

FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

PRINCIPE

Les gaz qui répondent à la définition du médicament donnée par la directive 2001/83/EC (ci-dessous nommés « gaz médicaux ») sont soumis aux dispositions de cette directive, notamment à celles qui concernent leur fabrication. A cet égard, cette ligne directrice traite de la fabrication des gaz substances actives et des gaz médicaux.

La limite entre la fabrication de la substance active et celle du médicament doit être clairement établie dans chaque dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Normalement, les étapes de production et de purification du gaz appartiennent au domaine de la fabrication de la substance active. Les gaz entrent dans le champ pharmaceutique à partir du premier stockage de gaz destiné à un usage pharmaceutique.

La fabrication des gaz substances actives doit être effectuée conformément aux exigences de la partie II de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette ligne directrice, et à celles des autres lignes directrices dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

La fabrication des gaz médicaux doit être effectuée conformément aux exigences de la partie I de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette ligne directrice, et à celles des autres lignes directrices dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

Dans les cas exceptionnels de procédés en continu pour lesquels aucun stockage intermédiaire de gaz n'est possible entre la fabrication du gaz substance active et celle du gaz médicinal, l'ensemble du procédé (depuis les matières premières de la substance active jusqu'au médicament produit fini) doit être considéré comme appartenant au domaine pharmaceutique. Ceci doit alors être clairement indiqué dans le dossier d'AMM.

La ligne directrice ne couvre pas la fabrication et la manipulation des gaz médicaux dans les établissements de santé, sauf si les opérations effectuées sont assimilées à des opérations de préparation ou de fabrication industrielles. Toutefois, certaines parties pertinentes de cette ligne directrice peuvent servir de règles de base pour ces activités.

FABRICATION DES GAZ SUBSTANCES ACTIVES

Les gaz substances actives peuvent être préparés par synthèse chimique ou être obtenus à partir de sources naturelles puis être si nécessaire soumis à des étapes de purification (comme c'est le cas, par exemple, dans les unités de séparation de l'air).

1. Les procédés relevant de ces deux voies d'obtention de gaz substances actives doivent se conformer à la partie II des exigences générales. Toutefois :

(a) les exigences relatives aux matières premières de substances actives (partie II chapitre 7) ne s'appliquent pas à la production de gaz substances actives par séparation de l'air (le fabricant doit néanmoins s'assurer que la qualité de l'air ambiant convient au procédé établi et que ses évolutions n'affectent pas la qualité du gaz substance active).

(b) les exigences relatives aux études de suivi de la stabilité (partie II point 11.5) destinées à confirmer les conditions de conservation et les dates de péremption / réanalyse (partie II point 11.6) ne s'appliquent pas si les études initiales de stabilité ont été remplacées par des données bibliographiques (voir Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00) ; et

(c) les exigences relatives aux échantillons de référence et échantillons modèles (partie II point 11.7) ne s'appliquent pas aux gaz substances actives, sauf indication contraire.

2. Lors de la production de gaz substances actives par un procédé en continu (séparation de l'air par exemple), les critères de qualité doivent faire l'objet d'une surveillance en continu. Les résultats de cette surveillance doivent être conservés de manière à permettre le suivi de leur évolution dans le temps.

3. En outre :

(a) les transferts et livraisons de gaz substances actives en vrac doivent être effectués conformément aux exigences applicables aux gaz médicaux (points 19 à 21 de cette ligne directrice) ;

(b) le remplissage de gaz substances actives en bouteilles ou réservoirs cryogéniques mobiles doit être effectué conformément aux exigences applicables aux gaz médicaux (points 22 à 37 de cette ligne directrice), en complément des exigences du chapitre 9 de la partie II de ce guide.

FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

La fabrication des gaz médicaux se déroule généralement en circuit fermé. La contamination du produit par l'environnement est donc minimale. Des risques de contamination (ou de contamination croisée par d'autres gaz) existent cependant en raison, notamment, de la réutilisation des récipients.

4. Les exigences applicables aux bouteilles s'appliquent de la même manière aux cadres de bouteilles (à l'exception du stockage et du transport sous abri).

Personnel

5. Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication et la distribution des gaz médicaux doivent recevoir une formation appropriée aux BPF traitant spécifiquement de ce type de produits. Ils doivent être conscients des aspects critiques importants et des dangers potentiels que présentent ces produits pour les patients. Les conducteurs de camions doivent être inclus dans les programmes de formation.

6. Le personnel des sous-traitants prestataires dont les interventions peuvent affecter la qualité des gaz médicaux (comme le personnel en charge de la maintenance des bouteilles ou robinets) doit être formé de façon appropriée.

Locaux et matériel

Locaux

7. Les bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles doivent être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans des zones distinctes de celles occupées par des gaz non médicaux, et il ne doit y avoir aucun échange de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles entre ces zones. Des bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles de gaz non médicaux peuvent cependant être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans les mêmes zones si les gaz concernés répondent aux mêmes spécifications que les gaz médicaux et si les opérations de fabrication sont effectuées conformément aux BPF.

8. Les locaux doivent être suffisamment spacieux pour que les opérations de fabrication, contrôle et stockage se déroulent sans risque de confusion. Les locaux doivent être organisés afin de :

(a) disposer de zones distinctes et délimitées pour les différents gaz ;

(b) séparer et identifier de façon claire les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles se trouvant à différents stades du processus (exemples : « en attente de vérification », « en attente de remplissage », « quarantaine », « certifié », « refusé », « livraisons préparées »).

Les méthodes utilisées pour matérialiser ces degrés de séparation dépendent de la nature, de l'étendue et de la complexité de l'ensemble des opérations. Des marquages au sol, cloisons, barrières, panneaux, étiquettes ou tout autre moyen approprié peuvent être utilisés.

9. Les bouteilles / réservoirs patients vides triés ou de retour de maintenance, ainsi que les bouteilles / réservoirs patients remplis, doivent être stockés sous abri, protégés des intempéries. Les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles remplis doivent être stockés de manière à pouvoir être livrés dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils seront utilisés.

10. Des conditions particulières de conservation doivent être assurées si les AMM le requièrent (par exemple : mélanges de gaz pour lesquels un dé mélange survient en cas de gel).

Matériel

11. Les équipements doivent être conçus de manière à avoir l'assurance que le bon gaz est introduit dans le bon récipient. Il ne doit normalement pas y avoir de raccordement entre canalisations transportant des gaz différents.

Si de telles connexions sont nécessaires (par exemple dans le cas d'équipements de remplissage de mélanges de gaz), la qualification doit apporter l'assurance qu'il n'y a pas de risque de contamination croisée entre les différents gaz.

En outre, les rampes de remplissage doivent être munies de raccords spécifiques, qui peuvent faire l'objet de normes nationales ou internationales. L'utilisation sur le même site de remplissage de raccords correspondant à des normes différentes doit faire l'objet d'une attention particulière, de même que l'utilisation d'adaptateurs nécessaires dans certaines situations pour contourner les systèmes de raccords spécifiques.

12. Les réservoirs cryogéniques fixes et les citernes mobiles doivent être dédiés à un gaz et à une qualité définie de ce gaz. Cependant, les gaz médicaux peuvent être stockés ou transportés dans les mêmes réservoirs cryogéniques fixes, récipients de stockage intermédiaire ou citernes mobiles que les mêmes gaz destinés à d'autres applications à condition que la qualité de ces derniers soit au moins égale à celle des gaz médicaux et que les BPF soient appliquées. Dans de tels cas, une gestion des risques qualité doit être mise en place et documentée.

13. Une même installation alimentant des rampes de remplissage de gaz médical et de gaz non médical ne peut être acceptable que s'il existe une méthode validée prévenant tout reflux de la ligne de gaz non médical vers la ligne de gaz médical.

14. Les rampes de remplissage doivent être dédiées à un gaz médical donné ou à un mélange donné de gaz médicaux. Dans des cas exceptionnels, le remplissage sur des rampes de gaz médicaux de gaz destinés à d'autres usages médicaux peut être acceptable à

condition que cela soit justifié et effectué sous contrôle. Dans ce cas, la qualité du gaz destiné à d'autres usages médicaux doit être au moins égale à celle du gaz médicinal et les BPF doivent être appliquées. Les remplissages doivent être alors effectués par campagnes.

15. Les opérations de réparation et d'entretien des équipements (y compris les opérations de nettoyage et de purge) ne doivent pas affecter la qualité des gaz médicaux. Des procédures doivent notamment décrire les mesures à prendre après toute intervention de réparation ou d'entretien ayant impliqué la rupture de l'intégrité du système. Plus précisément, il doit être démontré préalablement à la remise en service de la ligne que l'équipement est exempt de toute contamination susceptible d'affecter la qualité du produit fini. Les enregistrements doivent être conservés.

16. Les mesures à prendre lorsqu'une citerne mobile est remise en service pour le transport de gaz médicaux (après transport de gaz non médicinal dans les conditions mentionnées au point 12, ou après une opération d'entretien) doivent être décrites dans une procédure. Des contrôles analytiques doivent être effectués.

Documentation

17. Les données figurant dans les dossiers de lot doivent permettre d'assurer la traçabilité des étapes importantes des opérations de remplissage de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile. Selon les cas, il convient d'enregistrer les données suivantes :

- (a) nom du produit ;
- (b) numéro de lot ;
- (c) date et heure de l'opération de remplissage ;
- (d) identification de la (des) personne(s) en charge des étapes importantes (exemple : vide de ligne, réception, préparation avant remplissage, remplissage, etc.) ;
- (e) référence(s) du (des) lots des gaz utilisé(s), tel(s) que mentionné(s) au point 22, et statut de ces gaz ;
- (f) équipement utilisé (par exemple : rampe de remplissage) ;
- (g) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles avant remplissage, numéros individuels d'identification et capacité en eau de ces récipients ;
- (h) opérations effectuées préalablement au remplissage (voir point 30) ;
- (i) paramètres clefs nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standards ;
- (j) résultats des contrôles appropriés permettant de s'assurer que les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles ont été remplis ;
- (k) un exemplaire d'étiquette de lot ;
- (l) spécifications du produit fini et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;
- (m) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles refusés, numéros individuels d'identification de ces récipients et motifs des refus ;

(n) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;

(o) déclaration de certification par le pharmacien responsable, date et signature.

18. Les enregistrements relatifs à chaque lot de gaz destiné à alimenter un réservoir fixe d'établissement de santé doivent être conservés. Ces enregistrements doivent, selon les cas, inclure les éléments suivants :

(a) nom du produit ;

(b) numéro de lot ;

(c) identification du réservoir cryogénique fixe (ou de la citerne mobile) contenant le lot de gaz à l'étape de sa certification ;

(d) date et heure de l'opération de remplissage ;

(e) identification de la (des) personne(s) en charge du remplissage de ce réservoir cryogénique fixe (ou citerne mobile) ;

(f) référence de la citerne mobile (ou du réservoir cryogénique fixe) d'approvisionnement, référence du gaz du gaz ainsi livré si applicable ;

(g) tout détail pertinent concernant l'opération de remplissage ;

(h) spécifications du produit et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;

(i) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;

(j) déclaration de certification par le pharmacien responsable, date et signature.

Production

Transferts et livraisons de gaz cryogéniques et liquéfiés

19. Depuis le premier réservoir de stockage, les transferts de gaz cryogéniques ou liquéfiés, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent être réalisés selon des procédures validées rédigées afin d'éviter toute possibilité de contamination. Les lignes de transfert doivent être équipées de clapets anti-retour ou de tout autre système alternatif approprié. Les flexibles de connexion, tuyaux de raccordement et raccords doivent être balayés par le gaz concerné avant utilisation.

20. Les tuyaux de transfert utilisés pour le remplissage des réservoirs cryogéniques fixes et des citernes mobiles doivent être munis de raccords spécifiques aux produits. L'utilisation d'adaptateurs permettant le raccordement de réservoirs cryogéniques fixes et de citernes mobiles non dédiés au même gaz doit être contrôlée de façon adéquate.

21. Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées à des réservoirs cryogéniques fixes contenant la même qualité définie de gaz, à condition que l'analyse d'un échantillon montre que la qualité du gaz livré est satisfaisante. Le prélèvement peut être fait sur le gaz devant être livré

ou dans le réservoir cryogénique fixe après livraison.

Note : des dispositions particulières concernant le remplissage de réservoirs fixes installés chez les clients figurent au point 42.

Remplissage et étiquetage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles

22. Avant remplissage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles, le (les) gaz doivent être définis en tant que lots, contrôlés selon leurs spécifications et acceptés en vue du remplissage.

23. Dans le cas de procédés en continu comme ceux mentionnés dans « Principe », des contrôles en cours suffisants doivent apporter l'assurance que le gaz est conforme à ses spécifications.

24. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être conformes aux spécifications techniques appropriées et à toute exigence de l'AMM. Ils doivent être dédiés à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicaux. Les bouteilles doivent être peintes de la couleur correspondant aux normes en vigueur. Elles doivent de préférence être équipées de robinets à pression résiduelle avec mécanismes anti-retour afin d'assurer une protection adéquate contre les contaminations.

25. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être vérifiés avant leur première utilisation en production, et doivent être convenablement entretenus. La maintenance des dispositifs portant un marquage CE doit répondre aux instructions des fabricants de ces dispositifs.

26. Les vérifications et opérations d'entretien ne doivent pas affecter la qualité ni avoir d'impact sur la sécurité du médicament. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique des bouteilles doit être de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable.

27. Dans le cadre des vérifications et opérations de maintenance, les bouteilles doivent être soumises à un examen visuel interne, avant montage du robinet, pour s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Ceci doit être effectué :

- quand elles sont neuves avant première mise en service pour un usage pharmaceutique ;
- après toute épreuve hydraulique ou test équivalent si le robinet a été retiré ;
- chaque fois que le robinet est remplacé.

Après montage, le robinet doit être maintenu fermé pour éviter l'introduction de contaminants dans la bouteille. Tout doute sur l'état interne de la bouteille doit conduire à retirer le robinet et examiner l'intérieur de la bouteille pour s'assurer de l'absence de contamination.

28. Les opérations d'entretien et de réparation des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets sont de la responsabilité du fabricant du médicament. S'il est fait appel à des sous-traitants prestataires, ceux-ci doivent avoir été approuvés et des contrats comportant des cahiers des charges techniques doivent avoir été établis. Ces sous-traitants prestataires doivent être audités pour s'assurer qu'ils respectent des standards appropriés.

29. Un système doit permettre d'assurer la traçabilité des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets.

30. Les vérifications avant remplissage doivent comporter :

(a) dans le cas des bouteilles, la vérification, selon une procédure définie, qu'il subsiste une pression résiduelle positive dans chacune d'entre elles ;

- si la bouteille est munie d'un robinet à pression résiduelle mais s'il ne semble pas subsister de pression résiduelle positive, le bon fonctionnement du robinet doit être contrôlé, et, s'il s'avère qu'il est déficient, la bouteille doit être envoyée en maintenance,

- si la bouteille n'est pas munie d'un robinet à pression résiduelle, et s'il ne subsiste pas de pression résiduelle positive, la bouteille doit être écartée pour être soumise à des mesures supplémentaires afin de s'assurer qu'elle n'est pas contaminée par de l'eau ou d'autres contaminants ; celles-ci peuvent consister en un examen visuel interne suivi par un nettoyage selon une méthode validée ;

(b) la vérification que toutes les étiquettes de lot précédentes ont été retirées ;

(c) la vérification que toute étiquette produit abîmée a été retirée et remplacée ;

(d) un examen visuel externe de chaque bouteille, réservoir cryogénique mobile et robinet afin de repérer déformations, brûlures à l'arc, débris ou autres dommages, ainsi que la présence d'huile ou de graisse ; un nettoyage doit si nécessaire être effectué ;

(e) la vérification du raccord de sortie du robinet de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile pour s'assurer qu'il correspond bien au gaz concerné ;

(f) la vérification de la prochaine date de contrôle du robinet (cas de robinets devant faire l'objet de contrôles périodiques) ;

(g) la vérification que tout contrôle des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles requis par la réglementation nationale ou internationale (exemple : épreuve hydraulique des bouteilles) a bien été effectué et est toujours valide ; et

(h) la vérification que chaque bouteille est peinte de la couleur décrite dans l'AMM (codes couleur des normes nationales / internationales en vigueur).

31. Un lot doit être défini pour les opérations de remplissage.

32. Les bouteilles retournées en vue d'un nouveau remplissage doivent être préparées avec soin afin de minimiser les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'AMM. Ces procédures, qui doivent comprendre des opérations de tirage au vide et / ou de purge, doivent être validées.

Note : Pour les gaz comprimés, le niveau d'impureté théorique maximal doit être de 500 ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bar à 15°C (et valeurs équivalentes pour les autres pressions de remplissage).

33. Les réservoirs cryogéniques mobiles retournés en vue d'un nouveau remplissage doivent être préparés avec soin afin de minimiser les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'AMM. En particulier, les réservoirs cryogéniques mobiles sans pression résiduelle doivent être préparés selon une méthode validée.

34. Il importe de procéder à des vérifications appropriées pour garantir que chaque bouteille / réservoir cryogénique mobile a été correctement rempli.

35. Chaque bouteille remplie doit faire l'objet de contrôles de fuite par une méthode appropriée, préalablement à la mise en place du système de garantie d'inviolabilité (voir point 36). La méthode utilisée ne doit pas induire de risque de contamination au niveau du port de sortie du robinet, et le test doit être effectué, le cas échéant, après prélèvement pour contrôle de la qualité.

36. Après remplissage, les robinets des bouteilles doivent être munis de protections contre les contaminations. Les bouteilles et les réservoirs cryogéniques mobiles doivent être munis de systèmes de garantie d'inviolabilité.

37. Chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile doit être étiqueté. Le numéro de lot et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette distincte.

38. Dans le cas de gaz médicaux produits par mélange de deux gaz ou plus (en ligne avant remplissage ou directement dans les bouteilles), le procédé de mélange doit être validé afin de garantir que les gaz sont correctement mélangés dans chaque bouteille et que le mélange est homogène.

Contrôle de la qualité

39. Chaque lot de gaz médical (bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles, réservoirs fixes d'établissement de santé) doit être analysé selon les exigences du dossier d'AMM et être certifié.

40. Sauf dispositions différentes requises par l'AMM, le plan d'échantillonnage et les analyses à effectuer doivent, dans le cas des bouteilles, se conformer aux exigences qui suivent.

(a) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple sur une rampe multi-bouteilles, le gaz d'au moins une bouteille doit être analysé (identité et dosage), par cycle de remplissage i.e. chaque fois que les bouteilles sont changées sur la rampe.

(b) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple une à une, le gaz d'au moins une bouteille par cycle de remplissage continu doit être analysé (identité et dosage). A titre d'exemple, un cycle de remplissage continu peut correspondre à la production d'une équipe utilisant le même matériel et le même lot de gaz en vrac pendant une période donnée.

(c) Dans le cas d'un gaz médicinal produit par mélange dans les bouteilles de deux gaz ou plus sur la même rampe, chaque composant doit être analysé (identité et dosage) dans chacune des bouteilles. En ce qui concerne les excipients éventuels, le contrôle de l'identité peut être réalisé sur une bouteille par cycle de remplissage sur rampe multi-bouteilles (ou par cycle de remplissage continu si les bouteilles sont remplies une à une). Le nombre de bouteilles analysées peut être moindre si un système de remplissage automatisé et validé est mis en œuvre.

(d) Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz simples si le mélange de gaz est analysé en ligne en continu avant remplissage.

Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz médicaux produits par mélange des gaz dans les bouteilles si le mélange de gaz n'est pas analysé en ligne en continu avant remplissage.

Le contrôle de la teneur en eau doit être effectué sauf justification.

D'autres procédures d'échantillonnage et d'analyse procurant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent peuvent être justifiées.

41. Sauf si des dispositions différentes sont requises par l'AMM, les contrôles produits finis des réservoirs cryogéniques mobiles doivent comporter l'identité et le dosage sur chacun des réservoirs. Il ne peut être réalisé d'analyses par lots que s'il a été démontré que les paramètres critiques du gaz résiduel de chaque réservoir ont été maintenus.

42. Il n'est pas nécessaire que les réservoirs cryogéniques conservés par les clients (réservoirs fixes d'établissements de santé ou réservoirs patients), qui sont rechargés sur place à partir de citernes mobiles dédiées, soient échantillonnés après remplissage si la livraison est accompagnée d'un certificat d'analyse du contenu de la citerne mobile. Toutefois, il doit être démontré que les spécifications du gaz du réservoir sont conservées tout au long des remplissages successifs.

43. Sauf indication contraire, l'échantillonnage (échantillons de référence et échantillons modèles) n'est pas requise.

44. La mise en place de programmes de suivi des stabilités n'est pas requise dans les cas où les études de stabilité initiales ont été remplacées par des données bibliographiques (voir la « Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00 »).

Transport des gaz conditionnés

45. Les bouteilles remplies et les réservoirs patients doivent être protégés pendant leur transport de telle manière, notamment, qu'ils soient livrés aux clients dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils doivent être utilisés.

GLOSSAIRE

Bouteille

Récipient généralement cylindrique, adapté aux gaz comprimés, liquéfiés ou dissous, muni d'un dispositif de régulation de la sortie spontanée du gaz, à pression atmosphérique et température ambiante.

Cadre de bouteilles

Ensemble de bouteilles maintenues entre elles, reliées par une tubulure multivoies, et qui sont transportées et utilisées en tant qu'unité.

Citerne mobile

Dans cette ligne directrice, récipient isolé thermiquement, fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

Clapet anti-retour

Clapet permettant un flux de gaz unidirectionnel seulement.

Epreuve hydraulique

Contrôle effectué conformément aux réglementations nationales ou internationales afin de s'assurer que les récipients sous pression peuvent résister à des pressions allant jusqu'à celle de calcul de l'épaisseur minimale de leurs parois.

Gaz

Toute substance se trouvant entièrement à l'état gazeux à 1,013 bar et +20°C ou dont la pression de vapeur excède 3 bars à + 50°C.

Gaz comprimé

Gaz qui, lors qu'il est conditionné sous pression pour le transport, est entièrement gazeux à toutes les températures au dessus de -50°C.

Gaz cryogénique

Gaz qui se liquéfie à 1,013 bar à des températures inférieures à -150°C.

463 **Gaz liquéfié**

464 Gaz qui, lorsqu'il est conditionné pour le transport, est partiellement liquide (ou solide) à une
465 température au dessus de -50°C.

466

467 **Gaz médicinal**

468 Tout gaz ou mélange de gaz répondant à la définition du médicament selon la directive
469 2001/83/EC.

470

471 **Gaz substance active**

472 Tout gaz destiné à être une substance active pour un médicament.

473

474 **Impureté résiduelle théorique maximale**

475 Impureté gazeuse provenant d'une éventuelle rétopollution et subsistant après le processus de
476 prétraitement avant remplissage. Le calcul de l'impureté résiduelle théorique maximale ne
477 s'applique qu'aux gaz comprimés et suppose que les gaz se comportent comme des gaz
478 parfaits.

479

480 **Mettre à l'air**

481 Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système en abaissant sa pression jusqu'à 1,013 bar, en
482 ouvrant le récipient / système à l'atmosphère.

483

484 **Purger**

485 Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système par pressurisation avec le gaz concerné puis
486 mise à l'air à 1,013 bar.

487

488 **Rampe de remplissage**

489 Equipement ou appareillage conçu pour permettre de vider et remplir simultanément un ou
490 plusieurs récipients.

491

492 **Récipient**

493 Un récipient est un réservoir cryogénique (réservoir fixe, citerne mobile ou tout autre type de
494 réservoir cryogénique mobile), une bouteille, un cadre de bouteilles ou tout autre
495 conditionnement en contact direct avec le gaz.

496

497 **Réservoir cryogénique fixe**

498 Récipient fixe isolé thermiquement, conçu pour le stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

499

500 **Réservoir cryogénique mobile**

501 Récipient mobile isolé thermiquement conçu pour maintenir son contenu à l'état liquide. Dans
502 cette ligne directrice, ce terme n'inclut pas les citernes mobiles.

503

504

505 **Réservoir patient**

506 Réservoir cryogénique mobile conçu pour contenir de l'oxygène liquide et dispenser de
507 l'oxygène gazeux au domicile des patients.

508

509 **Robinet**

510 Dispositif permettant d'ouvrir ou fermer des récipients.

511

512 **Robinet à pression résiduelle positive**

513 Robinet de bouteille qui maintient dans la bouteille, après utilisation, une pression positive
514 supérieure à la pression atmosphérique afin de prévenir toute contamination interne.

515

516 **Séparation de l'air**

517 Séparation de l'air atmosphérique en ses constituants gazeux par distillation fractionnée à
518 températures cryogéniques.

519

520 **Tirer au vide**

521 Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système en abaissant la pression à une valeur inférieure
522 à 1,013 bar par un système de mise sous vide.

523

524

525

526

527 *Note : Les dispositions relatives aux réservoirs cryogéniques fixes situés dans des lieux*
528 *dépendant d'établissements de santé s'appliquent également à ceux qui sont situés dans des*
529 *lieux dépendant de structures dispensatrices d'oxygène à domicile.*