

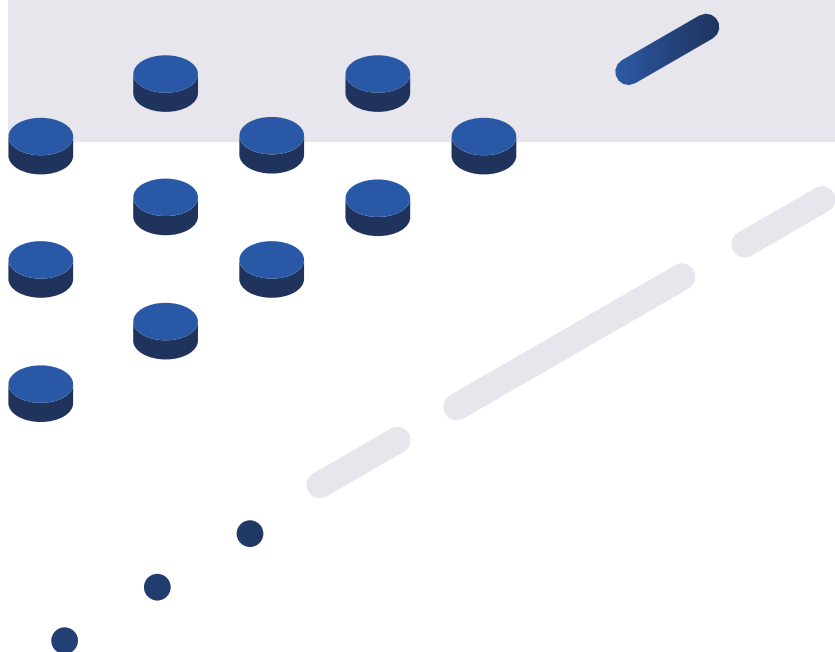


Conformité réglementaire
& efficacité opérationnelle

**LE RÔLE CLÉ DES GAZ DANS
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

SOMMAIRE

1. Le médicament :
un environnement à sécuriser
2. Les défis de l'industrie
pharmaceutique
3. Le contexte réglementaire :
un cadre de plus en plus strict
4. Le rôle clé des gaz dans l'industrie
pharmaceutique
5. La solution pour répondre aux
défis de l'industrie pharmaceutique :
PHARGALIS™
6. La certification EXCiPACT™
et ses avantages





1.

LE MÉDICAMENT : UN ENVIRONNEMENT À SÉCURISER

L'industrie pharmaceutique est confrontée actuellement à de nombreux défis dont un, majeur, qui est la croissante sécurisation de l'environnement du médicament. Dans ce contexte, la qualité des gaz à usage pharmaceutique est un élément clé pour contribuer à ce défi important.

Assujettis à un contexte réglementaire très encadré (Pharmacopées et obligations relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution), les industriels doivent prêter une attention particulière à la qualité des gaz utilisés dans leurs chaînes de production et de distribution. Azote, oxygène, dioxyde de carbone, argon... sont, en effet, en contact permanent avec le médicament, qu'ils soient utilisés comme excipients, agents d'inertage ou de conditionnement. **L'obligation de sécuriser la qualité du médicament fait de la maîtrise de ces gaz un sujet de préoccupation nécessitant une gestion définie de la qualité et de la conformité.** Cet

enjeu en amène d'autres, concomitants : garantir la qualité et l'efficacité des procédés de fabrication, contenir les coûts induits par le respect de ces obligations, et réduire l'empreinte environnementale.

L'objet de ce document est de montrer **comment la maîtrise des gaz contribue à sécuriser la qualité du médicament et à garantir sa conformité avec le cadre réglementaire.** Nous partirons des enjeux du secteur et des besoins propres aux industriels, avant d'évoquer les solutions apportées par Air Liquide dans le domaine de la fourniture de gaz de qualité pharmaceutique, tout au long du cycle de développement, de production, de stockage et de distribution des médicaments.



2.

LES DÉFIS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Garantir la conformité et la qualité des processus de fabrication est une obligation pour les industriels de la pharmacie, surtout dans un contexte de mondialisation du marché, d'accroissement de la concurrence et de pression économique due au développement des génériques. Mais ce n'est pas le seul des grands défis du secteur.

- **La complexité grandissante du cadre réglementaire en matière d'utilisation des gaz.** Ceux-ci font l'objet de chapitres spécifiques dans les Pharmacopées. L'obligation de conformité passe par le déploiement de programmes touchant à l'ensemble des produits, la mise en place de processus adaptés, et la mobilisation des ressources adéquates. En ce sens, les industriels sont chargés d'établir des processus de vérification de leurs fournisseurs de matières premières (dont les gaz) afin de garantir leur conformité et d'évaluer leur niveau de risque.

- **La nécessité de gérer et de garantir la fiabilité et l'efficacité de la fourniture des gaz,** surtout quand l'approvisionnement est un besoin permanent.

- **La diversification des fournisseurs,** qui fait peser un risque de non-qualité lié aux gaz eux-mêmes (adéquation à l'usage, pureté).

- **L'explosion des coûts liés au respect des obligations réglementaires** (audits fournisseurs, sécurisation de l'environnement du médicament, sécurisation des points de fourniture et d'utilisation des gaz).

- **La maîtrise de la chaîne de production du médicament sur l'environnement,** et la nécessité éthique de réduire l'empreinte écologique de l'industrie.



Les besoins des industriels

- **Préserver l'intégrité du produit.** Maintenir les propriétés des médicaments depuis l'étape de la production jusqu'à leur utilisation par les patients. Préserver les produits biologiques. Prévenir la contamination du produit final. Éliminer les risques d'oxydation et d'humidité.
- **Accroître les rendements et la productivité.** Optimiser le rendement de la culture cellulaire et de la productivité en fermentation. Maîtriser et simplifier les réactions et les procédés de synthèse chimique. Améliorer la flexibilité et la productivité en lyophilisation. Produire des particules avec une distribution de taille homogène.
- **Améliorer la gestion des approvisionnements.** Optimiser la fourniture des ingrédients pharmaceutiques et des gaz (et des services associés).
- **Garantir la performance analytique.** S'assurer de la fiabilité des analyses.
- **Préserver l'intégrité du gaz.** Contrôler la composition chimique, particulaire et microbiologique des gaz injectés dans la chaîne de production du médicament.

La compliance dans l'ADN des industriels de la pharmacie

La *compliance* (conformité) n'est pas qu'une obligation légale. C'est l'ADN même des acteurs de l'industrie pharmaceutique. 63 % des chefs d'entreprises du secteur y voient un moyen de protéger à la fois les patients et leurs collaborateurs. 38 % d'entre eux estiment que la *compliance* participe à l'attractivité de l'entreprise auprès des futurs talents, par la mise en avant de son intégrité. C'est aussi un levier de notoriété : 37 % des *Chief Compliance Officers* (COO) en font une « arme de vente ».

(Chiffres : étude ETHICS, *Éthique et compliance dans l'industrie pharmaceutique : quels enjeux de gouvernance ?*, 2016.)

- **Valider les installations.** Qualifier les installations de gaz et les réseaux de distribution. Contrôler la qualité du gaz à la réception et aux points d'utilisation au sein de la chaîne de production.
- **Se conformer à la réglementation.** Garantir la conformité avec les principales pharmacopées (européenne, américaine, japonaise) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Distribution (BPD).
- **Veiller à la sécurité de l'environnement du médicament et au respect des règles d'hygiène.** Réduire les risques liés à la non-conformité.
- **Favoriser l'innovation.** Développer de nouvelles solutions thérapeutiques.
- **Préserver l'environnement.** Optimiser le traitement des déchets et des eaux. Éliminer les CFC et les HCFC. Récupérer les composés organiques volatiles (COV).



3.

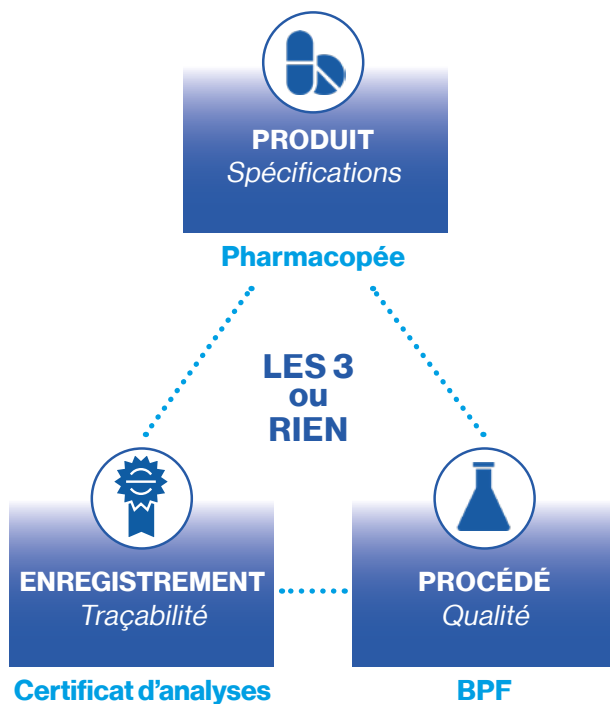
LE CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE : UN CADRE DE PLUS EN PLUS STRICT

La sécurisation de l'environnement du médicament est soumise à un cadre réglementaire rigoureux, à la mesure des risques que fait peser la non-qualité sur la qualité du médicament et la santé des patients. Ce cadre est défini par les Pharmacopées et les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les Pharmacopées et les Bonnes Pratiques de Fabrication

La production des médicaments et des principes actifs est assujettie au respect d'un référentiel général : les « **Bonnes Pratiques de Fabrication** » (BPF). En France, elles sont établies par l'État dans le cadre du développement des « démarches qualité », sur la base des textes européens. Elles composent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par les autorités de tutelle.

• CONFORMITÉ DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES



Entre autres choses, les BPF imposent aux fabricants l'achat de matières premières conformes aux **Pharmacopées** des zones géographiques concernées par la commercialisation du médicament. Ces Pharmacopées regroupent les descriptions officielles des substances médicinales (excipients ou principes actifs), les tests industriels, ainsi que les formules pour les préparer. On y retrouve les gaz majoritairement utilisés dans l'industrie pharmaceutique, comme **l'azote, l'oxygène, le dioxyde de carbone** et – dans une moindre mesure – **l'argon**.

Les BPF sont adossées à de Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). Celles-ci englobent la gestion de la qualité (structure organisationnelle, procédures, processus, ressources et mesures nécessaires pour garantir la qualité et l'intégrité du produit livré), la gestion des activités externalisées (idem, mais pour les sous-traitants), et la gestion du risque qualité.

Les fabricants doivent aussi **assurer la conformité des matières premières** en qualifiant et en assurant le suivi des fournisseurs : contrats qualité, audits et/ou questionnaires qualité, certification des fournisseurs, etc...

Le référentiel des BPF

La directive 2003/94/CE définit les BPF comme « *l'élément de l'assurance qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'AMM de ces médicaments* ».

Elles portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle : processus de fabrication déterminé et étapes critiques validées ; locaux, stockage et transport adaptés ; personnel de production et de contrôle qualité formé ; traçabilité complète du produit ; système d'audit interne ; etc.

Ce référentiel impose que la qualité soit intégrée au produit tout au long de sa chaîne de fabrication. Ainsi, quand un médicament répond aux BPF, on considère qu'il est obtenu dans les mêmes conditions de contrôle qualité à chaque fois qu'il est fabriqué.





4.

LE RÔLE CLÉ DES GAZ DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'une des clés de la sécurisation de l'environnement du médicament passe par l'utilisation de gaz de qualité pharmaceutique. Pour bien comprendre comment une maîtrise accrue de ces gaz peut répondre aux défis de l'industrie, il faut d'abord comprendre la criticité de leur usage dans la fabrication des médicaments.

Comment les gaz sont-ils intégrés à la chaîne de production du médicament ?

Dans l'industrie pharmaceutique, les gaz sont utilisés comme matières premières à usage pharmaceutique. Ils interviennent dans la fabrication du médicament en tant que...

- **Principe actif.** C'est la substance qui possède l'activité thérapeutique revendiquée du médicament. Dans des cas spécifiques, les gaz sont utilisés en tant que principe actif, cela concerne principalement les gaz médicaux.

- **Excipient.** Le gaz agit comme vecteur ou support pour l'administration du principe actif, sans effet thérapeutique connu. Par exemple, l'azote en tant que gaz propulseur. **Les gaz de qualité pharmaceutique fournis par Air Liquide sont principalement utilisés ou considérés comme excipients.** Par exemple, l'azote utilisé pour conserver certains médicaments sous atmosphère inerte.

- **Adjuvant.** C'est l'additif qui vient améliorer la formulation galénique, comme la solubilisation ou l'aromatisation du médicament.

- **Précurseur chimique ou biologique.** Par exemple, l'oxygène utilisé dans les réactions d'oxydation ou de fermentation.



TOP 4 DES GAZ LES PLUS UTILISÉS

- AZOTE
- OXYGÈNE
- DIOXYDE DE CARBONE
- ARGON

Ces gaz sont utilisés à différents niveaux de la chaîne de production :

- **Pour l'inertage.** Le gaz intervient au niveau des processus et du stockage des produits inflammables. Il s'agit de protéger le produit ou les intermédiaires des effets de l'oxydation, de l'humidité ou de la contamination microbiologique, et de prévenir le risque de combustion ou d'explosion. Gaz : azote essentiellement, parfois l'argon.
- **Pour la fermentation.** Gaz : oxygène (pour la croissance des cultures) et dioxyde de carbone (pour l'ajustement du pH ou la culture en anaérobiose).
- **Pour les applications de froid** (*voir encadré*). Gaz : azote liquide.
- **Pour les applications médicales** (activité propre à Air Liquide Santé). Gaz : oxygène.
- **Pour le traitement des eaux usées.** Gaz : oxygène pour le traitement biologique et le dioxyde de carbone pour la régulation du pH.

L'oxygène et l'azote sont utilisés à différents stades de la production et du conditionnement. L'azote permet notamment de préserver la qualité des principes actifs et

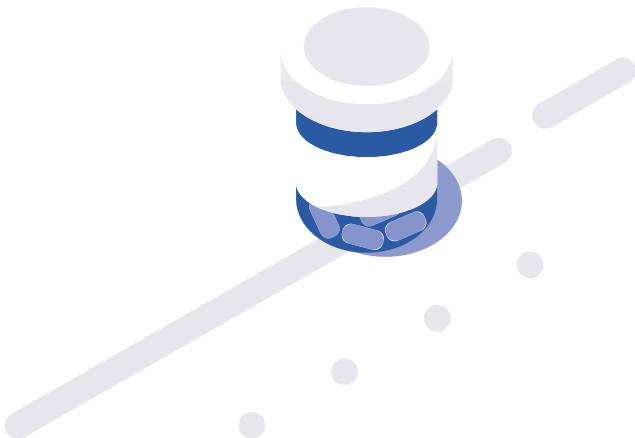
des médicaments, en prévenant les risques d'oxydation. L'oxygène est utilisé pour améliorer la culture cellulaire en bioréacteur.

LA CONFORMITÉ DES GAZ À USAGE PHARMACEUTIQUE

Dans le respect du cadre réglementaire, l'utilisateur des gaz à usage pharmaceutique doit pouvoir s'assurer de leur conformité avec les **dispositions de la Pharmacopée européenne** (pour une commercialisation des médicaments en Europe) autant qu'avec **le référentiel des BPF**, tout au long de la chaîne de fabrication. Il doit veiller à ce que son fournisseur applique des procédures spécifiques de contrôle de la qualité et de l'intégrité des gaz : identification des risques de contamination, contrôles nécessaires sur chaque lot, traçabilité des lots de gaz (mise en place d'une procédure de rappel), obtention d'un certificat d'analyse du lot et du dossier produit.

L'azote et ses atouts

L'azote est de loin le plus répandu des gaz utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Cette prédominance s'explique par la diversité de ses applications et l'étendue de ses atouts : inertage ou cryobroyage des composés intermédiaires, gaz inerte propulseur, gaz de conservation, etc. C'est aussi le gaz le plus répandu dans l'air, dont il représente 78 % du volume. Il est parfois remplacé par l'argon (un gaz aux molécules plus lourdes), mais celui-ci est plus rare, et donc plus coûteux. L'azote peut être distribué sous forme liquide (stockage sur le site client) ou conditionné en bouteilles ou en cadres.



Procédés clients et rôle des gaz pharmaceutiques

Le procédé de fabrication du médicament se déroule généralement en cinq phases :

- **La réception** (des produits chimiques, des solvants, des réactifs, etc.) et **le contrôle qualité à l'arrivée sur le site client**.
- **La fabrication des principes actifs (API)**. Des gaz sont utilisés lors des différentes étapes de production, et c'est à ce stade que le gaz est utilisé comme excipient.
- **Le contrôle qualité qui garantit la conformité des matières premières, des matières intermédiaires et des produits finis** avec les spécifications attendues (BPF).
- **La production des médicaments et le conditionnement**. Les principes actifs sont dosés, mélangés avec les excipients, emballés, étiquetés, tracés (lotissement). La sortie de la chaîne de production se fait sous forme pâteuse, liquide, solide, de gélules, ou lyophilisé. **Là encore, le gaz est utilisé comme excipient**.
- **Le transport**. Les médicaments sont stockés, puis transportés sur les lieux de vente.

Les gaz pharmaceutiques interviennent lors de la **fabrication des principes actifs et de la production des médicaments**. Le contrôle qualité et les enregistrements sont réalisés tout au long du processus afin de garantir la conformité des gaz avec les Bonnes Pratiques de Fabrication et les monographies intégrées aux Pharmacopées.

Un exemple d'application : le froid cryogénique

Dans l'environnement de production du médicament, l'azote liquide est utilisé à des fins cryogéniques. Ses applications concernent **le refroidissement** (pour figer ou « croûter » une surface, pour refroidir à cœur, pour mettre en forme), **le contrôle de la température** (la thermorégulation est indispensable aux procédés de synthèse organique), **la lyophilisation** (méthode de dessiccation douce qui consiste à éliminer progressivement l'eau d'un produit préalablement congelé par sublimation, directement sous forme vapeur – idéal pour conserver des substances fragiles et faciliter leur stockage), **le cryobroyage** (procédé permettant d'obtenir des granulométries de produit très faibles), et **la bio-banque** (conservation des éléments).

La cryogénie revêt de nombreux atouts. Elle est parfaitement fiable, permet de réduire les coûts fixes et variables (maintenance réduite en raison de l'absence de groupe frigorifique, devenu inutile, limitation des niveaux de consommation d'eau et d'électricité) et d'accroître la productivité (réduction de la durée des cycles, températures plus basses atteintes plus rapidement).



5.

PHARGALIS™ : UNE GAMME DE GAZ CONÇUE POUR RÉPONDRE AUX EXIGENCES DE QUALITÉ ET DE CONFORMITÉ DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Conçue pour la fabrication de principes pharmaceutiques actifs (PPA) et de médicaments, notre gamme de gaz de qualité pharmaceutique PHARGALIS™ répond à la fois aux besoins de performance et de respect des normes réglementaires.

L'offre PHARGALIS™

Depuis plus de 15 ans, Air Liquide fournit à ses clients de l'industrie pharmaceutique la gamme de gaz PHARGALIS™. Produits conformément aux normes réglementaires les plus strictes, ces gaz sont fabriqués et livrés **en respectant les BPF et les BPD pour les excipients**, et répondent aux **exigences requises par les trois principales Pharmacopées**.

Les gaz PHARGALIS™ sont traçables et livrés avec leurs certificats d'analyse et de conformité. Ces gaz, utilisés pour la régulation de température et la protection des excipients et des médicaments, permettent à Air Liquide d'**intervenir sur l'ensemble de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique** : producteurs de principes actifs, entreprises pharmaceutiques et laboratoires de R&D.

Vous confiez la responsabilité des contrôles réglementaires de vos matières premières à votre fournisseur, et vous vous appuyez sur les résultats du certificat d'analyse afférent. Cette démarche, encadrée par la loi, est appelée « **sous-traitance des contrôles analytiques** ». Elle ne peut être mise en œuvre que si vous avez l'**assurance d'acheter un gaz conforme aux référentiels réglementaires et qualité**, ainsi que les **moyens de maî-**

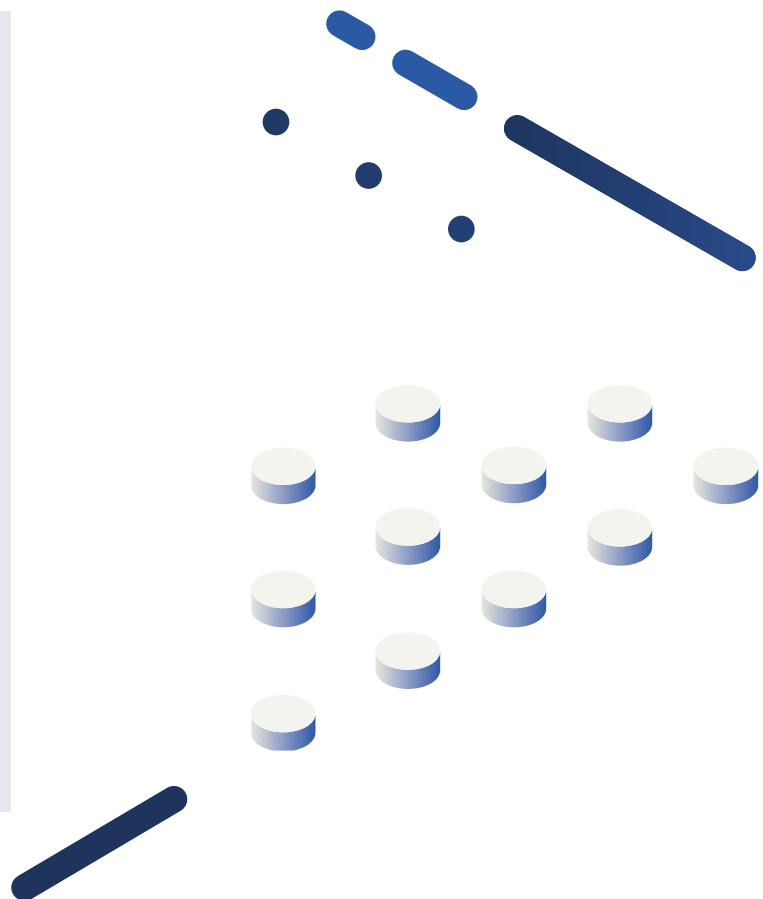
Les performances de PHARGALIS™

3 niveaux de performance pour le client :

- Conformité réglementaire et maîtrise accrue de la fourniture de gaz.
- Suppression de la non-qualité liée à l'utilisation du gaz.
- Réduction du coût des contrôles à la réception des matières premières.

3 leviers fondamentaux pour garantir cette performance :

- Conformité des gaz (livrés avec leurs certificats d'analyse).
- Contrôle de la logistique (gestion des niveaux par télémétrie, notification avant livraison, gestion de la source et de son backup).
- Accessibilité de l'information en ligne (gestion des modifications, audit client, contrat qualité, veille réglementaire).



triser les conditions de la fourniture de gaz aussi bien que les processus établis par votre fournisseur.

PHARGALIS™ : UNE OFFRE DE GAZ COMPLÈTE AVEC UNE GARANTIE DE FIABILITÉ

Afin de vous accompagner dans votre démarche d'assurance et de contrôle qualité quant aux gaz utilisés dans les procédés de fabrication des médicaments, Air Liquide inclut dans son offre :

- **La gestion des changements**, avec notification en cas de modification majeure sur le produit.
- **La prise en charge des audits** : à la demande, Air Liquide prépare et organise un audit de qualification des sites de production et des procédures du contrôle qualité.
- **La veille réglementaire des Pharmacopées en vigueur.**
- **La gestion d'un contrat qualité** : vous signez un contrat qualité avec Air Liquide pour une durée convenue.
- **La remise d'un dossier produit**, contenant la description de l'ensemble des procédures de fabrication, de livraison et de stockage du gaz. Livré après signature de la convention, ce document est mis à jour régulièrement.

• **Un espace web** documentaire personnalisé, par le biais duquel vous pouvez accéder aux informations relatives à la démarche qualité : attestations réglementaires, certifications, dossier produit, notifications de changement, rapport d'audit et rapport de suivi, tableau de suivi de veille réglementaire, contrat qualité. Seule exception pour le moment : les certificats d'analyses qui sont aujourd'hui fournis à la livraison.

Pour les gaz liquides, l'offre inclut également :

- **Une gestion des approvisionnements par télémétrie**, avec mise à disposition des informations sur votre espace personnalisé sur le site web myGAS.
- **Une notification avant la livraison**, pour vous permettre de réceptionner le gaz dans les meilleures conditions (un courriel indiquant la date de livraison est envoyé à un contact préalablement identifié).
- **La gestion d'un plan de secours personnalisé** qui prévoit la désignation d'un site de fabrication principal et, en cas d'impossibilité depuis ce site, l'activation de solutions de secours.

Vos défis PHARGALIS™

• **Le défi de la conformité réglementaire avec les Pharmacopées et les BPF/BPD.** Les gaz utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont encadrés par les Pharmacopées et les Bonnes Pratiques, mais il n'est pas toujours aisé d'identifier les référentiels pertinents.

• **Le défi de la fiabilité de la fourniture de gaz et de l'efficacité des processus.** Puisque le gaz représente un besoin permanent, la question de la fourniture est souvent critique dans le processus de fabrication des médicaments.

• **Le défi de la réduction des coûts.** Toutes ces réglementations supposent des vérifications et des contrôles, qui ont un coût.

• **Le défi de l'optimisation de la qualité liée au gaz.** Le risque de non-qualité est l'une des principales menaces avec lesquelles vous devez composer.

Les atouts PHARGALIS™

• Une offre 100 % adaptée aux exigences de conformité réglementaire. Air Liquide a certifié la production et distribution des gaz Phargalis suivant le schéma EXCiPACT™. Ce schéma international permet aux clients d'Air Liquide d'avoir l'assurance que ce dernier applique, dans la durée, les BPF et BPD applicables aux excipients.

• Vous savez toujours d'où vient le gaz, quel est son niveau de qualité, comment il se conforme aux réglementations. Pour garantir l'efficacité du processus de fourniture et de fabrication, Air Liquide a développé des procédés innovants de contrôle et d'optimisation des processus de fabrication des médicaments relatifs à l'utilisation des gaz (besoins de froid, inertage, matières premières, solvants, etc.).

• Une gestion plus simple de la conformité, de la qualité et de l'efficacité des processus liés aux gaz : la solution PHARGALIS™ couvre toutes ces problématiques. Ce gain de temps et de ressources permet de réduire les coûts et d'accroître la productivité.

• Grâce aux gaz de qualité pharmaceutique certifiés EXCiPACT™ annuellement, vous avez l'assurance dans la durée du respect des bonnes pratiques, même si vous réduisez votre fréquence d'audit. Les gaz sont contrôlés et conditionnés dans des emballages dédiés, afin de confirmer le respect des bonnes pratiques et la qualité du produit livré. C'est un gain de temps, d'argent et de ressources humaines.





6.

LA CERTIFICATION EXCiPACT™ ET SES AVANTAGES



Grâce à la certification EXCiPACT™, il existe maintenant un schéma de certification, un référentiel clair qui encadre les BPF et BPD pour les excipients. Cela permet de renforcer la qualité des produits et pour les laboratoires pharmaceutiques d'avoir l'assurance de cette qualité dans la durée.

De nombreuses obligations pèsent sur les laboratoires pharmaceutiques au regard de **la sécurisation de l'environnement du médicament**. Les audits de fournisseurs en font partie. Les industriels sont contraints de suivre et de qualifier leurs fournisseurs en matières premières pour s'assurer de la conformité avec les Pharmacopées et les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution. Cette obligation suppose de mobiliser des ressources humaines et financières.

La certification EXCiPACT™ permet de soulager les industriels de cette obligation. Un audit a l'avantage d'être indépendant, ce qui tend à réduire les risques tout au long de la chaîne de fabrication et de distribution. En sécurisant l'environnement autour du médicament, cette certification permet de concilier conformité, fiabilité et maîtrise des coûts.

EXCiPACT™, une certification internationale

Certifier les fabricants, les distributeurs d'excipients pharmaceutiques à l'échelle internationale par le biais d'un tiers de confiance indépendant : tel est l'objet de la certification EXCiPACT™. Celle-ci permet d'attester la conformité des activités avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) pour les excipients utilisés, entre autres, dans l'industrie pharmaceutique. La certification EXCiPACT™ est reconnue par des grandes institutions internationales (Union européenne, *Food and Drug Administration* aux États-Unis, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* au Royaume-Uni, etc.). Elle ne peut pas se substituer à une inspection réglementaire.

SI VOUS DÉCIDEZ DE
NOUS FAIRE CONFIANCE,
CONTACTEZ
NOTRE SPÉCIALISTE :



Pôle service client ALFI
contact.alfi@airliquide.com

.....

www.airliquide.fr



La branche d'activité Industriel Marchand d'Air Liquide fournit des gaz industriels et des solutions innovantes, incluant des technologies d'application, des équipements et des services. Présents dans 75 pays, nos 33 500 collaborateurs accompagnent au quotidien plus de deux millions de clients, de l'artisan indépendant aux grandes sociétés industrielles. Ils s'appuient sur des capacités commerciales et techniques hors pair pour développer des solutions qui optimisent la performance des industriels, améliorant la qualité de leur produit, leur compétitivité, tout en minimisant leur empreinte environnementale