

GUI-0031: Bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux

4 mars, 2026

Date de publication: 4 mars 2026
Date d'entrée en vigueur: 4 mars 2026
Remplace: Bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux (GUI-0031),
28 février 2018

Santé Canada est le ministère fédéral chargé d'aider les Canadiennes et les Canadiens à préserver et à améliorer leur santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de toutes les Canadiennes et de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où la santé est la meilleure au monde, comme en témoignent la longévité, le mode de vie et l'utilisation efficace du système de soins de santé public.

Also available in English under the title: Good manufacturing practices for medical gases (GUI-0031)

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec:

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél.: 613-957-2991
Sans frais: 1-866-225-0709
Télec.: 613-941-5366
ATS: 1-800-465-7735
Courriel: hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2026.

Date de publication: mars, 2026

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat.: H139-98/2026F-PDF
ISBN: 978-0-660-97740-9
Pub.: 250404

Avis de non-responsabilité

Le présent document ne constitue pas une législation. En cas d'incohérence ou de conflit entre la législation et le présent document, la législation prévaut. Le présent document est un document administratif qui vise à faciliter le respect par la partie réglementée de la législation et des politiques administratives applicables.



Table des matières

1.	Objectif	4
2.	Portée	4
3.	Introduction	5
4.	À propos de la gestion de la qualité.....	7
4.1	Principes directeurs	7
4.2	Élaboration d'un système de qualité pharmaceutique	7
4.3	À propos des bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux.....	10
4.4	Contrôle de la qualité	11
4.5	Gestion des risques liés à la qualité	13
5.	Règlements	13
5.1	Titre 2: Bonnes pratiques de fabrication (C.02.002, C.02.002.2).....	13
5.2	Vente (C.02.003, C.02.003.1, C.02.003.2).....	14
5.3	Utilisation pour la manufacture (C.02.003.3)	15
5.4	Locaux (C.02.004)	15
5.5	Équipement (C.02.005).....	17
5.6	Personnel (C.02.006)	19
5.7	Hygiène (C.02.007, C.02.008)	22
5.8	Analyse des matières premières (C.02.009, C.02.010)	24
5.9	Contrôle de la fabrication (C.02.011, C.02.012).....	28
5.10	Contrôle de la qualité (C.02.012.1, C.02.013, C.02.014, C.02.015).....	38
5.11	Analyse du matériel d'emballage (C.02.016, C.02.017)	44
5.12	Analyse du produit fini (C.02.018, C.02.019)	48
5.13	Dossiers (C.02.020 – C.02.024.1)	55
5.14	Gaz médicaux (C.02.030)	63
6.	Glossaire et termes.....	64
6.1	Glossaire	64
6.2	Termes.....	64
7.	Références	71



1. Objectif

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 (le Règlement). Cela comprend les personnes qui travaillent avec les gaz médicaux, soit les:

- 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, qui traite des bonnes pratiques de fabrication (BPF), et à vous y conformer.

De plus, toute personne qui entrepose des gaz médicaux (par exemple, pour la vente en gros) doit se conformer aux BPF, qu'une licence soit requise ou non.

Pour en savoir plus sur les licences d'établissement ou pour comprendre la manière de se conformer aux exigences des BPF afin d'obtenir une licence d'établissement, veuillez consulter :

- [Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)](#)

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 qui sont 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 (par exemple, dans des usines de séparation d'air), la synthèse chimique, la filtration, la purification
- 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

3. Introduction

Ces lignes directrices remplacent les:

- Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrications des drogues (GUI-0001) et
- Bonnes pratiques de fabrications des ingrédients pharmaceutiques actifs (GUI-0104) pour les gaz médicaux

Santé Canada a élaboré ces lignes directrices en consultation avec les parties prenantes.

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 soit:

- utilisé comme une matière première
- vendu comme un produit fini, en vrac ou conditionné

Notes générales sur les documents d'orientation

Les documents d'orientation comme celui-ci ne sont pas juridiquement contraignants. Ce sont des outils administratifs pour aider l'industrie et les professionnels de la santé à comprendre comment se conformer à la réglementation. Ils servent également à guider le personnel de Santé Canada, à assurer que les règles appliquées sont équitables, uniformes et efficaces partout au Canada. Ce document constitue un guide pour évaluer votre conformité aux exigences BPF pertinentes pour les gaz médicaux.

Pour mieux comprendre la façon dont les cotes de risque sont attribuées pendant les inspections, veuillez consulter:



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

La manière de respecter les lois et règlements applicables comporte une certaine latitude. Si vous décidez de suivre une approche différente des principes et pratiques de ce document, vous devez fournir une justification adéquate. Les approches alternatives devraient faire l'objet d'une discussion préalable avec le programme concerné. Cette demande sert à vérifier que votre approche respecte tout de même les exigences légales et réglementaires.

Santé Canada peut demander de l'information ou du matériel supplémentaire et même définir des conditions ne figurant pas explicitement dans ce document. Ces demandes nous aident à bien évaluer la conformité à la loi et à ses règlements connexes. Nous nous engageons à ne faire de telles demandes qu'en cas de nécessité et à documenter nos décisions de manière claire et transparente.

La lecture de ce document conjointement avec les sections pertinentes de la réglementation et d'autres documents d'orientation applicables est recommandée.

En cas de divergence entre le présent document d'orientation et la réglementation, la réglementation prévaut toujours.



4. À propos de la gestion de la qualité

4.1 Principes directeurs

Si vous détenez une licence d'établissement ou si vous exécutez une opération régie par le titre 2 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues (le Règlement), vous devez vous conformer à ces exigences et à votre autorisation de mise en marché ou d'essais cliniques. On entend par « exécuter une opération » la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'importation, la distribution, l'analyse et la distribution en gros de 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 le Règlement. Vous aurez aussi besoin de l'aide et de l'engagement de vos fournisseurs et du personnel, et ce, à tous les paliers de votre organisation.

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
- bien documenter le système de qualité pharmaceutique et surveiller son efficacité
- vous assurer que la totalité de votre système de qualité pharmaceutique dispose du personnel qualifié ainsi que de locaux, d'équipement et d'installations appropriés et en nombre suffisant

Les concepts fondamentaux de la 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.

4.2 Élaboration d'un système de qualité pharmaceutique

La gestion de la qualité est un vaste concept. Elle couvre tous les aspects qui influent individuellement ou collectivement sur la qualité d'un gaz médical. Elle constitue l'ensemble des dispositions prises pour s'assurer que les gaz médicaux sont de la qualité requise selon leur utilisation prévue. Elle incorpore les BPF.



Les BPF s'appliquent à toutes les étapes du cycle de vie: de la fabrication des gaz médicaux expérimentaux au transfert des technologies, en passant par la fabrication commerciale et la cessation de la vente du produit. Le système de qualité pharmaceutique peut même s'étendre au stade du cycle de vie du développement pharmaceutique (tel que le décrit la ligne directrice [ICH Q10 : Système de qualité pharmaceutique](#)). Cela 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 ou la distribution en gros des gaz médicaux, vous devriez effectuer les tâches suivantes:

- 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
- Gérer les connaissances associées au produit et aux procédés tout au long des étapes du cycle de vie
- Concevoir et mettre au point des gaz médicaux en tenant compte des exigences des BPF
- Définir clairement les responsabilités de gestion
- Prendre des dispositions pour:
 - la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation du produit de départ et du matériel d'emballage appropriés
 - la sélection et le suivi des fournisseurs
 - la vérification que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée
- Vous assurez que des processus sont en place pour bien gérer les activités exécutées en sous-traitance
- Développer et utiliser des systèmes de suivi et de contrôle efficaces associés à la performance des procédés et à la qualité du produit

Vous devriez aussi:

- Tenir compte des résultats de l'exercice de suivi des produits et des procédés dans la mise en circulation d'un lot et des enquêtes touchant les écarts



- Cela vous permettra de prendre des mesures préventives pour éviter des écarts possibles ultérieurement
- Effectuer tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires et sur tous les autres contrôles et validations en cours de fabrication
- Apporter des améliorations à la qualité qui cadrent avec le niveau actuel de connaissances des procédés et des produits
- Évaluer et approuver les changements prévus avant de les mettre en œuvre
 - la déclaration réglementaire et l'approbation des changements doivent être effectuées selon les exigences
- Procéder à une évaluation après la mise en œuvre de toute modification 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
- Utiliser un niveau approprié d'analyse des causes fondamentales lors de la tenue d'enquêtes sur des écarts, des défauts possibles du produit ou d'autres problèmes en suivant les principes de gestion des risques liés à la qualité
- Lorsque la véritable cause fondamentale du problème ne peut être déterminée, il faut tenter de cerner les causes fondamentales les plus probables du problème et se pencher sur celles-ci
 - Lorsqu'on soupçonne des erreurs humaines ou lorsque celles-ci en sont la cause, elles devraient être justifiées. Vous devez vous 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
 - Déterminer l'impact total de la déviation et documenter la justification de votre conclusion
 - Déterminer et mettre de l'avant les mesures correctives ou préventives appropriées découlant des enquêtes
 - Surveiller et évaluer l'efficacité de ces mesures, conformément aux principes de gestion des risques liés à la qualité
- 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

Vous devez également:

- Vous 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
- 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



Votre haute direction a la responsabilité ultime d'assurer la mise en place d'un système de qualité pharmaceutique efficace. Il faut pour cela s'assurer que le système est doté des ressources adéquates et suffisantes et que les rôles, les responsabilités et les pouvoirs sont définis, communiqués et mis en œuvre dans l'ensemble de l'organisation. La haute direction devrait également veiller à ce que tous les membres du personnel soutiennent le système de qualité pharmaceutique et démontrent leur engagement à ce chapitre.

Les rôles et responsabilités particuliers de la haute direction sont les suivants:

- 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
- Définir et documenter votre système de qualité pharmaceutique
 - 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

4.3 À propos des 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. Celles-ci sont décrites dans votre autorisation de mise sur le marché, votre autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit.

Les BPF concernent la production et le contrôle de la qualité. Pour répondre aux exigences de base associées aux BPF, vous devez:

- définir clairement tous les processus de fabrication
 - 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 la qualité prévue qui sont conformes à leurs spécifications
- valider les étapes critiques des procédés de fabrication et les changements clés apportés au procédé
- fournir tous les éléments essentiels au respect des BPF, notamment:
 - du personnel qualifié et formé
 - des locaux et des espaces adéquats
 - des installations et des fournitures appropriées
 - des matières premières, des contenants et des étiquettes convenables



- des procédures et des instructions approuvées
 - l'entreposage et le transport appropriés
- rédiger, selon une approche pédagogique adoptant un langage clair et direct, les directives et les procédures qui s'appliquent expressément aux installations utilisées
- former les opérateurs pour qu'ils mènent à bien les procédures et vous assurer qu'ils comprennent l'importance de répondre aux exigences des BPF dans l'exercice de leurs fonctions pour assurer la sécurité des patients
- créer des dossiers (manuellement ou par des instruments d'enregistrement) pendant la fabrication
 - démontrer que toutes les étapes requises par les procédures et les instructions définies ont été suivies et qu'elles ont respecté les paramètres ou les attributs de qualité pertinents
 - démontrer que la quantité et la qualité du gaz médical sont celles prévues
- consigner tout écart important. Mener une enquête à cet égard pour en déterminer la cause fondamentale et les répercussions
 - s'assurer que des mesures correctives et préventives appropriées sont prises

Après la fabrication, vous devez:

- tenir des dossiers compréhensibles et accessibles sur la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros
 - cela permet de retracer tout l'historique d'un lot
- 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 des bonnes pratiques de distribution
- contrôler l'entreposage, la manipulation et le transport des gaz médicaux et de leurs ingrédients afin de réduire au minimum tous les risques inhérents à leur qualité
- mettre en place un système pour le retrait des gaz médicaux du marché
- examiner les plaintes sur les gaz médicaux, enquêter sur les causes des défauts touchant la qualité et prendre les mesures qui s'imposent pour faire en sorte que ces problèmes ne se reproduisent pas

4.4 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 mise en circulation du produit

Les matières premières, le matériel d'emballage et les gaz médicaux ne peuvent être mis en circulation pour utilisation ou pour la vente que s'ils sont de qualité satisfaisante. Le contrôle de la qualité permet de s'assurer que vous avez effectué les analyses appropriées et nécessaires pour garantir leur qualité.

Remarque: Les mesures de contrôle de la qualité ne doivent 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.

Pour atteindre les exigences de base associées au contrôle de la qualité, il faut:

- 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
- 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
- valider les méthodes d'analyse ainsi que qualifier l'équipement, les instruments et les systèmes informatiques selon leur utilisation prévue
- tenir des dossiers (manuellement ou par des instruments d'enregistrement) prouvant 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
- 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
- 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
- inclure dans vos procédures de mise en circulation des produits un examen et une évaluation de la documentation de production pertinente, ainsi qu'une évaluation des écarts par rapport aux procédures prescrites

Remarque: 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.



4.5 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 rétrospective.

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

- L'évaluation du risque à la qualité est basée sur des connaissances scientifiques et l'expérience liées au processus et 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

Pour obtenir des exemples de processus et d'applications de gestion des risques liés à la qualité, veuillez consulter: [ICH thème Q9 : Gestion des risques liés à la qualité](#)

5. Règlements

Pour chacune des sections suivantes, 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 (la raison pour laquelle la règle est importante) et de l'Interprétation de Santé Canada (ce que vous devez faire pour vous y conformer), le cas échéant.

5.1 Titre 2: Bonnes pratiques de fabrication (C.02.002, C.02.002.2)

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
- « matériel d'emballage » comprend une étiquette
- « 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

C.02.002.2

Dans le présent titre:

a) toute mention des spécifications d'une drogue destinée à la consommation ou à l'usage à l'extérieur du Canada, de la matière première utilisée dans cette drogue ou du matériel d'emballage de la drogue constitue un renvoi aux spécifications auxquelles la drogue, la matière première ou le matériel d'emballage est tenu de se conformer dans le pays dans lequel la drogue est destinée à être consommée ou utilisée;

b) la définition de *date limite d'utilisation* au paragraphe C.01.001(1) ne s'applique pas à l'égard d'une drogue destinée à la consommation ou à l'usage à l'extérieur du Canada

5.2 Vente (C.02.003, C.02.003.1, C.02.003.2)

C.02.03 Il est interdit au distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et à l'importateur de vendre une drogue qui n'a pas été manufacturée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée, y compris durant son transport, conformément aux exigences du présent titre.

C.02.003.1 Il est interdit à toute personne de vendre une drogue qu'elle a manufacturée, emballée-étiquetée, analysée ou entreposée, y compris durant son transport, à moins d'avoir effectué l'activité conformément aux exigences prévues au 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.



5.3 Utilisation pour la manufacture (C.02.003.3)

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, y compris durant son transport, conformément aux exigences prévues au présent titre.

5.4 Locaux (C.02.004)

C.02.04 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

Si vous exploitez 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

Situer les bâtiments dans lesquels des gaz médicaux sont manufacturés ou emballés dans un environnement qui présente un risque minimum de contamination pour les matériaux ou les gaz médicaux. Prendre également des mesures pour protéger les procédés de fabrication.

Veiller à ce que les locaux soient adéquats pour les opérations y prenant place.

L'aménagement doit être conçu de façon à éviter les erreurs et à prévenir la contamination.

S'assurer des points suivants:



- Il y a suffisamment d'espace pour la réception des produits et toutes les activités de production
- Les espaces de travail permettent le rangement ordonné et logique de l'équipement (y compris les pièces détachées et les outils) et des matériaux
- 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
- Les aires de travail sont bien éclairées

Isoler et définir les aires de travail pour distinguer:

- les contenants mis de côté pour un nettoyage, un essai ou un entretien des contenants mis en circulation en vue de leur remplissage
- les différents gaz
- les gaz médicaux des gaz non médicaux
- les contenants vides des contenants pleins
- les gaz médicaux finis en quarantaine des produits pouvant être distribués

Vous devez également:

- identifier clairement le contenu des systèmes de distribution fixes à leur orifice de sortie
- limiter le nombre de tronçons morts dans lesquels la circulation peut être restreinte
- indiquer la nature des gaz médicaux acheminés dans des conduites qui traversent plusieurs zones par un codage de couleur ou un autre type de marquage, à intervalle suffisant, en incluant le sens d'écoulement
- 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 qu'ils sont examinés et remplacés au besoin
- 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
- s'assurer que les locaux pour la fabrication et le remplissage sont bien éclairés
- maintenir les locaux en bon état
- protéger les locaux et les véhicules utilisés pour entreposer les gaz médicaux contre toute entrée interdite sans autorisation
- 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



5.5 Équipement (C.02.005)

C.02.05 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; et
- c) à fonctionner selon son usage voulu

Justification

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

- la poussière
- d'autres gaz
- 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 facilite le nettoyage des aires contiguës. Elle évite également les interférences avec d'autres opérations de traitement, réduit au minimum le va-et-vient du personnel et optimise le déplacement des matières. Pour fabriquer des gaz médicaux de qualité constante, vous devez vous assurer que votre équipement fonctionne comme prévu.

Interprétation

Vous devez vous 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 (au besoin)
- 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



Vous devriez veiller à ce que les réservoirs et les camions-citernes soient 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, dans les conditions suivantes:

- une vérification a été faite pour s'assurer que la qualité des gaz non médicaux est au moins égale à la qualité des gaz médicaux
- les BPF sont respectées

Dans ces cas, vous devez:

- appliquer des mesures de gestion des risques liés à la qualité et les consigner par écrit
- établir une procédure 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

Vous assurer que l'équipement de remplissage et d'entreposage convient aux gaz médicaux en:

- utilisant des matériaux qui ne sont pas toxiques, qui ne réagissent pas avec les gaz médicaux et qui résistent à la corrosion pour les surfaces en contact avec le produit
- employant de l'équipement de remplissage conçu pour empêcher toute erreur de raccordement

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 évite la possibilité de raccorder un contenant à la mauvaise conduite.

Vous devez également:

- 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
 - consigner cette validation (pour de plus amples renseignements, consulter le document de Santé Canada intitulé [Guide sur la validation - drogues et activités de soutien\(GUI-0029\)](#))
- 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
- 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, en:



- étalonnant les appareils de mesure selon un programme établi par écrit
- en évitant les dispositifs temporaires, en cas de réparation
- consignnant 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)
- étalonner adéquatement les vacuomètres utilisés pendant l'évacuation essentielle des gaz résiduels des bouteilles haute pression
 - répéter cette mesure régulièrement
 - 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 veiller à ce que l'aiguille de l'indicateur retourne à zéro
 - tenir des registres à cet égard

Concernant les activités de réparation et d'entretien de l'équipement (y compris le nettoyage et la purge), il faut:

- s'assurer qu'elles ne nuisent pas à la qualité des gaz médicaux
- 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
- vérifier que l'équipement est exempt de toute contamination avant de permettre son utilisation
- tenir des dossiers d'entretien et d'utilisation de l'équipement

Vous devriez également:

- protéger les orifices de branchement des conduites de gaz médicaux pour éviter la contamination
- vérifier à intervalles réguliers les clapets de retenue utilisés pour prévenir toute contamination afin d'en garantir le bon fonctionnement

Vous pouvez utiliser une bouteille d'échantillonnage pour prélever des gaz dans un réservoir de stockage en vrac, si vous avez validé le processus. 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.

5.6 Personnel (C.02.006)

C.02.06 Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue doit être manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé, y compris durant son transport, sous la surveillance d'un



personnel qui, à l'égard des fonctions et responsabilités en cause, a reçu une formation, qu'elle soit théorique, technique ou autre, que le ministre juge satisfaisante 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. En effet, sans un personnel soucieux de la qualité et ayant reçu une formation appropriée, il est presque impossible de fabriquer, d'emballer-étiqueter, d'analyser ou d'entreposer des gaz médicaux de bonne qualité.

Vous devez engager du personnel compétent pour assurer la surveillance de la fabrication et de l'emballage des gaz médicaux. Les opérations de fabrication des gaz médicaux peuvent être de nature très technique. Cela exige une vigilance constante, un souci du détail et un niveau élevé de compétence. De nombreux produits ne répondent pas aux normes en raison d'un manque de formation du personnel 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 en matière de personnel, de finances, de matériel, d'installations et d'équipement afin de mettre en œuvre et de maintenir le système de qualité pharmaceutique et d'améliorer continuellement son efficacité.

Interprétation

Si vous êtes un manufacturier, la personne responsable du service du contrôle de la qualité de votre entreprise et la personne responsable du service de fabrication:

- 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
- doivent posséder une expérience pratique dans leur domaine de responsabilité
- doivent contrôler directement et surveiller personnellement, sur place, chaque quart de travail pendant lequel des activités dont elles ont la responsabilité sont menées
- peuvent déléguer leurs tâches et responsabilités (par exemple, pour couvrir tous les quarts de travail) à une personne disposant des qualifications professionnelles ou techniques nécessaires, tout en demeurant responsable de ces tâches et responsabilités

La personne responsable du service de contrôle de la qualité de votre entreprise (que vous soyez emballer/étiqueteur, analyste, importateur ou distributeur de gaz médicaux):



- 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
- doit posséder une expérience pratique dans son domaine de responsabilité
- peut déléguer ses tâches et responsabilités à une personne disposant des qualifications professionnelles ou techniques nécessaires

Remarque: 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.

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):

- doit se qualifier par sa formation et son expérience
- peut déléguer ses tâches et responsabilités à une personne qualifiée, de par sa formation et son expérience

Vous devez vous assurer qu'un nombre suffisant d'employés possédant les qualifications et l'expérience nécessaires pour assumer leurs responsabilités est disponible sur les lieux.

- ne pas confier trop de responsabilités à une seule personne afin d'éviter que cela nuise à la qualité
- consigner les tâches relatives aux gaz médicaux de tout le personnel responsable dans une description de travail écrite
- vous s'assurer que le personnel a le pouvoir d'assumer ses responsabilités
- lorsque des membres du personnel clé sont absents, nommer des remplaçants qualifiés pour effectuer leurs tâches et leurs fonctions

Votre personnel doit connaître les principes des BPF qui le concernent. Celui-ci doit recevoir une formation initiale et continue s'appliquant aux responsabilités de son emploi. Vous devez veiller à:

- faire appel à des formateurs compétents
- disposer d'un programme écrit pour former le personnel participant aux activités de fabrication, d'emballage-étiquetage, d'analyse, d'importation ou d'entreposage de gaz médicaux
 - y compris pour le personnel technique et affecté à l'entretien et au nettoyage
- évaluer périodiquement l'efficacité de la formation continue
- donner une formation avant la mise en œuvre de procédures opérationnelles normalisées (PON) nouvelles ou révisées
- tenir des dossiers des activités de formation



- donner une formation spécifique aux personnes travaillant dans les zones où sont manipulés des produits très actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants
- évaluer périodiquement le rendement du personnel

Vous devez également veiller à ce 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.

5.7 Hygiène (C.02.007, C.02.008)

C.02.07 (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.

Un programme d'hygiène écrit donne une certaine assurance que:

- le niveau de propreté des lieux est maintenu
- les dispositions des articles 8 et 11 de la [Loi sur les aliments et drogues](#) sont respectées

Interprétation

Garder les aires de remplissage propres et ordonnées, même si les gaz médicaux sont manipulés à l'intérieur de systèmes fermés.

S'assurer de disposer d'un programme d'hygiène écrit dans les locaux de toute installation qui fabrique ou emballe-étiquette des gaz médicaux.

Inclure dans le programme d'hygiène des procédures qui décrivent:



- les exigences de nettoyage des locaux
- les exigences de nettoyage de l'équipement de fabrication

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 nettoyants ou d'autres contaminants. Valider et consigner toutes les procédures (cela comprend les camions-citernes et les remorques appartenant à une entreprise sous-traitante).

C.02.08 (1) Le fabricant et l'emballleur-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. Toutefois, leur application dépend grandement des opérations effectuées et des procédures utilisées.

Interprétation

Fournir par écrit les exigences minimales en matière de santé, notamment:

- 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
- les membres du personnel chargés d'effectuer les tests d'odeur ne présentent aucun malaise susceptible de fausser les résultats des tests
- les membres du personnel chargés de réaliser les inspections nécessitant l'interprétation de codes de couleurs sont capables de distinguer les couleurs correctement



Dans votre programme d'hygiène écrit, définissez clairement les exigences en matière d'habillement ainsi que les règles d'hygiène que doivent suivre le personnel de l'entreprise et les visiteurs. Par exemple:

- le personnel doit porter des vêtements propres et des accessoires de protection là où il y a risque de contamination des gaz médicaux
- les opérateurs doivent éviter tout contact direct avec les parties de l'équipement qui entrent en contact avec les gaz médicaux
- les pratiques non hygiéniques sont interdites dans les aires de traitement
- les exigences en matière d'hygiène du personnel doivent être clairement définies lorsqu'elles sont déterminantes pour la qualité du produit

5.8 Analyse des matières premières (C.02.009, C.02.010)

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.02.09 (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 de la matière, y compris durant le transport, aucun lot ni lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, y compris durant le transport, pour manufacturer une drogue, à moins que la matière n'ait été de nouveau analysée après un intervalle approprié et qu'elle ne soit 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 ministre, 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 3 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

Les manufacturiers:

- analysent les matières premières en fonction des spécifications avant l'utilisation et après leur réception
- s'assurent que les spécifications sont conformes avec l'autorisation de mise en marché
 - vérifient s'il existe une monographie dans une pharmacopée citée à l'annexe B de la Loi
 - si c'est le cas, s'assurent que les spécifications s'y conforment
- valident les méthodes d'analyse et consignent 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
 - si vous utilisez l'une de ces méthodes, vous devez en vérifier la convenance dans des conditions d'utilisation réelles
 - procéder à des études de transfert de méthodes, au besoin

Pour obtenir des directives sur la validation des types particuliers de méthodes, consulter le document de l'International Conference on Harmonization (ICH) intitulé:

[ICH Q2 : Validation des méthodes d'analyse : Texte et méthodologie](#)

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:

- Analyser un échantillon du gaz livré pour juger s'il est satisfaisant
- Si la matière première est un gaz simple assorti d'un certificat d'analyse, prélever et analyser l'échantillon après que:
 - le nouveau gaz a eu assez de temps pour se mélanger dans le réservoir



- la conduite d'échantillonnage a été vidangée convenablement
- S'il s'agit d'un mélange de gaz, faire porter l'analyse sur chaque constituant

C.02.10 (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 ministre, 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 ministre, 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 au moment où vous pouvez effectuer les analyses énoncées à l'article C.02.009. Le choix des sources d'approvisionnement en matières premières est une opération importante qui nécessite une connaissance spécifique et approfondie des matières premières et de leur manufacturier afin de maintenir l'uniformité et la qualité lors de la manufacture des gaz médicaux. Les matières premières devraient provenir de manufacturiers fiables.

Interprétation

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 a été stockée dans le réservoir d'entreposage en vrac.



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.

Les preuves satisfaisantes pour le ministre doivent comprendre ce qui suit:

- Une preuve de la conformité continue aux BPF (y compris le contrôle des procédés et la validation, conformément aux présentes lignes directrices)
- Un rapport de vérification publié par un organisme qualifié
 - démontrant que le manufacturier de matières premières répond aux exigences du document de l'ICH intitulé [Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs - ICH thème Q7](#) ou de toute autre norme de qualité ou système équivalent

Les preuves devront également inclure:

- 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
- une analyse de confirmation complète portant sur au moins 1 lot par année d'une matière première reçue de chacun des vendeurs, la matière première étant choisie par alternance
- si plusieurs matières premières sont reçues d'un même vendeur, chacune doit faire l'objet d'une analyse de confirmation au moins tous les 5 ans

Si un lot quelconque est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

Il faut veiller à ce 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:

- Le type d'emballage à utiliser
- Les exigences en matière d'étiquetage
- Le mode de transport
- Le mode de fermeture étanche du contenant
- La vérification requise pour garantir qu'aucun emballage n'a été ouvert et qu'aucun contenant n'est endommagé
- Des preuves démontrant que les exigences à l'expédition sont observées



5.9 Contrôle de la fabrication (C.02.011, C.02.012)

C.02.11 (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 fabriqué, 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 mis en vente et distribué. 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
- démontrent 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

Vous devez:

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- vérifier régulièrement la précision et l'exactitude des appareils de mesure et consigner les résultats dans des dossiers
- fournir sur les lieux des procédures écrites visant à s'assurer que les matières premières et les gaz en vrac:
 - sont identifiés par un numéro de lot, un numéro de réception ou un numéro de contrôle de laboratoire
 - sont mis en circulation pour les opérations de fabrication ou de remplissage conformément aux procédures écrites approuvées par le service du contrôle de la qualité
 - 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
 - sont entreposés dans des conditions propres à préserver leur qualité et à éviter leur utilisation par erreur

Vous devez fournir des procédures écrites approuvées par le service du contrôle de la qualité. Elles devraient être disponibles pour garantir que les contenants ne sont pas remplis tant qu'ils ne sont pas analysés pour vérifier s'ils satisfont à leurs spécifications.

Vous devez également:

- vous assurer que les opérations de traitement sont régies par dans une formule-type
 - Ces dernières doivent être préparées et soumises à des vérifications indépendantes par des personnes ayant les compétences décrites à l'article C.02.006
- 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:
 - Le nom du produit
 - Le nom et la concentration des constituants, y compris les tolérances acceptables
 - Le cycle de remplissage des constituants
 - La pression de remplissage ou le poids des constituants
 - Les exigences en matière de contrôle de la qualité pendant et à la fin du traitement



- 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
- vous 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:
 - les exigences en matière de contrôle de la qualité pendant le traitement
 - l'équipement utilisé (si des systèmes multiples sont employés pour le même produit)
 - une marque propre à la personne ou les initiales du personnel affecté à l'activité
 - la désignation de chaque matière première introduite dans un mélange, et le renvoi à la spécification applicable

Il importe de fournir les renseignements suivants dans les documents de production:

- Les vérifications visant à s'assurer que les contenants ont été remplis
- Les résultats réels des contrôles de la qualité
- Les numéros de lot ou de lot de fabrication, de réception ou de contrôle de laboratoire de chaque matière première introduite dans un mélange
- Une marque propre à la personne ou les initiales du personnel affecté à la préparation du mélange

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 1 des activités suivantes:

- 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
- 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
- S'il s'agit d'un mélange de gaz, faire porter l'analyse sur chaque constituant

Vous pouvez:

- combiner les lots ou lots de fabrication résiduels dans les camions-citernes ou les contenants cryogéniques



- ajouter le contenu du réservoir d'entreposage en vrac aux contenants ou aux camions-citernes si des essais de pureté ont été effectués après le mélange

Vous devez vous assurer que des instructions écrites garantissent les points suivants:

- Les initiales du personnel affecté au contrôle de la qualité ou de la personne qualifiée désignée figurent dans les registres de remplissage
- Un numéro de lot est attribué à chaque gaz médical et apparaît sur chaque contenant
 - Le numéro de lot n'a pas à figurer sur chaque contenant de transport en vrac, réservoir de stockage rempli et contenant rempli au point de remplissage, pourvu que ce numéro puisse être retracé
- 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
- 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
- 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 pour 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
- Les contenants remplis sont mis en quarantaine de façon appropriée jusqu'à leur mise en circulation par le service du contrôle de la qualité

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

Assurez-vous également de:

- procéder à l'étiquetage aussi rapidement que possible après le remplissage (si l'étiquetage est reporté, prendre des mesures afin d'éviter toute confusion ou erreur d'étiquetage) en:
 - consignat le retrait des étiquettes et en établissant un bilan comparatif
 - contrôlant les opérations d'étiquetage par un système de vérification à 100 %
 - consignat les opérations d'étiquetage



- joignant, dans la mesure du possible, les échantillons d'articles d'emballage imprimés (y compris des spécimens portant le numéro de lot) et toute inscription additionnelle aux fiches d'emballage
- 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 du 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 mises en circulation
- après le remplissage, placer des capuchons sur les robinets des bouteilles afin d'éviter la contamination des sorties
- entreposer le matériel et les étiquettes des gaz médicaux servant à identifier les contenants dans un local à accès contrôlé réservé au personnel désigné
- détruire les étiquettes et le matériel périmés ou désuets et consigner leur élimination
- procéder à la mise en circulation des gaz médicaux seulement après que votre service du contrôle de la qualité a donné son approbation
- 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

Procéder à un examen annuel de la qualité du produit (EAQP) 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 évidence 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:

- Des contrôles critiques effectués en cours de production, des résultats des analyses du produit fini et des spécifications
- De tous les lots qui ne respectent pas les spécifications établies et de l'enquête dont ils ont fait l'objet
- De toute non-conformité ou de tout écart important, des enquêtes connexes et de l'efficacité des mesures correctives et préventives prises en conséquence
- De toutes les modifications apportées aux procédés, aux méthodes d'analyse, aux matières premières, aux matériaux d'emballage ou aux fournisseurs critiques
- Des résultats du programme permanent de stabilité et toute tendance défavorable (le cas échéant)



- De tous les retours, des plaintes et des retraits du marché liés à la qualité ainsi que des enquêtes menées à ces occasions
- De la pertinence de toute mesure corrective antérieure liée au procédé ou à l'équipement de fabrication du produit
- De l'état de la qualification de l'équipement pertinent utilisé pour la fabrication et l'emballage de gaz médicaux
- Des accords (pour s'assurer qu'elles sont à jour)

Votre service du contrôle de la qualité doit s'assurer que l'EAQP 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 1 seul examen annuel de la qualité des produits, au lieu de 1 examen à chaque installation. Les rapports APQR doivent être disponibles à chaque installation.

Le cas échéant, un accord devrait être établie entre les diverses parties concernées par un examen annuel de la qualité des produits (par exemple, l'importateur et le fabricant). Celui-ci devrait définir les responsabilités de chaque partie 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.

Votre service du contrôle de la qualité devrait:

- évaluer les résultats de cet examen
- déterminer si des mesures correctives et préventives doivent être prises ou s'il faut procéder à une revalidation

Vous devez également:

- documenter les raisons de ces mesures correctives
- mettre en œuvre ces mesures de façon rapide et efficace
- établir des procédures facilitant la gestion et l'examen continus des mesures
- vérifier leur efficacité au cours d'une auto-inspection

C.02.12 (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 rappel 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.003b) 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

Un retrait permet de retirer du marché un gaz médical qui:

- n'est pas conforme à la Loi ou au Règlement
- pose un risque pour la santé des consommateurs

Les gaz médicaux qui ont quitté les locaux d'un manufacturier, d'un emballeur-étiqueteur, d'un distributeur, d'un importateur ou d'un grossiste peuvent se retrouver dans une variété d'endroits. Selon la non-conformité et la gravité du risque pour la santé, vous pourriez être tenu de retirer un produit du marché. Si vous êtes un manufacturier, un emballeur-étiqueteur, un distributeur, un importateur ou un grossiste, vous êtes tenu d'avoir mis en place un mécanisme qui vous permet de le faire jusqu'au niveau du consommateur, s'il le faut.

Pour en savoir plus sur les retraits, veuillez consulter la [Politique sur les retraits/rappels de produits de santé \(POL-0016\)](#).

Le Règlement exige aussi que le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur, l'importateur et le grossiste aient un programme d'auto-inspection. Le programme d'auto-inspection a pour but d'établir 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 déceler 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 des activités de production et d'analyse sont données en sous-



traitance, elles doivent être clairement définies, faire l'objet d'un accord et d'un suivi qui permettront d'éviter tout malentendu susceptible de se traduire par un produit, un travail ou une analyse d'une qualité insatisfaisante. Il devrait y avoir un accord écrit entre toutes les parties. L'entente devrait établir les obligations de chaque partie.

Interprétation

Rappel

Vous devez avoir un système de rappel écrit en place pour vous conformer à l'article C.01.051 du Règlement. Le système doit prévoir les mesures suivantes:

- Santé Canada doit être avisé du retrait du marché
 - Inclure une évaluation de l'impact que toute mesure de retrait peut avoir sur la disponibilité du gaz médical sur le marché
- Aviser tous les établissements canadiens et étrangers concernés par la manufacture, la distribution ou l'importation du gaz médical retiré
- 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 parties concernées
- Identifier les personnes responsables d'amorcer et de coordonner le retrait

Vous devez être capable d'effectuer les opérations de retrait en tout temps, et ce, pendant ou en dehors des heures normales de travail. Vous pouvez utiliser un système de messagerie vocale ou un dispositif électronique parmi vos dispositions relatives à l'activation du retrait d'un produit après les heures de travail, ce qui comprend les coordonnées appropriées. Il faut inclure les fonctions et les exigences de suivi du système que vous utilisez dans vos procédures écrites.

La procédure de retrait doit décrire les moyens à utiliser pour signaler un retrait, le mettre en œuvre et décider de sa portée.

Les dossiers de distribution doivent permettre de retracer les gaz médicaux, y compris les quantités en transit et les échantillons prélevés par le service du contrôle de la qualité.

Pendant un rappel, vous devez:

- évaluer et consigner le déroulement et l'efficacité du retrait périodiquement, et un rapport final doit être publié (incluant un bilan comparatif)
- identifier les gaz médicaux retirés et les entreposer à part dans un endroit d'accès restreint jusqu'à ce que l'on ait déterminé le moyen d'en disposer



- avoir mis en place un accord écrit décrivant clairement les responsabilités de chaque partie pendant un retrait
 - L'accord doit fournir des renseignements sur la chaîne d'approvisionnement de la distribution de gaz médical et un accusé de réception

Auto-inspection

Vous devez 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. Le programme doit comprendre les éléments suivants:

- Une procédure écrite détaillée qui décrit les fonctions de votre programme d'auto-inspection
- Une équipe d'auto-inspection regroupant des membres du personnel qui ont reçu une formation adéquate et qui possèdent les compétences nécessaires au chapitre des BPF
- Des auto-inspections périodiques
- Un examen des rapports sur les conclusions des inspections et sur les mesures correctives par la haute direction
 - Les mesures correctives doivent être mises en œuvre en temps opportun

Activités exécutées en sous-traitance

Pour assurer la conformité des entrepreneurs qui effectuent la fabrication et l'emballage/étiquetage, vous devez avoir une entente écrite qui lie les parties concernées par ces activités. L'accord doit préciser les responsabilités de chaque partie en ce qui concerne la fabrication ou l'emballage-étiquetage et le contrôle du produit. Les aspects techniques de l'entente doivent être définis par des membres du personnel qualifiés possédant des connaissances appropriées en technologie des gaz médicaux et en BPF.

L'entente doit:

- permettre au distributeur ou à l'importateur de vérifier les installations de l'entrepreneur
- décrire clairement, au minimum, les personnes responsables de:
 - 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
- préciser qu'aucune partie du travail ne doit être confiée en sous-traitance sans autorisation écrite



- préciser la façon dont 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
- décrire la façon de 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

La procédure de plainte et la procédure de retrait du marché de l'entrepreneur doivent préciser 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.

Vous avez les responsabilités suivantes envers l'entrepreneur:

- Fournir 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

Vous êtes responsable de l'évaluation de la compétence permanente de l'entrepreneur à réaliser correctement le travail ou les analyses demandés en conformité avec les principes des BPF décrits dans ces directives.

Si vous êtes:

- un distributeur de gaz médicaux manufacturés, emballés/étiquetés ou testés sur des établissements canadiens, vous n'avez besoin que d'une copie de la licence d'établissement canadienne pertinente valide détenue par le manufacturier, l'emballer/étiqueteur ou l'analyste canadien
- un importateur de gaz en vrac et de gaz médicaux manufacturés, emballés-étiquetés ou analysés dans un bâtiment étranger, vous devez répondre aux exigences décrites dans le document intitulé [Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](#)
 - L'établissement étranger doit figurer sur votre licence d'établissement



5.10 Contrôle de la qualité (C.02.012.1, C.02.013, C.02.014, C.02.015)

C.02.12.1 Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue est manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé, y compris durant son transport, de façon à assurer la qualité de la drogue.

C.02.13 (1) Le manufacturier, 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 Règlement et le présent guide utilisent le terme « contrôle de la qualité » pour faire référence à un service de contrôle de la qualité qui remplit ce rôle. Un service du contrôle de la qualité indépendant de la production assume à la fois des responsabilités en matière d'assurance qualité et de contrôle de qualité. Il peut être composé de services distincts, d'une seule personne ou d'un groupe selon la taille et la structure de l'organisation. 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.

Ce règlement prévoit un service du contrôle de la qualité qui aide à garantir que les:

- étapes de production nécessaires sont suivies et que les analyses de produits adéquates sont effectuées
- matières premières et le matériel d'emballage ne sont pas libérés en vue de leur utilisation
- produits finis ne sont pas mis en circulation à des fins de vente, tant et aussi longtemps que leur qualité n'aura pas été 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 chargé de la fabrication et celui affecté au 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'une entreprise.

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 du personnel qualifié est décrit à l'article C.02.006.

Interprétation

Si vous êtes un manufacturier, un emballeur-étiqueteur, un distributeur, un importateur ou un grossiste, vous devez avoir une personne sur place, ou entièrement accessible au personnel du contrôle de la qualité, qui est responsable de prendre les décisions relatives aux exigences du contrôle de la qualité. Lorsque 2 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:

- Il n'est pas pratique d'avoir des services organisationnels distincts sur place
- Les risques d'erreur sont minimisés
- 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
- L'employé est parfaitement conscient du double rôle qu'il doit jouer, comprend clairement ses responsabilités et le rapport hiérarchique, et agit en conséquence

Le service du contrôle de la qualité doit avoir véritablement accès à l'équipement et aux locaux requis pour procéder aux inspections et aux analyses.

C.02.14 (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 manufacturier, à l'emballeur-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. Ce service doit mettre en place des contrôles adéquats afin de garantir la qualité du produit final.

Pour maintenir ce niveau de qualité, il importe aussi d'examiner tous les gaz médicaux retournés.

Interprétation

La personne responsable de votre service du contrôle de la qualité (ou son remplaçant désigné qui satisfait aux exigences décrites à l'article C.02.006) doit signer et dater toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité, conformément à l'article C.02.014.

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
- évaluer les écarts ainsi que les produits qui sont à la limite de la conformité selon une procédure écrite et consigner la décision et la justification
 - au besoin, procéder à une analyse des tendances des écarts que présentent les lots
- 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'influer sur la qualité et l'innocuité des lots de fabrication mis en circulation ou en attente de l'être et consigner la justification
- 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 ont 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'historique du produit
- du temps écoulé depuis qu'il a été vendu à l'origine

Tenir des registres de toute mesure prise.

C.02.15 (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) Dans le cas contraire, il l'achemine au responsable du service du contrôle de la qualité qui exerce un contrôle de 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 doivent être examinées indépendamment 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 révéler 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. Des 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. Vous devez également tenir des dossiers des activités de ces entrepreneurs.

Interprétation

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



- 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
- 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
- Les analyses doivent être effectuées par un laboratoire qui répond à toutes les exigences pertinentes des BPF. S'assurer des points suivants:
 - 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
 - La personne responsable du laboratoire est qualifiée conformément à l'article C.02.006 ou relève d'une personne possédant ces qualifications
 - Le personnel du laboratoire est en nombre suffisant et possède les compétences nécessaires pour effectuer le travail qu'il entreprend
 - 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
 - Toutes les données de laboratoire sont créées, tenues à jour, traitées et examinées, conformément au système de gouvernance des données de l'entreprise

Remarque: L'intégrité des données est un facteur important. Pour les autres exigences liées au système de gouvernance des données, consulter les articles C.02.020 à C.02.024.

Le système de gouvernance des données (tel qu'il s'applique aux données de laboratoire) doit inclure suffisamment de détails pour permettre de rapporter de façon exacte et complète toutes les données de laboratoire afin d'en permettre l'interprétation et d'assurer l'intégrité des données. Ce système devrait inclure les éléments suivants:

- Valider les systèmes informatisés selon leur utilisation prévue, en portant une attention particulière à ceux qui sont utilisés pour créer, traiter et conserver des données de laboratoire (qualifier les tableurs utilisés dans le laboratoire)
- Disposer de systèmes et de procédures pour s'assurer que les dossiers de laboratoire sont fiables, complets et exacts
 - Ces systèmes et procédures exigent aussi que tous les résultats d'analyse qui pourraient avoir une incidence sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité d'un gaz médical soient signalés, examinés et évalués de façon appropriée



- Organiser et conserver les données de façon à permettre leur Interprétation, leur traçabilité et d'en retracer leur exécution ainsi que le but initial au moment des analyses (c'est-à-dire l'utilisation de conventions d'appellation définies et compréhensibles pour les échantillons, les séquences d'analyse et les emplacements/dossiers de conservation des données)
- Mettre en place des contrôles pour s'assurer que les données d'analyse ne sont pas supprimées et que les modifications aux dossiers d'analyse sont documentées et justifiées, le cas échéant (par exemple, les pistes de vérification doivent être activées et examinées)
- Conserver les données dans leur format d'origine. Les dossiers d'origine (ou une copie authentique), incluant les dossiers électroniques, peuvent faire l'objet d'un examen par du personnel qualifié
- Protéger et sauvegarder les données de tous les systèmes informatisés
- Tenir à jour les procédures écrites d'exploitation et d'entretien des systèmes informatiques

Les résultats d'essais non conformes aux spécifications font l'objet d'une enquête selon une procédure définie:

- 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
- 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)
- rapporter tous les résultats d'analyse valides (conformes ou suspects) et en tenir entièrement compte dans la décision de mettre en circulation le lot de fabrication
- 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 selon une procédure écrite

S'assurer également que des systèmes et des procédures sont en place pour veiller à ce que les dossiers de laboratoire soient fiables, complets et exacts:

- Ces systèmes et procédures devraient exiger que tous les résultats d'analyse qui pourraient avoir une incidence sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité d'une drogue soient signalés, examinés et évalués de façon appropriée

Vous devez également:

- examiner et évaluer 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 du lot de fabrication
- Réexaminer les dossiers de plainte régulièrement pour déceler tout indice de problèmes spécifiques ou répétitifs qui méritent une attention
- établir un système de contrôle des changements pour assurer la mise en place de mécanismes permanents de contrôle et d'optimisation des procédés
 - Le service du contrôle de la qualité doit consigner, évaluer et approuver tous les changements et les identifier selon la date appropriée d'entrée en vigueur
 - Tout changement important peut nécessiter une nouvelle validation

5.11 Analyse du matériel d'emballage (C.02.016, C.02.017)

C.02.16 (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 ministre, 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 des gaz médicaux est directement tributaire de la qualité de l'emballage. 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



S'assurer que tout matériel servant à l'emballage-étiquetage d'un gaz médical est assujéti à des spécifications (telles qu'elles sont définies à l'article C.02.002). Ces spécifications doivent être approuvées et datées par la personne responsable de votre service du contrôle de la qualité (ou par un remplaçant désigné qui répond aux exigences décrites à l'article C.02.006).

En plus de la définition des spécifications décrite à l'article C.02.002, les spécifications associées à tout matériel d'emballage primaire et imprimé devraient inclure (ou citer, le cas échéant):

- une description du matériel, comprenant:
 - le nom désigné et le code de référence interne
 - la référence (s'il y a lieu) à une monographie de pharmacopée
 - les fournisseurs approuvés
 - un spécimen du matériel imprimé
- les exigences qualitatives et quantitatives avec les limites acceptables
- les conditions d'entreposage et les précautions requises

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

Avant le remplissage, examiner soigneusement les contenants en fonction des spécifications établies à leur égard.

Dans le cas des contenants haute pression retournés pour le remplissage, effectuer des vérifications et des contrôles de chaque contenant. Ces vérifications et ces contrôles devraient inclure:

- 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
- un contrôle visant à s'assurer que les vieilles étiquettes (avec numéros de lot et identification) et les étiquettes endommagées ont été enlevées
- 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)
- 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 (par exemple, oxyde de diazote ou dioxyde de carbone)
- un contrôle pour vérifier si la requalification du contenant a été faite comme prévu. Chaque contenant doit être codé (marquage des bouteilles) de manière à indiquer la date de la dernière requalification:



- Les bouteilles en acier doivent être requalifiées tous les 5 ans, sauf si la date est suivie d'un astérisque (*) (auquel cas la bouteille peut être requalifiée tous les 10 ans)
- Les bouteilles d'aluminium doivent être requalifiées tous les 5 ans
- L'eau employée pour les essais hydrostatiques doit au moins présenter la qualité d'une eau potable
- L'intérieur des bouteilles doit être vérifié visuellement si l'on retire le robinet lors de la requalification périodique (habituellement lors de la requalification)
- 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

Remarque: Comme solution de rechange à la vidange, une analyse complète du gaz restant dans chaque bouteille peut être effectuée.

Effectuer des vérifications des récipients cryogéniques avant de les remplir. Les contrôles de préremplissage sont généralement indiqués dans le manuel du fabricant fourni avec chaque récipient cryogénique procéder au moins à une vérification:

- externe du récipient
- des raccords d'admission et d'échappement
- de l'étiquette

Vous devez également:

- vérifier les marquages de Transports Canada sur les récipients cryogéniques et vous assurer que le dispositif de sûreté en cas de surpression placé sur l'appareil convient bien à l'usage prévu
- vous assurer que vos spécifications exigent que chaque contenant soit dédié à un type de gaz médical donné et identifié comme tel (par exemple, 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
- vérifier les indicateurs de volume ou de quantité qui équipent les contenants pour en garantir le bon fonctionnement
- mettre en quarantaine les contenants qui ne subissent pas avec succès les examens et analyses
- consigner les examens et les analyses effectués

Pour obtenir des renseignements détaillés sur les analyses, consulter la norme suivante:



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)

C.01.017 (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 ministre, 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 ministre, 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 du personnel possédant une connaissance approfondie du matériel d'emballage et du fournisseur.

Le matériel d'emballage doit provenir exclusivement des fournisseurs cités dans les spécifications correspondantes. Le fabricant et le fournisseur devraient discuter ensemble de tous les aspects de la production et du contrôle du matériel d'emballage. 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

Cet article s'applique dans les cas où les récipients sont analysés ailleurs que dans les locaux de remplissage.

Assurez-vous que les conditions de transport et d'entreposage permettent de prévenir toute modification aux caractéristiques du matériel d'emballage.

Afin de démontrer que ces conditions ont été observées, vous devez avoir des procédures opérationnelles normalisées et des registres qui font état:

- du type d'emballage à utiliser
- des exigences en matière d'étiquetage
- du mode de transport
- du type d'emballage et la façon de le sceller
- de la vérification requise pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'aucun contenant n'est endommagé

5.12 Analyse du produit fini (C.02.018, C.02.019)

C.02.18 (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. Cela permet de garantir que chaque gaz médical vendu est sûr et respecte les normes applicables.



Interprétation

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.

Les spécifications écrites pour tout gaz médical fini doivent inclure (ou fournir une référence concernant, le cas échéant):

- une description du gaz médical qui précise toutes ses propriétés et qualités (notamment sa nature, sa pureté et sa teneur)
- 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 du personnel qualifié)
- le nom ou la marque qui doit servir à identifier chaque gaz médical tout au long de l'opération de traitement

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.

Vous devez valider les méthodes d'analyse et consigner les résultats. S'il y a lieu, il faut procéder à des études de transfert des méthodes.

Puisque les méthodes de pharmacopée ne peuvent pas inclure toutes les formulations possibles d'une drogue, vous devez démontrer que la méthode tirée d'une pharmacopée particulière que vous utilisez s'applique à votre formulation spécifique d'un gaz médical.

Vous devez aussi démontrer qu'il n'y a rien dans le produit qui interfère avec la méthode de pharmacopée ou qui affecte l'efficacité de la méthode.

Vous devez également prouver que les impuretés censées être présentes selon la voie de synthèse de l'ingrédient actif utilisée ou la formulation du produit fini sont détectées par la méthode de pharmacopée.

Remarque: Pour obtenir des directives sur la validation de types particuliers de méthodes, consulter le document de l'International Conference on Harmonization (ICH) intitulé:

- [Q2 Validation des méthodes d'analyse : Texte et méthodologie](#)

Analyser chaque gaz médical pour vous assurer qu'il répond aux spécifications qui lui sont propres. Consignez les résultats de façon claire et concise dans un document prévu à cet effet:



- pour une opération de remplissage d'un gaz donné, analysez un nombre représentatif de contenants en fonction des spécifications (en général, 1 contenant plein par cycle de remplissage sur rampe)
- dans le cas des contenants haute pression remplis individuellement à la main, analysez 1 contenant plein par cycle de remplissage ininterrompu
- si le cycle est interrompu, effectuez des analyses supplémentaires
- pour les mélanges de 2 gaz, analysez 1 des gaz de chaque bouteille en fonction des spécifications. Ensuite, procédez à l'analyse d'identité de l'autre gaz dans 1 bouteille du cycle de remplissage sur rampe
- pour les mélanges contenant plus de 2 gaz, analysez chaque bouteille en fonction des spécifications relatives à tous les gaz sauf 1. Ensuite, analysez 1 bouteille par cycle de remplissage sur rampe pour déterminer la nature de l'autre gaz
- pour un mélange de 2 gaz ou plus ayant préalablement été effectué dans une série de réservoirs intermédiaires, il est possible d'effectuer l'analyse de 1 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

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.

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.

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.

En raison de la nature cancérigène de l'oxyde d'éthylène, l'importateur n'est pas tenu d'effectuer d'analyse d'identité de 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
- n'effectue aucune activité supplémentaire de fabrication ou d'emballage pour ce mélange

L'importateur doit recevoir un certificat d'analyse de la part du fabricant du mélange gazeux.



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.02.19 (1) L'emballeur-étiqueteur d'une drogue, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur d'une drogue autre qu'un ingrédient actif font l'analyse du produit fini sur un échantillon de la drogue prélevé:

- a) soit après la réception au Canada, dans leurs locaux, du lot ou lot de fabrication de la drogue;
- b) soit avant la réception du lot ou lot de fabrication dans leurs locaux, si les conditions ci-après sont réunies:
 - (i) l'emballeur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur:
 - (A) établit à la satisfaction du ministre 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 ministre,
 - (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 s'il conserve une copie du certificat de lot pour chaque lot de la drogue, ou chaque lot de fabrication de celle-ci qu'il reçoit.

(4.1) Les paragraphes (1) et (2) ne s'appliquent ni au distributeur ni à l'importateur d'une drogue contre la COVID-19 si le lot dont elle provient fait l'objet d'une demande au titre du paragraphe C.04.007(2).

(4.2) Le paragraphe (1) ne s'applique ni à l'emballeur-étiqueteur, ni au distributeur, ni à l'importateur, si les conditions ci-après sont réunies:



- a) la drogue est un produit pharmaceutique radioactif ou un *générateur de radionucléide* au sens de l'article C.03.001 et elle a une période de vie utile d'au plus trente jours;
- b) l'emballleur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur, selon le cas, conserve une preuve que le ministre juge satisfaisante démontrant à la fois que:
- (i) la drogue a été analysée en fonction des spécifications établies à son égard,
 - (ii) elle n'a pas été transportée ni entreposée dans des conditions modifiant sa conformité aux spécifications établies à son égard.
- (4.3) Les paragraphes (1) et (2) ne s'appliquent ni à l'emballleur-étiqueteur, ni au distributeur, ni à l'importateur, si les conditions ci-après sont réunies:
- a) la drogue satisfait aux exigences suivantes:
- (i) elle est destinée à l'usage des humains;
 - (ii) elle est sous forme posologique;
 - (iii) elle est visée à l'annexe D de la Loi;
 - (iv) elle n'est pas un vaccin;
 - (v) elle est composée de cellules humaines nucléées autologues génétiquement modifiées ou elle atteint les cellules à l'aide d'un vecteur de virus adéno-associé;
- b) l'emballleur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur, selon le cas, conserve une preuve que le ministre juge satisfaisante démontrant à la fois que :
- (i) la drogue a été analysée en fonction des spécifications établies à son égard,
 - (ii) elle n'a pas été transportée ni entreposée dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.
- (5) Les paragraphes (1) et (2) ne s'appliquent ni au distributeur ni à l'importateur d'une drogue qui peut être vendue sans ordonnance et qui appartient à une catégorie de drogues figurant à la colonne 1 de la liste de drogues vendues sans ordonnance et non soumises à certaines analyses, si les conditions ci-après sont réunies:
- a) la drogue contient comme seuls ingrédients actifs un ou plusieurs de ceux visés à la colonne 2 pour cette catégorie de drogues, chacun en une quantité figurant à la colonne 3, et les éléments descriptifs visés aux colonnes 4 à 6 s'appliquent à la drogue;
- b) la drogue satisfait aux exigences suivantes:
- (i) elle est manufacturée soit au Canada, soit dans des pays ou régions reconnus,
 - (ii) elle est emballée-étiquetée soit au Canada, soit dans des pays ou régions reconnus,
 - (iii) elle fait l'objet de l'analyse dans des pays ou régions reconnus;
- c) le distributeur ou l'importateur de la drogue conserve une copie du certificat de lot pour chaque lot de la drogue, ou chaque lot de fabrication de celle-ci, distribuée ou importée, selon le cas.



(6) La drogue qui est visée aux paragraphes (4.2), (4.3) ou (5) et qui est importée peut être expédiée directement à une personne autre que l'importateur si les conditions ci-après sont réunies:

- a) l'importateur a reçu, avant d'importer la drogue, un document démontrant que celle-ci est conforme aux spécifications établies pour la drogue;
- b) l'importateur et le distributeur ont mis des mesures en place afin de veiller à ce que toute exigence requise par le présent règlement relativement à l'importation de la drogue soit remplie.

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'emballer-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

Si vous êtes un distributeur (C.01A.003 (b)) ou un importateur de gaz médicaux, vous devez effectuer les analyses sur un échantillon prélevé après la réception des gaz dans vos locaux. La seule exception est lorsque vous choisissez de vous fier aux résultats d'analyse du fournisseur.

Établissements titulaires d'une licence d'établissement canadienne

Si vous êtes un distributeur de gaz médicaux fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans des établissements canadiens, il vous suffit de posséder une copie du certificat d'analyse authentique délivrée par l'établissement canadien détenteur d'une licence d'établissement de produits pharmaceutiques. Ce certificat doit démontrer que vous respectez les spécifications. Il doit indiquer les résultats numériques réels et renvoyer aux spécifications du produit et aux méthodes d'analyse utilisées. Une nouvelle analyse, y compris une analyse d'identité, n'est pas requise.

Établissements reconnus par une autorité réglementaire dans un pays participant à un ARM

Si vous êtes un importateur de gaz médicaux 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 votre licence d'établissement), vous n'avez qu'à détenir un certificat de lot pour chaque lot ou lot de production reçu du gaz médical afin de démontrer que vous respectez les spécifications. Le certificat de lot doit être sous la forme convenue par les pays participants à un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) dans les [Exigences](#)



[internationales harmonisées pour la certification d'un lot](#). 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 à un ARM.

Établissements situés dans des pays sans ARM

En tant qu'importateur, vous devez remplir les conditions suivantes pour les analyses (autres que les analyses d'identité) si vous décidez de vous fier aux résultats d'analyse fournis par un établissement situé dans un pays non participant à un ARM:

- Vous devez fournir une preuve du respect continu des BPF selon un système décrit dans l'Interprétation de l'article C.02.012. Cette preuve peut être faite en s'assurant que le site figure sur la licence d'établissement.
 - Pour en savoir plus, consulter le document [Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](#)
- Chaque lot doit être accompagné d'un certificat d'analyse authentique ou d'une copie de celui-ci (une copie électronique avec signature électronique convient). Ce certificat doit indiquer les résultats numériques réels et renvoyer aux spécifications du produit et aux méthodes d'analyse utilisées
 - Vous devez effectuer une analyse de confirmation complète d'au moins 1 lot par an et par fabricant. Vous devez choisir les gaz médicaux en alternance
- Vous pouvez mettre en vente un lot ou un lot de fabrication du produit fini devant faire l'objet d'une analyse continue de confirmation périodique avant que toutes les analyses soient terminées si une analyse d'identité spécifique est effectuée et que votre service du contrôle de la qualité l'approuve

Si un produit provenant d'un établissement non participant à un ARM n'est pas conforme aux exigences relatives à l'analyse du produit fini, vous devez mener une enquête sur l'étendue de la non-conformité du produit. Celle-ci peut comprendre une:

- réévaluation de la conformité avec les BPF
- analyse de confirmation complète additionnelle fondée sur le risque associé à la non-conformité

En tant qu'importateur, vous devez procéder à l'identification positive d'un échantillon de chaque lot ou lot de fabrication de gaz médical après sa réception dans votre établissement. 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:



- L'établissement étranger figure sur la licence d'établissement de produits pharmaceutiques
- Seuls des réservoirs en vrac exclusifs et étiquetés pour lesquels on dispose de données de traçabilité sont utilisés (une attestation d'exclusivité des réservoirs en vrac doit être délivrée)
- Vous vérifiez 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
- Le fournisseur étranger est qualifié en vertu d'un programme de certification des vendeurs
- Des analyses de confirmation sont réalisées périodiquement

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

5.13 Dossiers (C.02.020 – C.02.024.1)

C.02.20 (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, y compris durant son transport, 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, y compris durant son transport, sont conformes aux exigences prévues au 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 fabrication;
- e) une preuve attestant que les analyses du produit fini prévues à l'article C.02.018 ont été faites, accompagnée des résultats de celles-ci.

(2) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur fournissent au ministre, 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 manufacturée, 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 manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser la drogue, notamment son titre, ses responsabilités, ses qualifications, son expérience et sa formation.

C.02.21 (1) Les dossiers et les preuves exigés par le présent titre qui portent sur la manufacture, l'emballage-étiquetage, l'analyse pour produits finis visée à l'article C.02.018, et l'entreposage, y compris durant le transport, d'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 concernée ne prévoit une autre période.

(2) Sous réserve du paragraphe (4), les dossiers et les preuves exigés par le présent titre qui portent sur la manufacture, l'emballage-étiquetage, l'analyse pour produits finis visée à l'article C.02.018, et l'entreposage, y compris durant le transport, d'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 concernée 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 manufacturer ou à emballer-étiqueter la drogue à moins que la licence d'établissement concernée 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.02.22 (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 pendant un an après sa date limite d'utilisation afin de pouvoir en faire le rappel, 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 pendant celle des périodes ci-après qui s'applique afin de pouvoir en faire le rappel, 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.02.23 (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 fabricant, l'emballleur-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.02.24 (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 manufacture 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.02.24.1 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 fabriqué, 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 (C.02.020 à C.02.024.1)

Une bonne documentation est un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité pharmaceutique en plus de favoriser la conformité avec les exigences des BPF. La documentation peut exister sur support papier, électronique ou photographique. Les divers types de documents et de supports utilisés devraient être entièrement définis dans le système de qualité pharmaceutique.

L'objectif premier du système de documentation est d'établir, de contrôler, de surveiller et de consigner toutes les activités qui influent directement ou indirectement sur tous les aspects de la qualité des gaz médicaux. Il s'agit entre autres des renseignements associés à toutes les étapes du cycle de vie du produit et tous les dossiers liés à la qualité des gaz médicaux.

Les dossiers doivent être fiables, complets, cohérents et exacts.

Vous devez établir un système de gouvernance des données pour vous assurer que des contrôles sont en place pour prévenir et détecter tout problème d'intégrité des données tout au long du cycle de vie du produit.

Cela comprend:

- la mise en place de politiques et de procédures opérationnelles normalisées qui indiquent clairement les attentes de la direction sur la façon dont les données devraient être acquises, modifiées, examinées et conservées
- validation et l'entretien de l'équipement et des systèmes informatiques connexes



- ce sont des principes normalisés qui concernent un système de qualité pharmaceutique, peu importe si des dossiers papier ou électroniques sont utilisés
- vérification périodique des mesures préventives en place pour vérifier leur mise en œuvre et leur efficacité

Interprétation (C.02.020 à C.02.024.1)

Toute documentation exigée par Santé Canada aux fins d'évaluation doit être fournie dans l'une des langues officielles du Canada (le français ou l'anglais).

Conserver par écrit les procédures opérationnelles normalisées (PON) pour toutes les sections des bonnes pratiques de fabrication (BPF), 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 des PON sont utilisées. Au besoin, conservez les dossiers des PON pour tous les systèmes informatisés et automatisés.

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). Il doit également approuver toute modification apportée à ces documents en signant et en datant le changement. 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.

Vous pouvez conserver les dossiers (par exemple, les spécifications, les instructions, les procédures) sous leur forme originale ou de copies conformes en format électronique, pourvu que vous conserviez également des copies de sauvegarde. Les données électroniques doivent être faciles à imprimer. Vos dossiers doivent être protégés et vous devez être en mesure de les fournir dans les 48 heures.

Vous devez établir un système de gouvernance des données afin d'assurer l'intégrité des données pour tous les dossiers requis aux termes des BPF. Les principes généraux des bonnes pratiques de documentation s'appliquent à la gestion des documents, peu importe le support utilisé, tout au long de leur cycle de vie. Cela comprend le moment où les données sont générées pour la première fois et les modifications apportées par la suite.

Les dossiers:

- doivent être traçables jusqu'à la source à partir de laquelle le dossier a été généré
 - utiliser des techniques telles que les initiales/signatures, l'identification sécurisée de l'utilisateur et les pistes de vérification/historique des modifications afin de saisir les renseignements pertinents (notamment les



paramètres de traitement, les paramètres des méthodes, les détails d'acquisition, les raisons des modifications ou du retraitement)

- doivent être lisibles et aucune partie des données ne doit être obscurcie ou supprimée
 - vous devez être en mesure de récupérer rapidement les dossiers archivés
 - toute modification aux dossiers doit aussi être documentée et les données traçables doivent être consignées, documentées ou sauvegardées au moment de leur production, et accompagnées de preuves fiables indiquant que cela a été fait
- doivent être conservés dans leur format original en tant que dossier d'origine, ou en tant que copie authentique ayant fait l'objet d'un processus de conversion qualifié qui permet le maintien de l'intégrité des données
- doivent être générés et conservés selon un système de qualité pharmaceutique qui garantit leur exactitude

Remarque: Les services infonuagiques doivent être considérés comme étant des services contractuels. Les risques doivent être cernés et gérés, et les responsabilités doivent être clairement indiquées dans un contrat ou une entente de services.

Une signature électronique est acceptable comme solution de rechange à la signature manuscrite. Des contrôles appropriés doivent être mis en place comme suit:

- Valider les systèmes de signature électronique pour démontrer que les systèmes sont convenablement sécurisés et fiables (et consigner cette validation)
 - Utiliser une procédure pour la création de signatures électroniques
 - Mettre en place des contrôles pour assurer le caractère unique de toutes les signatures électroniques
- S'assurer que toutes les signatures électroniques comprennent une estampille temporelle et qu'elles sont assujetties aux exigences relatives aux pistes de vérification
- Informer les utilisateurs que les signatures électroniques sont considérées comme l'équivalent de signatures manuscrites
 - Tenir des dossiers pour démontrer que les utilisateurs sont conscients de leurs responsabilités relatives à l'utilisation des signatures électroniques

Remarque: Vous trouverez plus d'information sur les dossiers électroniques dans le document [Annexe 11 aux lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication : systèmes informatisés \(GUI-0050\)](#).

Si vous utilisez un système électronique pour créer, modifier ou conserver les dossiers requis en vertu de ces règlements, vous devriez évaluer et tester le système en matière de sécurité, de validité et de fiabilité. Vous devriez tenir un registre de ces évaluations et de ces tests.

Vous devez également:



- veiller à ce que tous les droits d'accès et d'usage des systèmes électroniques soient bien contrôlés afin d'éviter que les utilisateurs du système puissent compromettre l'intégrité des données
- contrôler les dossiers électroniques de sorte qu'ils:
 - puissent être créés et modifiés seulement par des personnes autorisées
 - soient protégés contre toute suppression intentionnelle ou accidentelle
 - soient nommés et organisés de manière à faciliter leur traçage
 - soient suivis par une piste de vérification lors de la création ou de la modification
 - la piste de vérification devrait inclure les modifications apportées au dossier, la personne qui a apporté la modification, l'heure et la date à laquelle le dossier a été modifié et, le cas échéant, la raison pour laquelle le dossier a été modifié
 - soient sauvegardés à intervalles réguliers afin d'être protégés contre la perte potentielle de données en raison de problèmes liés aux systèmes électroniques ou de la corruption de données
 - soient disponibles aux fins d'examen durant une inspection et puissent être facilement récupérables dans un format approprié
 - comprennent toutes les métadonnées nécessaires

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 une étape est réalisée. Cependant, plutôt que de répéter en détail chaque opération dans les fiches de fabrication, il est possible de se reporter aux documents-types de remplissage qui renferment tous ces renseignements.

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.

Vous devez avoir les documents nécessaires pour démontrer la date limite d'utilisation des mélanges de gaz médicaux. La date limite d'utilisation doit être basée sur des études de validation relatives aux propriétés physiques (comme la vitesse de stratification).

Santé Canada n'exige plus que les fabricants des gaz médicaux suivants mentionnent la date limite d'utilisation sur les étiquettes des produits:

- Oxygène
- Hélium
- Azote
- Dioxyde de carbone
- Air médical
- Oxyde nitreux



- Leurs mélanges médicalement appropriés

Les documents suivants doivent être tenus par le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur (C.01A.003) et l'importateur d'un gaz médical en regard des opérations effectuées au Canada:

- Les dossiers de distribution de tous les gaz médicaux vendus
 - doivent être facilement accessibles en cas de rappel complet et rapide de tout lot ou lot de fabrication de gaz médical
 - cela n'implique cependant pas de retracer chaque lot d'un gaz médical
- 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
- Les dossiers des résultats de votre programme d'auto-inspection et les mesures correctives mises en œuvre

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

- Les spécifications écrites des matières premières
- Les résultats des analyses des matières premières
- L'origine des matières premières fournies
- Les dossiers sur le fonctionnement du programme d'hygiène, conformément à l'article C.02.007

L'emballleur/étiqueteur doit tenir les documents suivants:

- Les spécifications écrites relatives au matériel d'emballage
- Les résultats des examens ou analyses du matériel d'emballage
- L'origine du matériel d'emballage fourni
- Les documents relatifs aux bouteilles et aux robinets qui comprennent:
 - 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
- Les dossiers sur le fonctionnement du programme d'hygiène, conformément à l'article C.02.007

Conservez les dossiers comme l'exigent les articles C.02.021(1), C.02.022 et C.02.023, soit:

- au moins 1 an après la date limite d'utilisation du gaz médical ou
- au moins 5 ans à compter de la date de fabrication ou de l'emballage/étiquetage des gaz médicaux pour lesquels il n'est pas nécessaire de fixer une date limite d'utilisation



Aux fins des BPF, vous devez tenir des dossiers contenant des détails sur les qualifications et l'expérience de tout consultant embauché, ainsi que sur les services qu'il fournit.

Remarque: Les chromatogrammes en phase gazeuse sont considérés comme des preuves que les analyses ont été réalisées. Ils doivent être conservés pendant 5 ans à partir de la date de remplissage.

Tenir des registres de tout le personnel embauché dans le but d'appliquer les BPF, notamment:

- les organigrammes
- le titre, la description de travail, les responsabilités, les qualifications, l'expérience et la formation de chaque personne
- le nom du remplaçant désigné de chaque personne

5.14 Gaz médicaux (C.02.030)

Les articles C.02.025, C.02.026, C.02.027, C.02.028 et C.02.029 ne s'appliquent pas aux gaz médicaux.



6. Glossaire et termes

6.1 Glossaire

ARM: Accord de reconnaissance mutuelle

BPF: Bonnes pratiques de fabrication

DIN: Numéro d'identification de drogue

ICH: International Council for Harmonisation

NF: Formulaire national

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

PON: Procédure opérationnelle normalisée

USP: Pharmacopée des États-Unis

6.2 Termes

Les définitions ci-dessous expliquent la façon dont les termes sont utilisés dans le présent document. Dans le cas des définitions directement tirées d'autres documents, la source est indiquée entre parenthèses à la fin de la définition. En cas de divergence, la définition de la [*Loi sur les aliments et drogues*](#) ou du [*Règlement sur les aliments et drogues*](#) a préséance.

Accord de reconnaissance mutuelle (ARM): Accord international portant sur la reconnaissance mutuelle en matière de certification de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication des drogues. (C.01A.001)

Autorisation de mise en marché: Document juridique délivré par Santé Canada autorisant la vente d'une drogue ou d'un instrument médical, et fondé sur les exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son Règlement. L'autorisation de mise en marché peut prendre la forme:

- d'un avis de conformité (AC)
- d'une identification numérique de drogue (DIN)
- d'une licence dans le cas des instruments médicaux de classes II, III et IV
- d'un numéro de produit naturel (NPN)
- d'un numéro de médicament homéopathique (DIN-HM).

Autorité qualifiée: Membre de la Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S).



Autorité réglementaire: Organisme public ou autre entité, dans un pays participant à un ARM, qui:

- est habilité à contrôler l'utilisation ou la vente de drogues dans ce pays
- 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. (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 il est signé et daté par le Service du contrôle de la qualité du fournisseur. Pour les drogues manufacturées, emballées-étiquetées et analysées dans les pays participants à un ARM, le certificat de lot de fabrication est considéré comme équivalent.

Certificat de lot: Certificat délivré par le fabricant d'un lot d'une drogue ou d'un lot de fabrication de celle-ci qui est importé dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle et dans lequel le fabricant:

- 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
 - fournit une description détaillée de la drogue, y compris :la liste des propriétés et des qualités de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue
 - une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue
- indique les méthodes d'analyse du lot ou lot de fabrication ainsi que les résultats analytiques détaillés obtenus
- indique les adresses des bâtiments où le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé
- atteste que le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé, selon le cas:



- s'agissant de la drogue importée dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle, 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
- s'agissant de la drogue qui n'est pas importée dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle et qui est visée à la liste de drogues vendues sans ordonnance et non soumises à certaines analyses, conformément aux exigences prévues au titre 2. (C.01A.001)

Contrôle des modifications: Procédure écrite décrivant la mesure à prendre dans le cas où l'on propose une modification soit:

- aux installations, aux matériaux, à l'équipement ou aux procédés utilisés dans la fabrication, l'emballage et l'analyse des drogues
- 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 (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:

- Le distributeur d'un ingrédient actif ou d'une drogue sous forme posologique qui figure à l'*annexe C* de la Loi
- Le distributeur d'une drogue pour laquelle il détient une identification numérique de la drogue.

(C01A.003)

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
- les procédures opérationnelles normalisées (PON) traitant des procédés critiques, que l'on fasse référence ou non à ces PON dans la formule-type

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.

Emballer-étiqueter: Emballer une drogue dans son récipient immédiat ou apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. (C.01A.001)

Ceci inclut le réemballage et le ré-étiquetage de drogues préalablement emballées et étiquetées.

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 les matières premières:

- la quantité et le matériel d'emballage
- une description détaillée des procédures à appliquer et des précautions à prendre pour produire une quantité donnée de produit fini
- les instructions de fabrication comprenant les contrôles à effectuer au cours de celle-ci

Gaz: Produits à l'état gazeux ou produits à l'état liquide à température cryogénique ou gaz comprimés 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 (par exemple, de l'oxygène liquéfié).

Gaz liquéfié: Gaz dont la température critique se situe au-dessus de 200 °C et qui reste à l'état liquide dans un contenant sous pression.

Gaz médical: 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:

- 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)
- un ingrédient actif
- un stupéfiant au sens du *Règlement sur les stupéfiants*. (C.01A.001(1))

Importer: Importer une drogue au Canada en vue de la vente. (C.01A.001)

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

Lot: Reportez-vous au lot de fabrication.

Lot de fabrication (ou lot): Quantité spécifique de matière produite dans le cadre d'un procédé ou d'une série de procédés, de sorte que le lot devrait être homogène à l'intérieur des limites prescrites. 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. (C.01A.001)

On emploie également les verbes « produire » et « fabriquer ».

Matériel d'emballage: Comprend une étiquette. (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
- les composants en contact direct avec l'IPA ou la drogue sous leur forme finale.

Matière première: Gaz individuels utilisés dans la production de mélanges de gaz médicaux.



Pays participant à un ARM: Pays participant à un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) avec le Canada. (C.01A.001)

Procédé critique: Procédé pouvant, s'il n'est pas maîtrisé correctement, entraîner d'importantes différences dans la qualité d'un produit fini.

Procédure opérationnelle normalisée (PON): Procédure écrite indiquant la manière d'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, par exemple:

- utilisation de l'équipement
- entretien et nettoyage
- 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)

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

Réceptacle immédiat: Réceptacle qui est en contact direct avec la drogue.

Rampe: Équipement ou appareil permettant de remplir en même temps 1 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 ».

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 ».



Service du contrôle de la qualité: Service d'un établissement qui:

- surveille la qualité des opérations de production
- assure le contrôle de la qualité des matières nécessaires à ces opérations ou qui en résultent.

Spécifications: Description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisée dans cette drogue ou du matériel d'emballage de la drogue, y compris :

- 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
- une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage
- une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage. (C.02.002)

Validation: Programme documenté 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)

Vendeur: Toute personne ou entreprise qui vend ou fournit un produit ou un service à une autre entreprise. Aussi appelé « fournisseur ».



7. Références

Loi et règlements

- [Loi sur les aliments et drogues](#)
- [Règlement sur les aliments et drogues](#)
- [Règlement sur les stupéfiants](#)

Directives et politiques

- [Politique sur les retraits/rappels de produits de santé \(POL-0016\)](#)
- [Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques \(GUI-0029\)](#)
- [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des drogues \(GUI-0001\)](#)
- [Guide de classification des observations de bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque \(GUI-0023\)](#)
- [Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)](#)
- [Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](#)

Lignes directrices internationales

- [ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité](#)
- [PIC/S GMP annexes – Annex 6 – Manufacture of medicinal gases](#) (en anglais seulement)
- [ICH Q2\(R1\) : Validation des méthodes d'analyse : Texte et méthodologie](#)
- [Ligne directrice sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs : ICH thème Q7A](#)

Autre

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