos dossiers doivent être gardés dans un endroit sécuritaire et doivent pouvoir être accessibles dans un délai de 48 heures.
4. La signature électronique est acceptable comme solution de rechange à la signature manuscrite. Il est cependant nécessaire de vérifier la sécurité, la validité et la fiabilité de ce système, et de conserver des dossiers à cet effet. La validation des systèmes de signature électronique doit également être consignée.
5. Fournir toute documentation exigée par Santé Canada aux fins d'évaluation dans l'une des langues officielles du Canada (français ou anglais).
6. Les dossiers doivent comprendre une copie des documents-types de remplissage ou de production dûment vérifiés, datés et signés. Toutes les étapes du procédé exigées pour définir les procédures et les instructions doivent être consignées au moment où elle est réalisée. Cependant, plutôt que de répéter le détail de chaque opération dans les fiches de fabrication, il est possible de se reporter aux documents-types de remplissage qui renferment tous ces renseignements.
7. L'article C.02.020 concerne uniquement les manufacturiers, les emballeurs-étiqueteurs, les distributeurs visés à l'alinéa C.01A.003(b) et les importateurs, dans la mesure où ils effectuent des opérations sur un gaz médical.
8. Disposer des documents nécessaires pour démontrer la date de péremption des gaz médicaux. Les données bibliographiques sont suffisantes pour les gaz très stables utilisés de longue date et emballés dans des contenants également utilisés de longue date. Dans le cas des mélanges de gaz, la date de péremption doit être basée sur des études de validation relatives aux propriétés physiques (comme la vitesse de stratification).
9. Les documents suivants doivent être tenus par le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur (C.01A.003) et l'importateur d'un gaz médical en regard des opérations effectuées au Canada :
  - a. Les dossiers de distribution de tous les gaz médicaux vendus, y compris les échantillons fournis aux professionnels de la santé (les dossiers doivent être facilement accessibles pour permettre un rappel complet et rapide de tout lot

ou lot de fabrication; cela n'implique cependant pas de retracer chaque lot d'un gaz médical)

- b. Les dossiers sur les plaintes ou autres renseignements reçus relatifs à la qualité, aux anomalies ou aux dangers d'un gaz médical et les dossiers des enquêtes menées à cet égard, y compris les mesures correctives qui ont été prises
- c. Les dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection et sur les mesures prises

10. Le fabricant de mélanges de gaz médicaux doit tenir les documents suivants :

- a. Les spécifications écrites des matières premières
- b. Les résultats des analyses des matières premières
- c. L'origine des matières premières fournies

11. L'emballleur-étiqueteur doit tenir les documents suivants :

- a. Les spécifications écrites relatives au matériel d'emballage
- b. Les résultats des examens ou analyses du matériel d'emballage
- c. L'origine du matériel d'emballage fourni
- d. Les documents relatifs aux bouteilles et aux robinets. Ceux-ci doivent comprendre :
  - Un certificat délivré conformément aux exigences de Transports Canada pour les nouvelles bouteilles
  - Des spécifications écrites présentant les vérifications à effectuer sur les bouteilles vides et les robinets avant le remplissage et d'autres exigences.
  - Des documents faisant état de la vérification du fonctionnement des robinets des bouteilles
  - Des registres de toute vérification effectuée

12. Le fabricant et l'emballleur-étiqueteur de gaz médicaux doivent tenir des dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé en vertu de l'article C.02.007.

13. Les dossiers exigés en vertu des articles C.02.021(1), C.02.022 et C.02.023 doivent habituellement être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du gaz médical. Dans le cas des gaz médicaux pour lesquels il n'est pas nécessaire de fixer une date de péremption, les dossiers exigés en vertu des articles C.02.021(1), C.02.022 et C.02.023 doivent être conservés pendant au moins cinq ans après la date

de fabrication ou d'emballage-étiquetage. Les chromatogrammes en phase gazeuse sont considérés comme des preuves que les analyses ont été réalisées et doivent être conservés pendant cinq ans à partir de la date du remplissage.

14. Tenir des dossiers renfermant les compétences et l'expérience de tout consultant embauché dans le but d'appliquer les BPF, ainsi que le type de services fournis par ce dernier.
15. Tenir des dossiers de tout le personnel affecté aux activités entourant les BPF, qui renferment :
  - a. des organigrammes;
  - b. le titre, la description de travail, les responsabilités, les qualifications, l'expérience et la formation de chaque personne;
  - c. les noms des remplaçants désignés de chaque personne.

## Gaz médicaux

### C.02.030



Les articles C.02.025, C.02.027 et C.02.028 ne s'appliquent pas aux gaz médicaux.



Les articles C.02.026 et C.02.029 ne s'appliquent pas non plus aux gaz médicaux.

# Annexes

## Annexe A : Glossaire

### Acronymes

ARM : Accord de reconnaissance mutuelle

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

DIN : Identification numérique de la drogue

ICH : International Council on Harmonization

NF : Formulaire National

PIC/S : *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* (Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique)

PON : Procédure d'opération normalisée

USP : Pharmacopée des États-Unis

### Termes



Les définitions ci-dessous expliquent de quelle façon les termes sont utilisés dans le présent document. Les définitions tirées d'autres documents sont indiquées entre parenthèses à la fin de la définition. En cas de conflit entourant une définition dans la [Loi sur les aliments et drogues](#) ou le [Règlement sur les aliments et drogues](#), la définition de la Loi ou du Règlement a préséance.

**Accord de reconnaissance mutuelle** – « Accord international portant sur la reconnaissance mutuelle en matière de certification de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication des drogues. » (*Règlement sur les aliments et drogues*, C.01A.001)

**Autorisation de mise en marché** – Document officiel émis par Santé Canada qui autorise la vente d'une drogue ou d'un instrument si ce produit est conforme aux exigences en matière de santé et de sécurité de la *Loi sur les aliments et drogues* et de ses règlements afférents. L'autorisation de mise en marché peut prendre la forme d'un avis de conformité, d'une identification numérique de la drogue (DIN), d'une licence dans le cas des instruments médicaux de classes II, III et IV, d'un numéro de produit naturel (NPN) ou d'un numéro de médicament homéopathique (DIN-HM).

**Autorité qualifiée** – Un membre de la Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S).

**Autorité réglementaire** – Organisme public ou autre entité, dans un pays participant, qui est habilitée à contrôler l'utilisation ou la vente de drogues dans ce pays et qui peut prendre des mesures d'exécution pour veiller à ce que les drogues commercialisées sur le territoire relevant de sa compétence satisfassent aux exigences légales. (*Règlement sur les aliments et drogues*, C.01A.001)

**Bouteille** – Récipient, habituellement de forme cylindrique, destiné à contenir des gaz comprimés, liquéfiés ou dissous, muni d'un dispositif pour régler la sortie spontanée de gaz à pression atmosphérique et à température ambiante. (PIC/S)

**Camion-citerne** – Récipient isolé thermiquement monté de façon permanente sur un véhicule, pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique. (PIC/S)

**Certificat de fabrication** – Document émis par un fournisseur à un distributeur ou à un importateur, qui certifie qu'un lot ou un lot de fabrication spécifique d'une drogue a été produit conformément à ses documents-types de production. Ce certificat inclut un sommaire détaillé de la documentation courante du lot de fabrication, ainsi que les références aux dates de modification, de fabrication et d'emballage, et est signé et daté par le service du contrôle de la qualité du fournisseur. Pour les drogues manufacturées, emballées-étiquetées et testées dans les pays participants à un ARM, le certificat de lot est jugé équivalent.

**Certificat de lot** – « Certificat délivré par le manufacturier d'un lot ou lot de fabrication d'une drogue exporté dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle et dans lequel le manufacturier :

- a. identifie le document-type de production pour la drogue et atteste que le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé conformément aux méthodes énoncées dans le document-type;
- b. fournit une description détaillée de la drogue, y compris :

- i. la liste des propriétés et des qualités de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue,
- ii. une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue;
- c. indique les méthodes d'analyse du lot ou lot de fabrication ainsi que les résultats analytiques détaillés obtenus;
- d. indique les adresses des bâtiments où le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé;
- e. atteste que le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé conformément aux bonnes pratiques de fabrication de l'autorité réglementaire qui a reconnu les bâtiments comme satisfaisant à ses normes de bonnes pratiques de fabrication. » (*Règlement sur les aliments et drogues*, C.01A.001)

**Contrôle des changements** – Procédure écrite décrivant la mesure à prendre dans le cas où l'on propose un changement (a) aux installations, aux matériaux, à l'équipement ou aux procédés utilisés dans la fabrication, l'emballage et l'analyse des drogues ou (b) tout changement pouvant avoir un effet sur la qualité ou le fonctionnement des systèmes auxiliaires.

**Cycle de remplissage ininterrompu** – Opération de remplissage unique et continue, sans interruption ni arrêt, menée à bien sans modifier le personnel, l'équipement ou les lots de matières premières. Cette procédure concerne le remplissage individuel des bouteilles haute pression, c'est-à-dire une à une.

**Cycle de remplissage sur rampe** – Opération de remplissage simultané de plusieurs contenants au moyen d'une rampe à sorties multiples.

**Distributeur ou fabricant**– « Toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue. » (A.01.010)

Les titres 1A et 2 à 4 s'appliquent aux distributeurs suivants :

- (a) le distributeur d'un ingrédient actif;;
- (b) celui d'une drogue dont il a obtenu l'identification numérique. (C.01A.003)

**Documents-types de remplissage** – Série d'instructions pour le remplissage des contenants d'un gaz médical en forme posologique comprenant une description des opérations, vérifications, spécifications et procédures de remplissage, ainsi que des méthodes de contrôle de la qualité du gaz médical.

**Documents-types de production** – Documents comprenant les spécifications des matières premières, du matériel d'emballage et de la forme posologique emballée; la formule-type (y compris la composition et les instructions décrites dans les définitions ci-dessus), les procédures d'échantillonnage et les procédures d'opération normalisées (PON) traitant des procédés critiques, que l'on fasse référence ou non à ces PON dans la formule-type.

**Emballer-étiqueter** – « Emballer une drogue dans son récipient immédiat ou apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. » (*Règlement sur les aliments et drogues*, C.01A.001)

**Essai par pression hydrostatique** – Essai réalisé selon les exigences des règlements nationaux et internationaux afin de garantir que les récipients pressurisés peuvent résister à des pressions pouvant atteindre la pression pour laquelle ils ont été conçus. (PIC/S)

**Formule-type** – Document ou ensemble de documents spécifiant la nature et la quantité des matières premières et du matériel d'emballage, et comportant une description détaillée des procédures à appliquer et des précautions à prendre pour produire une quantité donnée de produit fini, ainsi que les instructions de fabrication comprenant les contrôles à effectuer au cours de celle-ci.

**Fournisseur** – Personne qui fabrique le produit (matière première, matériel d'emballage, ingrédients médicaux, réactifs).

**Gaz** – Produits à l'état gazeux ou produits à l'état liquide à température cryogénique ou gaz compressés liquéfiés à 15 °C et 1 atmosphère.

**Gaz en vrac** – Gaz médical (gaz simple ou mélange de gaz) qui ne requiert aucune autre forme de traitement pour être administré, mais qui n'est pas dans son emballage définitif (p. ex., de l'oxygène liquéfié).

**Gaz liquéfié** – Gaz dont la température critique se situe au-dessus de 20 °C et qui reste à l'état liquide dans un contenant sous pression.

**Gaz médical** – « Désigne tout gaz ou mélange de gaz fabriqué ou vendu pour servir de drogue ou présenté comme pouvant servir de drogue » (C.02.002)

**Grossiste** – « Personne, autre qu'un distributeur visé à l'article C.01A.003, qui vend une ou plusieurs des drogues ci-après autrement qu'au détail : (a) toute drogue sous forme posologique visée aux annexes C ou D de la *Loi*, toute drogue qui est une drogue sur ordonnance ou toute drogue contrôlée au sens du paragraphe G.01.001 (1); (b) un ingrédient actif; (c) stupéfiant au sens du *Règlement sur les stupéfiants*. » (C.01A.001(1)).

**Importer** – « Importer une drogue au Canada en vue de la vente. » (*Règlement sur les aliments et drogues*, C.01A.001)

**Livraison au point de remplissage** – Remplissage d'un récipient cryogénique de gaz cryogénique liquéfié à l'emplacement de son utilisation.

**Lot** – Voir « Lot de fabrication »

**Lot de fabrication** – Quantité définie de matière produite par un procédé ou une série de procédés de sorte que l'on s'attende à ce qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites établies. Dans le cas d'une production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite à l'intérieur d'un intervalle de temps fixe. (ICH Q7)

**Manuel qualité** – Document décrivant le système de gestion de la qualité d'une organisation (ISO 9000:2005)

**Manufacturer** – « Préparer et conserver une drogue en vue de la vente. » (*Règlement sur les aliments et drogues*, C.01A.001) On emploie également les verbes « produire » et « fabriquer ».

**Matériel d'emballage** – « Comprend une étiquette. » (*Règlement sur les aliments et drogues*, C.02.002)

Remarque : Aux fins des présentes lignes directrices, cette définition comprend également :

les étiquettes, le matériel d'emballage imprimé, tout matériel conçu pour protéger les produits intermédiaires, les IPA ou les drogues lors de l'entreposage et du transport ainsi que les composants en contact direct avec l'IPA ou la drogue sous leur forme finale.

**Matière première** – Chacun des gaz servant à produire des mélanges de gaz médicaux.

**Pays participant** – « Pays participant à un accord de reconnaissance mutuelle avec le Canada. » (*Règlement sur les aliments et drogues*, C.01A.001)

**Procédé critique** – Procédé dont un mauvais contrôle peut donner lieu à un écart important dans la qualité du produit fini.

**Procédure d'opération normalisée** – Procédure écrite indiquant comment exécuter des opérations qui ne s'appliquent pas nécessairement de façon spécifique à un produit ou à un matériel donné, mais qui peuvent être de nature plus générale (p. ex., utilisation, entretien et nettoyage de l'équipement; validation; nettoyage des locaux et contrôle de l'environnement;



échantillonnage et inspection). Certaines de ces procédures peuvent compléter le document-type et le document de production de lot de fabrication d'un produit déterminé.

**Produit fini** – Produit ayant subi toutes les étapes de la production, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

**Quarantaine** – « Statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces dans l'attente d'une décision quant à leur approbation ou à leur rejet. » (ICH Q7)

**Rampe** – Équipement ou appareil permettant de remplir en même temps un ou plusieurs contenants de gaz médicaux.

**Réceptacle cryogénique** – Contenant isolé sous vide, fixe ou mobile, destiné à recevoir un gaz liquéfié à très basse température. Les modèles mobiles sont également appelés « Dewars ».

**Réceptacle cryogénique à usage domestique** – Réceptacle cryogénique mobile conçu pour contenir de l'oxygène liquide à très basse température et fournir de l'oxygène gazeux au domicile des patients.

**Réservoir en vrac** – Réceptacle fixe utilisé pour l'entreposage de gaz liquéfié ou cryogénique et isolé thermiquement afin de maintenir des températures stables. Aussi appelé « réceptacle cryogénique fixe ».

**Réceptacle immédiat** – Réceptacle qui est en contact direct avec la drogue.

**Service du contrôle de la qualité** – Service d'un établissement qui assure le contrôle de la qualité des opérations de production et des substances nécessaires à celles-ci ou qui en résultent.

**Validation** – « Programme consigné fournissant un degré élevé d'assurance qu'un procédé, une méthode ou un système produira de façon constante un résultat répondant aux critères d'acceptation prédéterminés. » (ICH Q7)

# Annexe B : Foire aux questions

## Analyse du produit fini – C.02.018, C.02.019

1. **Lorsqu'il est produit de façon synthétique à partir de matières premières d'azote et d'oxygène qui satisfont respectivement aux spécifications de la Pharmacopée des États-Unis (USP) et du Formulaire National (NF), est-ce que l'air médical USP devrait être exempté de l'analyse visant à déterminer la présence d'eau/huile, de dioxyde de carbone, de monoxyde et de dioxyde d'azote, et de dioxyde de soufre?**

Si les monographies des pharmacopées respectives incluent des analyses des impuretés, alors celles-ci doivent être effectuées.

2. **Dans quels cas n'est-il pas nécessaire d'analyser l'oxygène afin de déterminer la présence de dioxyde de carbone?**

En vertu de l'USP, lorsque l'oxygène est pur à au moins 99 %, il n'est pas nécessaire d'effectuer les analyses pour le dioxyde de carbone et le monoxyde de carbone si l'oxygène a été produit par la méthode de liquéfaction de l'air. D'autres monographies de pharmacopées figurant à l'annexe B peuvent avoir des exemptions similaires.

Dans de tels cas, les documents nécessaires attestant qu'un lot donné d'oxygène a été produit par le procédé de liquéfaction de l'air devraient être disponibles.

3. **Peut-on se contenter d'inscrire la mention « mélange USP » sur les étiquettes des gaz médicaux?**

Seuls les mélanges de gaz médicaux pour lesquels il existe des monographies USP peuvent porter la mention USP sur l'étiquette.

4. **Une firme reçoit de l'azote liquide d'un fournisseur accompagné d'un certificat d'analyse valide pour chaque envoi. Les opérations de la firme se résument au remplissage de bouteilles haute pression à l'aide d'un échangeur de chaleur ou d'un vaporisateur. Est-ce qu'une analyse d'identité et de teneur devrait être effectuée sur une bouteille remplie pour chaque cycle de remplissage sur rampe ou est-ce qu'on peut se fier aux résultats d'analyse du fournisseur sans effectuer d'analyses supplémentaires?**

L'azote liquide reçu du fournisseur devrait être analysé en fonction des exigences des BPF applicables au [Contrôle de la fabrication](#). De plus, une bouteille remplie provenant de chaque cycle de remplissage sur rampe devrait être analysée selon les exigences des BPF applicables à l'[Analyse des produits finis](#).

## Annexe B : Références

*Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (GUI-0080)*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-preuves-conformite-medicaments-sites-etrangeurs-0080.html>

*Directive sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html>

*Document d'orientation sur les licences d'établissement et le prix à payer pour les licences d'établissement (GUI-0002)*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/directives-documents-orientation-politiques/document-orientation-licences-etablissement-prix-payer-licences-etablissement-0002.html>

*Guide de classification des observations liées aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque (GUI-0023)*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-classification-observations-bpf-medicaments-fonction-risque-0023.html>

*ICH Q2 : Validation des méthodes d'analyse : Texte et méthodologie*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/validation-methodes-analyse-texte-methodologie.html>

*ICH Q7 : Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/legislation-modifications-reglementaires/avis-intention-publie-gazette-canada-partie-7-decembre-2002-ligne-directrice-bonnes-pratiques-fabrication-applicables-ingredients-pharmaceutiques.html>

*ICH Q9 :Gestion des risques liés à la qualité*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html>

*ICH Q10 : Système de qualité pharmaceutique*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ligne-directrice-systeme-qualite.html>

*Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001)*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html>

*Loi sur les aliments et drogues*

<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/>

*Marche à suivre pour les retraits de produits du marché*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/retraits/marche-suivre-retraits-produits.html>

*Règlement sur les aliments et drogues*

[http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C\\_ch.\\_870/index.html](http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html)

*Règlement sur les stupéfiants*

[http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C\\_ch.\\_1041/](http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._1041/)

*PIC/S GMP Annexes – Annex 6 – Manufacture of Medicinal Gases* (en anglais seulement)

<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=975>

*Politique sur les retraits/rappels (POL-0016)*

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/politique-retraits-rappels-0016.html>

*Sélection et utilisation de bouteilles à gaz cylindriques et sphériques, tubes et autres contenant pour le transport des marchandises dangereuses, classe 2 (CAN/CSA B-340)*

[www.tc.gc.ca/fra/tmd/contenant-bouteille-csab340-351.html](http://www.tc.gc.ca/fra/tmd/contenant-bouteille-csab340-351.html)