

## NOTE RELATIVE À LA MONOGRAPHIE

*La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) comprend actuellement deux monographies portant sur l'oxygène : Oxygène (0417) et Oxygène à 93 per cent (2455). La monographie Oxygène (0417) figure dans la Ph. Eur. depuis plus de 50 ans. Lors de son élaboration, différentes méthodes de production étaient applicables, mais elles ont été restreintes, au cours des récentes révisions, à la cryodistillation, avec une exigence de teneur minimale en O<sub>2</sub> de 99,5 pour cent.*

*La monographie Oxygène à 93 pour cent (2455) a été introduite dans la Ph. Eur. en 2010. Elle porte sur de l'oxygène produit au moyen de concentrateurs qui éliminent l'azote de l'air ambiant selon un procédé d'adsorption communément appelé PSA (pour «*pression swing adsorption plant*»). Lors de la publication de la monographie, les dispositifs disponibles sur le marché reposaient sur une adsorption «*simple étage*» n'assurant pas l'élimination de l'argon présent dans l'air traité.*

*Les essais décrits dans cette monographie sont fondamentalement les mêmes que ceux de la monographie Oxygène (0417) mais, en raison du risque accru de présence de polluants atmosphériques dans l'air ambiant utilisé, elle comporte des essais supplémentaires portant sur le contrôle d'impuretés.*

*La principale raison ayant conduit à l'introduction de la monographie Oxygène à 93 pour cent dans la Ph. Eur. était la nécessité de permettre aux établissements de soins de disposer d'une source d'oxygène alternative lorsqu'un approvisionnement en oxygène produit par cryodistillation est impossible (par exemple pour les hôpitaux de campagne).*

*Il est à noter que l'oxygène à 93 per cent produit au moyen de concentrateurs se distingue des autres gaz médicaux, et plus généralement des autres médicaments, du fait que le concentrateur lui-même est un dispositif médical, tandis que le produit obtenu est un médicament non soumis à autorisation de mise sur le marché et non conditionné et autorisé dans le récipient final. Les BPF ne sont pas applicables, et la qualité du gaz produit est étroitement dépendante des performances de l'équipement utilisé.*

*La monographie Oxygène à 93 pour cent a donc été élaborée dans cette situation tout à fait spécifique, afin de permettre le contrôle de la qualité de cet oxygène. Elle s'inspire de la monographie Air médical (1238), car le gaz produit présente une composition plus proche de celle de l'air que de l'oxygène à 99,5 pour cent. L'argon, second constituant le plus abondant, n'est pas considéré comme une impureté dans le cas de l'oxygène à 93 pour cent, car il s'agit d'un constituant naturel de l'air. Les données cliniques le concernant ont été prises en considération pour confirmer cette approche.*

*Depuis lors, la conception des concentrateurs PSA a évolué, et ils existent aujourd'hui en version double étage capable de produire de l'oxygène avec une teneur nominale de 98,0 pour cent. Ceci a conduit à la proposition d'élaborer une nouvelle monographie Oxygène à 98 pour cent (3098).*

*Dans le contexte actuel de l'épidémie de COVID 19, les besoins en oxygène médical ont considérablement augmenté (ils sont quasiment multipliés par 10), ce qui pose un problème d'approvisionnement. Ce problème semblerait toutefois être davantage lié aux systèmes de distribution existants qu'aux réserves d'oxygène disponibles.*

*En effet, le recours aux concentrateurs PSA pour produire de l'oxygène reste lié à la disponibilité d'oxygène médical liquide en vrac ; si cette source d'oxygène est disponible, elle requiert uniquement un approvisionnement supplémentaire pour utiliser le réseau de distribution d'oxygène à pleine capacité. En revanche, lorsque cette source n'est pas disponible, les concentrateurs permettent une production sur site.*

*Compte tenu de l'urgence de la situation et de la nécessité de répondre aux besoins accrus en oxygène des établissements de santé pour traiter les patients infectés, la Commission européenne de Pharmacopée ouvre une consultation publique exceptionnelle sur l'approche la plus appropriée pour introduire dans la Ph. Eur. des spécifications relatives à l'oxygène produit au moyen de concentrateurs double étage :*

- A. publication dans la Ph. Eur. d'une nouvelle monographie portant sur l'oxygène à 98 pour cent, comme proposé dans le projet de monographie ci-dessous,*
- B. révision de la monographie de l'oxygène à 93 pour cent pour couvrir les teneurs en oxygène potentiellement produites par les concentrateurs PSA à double étage.*

*L'opinion des lecteurs sur ces deux options est sollicitée, avec date limite de réponse au 3 mai 2020. Tout commentaire devra s'appuyer sur des données concrètes et solides pour être pris en considération par la Commission européenne de Pharmacopée.*

**XXXX:3098**

## **OXYGÈNE À 98 POUR CENT**

Oxygenium 98 per centum

O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> 32,00

### **DÉFINITION**

*Teneur : 96,0 pour cent V/V à 99,5 pour cent V/V de O<sub>2</sub>, le reste étant principalement constitué d'argon et d'azote.*

*Cette monographie s'applique à l'oxygène à 98 pour cent pour usage médical. Elle ne s'applique pas au gaz produit à l'aide de concentrateurs individuels à domicile.*

### **PRODUCTION**

*L'oxygène à 98 pour cent est produit dans des concentrateurs double étage comportant 2 modules de purification de l'air ambiant par adsorption sur zéolites. En cours de production, la teneur en oxygène est vérifiée en continu au moyen d'un analyseur paramagnétique (2.5.27).*

*De la conception à l'installation du concentrateur et après toute modification ou intervention majeure, le gaz produit satisfait aux exigences suivantes.*

**Dioxyde de carbone :** au maximum 300 ppm V/V, déterminé à l'aide d'un analyseur infrarouge (2.5.24).

*Gaz à examiner.* La substance à examiner. Filtrez pour éviter les phénomènes optiques parasites.

*Gaz témoin (a).* Oxygène R.

*Gaz témoin (b).* Un mélange de 2 pour cent V/V d'azote R1 et de 98 pour cent V/V d'oxygène R, contenant 300 ppm V/V de dioxyde de carbone R1.

Étalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de carbone dans le gaz à examiner.

**Monoxyde de carbone :** au maximum 5 ppm V/V, déterminé à l'aide d'un analyseur infrarouge (2.5.25).

*Gaz à examiner.* La substance à examiner. Filtrez pour éviter les phénomènes optiques parasites.

*Gaz témoin (a).* Oxygène R.

*Gaz témoin (b).* Un mélange contenant 5 ppm V/V de monoxyde de carbone R dans l'azote R1.

Étalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en monoxyde de carbone dans le gaz à examiner.

**Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote :** au maximum 2 ppm V/V pour la somme des teneurs, déterminé à l'aide d'un analyseur à chimiluminescence (2.5.26).

*Gaz à examiner.* La substance à examiner.

*Gaz témoin (a).* Un mélange de 21 pour cent V/V d'oxygène R et de 79 pour cent V/V d'azote R1, contenant moins de 0,05 ppm V/V de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote.

*Gaz témoin (b).* Un mélange contenant 2 ppm V/V de dioxyde d'azote R dans l'azote R1.

Étalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez les teneurs en monoxyde d'azote et en dioxyde d'azote dans le gaz à examiner.

**Dioxyde de soufre :** au maximum 1 ppm V/V, déterminé à l'aide d'un analyseur à fluorescence ultraviolette (figure 3098.-1).

L'appareil comporte :

- un système de génération du rayonnement ultraviolet d'une longueur d'onde de 210 nm, comprenant une lampe ultraviolette, un collimateur et un filtre sélectif ; le faisceau lumineux est interrompu périodiquement par un obturateur tournant à grande vitesse ;
- une chambre de réaction, dans laquelle circule le gaz à examiner ;
- un système de détection du rayonnement émis à la longueur d'onde de 350 nm, constitué par un filtre sélectif, un photomultiplicateur et un amplificateur.

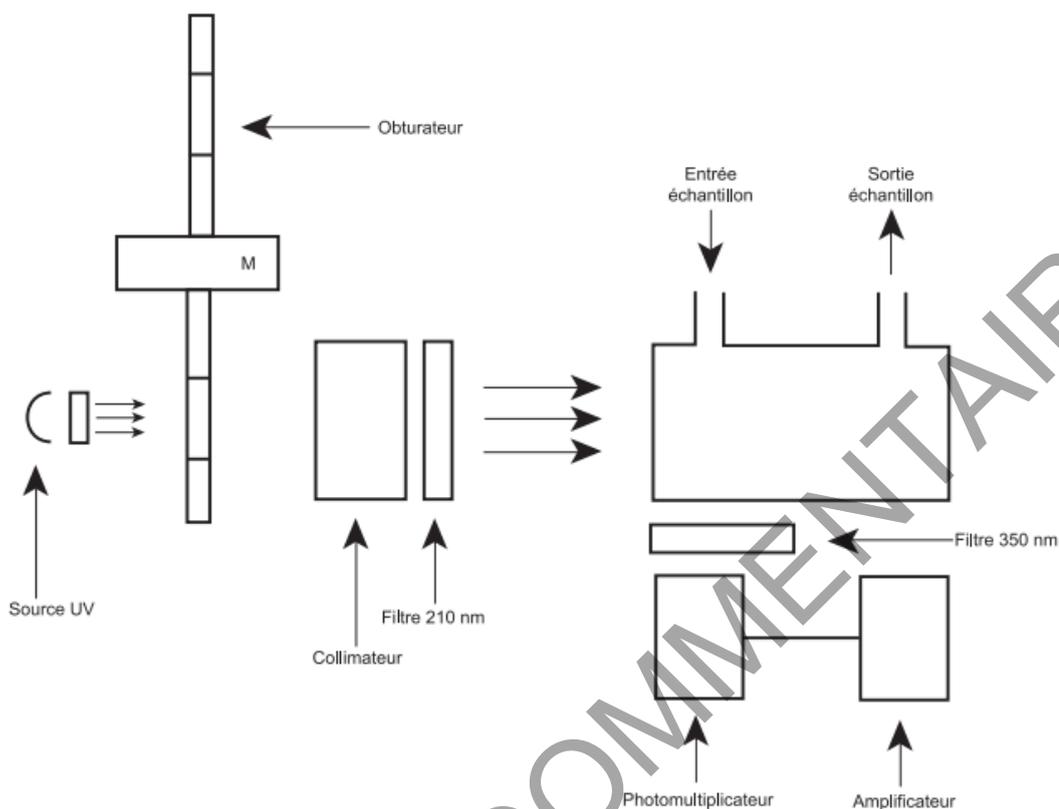


Figure 3098.-1. – Analyseur à fluorescence UV

*Gaz à examiner.* Filtrez la substance à examiner.

*Gaz témoin (a).* Un mélange de 2 pour cent V/V d'azote R1 et de 98 pour cent V/V d'oxygène R.

*Gaz témoin (b).* Un mélange de 2 pour cent V/V d'azote R1 et de 98 pour cent V/V d'oxygène R, contenant de 0,5 ppm V/V à 2 ppm V/V de dioxyde de soufre R1.

Étalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de soufre dans le gaz à examiner.

**Huile :** au maximum 0,1 mg/m<sup>3</sup>, déterminé à l'aide du tube détecteur d'huile (2.1.6).

**Eau :** au maximum 67 ppm V/V, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique (2.5.28).

**Dosage.** Déterminez la teneur en oxygène à l'aide d'un analyseur paramagnétique (2.5.27).

## CARACTÈRES

*Aspect :* gaz incolore.

## IDENTIFICATION

L'oxygène à 98 pour cent satisfait aux limites du dosage.

## ESSAI

**Dioxyde de carbone :** au maximum 300 ppm V/V, déterminé à l'aide du tube détecteur de dioxyde de carbone (2.1.6).

**Monoxyde de carbone** : au maximum 5 ppm V/V, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde de carbone (2.1.6).

**Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote** : au maximum 2 ppm V/V pour la somme des teneurs, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote (2.1.6).

**Dioxyde de soufre** : au maximum 1 ppm V/V, déterminé à l'aide du tube détecteur de dioxyde de soufre (2.1.6).

**Huile** : au maximum 0,1 mg/m<sup>3</sup>, déterminé à l'aide du tube détecteur d'huile (2.1.6).

**Vapeur d'eau** : au maximum 67 ppm V/V, déterminé à l'aide du tube détecteur de vapeur d'eau (2.1.6).

## DOSAGE

Déterminez la teneur en oxygène à l'aide d'un analyseur paramagnétique (2.5.27).

## CONSERVATION

L'oxygène à 98 pour cent obtenu avec un concentrateur d'oxygène est normalement utilisé sur le site où il est produit. Il alimente directement une canalisation pour gaz médicinal ou un système d'administration. Dans les cas autorisés par l'Autorité compétente, l'oxygène à 98 pour cent peut être conservé en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales. N'utilisez des huiles ou des graisses que si elles sont compatibles avec l'oxygène.

## IMPURETÉS

- A. CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone,
- B. CO : monoxyde de carbone,
- C. SO<sub>2</sub> : dioxyde de soufre,
- D. NO et NO<sub>2</sub> : monoxyde d'azote et dioxyde d'azote,
- E. huile,
- F. H<sub>2</sub>O: eau.