

2-4 Réglementation

2-4-1 La pharmacopée européenne

La dernière édition de la Pharmacopée européenne est directement opposable en France depuis le 1/10/97 (arrêté du 7/11/96 ; JO du 3/12/96) et remplace la Pharmacopée française dont il ne subsiste plus que quelques monographies en vigueur.

Chaque année paraît un addendum qui reprend les nouveaux textes ou les textes modifiés en vigueur (monographies, méthodes...). La 4^{ème} édition est opposable depuis le 1/01/2002.

La Pharmacopée est préparée, rendue obligatoire et publiée dans les conditions fixées par décret en Conseil d'Etat article L 5112-1.

2-4-1-1 Les monographies :

A chaque révision de monographie, c'est la dernière version publiée qui s'applique.

En ce qui concerne les gaz à usage médical ou pharmaceutique six monographies sont inscrites à la 4^{ème} édition sous les intitulés suivants : azote, azote (protoxyde d'), air médicinal, carbone (dioxyde de), oxygène, monoxyde d'azote.

Seuls les cinq premiers gaz peuvent être utilisés en réseaux en raison de leur stabilité.

Ces monographies définissent à la fois des spécifications de qualité des gaz matières premières pour l'industrie pharmaceutique et de qualité du gaz fourni au niveau hospitalier pour l'utilisateur.

Elles sont articulées autour de trois critères, l'identité des gaz, l'analyse des impuretés et les méthodes de dosage :

- les méthodes d'identité permettent une identification rapide et sûre du gaz testé ;
- les méthodes de dosage permettent d'apprécier la teneur d'un gaz pur ou d'un constituant d'un mélange en pourcentage volume/volume ;
- en fin de monographie, la liste des impuretés recherchées est fournie à la rubrique impuretés.

2-4-1-2 Les impuretés

Les impuretés sont spécifiques de la méthode de préparation généralement utilisée pour la fabrication des gaz : soit par synthèse chimique (N_2O , NO , CO_2), soit par séparation des gaz de l'air par méthode cryogénique (N_2 , O_2) ou encore par fabrication continue sur site par chaîne de compression filtration (air médicinal).

Pour les gaz, les impuretés recherchées sont essentiellement de trois types :

- **L'humidité** : les gaz doivent être très secs pour éviter tout risque de condensation et de développement bactérien en cas de baisse importante de température ou de gel lors de la détente du gaz. Par conséquent, le point de rosée doit correspondre à des températures très négatives et donc à de très faibles teneurs résiduelles en ppm V/V. La valeur a été fixée à 67 ppmv/v (correspondant à un point de rosée de - 46,5°C sous 1 atmosphère) pour les cinq gaz pouvant être distribués en réseau : oxygène, azote, air, protoxyde d'azote et dioxyde de carbone.
- **Les impuretés toxiques résiduelles** résultant du mode de préparation. Le monoxyde carbone est systématiquement recherché dans les gaz de l'air (oxygène, azote) et l'air médicinal. Ensuite, les oxydes d'azote (sous produits de la réaction de synthèse dans le protoxyde d'azote ou provenant de la pollution dans l'air) et le dioxyde de soufre dans l'air (pollution).
- **Les impuretés non toxiques**, résiduelles traduisant le bon fonctionnement du mode de préparation par exemple le dioxyde de carbone dans l'oxygène et/ou dans l'air et l'huile dans l'air (provenant des pistons ou de la vis lubrifiés en cas de défaillance du filtre ou de la cartouche filtrante).

Aucune recherche d'impuretés de type contamination particulaire n'est exigée.

Les teneurs en impuretés recherchées et les méthodes employées sont définies dans deux rubriques différentes selon la destination initiale de la recherche :

- ⇒ La rubrique "production" décrit le dosage des impuretés selon les méthodes analytiques sophistiquées à réaliser par les seuls industriels avec des appareillages complexes et coûteux (chimiluminescence, hygromètre électrolytique, électrochimie).
- ⇒ La rubrique "essai" décrit des méthodes analytiques simplifiées à base de tubes réactifs détecteurs. Elle est destinée aux utilisateurs hospitaliers et plus particulièrement aux pharmaciens hospitaliers pour contrôler régulièrement ou occasionnellement après maintenance la qualité des gaz. Ceci est particulièrement important lorsque les gaz n'ont pas d'AMM (garantissant la qualité du gaz en sortie de centrale d'approvisionnement) et qu'ils sont fabriqués en continu par une chaîne de compression filtration, cas de l'air médical pour inhalation.

Les valeurs mentionnées dans ces deux rubriques sont identiques, ce qui signifie que le réseau hospitalier ne doit pas altérer la qualité du gaz distribué.

2-4-1-3 Cas de l'air médicinal :

La norme AFNOR NF S 90-140 de 1988 : *air à usage médical – Taux d'impuretés admissibles et méthodes d'essai*, servait de référence pour les contrôles des chaînes de compression filtration jusqu'à la publication en 1998 de la monographie de la Pharmacopée Européenne qui la remplace désormais.

Le tableau ci dessous établit la comparaison entre les spécifications en impuretés de la pharmacopée européenne dernière édition et de la norme AFNOR.

Elément	Norme NF S 90-140	Pharmacopée Européenne 4 ^{ème} édition
Huile	0.1 mg/m ³	0.1 mg/m ³
Point de rosée	- 40 ° C	- 46.5 ° C
Teneur en eau	120 ppm v/v	67 ppm v/v
CO ₂	350 ppm	500 ppm
CO	5 ppm	5 ppm
SO ₂	16 10 ⁻³ ppm	1 ppm
NO - NO ₂	25,5 10 ⁻³ ppm	2 ppm
Particules	Classe 4000 *	Pas de recherche

(*) la classe 4000 est définie dans la norme NF X 44101 de 1981. Elle correspond à une valeur cible de 4000 particules de 0,5 µm et de 25 particules de 5 µm par m³ d'air.

2-4-2 Application de la réglementation pharmaceutique

En France, depuis 1992, les fabricants de gaz à usage médical en concertation avec les autorités de santé ont engagé une démarche de régularisation avec transformation d'une industrie en véritable industrie pharmaceutique avec déclaration d'ouverture d'établissement pharmaceutique, application des bonnes pratiques de fabrication et octroi d'un statut de spécialité pharmaceutique avec délivrance d'autorisations de mise sur le marché.

2-4-2-1 Autorisations de mise sur le marché:

Des autorisations d'ouverture d'établissement pharmaceutique avec nomination d'un pharmacien responsable et des pharmaciens délégués au niveau de chaque établissement ont été accordées par l'AFSSAPS simultanément à l'obtention des autorisations de commercialisation du type AMM et/ou ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte après évaluation de la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Deux gaz à usage médical utilisables en réseau, oxygène et protoxyde d'azote ont fait l'objet de demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM).

Pour un même gaz, plusieurs types d'AMM existent en fonction de la présentation, c'est-à-dire du type de récipient utilisé : soit l'ensemble contenant contenu, soit le contenu seul.

Pour l'oxygène, 4 types d'AMM ont été octroyés : bouteille de gaz, y compris cadre de bouteilles, à 200 bar à 15°C, cadre de bouteilles à 150 bar à 15°C, évaporateur mobile de gaz et gaz pour évaporateur fixe.

En effet, les évaporateurs fixes hospitaliers d'oxygène font partie de l'établissement pharmaceutique et non de l'établissement de santé.

Il n'y a plus d'autorisation de commercialisation pour de nouveaux fabricants en dehors de la procédure de dépôt de dossier d'AMM puis d'évaluation par l'AFSSAPS.

Pour le protoxyde d'azote, des AMM viennent d'être accordées fin 2001 pour trois conditionnements : bouteilles de gaz liquéfié sous pression (44 bar à 15°C) y compris les cadres de bouteilles et les bouteilles sphériques de gaz, cadres de bouteilles avec tube plongeur et gaz pour évaporateur fixe (en récipient cryogénique).

Pour le mélange équimolaire oxygène- protoxyde d'azote (50/50) il est rappelé que l'AMM ne prévoit pas l'utilisation en réseau de ce médicament : les bouteilles pour centrale de type B50 n'ont pas été autorisées à ce titre.

En effet, le protocole d'utilisation thérapeutique de l'ATU de cohorte qui précédait l'AMM, mentionnait explicitement l'interdiction de l'utilisation de ce mélange en réseau (*en raison du risque de « dé mélange » de ce gaz uniquement sous fortes pressions à de très basses températures ou lors d'ouverture brutale de la bouteille ou de fuites du circuit haute pression : bouteille en centrale d'approvisionnement non en "hors gel"*).

2-4-2-2 Bonnes pratiques de fabrication

La fabrication des gaz à usage médical a fait l'objet d'un chapitre spécifique 8 de l'Édition des bonnes pratiques de fabrication (BPF) de juin 1995 qui a été révisé en 2001 au niveau européen et paraîtra en 2002.

Le fabricant ou l'exploitant de l'AMM doit être exclusivement propriétaire des conditionnements dédiés (bouteilles...).

Il engage sa responsabilité sur la maintenance, l'historique et la traçabilité de ses emballages.

Il n'est donc plus possible de conditionner de l'oxygène dans des emballages appartenant aux clients (sauf façonnage pour un exploitant défini dans le dossier d'AMM).