



Ligne directrice provisoire sur la qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle et présentations abrégées de drogue nouvelle

Date d'adoption : 2017-10-30

Date d'entrée en vigueur : 2018-01-30

Date de révision : 2022-12-17



1 Avant-propos

2 Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur
3 la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements qui régissent leurs activités. Les lignes directrices offrent
4 également de l'aide au personnel sur la façon dont les mandats et les objectifs de Santé Canada devraient
5 être mis en œuvre de façon juste, uniforme et efficace.

6 Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine
7 souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient**
8 **être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique
9 adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme
10 concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

11 Il y a un corollaire à ce qui précède : il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le
12 droit de demander des renseignements ou du matériel, ou de définir des conditions dont il n'est pas
13 explicitement question dans le présent document, et ce, afin que le Ministère puisse être en mesure
14 d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé
15 Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

16 Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres
17 lignes directrices qui s'appliquent.

18

19	Table of contents	
20	G Général	1
21	G.1 Objectif	1
22	G.2 Portée	1
23	G.3 Préambule	2
24	Contexte.....	2
25	Sommaire global de la qualité (SGQ) de l'ICH et modèle du Sommaire global de la qualité - Entités	
26	chimiques (SGQ-EC) de Santé Canada.....	2
27	Module 2.3: Sommaire global de la qualité (SGQ)	3
28	Directives pour la préparation du Sommaire global de la qualité et du Module Qualité.....	3
29	Document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC) de Santé Canada.....	5
30	Introduction	5
31	Module 3: Information à fournir dans le module 3 et à résumer	
32	dans le sommaire global de la qualité (SGQ)	6
33	S Substance médicamenteuse	7
34	Fiches maîtresses (FM)	7
35	Certificats de conformité (CEP) des monographies de la Pharmacopée européenne.....	8
36	S.1 Information générale	8
37	S.1.1 Nomenclature	8
38	S.1.2 Structure	8
39	S.1.3 Propriétés générales.....	9
40	S.2 Fabrication	9
41	S.2.1 Fabricant(s)	9
42	S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes	10
43	S.2.3 Contrôle des matières.....	14
44	S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires.....	15
45	S.2.5 Validation et évaluation du procédé	15
46	S.2.6 Mise au point du procédé de fabrication	16
47	S.3 Caractérisation	16
48	S.3.1 Détermination de la structure et des autres caractéristiques	16
49	S.3.2 Impuretés.....	18
50	S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse	22
51	S.4.1 Spécification	22
52	S.4.2 Méthodes analytiques	24
53	S.4.3 Validation des méthodes analytiques	25
54	S.4.4 Analyses des lots.....	26
55	S.4.5 Justification des spécifications	27
56		

57	S.5 Substances ou étalons de référence	28
58	S.6 Dispositif de fermeture des contenants	28
59	S.7 Stabilité	29
60	S.7.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité	29
61	S.7.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité.....	32
62	S.7.3 Données sur la stabilité	33
63	P Produits médicamenteux	35
64	P.1 Description et composition du produit médicamenteux	35
65	P.2 Mise au point pharmaceutique	36
66	P.2.1 Constituants du produit médicamenteux	38
67	P.2.1.1 Substance médicamenteuse.....	38
68	P.2.1.2 Excipients	39
69	P.2.2 Produits médicamenteux	39
70	P.2.2.1 Mise au point de la formulation	39
71	P.2.2.2 Surtitrage	40
72	P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques	40
73	P.2.3 Mise au point du procédé de fabrication.....	42
74	P.2.4 Dispositif de fermeture des contenants.....	45
75	P.2.5 Caractéristiques microbiologiques.....	47
76	P.2.6 Compatibilité	47
77	P.3 Fabrication	48
78	P.3.1 Fabricant(s)	48
79	P.3.2 Formule des lots	48
80	P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes.....	49
81	P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires	50
82	P.3.5 Validation et évaluation du procédé.....	54
83	P.4 Contrôle des excipients	55
84	P.4.1 Spécifications	55
85	P.4.2 Méthodes analytiques	56
86	P.4.3 Validation des méthodes analytiques	56
87	P.4.4 Justification des spécifications	56
88	P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale	56
89	P.4.6 Excipients nouveaux	57
90	P.5 Contrôle du produit médicamenteux	57
91	P.5.1 Spécifications	57
92	P.5.2 Méthodes analytiques	60
93	P.5.3 Validation des méthodes analytiques	60
94	P.5.4 Analyses des lots.....	61
95	P.5.5 Caractérisation des impuretés	62
96	P.5.6 Justification des spécifications	63
97	P.6 Substances ou étalons de référence	65
98	P.7 Dispositif de fermeture des contenants	65

99	P.8 Stabilité	67
100	P.8.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité.....	67
101	P.8.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité.....	70
102	P.8.3 Données sur la stabilité	70
103	A Annexes	71
104	A.1 Installations et équipement	71
105	A.2 Évaluation de l'innocuité des agents.....	71
106	A.3 Excipients	71
107	R Renseignements régionaux	73
108	R.1 Documentation de production	73
109	R.1.1 Documents de production exécutés	73
110	R.1.2 Documents maîtres de production	74
111	R.2 Dispositifs médicaux	75
112	R.3 Monographies de pharmacopées acceptables	76
113		

114 G Général

115 G.1 Objectif

116 Comme le prévoit l'article C.08.002 du *Règlement sur les aliments et drogues*, une présentation de drogue
117 nouvelle (PDN) ou une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) doit contenir suffisamment de
118 renseignements et de matériel pour permettre l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la drogue
119 nouvelle. Le présent document vise à fournir des directives concernant la partie traitant de la qualité [c'est-à-
120 dire (c.-à-d.) la chimie et la fabrication] des PDN et des PADN pour des substances médicamenteuses
121 d'origine synthétique ou semi-synthétique et les produits médicamenteux correspondants qui ont été
122 déposés auprès de Santé Canada en vertu du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Il
123 a pour but de présenter les exigences techniques en matière de qualité et d'aider les promoteurs à présenter
124 leurs PDN et leurs PADN en vue de faciliter et d'accélérer le processus d'évaluation. On peut également
125 l'utiliser comme document d'orientation portant sur les exigences pour les présentations de drogue qui y
126 sont liées [par exemple (p. ex.), les suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN), les
127 suppléments à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) et les changements survenus après
128 l'avis de conformité (AC)].

129 G.2 Portée

130 La présente ligne directrice concerne les PDN et les PADN des substances médicamenteuses d'origine
131 synthétique ou semi-synthétique et leurs produits correspondants à usage humain, à l'exception des produits
132 biotechnologiques, biologiques (annexe D) et radiopharmaceutiques (annexe C), qui ont été déposés auprès
133 de Santé Canada en vertu du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Elle peut
134 également être utilisée comme document d'orientation portant sur les exigences des présentations de
135 drogue qui y sont liées (p. ex. les SPDN, les SPADN et les changements survenus après l'AC).

136 Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres
137 approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. On conseille aux
138 promoteurs de discuter à l'avance de toute autre approche concernant leur présentation de drogue nouvelle
139 afin d'éviter que cette dernière soit rejetée ou retirée.

140 La présente ligne directrice s'applique aux nouvelles substances actives et aux drogues existantes. Une
141 « drogue existante » ne contient pas d'ingrédient médicinal nouveau, mais requiert le dépôt d'une
142 présentation de drogue nouvelle (PDN), d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) (p. ex. une
143 demande pour un produit générique) ou d'un supplément. Ceci peut également comprendre des
144 présentations pour de nouvelles formes posologiques, de nouvelles concentrations ou tout autre
145 changement apporté à des produits homologués, pour lesquels il faut fournir un SPDN ou un SPADN.
146 Lorsqu'un tel supplément est déposé en raison d'un changement survenu après l'AC, il doit être accompagné
147 des données correspondant aux sections de la ligne directrice qui s'appliquent au changement proposé.

148 Il faut consulter la ligne directrice Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et
149 présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) pour déterminer le niveau de détail des données à
150 produire pour étayer une PDN, une PADN, un SPDN ou un SPADN. Il faut consulter le document Changements
151 survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité lorsqu'il s'agit de médicaments pour
152 lesquels un AC a été délivré et que l'expérience de fabrication à grande échelle de la substance
153 médicamenteuse ou du médicament est considérable (la validation de la mise à l'échelle est terminée). Dans

154 le cas où une connaissance importante de la substance médicamenteuse ou du médicament n'est pas
155 accessible au moment du dépôt du SPDN ou du SPADN en raison d'un changement survenu après l'AC, la
156 demande doit tenir compte des exigences énumérées dans le présent document d'orientation Ligne
157 directrice - Qualité (chimie et fabrication) : PDN et PADN.

158 Les principes scientifiques et d'évaluation des risques décrits dans le présent document s'appliquent
159 également à d'autres types de demandes (p. ex. pour les demandes d'identification numérique de drogues
160 [DDIN]).

161 G.3 Préambule

162 Contexte

163 Le *Common Technical Document-Quality* (CTD-Q) (Module 3) décrit le format de la partie sur la qualité des
164 demandes dans le Common Technical Document (CTD) de l'International Council for Harmonisation of
165 Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH). De plus, dans le cadre de la ligne
166 directrice du CTD, le procédé de l'ICH a permis de produire des recommandations regroupées dans un
167 Sommaire global de la qualité (SGQ) (Module 2), qui est en fait un résumé respectant la portée et la
168 description du Module Qualité (Module 3).

169 La présente ligne directrice de Santé Canada respecte le format recommandé dans la ligne directrice CTD-Q
170 de l'ICH. Le texte qui suit chaque titre de section provient directement de la ligne directrice CTD-Q de l'ICH.

171 Le document fournit de l'information sur les données qui doivent être intégrées au Module 3 du CTD-Q. Au
172 besoin, une orientation est également fournie sur la façon de résumer l'information devant figurer dans le
173 SGQ.

174 Les termes utilisés dans la ligne directrice sont définis dans au moins un des documents de référence
175 énumérés, sauf s'ils sont définis explicitement dans le texte du présent document ou dans le Glossaire des
176 termes associés à la qualité qui accompagne la présente ligne directrice.

177 La présente ligne directrice remplace la ligne directrice de Santé Canada intitulée Chimie et fabrication-
178 Drogues nouvelles (1990) et l'ébauche Ligne directrice en matière de qualité (chimie et
179 fabrication) : présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN)
180 (2001, 2013 et 2016).

181 Sommaire global de la qualité (SGQ) de l'ICH et modèle du Sommaire global de la 182 qualité - Entités chimiques (SGQ-EC) de Santé Canada

183 L'alinéa C.08.005.1(1)c) du *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit que les présentations de drogue
184 nouvelle (PDN), les présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN), les suppléments à une présentation
185 de drogue nouvelle (SPDN) et les suppléments à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN)
186 devraient comprendre une synthèse globale de chaque étude sur l'homme, sur l'animal et in vitro qui est
187 comprise dans la présentation ou le supplément ou à laquelle il est fait renvoi. Par cette exigence, on veut
188 faciliter l'évaluation des données expérimentales complètes et, ainsi, contribuer à un traitement plus efficace
189 et plus rapide des présentations de drogue.

190 Comme on l'a déjà mentionné, l'ICH a intégré un Sommaire global de la qualité (SGQ) dans sa ligne directrice
191 CTD. On considère que le SGQ est une synthèse globale qui respecte la portée et la description du corps des
192 données du Module 3. Le SGQ ne doit pas inclure de renseignements, de données ou de justifications qui ne
193 sont pas déjà incorporés dans le Module 3 ou dans d'autres parties de la présentation de drogue.

194 On peut accéder à un modèle intitulé Sommaire global de la qualité - Entités chimiques (Présentations de
195 drogue nouvelle/présentations abrégées de drogue nouvelle) (SGQ-EC (PDN/PADN)) sur le site Web de Santé
196 Canada afin de faciliter la préparation d'une synthèse des données en matière de qualité présentée au
197 Ministère. Le modèle du SGQ-EC (PDN/PADN) est conforme aux directives contenues dans les lignes
198 directrices de l'ICH, aux principes d'utilisation de données scientifiques et de gestion du risque concernant
199 l'élaboration systématique de drogues et aux normes et à la terminologie en matière de qualité actuelles.

200 Le SGQ de l'ICH et le SGQ-EC (PDN/PADN) de Santé Canada sont collectivement appelés le Sommaire global
201 de la qualité ou le SGQ dans tout le reste du présent document. Les lignes directrices renvoient à ce qui doit
202 être soumis, quel que soit le modèle utilisé.

203 Il n'est pas obligatoire d'utiliser le modèle du SGQ-EC (PDN/PADN), mais son utilisation peut faciliter la
204 préparation du Sommaire global de la qualité et faire en sorte que l'examen soit plus efficace. On
205 recommande de limiter le SGQ au nombre de pages minimales requis pour faire le résumé des principaux
206 renseignements (de 40 à 100 pages).

207 Santé Canada considère que le SGQ est un sommaire créé spécifiquement pour chaque présentation
208 réglementaire et qu'il n'est pas nécessaire de le gérer pendant toute la durée du cycle de vie du produit visé.

209 Module 2.3: Sommaire global de la qualité (SGQ)

210 Directives pour la préparation du Sommaire global de la qualité et du Module 211 Qualité

212 On encourage les promoteurs à prendre le temps de préparer un SGQ précis, uniforme et concis basé sur les
213 renseignements détaillés contenus dans le Module Qualité. La récupération, l'examen et la synthèse des
214 renseignements demandent plus de temps à l'évaluateur lorsque le SGQ est rempli de manière inexacte ou
215 incomplète.

216 Il convient d'utiliser les éléments essentiels de l'approche minimale et de l'approche de la qualité par la
217 conception (telles que décrites dans la ligne directrice Q8 de l'ICH), de même que les termes connexes pour
218 favoriser un processus d'évaluation efficace.

219 On reconnaît que l'on devra peut-être modifier les tableaux présentés dans le modèle SGQ-EC (PDN/PADN)
220 (p. ex. des cellules de données pourraient être fractionnées ou fusionnées, au besoin). Afin de permettre de
221 mieux résumer les renseignements, il convient d'utiliser la structure du tableau chaque fois que cela est
222 possible. On ne doit ni modifier ni ignorer les en-têtes qui figurent aux sections du CTD, même si l'on n'en
223 voit pas la pertinence, à moins que le sujet d'une section ou d'un tableau entier ne s'applique pas à la
224 substance ou au produit médicamenteux concerné.

225 Lorsqu'il est évident qu'une partie du SGQ (p. ex. des sections ou des tableaux) n'est clairement pas
226 pertinente à la présentation de drogue en raison de la nature de la substance ou du produit médicamenteux,
227 on doit indiquer la mention « sans objet » (p. ex. sous le titre du Module 2.3.P.4.5, si dans la fabrication du
228 produit médicamenteux, on ne retrouve aucun excipient d'origine humaine ou animale). Les sections qui sont
229 sans objet doivent être accompagnées d'une note explicative ou d'une justification.

230 Pour faciliter l'évaluation, lorsque l'information d'une section figurait déjà intégralement dans une
231 précédente présentation de drogue (p. ex. supplément pour une nouvelle forme posologique présenté après
232 l'autorisation d'une PDN ou d'une PADN ou pendant l'évaluation d'une PDN ou d'une PADN) et que
233 l'information n'a pas changé après le dépôt de cette présentation, il faudrait faire un renvoi à la section
234 pertinente et une mention à cet égard devrait être ajoutée dans la section 1.0.7, Notes générales à l'intention
235 de l'examineur, dans l'Introduction du SGQ et dans le Module Qualité (p. ex. au point b) Autres

236 renseignements préliminaires). L'Introduction devrait comprendre les noms des produits médicamenteux et
237 ceux des promoteurs accompagnés d'un renvoi, la date de l'avis de conformité (le cas échéant) et les
238 numéros de contrôle et d'identification du dossier. Si l'on modifie l'une des sections qui font l'objet d'un
239 renvoi, on doit la résumer de façon appropriée. La présentation de renseignements qui font l'objet d'un
240 renvoi doit être conforme à la Ligne directrice : Gestion des présentations de drogues (p. ex. les sections 5.2,
241 5.5 et 5.7).

242 Les éléments qui suivent visent à fournir des directives supplémentaires afin d'aider les promoteurs à
243 préparer le SGQ et le Module Qualité :

- 244 a. Les exemples de lignes directrices qui s'appliquent sont indiqués sous différentes sections. Les lignes
245 directrices élaborées par l'ICH sont identifiées par leur nom de code seulement (p. ex. Q1A, Q2).
246 Lorsqu'on fait référence à une ligne directrice ou à une pharmacopée, on doit consulter la plus
247 récente version (version actuelle).
- 248 b. Le SGQ ne doit pas contenir d'abréviations à moins qu'elles ne soient préalablement définies et
249 qu'elles ne soient utilisées de façon uniforme (p. ex. s.o. = sans objet) ou qu'il ne s'agisse
250 d'abréviations scientifiques courantes (p. ex. CLHP, UV).
- 251 c. Il est préférable de soumettre des copies des documents originaux (p. ex. les certificats d'analyse),
252 étant donné que la transcription de documents entraîne fréquemment des erreurs et que leur
253 disponibilité permet de vérifier les données d'analyse.
- 254 d. Pour les présentations de drogue nouvelle (p. ex. PDN, PADN, suppléments) concernant les
255 substances médicamenteuses qui ne sont plus considérées comme étant des drogues nouvelles en
256 vertu du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, on doit consulter le
257 document de Santé Canada intitulé Ligne directrice : Section Qualité des demandes d'identification
258 numérique de drogues (DDIN) de produits pharmaceutiques afin de trouver les renseignements qui
259 devraient être fournis sur la **substance médicamenteuse**. Si la substance médicamenteuse ne figure
260 pas dans une monographie d'une pharmacopée (p. ex. USP ou Ph. Eur.), il faudra ajouter de
261 l'information supplémentaire sur la voie de synthèse et les impuretés (p. ex. impuretés mutagènes)
262 pour justifier les spécifications. Les renseignements que l'on devrait fournir sur le produit
263 médicamenteux devraient être identiques à ceux décrits dans le document Section Qualité des PDN
264 et PADN.
- 265 e. Lorsqu'ils répondent à une demande d'envoi de renseignements supplémentaires formulée par
266 Santé Canada (p. ex. une demande de renseignements manquants (Clarifax), un avis de non-
267 conformité (AN-C), un avis d'insuffisance (ADI)), les promoteurs devraient résumer les nouvelles
268 données ou les données mises à jour (p. ex. les spécifications, les procédures analytiques et les
269 résultats de l'étude de stabilité) en les présentant sous forme de questions et de réponses et fournir
270 de l'information supplémentaire dans le Module 3 du CTD. De manière générale, il ne faut pas
271 soumettre de mise à jour du SGQ, étant donné que Santé Canada utilise le premier SGQ fourni
272 comme fondement du premier rapport d'évaluation de la qualité. Par contre, pour un ADI ou un AN-
273 C étendu où l'importance des commentaires d'observation nécessite la présentation d'importants
274 changements de l'information contenue dans la présentation originale de la drogue, on devra peut-
275 être remplir de nouveau ou mettre à jour un SGQ. Au moment de présenter une mise à jour des
276 documents, il convient d'utiliser des versions annotées et non annotées pour en accélérer
277 l'évaluation (p. ex. le Document certifié d'information sur les produits - DCIP).

278 **Références :**

- 279 Ligne directrice M4 de l'ICH (Common Technical Document)
280 Ligne directrice M4Q (Common Technical Document - Quality)
281 Préparation des activités réglementaires de drogues en format CTD
282 Gestion des présentations de drogue

283 Document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC) de 284 Santé Canada

285 Le DCIP-EC est un élément de la trousse d'avis de conformité (AC). Il fournit un résumé condensé des
286 renseignements importants portant sur la qualité pour les PDN et les PADN. Il fournit des renseignements
287 exacts sur la qualité de la substance et du produit médicamenteux au moment de la publication de l'AC. Le
288 DCIP-EC est une version condensée du SGQ et représente les principales données définitives provenant de la
289 présentation de drogue sur lesquelles on s'est entendu (p. ex. la liste des fabricants, la procédure de
290 fabrication, la stratégie de contrôle, les spécifications, les dispositifs de fermeture des contenants, y compris
291 les dispositifs d'administration, les conditions d'entreposage, la période de contre-essai ou la durée de
292 conservation et les engagements). Le plus important, c'est qu'il sert d'outil de gestion des connaissances
293 efficace et de document de référence pour effectuer le suivi des changements apportés aux renseignements
294 en matière de qualité d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux au cours de son
295 cycle de vie. C'est un document utile autant pour le promoteur que pour l'organisme de réglementation,
296 puisqu'il constitue un document de référence officiel pour les activités postérieures à l'autorisation. Le
297 modèle DCIP-EC est structuré de façon à permettre l'assemblage rapide du DCIP-EC étant donné que l'on
298 peut copier les renseignements requis des parties correspondantes du SGQ déposé en même temps que la
299 présentation de drogue originale.

300 Dans le cas des PDN et des PADN, il faudrait joindre le DCIP-EC avec la présentation originale de la drogue,
301 puisque cela aide la Division d'examen à planifier et à répartir les ressources requises et à assurer un
302 processus d'évaluation efficace. Lorsque la demande concerne des changements survenus après l'AC (p. ex.
303 suppléments), il faut remplir intégralement les DCIP-EC annotés ou non et les présenter en même temps. Un
304 DCIP-EC n'est nécessaire que pour la forme posologique concernée. On reconnaît que lorsqu'on remplit une
305 présentation pour un changement survenu après l'AC, la mise à jour du DCIP-EC peut comprendre des
306 changements qui ne nécessitaient pas une autorisation préalable de Santé Canada (p. ex. Niveau III -
307 déclarations annuelles ou Niveau IV - Dossier des changements). Une version annotée soulignant les
308 changements devrait être présentée; elle doit distinguer les changements proposés dans un SPDN ou un
309 SPADN des changements relatifs aux déclarations annuelles ou au dossier des changements. Santé Canada
310 estime que l'entreprise a généré les données qui étayent ces changements et en a évalué l'acceptabilité
311 avant de les mettre en œuvre et que le Ministère peut toujours avoir accès sur demande à ces données, aux
312 fins d'évaluation, comme le précise la ligne directrice intitulée Changements survenus après l'avis de
313 conformité (AC) : Document sur la qualité.

314 **Référence :**

315 Document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC)

316 Introduction

317 Cette section doit indiquer le nom du produit médicamenteux breveté, le nom de la substance
318 médicamenteuse générique ou non brevetée, le nom du fabricant, les formes posologiques, la concentration,
319 la voie d'administration et les indications proposées.

320 Les promoteurs devraient fournir d'autres renseignements préliminaires dans l'introduction du SGQ, comme
321 le nom, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique d'une personne-
322 ressource afin de faciliter les communications. Les renseignements préliminaires du SGQ peuvent également
323 comprendre d'autres points saillants de la présentation de drogue qui pourraient être utiles aux évaluateurs
324 (p. ex. le statut de déposition d'une demande et celui sur le plan de la commercialisation ainsi que la marque
325 nominative dans d'autres administrations, les certificats de conformité [CEP] des monographies de la
326 Pharmacopée européenne, le produit médicamenteux ou la substance médicamenteuse faisant l'objet d'un

327 renvoi, la présentation d'un résumé de la stratégie de contrôle et, le cas échéant, la date de l'avis de
328 conformité [AC], de l'avis de non-conformité/retrait [ANC/R] ou de l'avis d'insuffisance/retrait [ADI/R] et les
329 numéros de contrôle et d'identification du dossier).

330 Lorsque cela est pertinent pour le produit proposé, il faut respecter les exigences énoncées dans les chapitres
331 d'ordre général de l'USP et de la Pharmacopée européenne.

332 **Module 3: Information à fournir dans le module 3 et à résumer** 333 **dans le sommaire global de la qualité (SGQ)**

334 À moins d'indication contraire dans le texte, l'information suivante doit être présentée en détail dans le
335 Module 3 et être brièvement résumée ou citée en renvoi dans le SGQ, selon le cas. Les lignes directrices
336 visent à aider les demandeurs à fournir les renseignements appropriés et à justifier la qualité du produit à
337 partir de toute l'information fournie. La section du CTD qui présente les lignes directrices ne correspond pas
338 nécessairement à l'endroit où l'on devrait trouver l'information dans la présentation, mais cette section a été
339 traitée de manière à ce que l'information étroitement liée soit fournie adéquatement. Il faut consulter la
340 ligne directrice M4(Q) de l'ICH afin de déterminer l'endroit idéal où intégrer l'information détaillée dans le
341 Module 3 ainsi que les renvois appropriés à l'information lorsqu'elle est présentée dans d'autres sections de
342 façon à assurer la présence d'une analyse et d'une justification adéquates qui permettront d'évaluer
343 l'ensemble des renseignements de manière efficace.

344 S Substance médicamenteuse

345 Dans la présente ligne directrice, le terme « ingrédients pharmaceutiques actifs » (IPA) (tel que défini au
346 paragraphe C.01A.001(1) du Règlement) et le terme « substance médicamenteuse » doivent être considérés
347 comme interchangeables et renvoient aux IPA utilisés comme matière première dans la fabrication d'un
348 produit médicamenteux. Dans certains cas, ces IPA pourraient subir une conversion in situ au cours de la
349 fabrication du produit médicamenteux, menant ainsi à une forme chimique différente de la même fraction
350 active (p. ex. acide libre ou de la forme de base à la forme de sel). Veuillez consulter le document
351 Avis : Politique provisoire sur l'interprétation du terme « ingrédient médicinal » par Santé Canada (16 juin
352 2015) pour de plus amples informations.

353 Fiches maîtresses (FM)

354 Il se peut que certains renseignements décrits dans les diverses sections, y compris la section « S Substance
355 médicamenteuse », soient considérés comme exclusifs et ne soient pas accessibles aux promoteurs de la PDN
356 ou de la PADN. Dans un tel cas, le fournisseur de la matière (p. ex. la substance médicamenteuse, l'excipient,
357 l'élément du dispositif de fermeture du contenant) peut déposer une fiche maîtresse (FM) confidentielle
358 directement auprès de Santé Canada, après quoi il sera reconnu à titre de détenteur. Santé Canada
359 conservera la FM à titre essentiellement confidentiel et l'utilisera pour étayer une présentation de drogue
360 seulement sur autorisation écrite du détenteur de la FM ou du représentant canadien (c.-à-d. au moyen
361 d'une lettre d'autorisation d'accès). On doit fournir des copies des lettres d'autorisation d'accès au Module 1.

362 Le promoteur est responsable de la présentation des renseignements non exclusifs fournis par le détenteur
363 de la FM (p. ex. la « Partie du demandeur » de la FM) et d'autres renseignements qui proviennent du
364 domaine public (p. ex. littérature scientifique, publications à comité de lecture) ou qui ont été élaborés par le
365 promoteur. Pour obtenir des recommandations sur le contenu de la FM, on doit consulter la ligne directrice
366 de Santé Canada intitulée Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives. La source des
367 renseignements reproduits doit être clairement indiquée, qu'il s'agisse de données obtenues du détenteur de
368 la FM, tirées de la documentation scientifique publiée ou générées à l'interne. L'information figurant dans la
369 Partie du demandeur de la FM doit être reproduite dans les différentes sections du CTD de la présentation de
370 drogue et résumée dans le SGQ.

371 Le promoteur de la présentation de drogue doit s'assurer que les renseignements inclus dans la FM sont à
372 jour et que Santé Canada a reçu la FM; il doit pour cela soumettre une lettre de confirmation du détenteur de
373 la FM. Pour obtenir de plus amples renseignements, consultez la ligne directrice de Santé Canada sur les FM.

374 Peu importe l'information obtenue du fournisseur de la substance médicamenteuse, le fabricant de la forme
375 posologique a la responsabilité de s'assurer que des spécifications acceptables et des méthodes d'analyse
376 correctement validées sont mises au point pour la substance médicamenteuse et de fournir les résultats des
377 analyses de lots. Les spécifications et méthodes en question doivent être communiquées par le site d'essai de
378 mise en circulation (c.-à-d. le site où l'on effectue des essais en vue de la mise en circulation de la substance
379 médicamenteuse) de la substance médicamenteuse servant à la fabrication du médicament. L'acceptabilité
380 du site d'essais est déterminée conformément aux règlements sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)
381 et relève de la Direction générale des opérations réglementaires et des régions (DGORR) de Santé Canada.

382 Le renvoi à une fiche maîtresse n'est nécessaire que dans le cas où l'information requise conformément à la
383 présente ligne directrice est une information de nature confidentielle détenue par un tiers et que ce tiers n'a
384 pas transmis l'information au promoteur pour qu'il l'inclue dans la présentation.

385 **Références :**
386 Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives
387 Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) (GUI-0001)

388 Certificats de conformité (CEP) des monographies de la Pharmacopée européenne

389 Santé Canada encourage la présentation de CEP lorsque ces derniers sont disponibles. C'est le fournisseur de
390 la substance médicamenteuse qui doit remplir le CEP, soit à l'aide du Dossier permanent de la substance
391 active (DPSA), soit en transmettant toute l'information qui concerne la substance médicamenteuse dans la
392 présentation de drogue, avec les attestations appropriées. Un CEP cité de façon appropriée accélérera
393 l'examen des renseignements liés à la méthode détaillée de synthèse et de contrôle des impuretés et, dans
394 certains cas, aux conditions d'entreposage et à la période de contre-essais. Pour obtenir des renseignements
395 actuels sur la façon dont on doit remplir les CEP dans le cadre d'une présentation et le type d'information qui
396 doit être incorporée lorsqu'on cite un CEP, on doit consulter le document « Examen de Santé Canada
397 concernant l'utilisation des certificats de conformité (CEP) de la Direction européenne de la qualité du
398 médicament (DEQM) », accessible sur le site Web de Santé Canada.

399 S.1 Information générale

400 S.1.1 Nomenclature

401 Il faut fournir l'information sur la nomenclature de la substance médicamenteuse. Par exemple :

- 402 a. Nom générique international (NGI) recommandé;
- 403 b. Nom officiel (nom propre), si pertinent;
- 404 c. Appellation(s) chimique(s);
- 405 d. Code de la compagnie ou code de laboratoire;
- 406 e. Autre(s) nom(s) générique(s) (p. ex. nom national, dénomination commune américaine (USAN),
407 dénomination commune japonaise (JAN), dénomination commune britannique (BAN));
- 408 f. Numéro de registre attribué par le Chemical Abstracts Service (CAS).

409 Les noms chimiques mentionnés doivent correspondre aux noms officiels et aux noms qui figurent dans la
410 documentation scientifique (p. ex. la pharmacopée, l'USAN) et sur les étiquettes du produit (p. ex. la
411 monographie du produit, l'étiquette du récipient). Le nom préféré doit être indiqué lorsqu'il en existe
412 plusieurs.

413 Lorsqu'une conversion sur place de la substance médicamenteuse survient au cours de la fabrication du
414 produit médicamenteux ou si, selon les principes de la chimie, elle est susceptible de survenir (p. ex.
415 formation d'un sel ou d'un complexe), il faut également décrire le composé qui se trouve dans la forme
416 posologique finale. Lorsque cela est impossible, il faut fournir une justification et des renseignements
417 détaillés (p. ex. dans la section P.2, Mise au point pharmaceutique).

418 S.1.2 Structure

419 La formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse
420 moléculaire relative doivent être indiquées.

421 Ces renseignements devraient concorder avec ceux qui sont fournis dans la section S 1.1 et dans la
422 monographie du produit. Dans le cas des substances médicamenteuses existant sous forme de sels,
423 d'hydrates ou de solvates, on doit également indiquer la formule et la masse moléculaires de la base libre, de
424 l'acide libre ou de la fraction non solvatée.

425 S.1.3 Propriétés générales

426 Il faut fournir une liste des propriétés physico-chimiques et des autres propriétés pertinentes de la substance
427 médicamenteuse.

428 On peut utiliser les renseignements pour élaborer les spécifications, pour formuler les formes posologiques
429 et pour faire des essais aux fins de libération et de stabilité. On doit fournir les renseignements sur les
430 propriétés physiques et chimiques pertinentes de la substance médicamenteuse, telles que la description
431 physique, la solubilité dans des solvants (p. ex. y compris ceux utilisés dans le processus de fabrication de la
432 substance ou du produit médicamenteux, dans les méthodes analytiques ou pour le nettoyage), le
433 polymorphisme, les valeurs pH et pKa, les maximums d'absorption UV et l'absorptivité molaire, le point de
434 fusion, la calorimétrie de balayage différentiel (CBD), l'analyse thermogravimétrique (ATG), l'indice de
435 réfraction (dans le cas d'un liquide), l'hygroscopicité et le coefficient de distribution. Cette liste n'est
436 nullement exhaustive et elle ne fait que donner une indication du type de renseignement que l'on peut
437 inclure. Des expressions telles que « modérément soluble » ou « librement soluble » doivent respecter les
438 définitions de l'USP ou de la Ph. Eur.

439 Les données sur les propriétés générales qui n'ont pas été générées à l'interne doivent être indiquées comme
440 telles et la source des données doit être accompagnée d'un renvoi clair.

441 Certaines propriétés plus importantes devant être prises en compte pour toutes les substances
442 médicamenteuses sont traitées ci-dessous en plus grand détail.

443 **Description physique (p. ex. forme polymorphique, solvate, hydrate)**

444 La description doit porter sur l'apparence, la couleur et l'état physique. Il y a lieu aussi d'indiquer si les formes
445 solides sont cristallines ou amorphes. Si la substance médicamenteuse peut exister sous plus d'une forme
446 physique, les renseignements inclus dans la section S.1.3 devraient porter sur la forme (ou les formes) de la
447 substance médicamenteuse qui sera utilisée dans la fabrication du produit médicamenteux ou qui se formera
448 au terme d'une conversion in situ. On doit fournir des renseignements détaillés sur la caractérisation de cette
449 forme et des autres formes physiques dans la section S.3.1.

450 **Référence :**

451 Ligne directrice Q6A de l'ICH

452 S.2 Fabrication

453 S.2.1 Fabricant(s)

454 Il faut indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris de chaque sous-traitant,
455 ainsi que de chaque centre ou installation de production devant participer à la fabrication et l'analyse.

456 On y inclut les installations participant à la fabrication, à l'emballage, à la manipulation physique (p. ex. pour
457 le broyage), à la stérilisation, à la stérilisation de l'équipement ou du composant primaire du dispositif de
458 fermeture du contenant (p. ex. irradiation gamma) et aux essais de la substance médicamenteuse ou des
459 intermédiaires. On doit indiquer si certaines entreprises ne sont responsables que de certaines étapes
460 précises du procédé (p. ex. broyage de la substance médicamenteuse). Il faut préciser sur la liste des
461 fabricants les adresses des lieux où les opérations de fabrication et d'analyse seront effectuées, plutôt que
462 celles des bureaux administratifs. Les sites de fabrication des substances médicamenteuses stériles et les
463 sites responsables de la production des résultats des essais en vue de la mise en circulation de toutes les
464 substances médicamenteuses doivent détenir une licence d'établissement de produits pharmaceutiques ou
465 être inscrits sur une licence d'établissement de produits pharmaceutiques, conformément aux lignes
466 directrices de la Direction générale des opérations réglementaires et des régions. Les exigences liées aux BPF
467 pour les sites participant à la fabrication des substances médicamenteuses peuvent changer en fonction des

468 modifications apportées au *Règlement sur les aliments et drogues*. Les exigences à jour relatives aux
469 présentations figurent dans [l'Avis - Exigences relatives au dépôt de présentations - Bonnes pratiques de](#)
470 [fabrication \(BPF\) et licence d'établissement](#). Le cas échéant (p. ex. la fabrication de substances
471 médicamenteuses stériles, les installations d'analyse), la Direction générale des opérations réglementaires et
472 des régions doit confirmer que les installations de fabrication, d'emballage, d'étiquetage et d'analyse des
473 substances médicamenteuses stériles et les sites d'essai de mise en circulation sont conformes aux BPF avant
474 la présentation d'une demande.

475 Si l'on dépose une FM auprès de Santé Canada et qu'on établit des renvois pour certains renseignements
476 exclusifs (p. ex. ceux des sections S.2.2, S.2.3, S.2.4, S.2.5 et S.2.6), on doit fournir le numéro de FM attribué
477 par Santé Canada dans le SGQ, le DCIP et le Module 1. Il faut également inclure, s'il y a lieu, un renvoi vers un
478 CEP.

479 **Références :**

480 Ligne directrice Q7A de l'ICH

481 Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) - (GUI-0104)

482 Guides sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

483 Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives

484 **S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes**

485 La description du procédé de fabrication de la substance médicamenteuse représente l'engagement du
486 demandeur à l'égard de la fabrication de celle-ci. L'information fournie doit adéquatement décrire le procédé
487 de fabrication et ses contrôles. Par exemple :

488 On doit fournir un organigramme des procédés synthétiques qui indique les structures chimiques (reflétant
489 les propriétés stéréochimiques, s'il y a lieu) des produits de départ et des produits intermédiaires des IPA et
490 de la substance médicamenteuse de même que les réactifs et les solvants. Cet organigramme peut être
491 accompagné d'un texte, au besoin.

492 On doit soumettre une description des étapes, par ordre séquentiel, du procédé de fabrication. La
493 description doit traiter, par exemple, des quantités de matières primaires, de solvants, de catalyseurs et de
494 réactifs pour le lot représentatif de fabrication commerciale; on doit indiquer le rendement, les étapes
495 critiques et les contrôles de procédé critiques (c.-à-d. les paramètres de procédé [p. ex. la température, la
496 pression, le pH et le temps] et les essais en cours de fabrication). Le niveau de détails nécessaire pour la
497 description de la fabrication dépend du niveau critique des paramètres de procédé visant à déterminer la
498 qualité du produit. La quantité de renseignements nécessaire sur les conditions de réaction et les contrôles
499 va, en général, augmenter pour les dernières étapes de la synthèse et de la purification.

500 Les processus de rechange, qui auront été validés, doivent être expliqués et décrits dans le même niveau de
501 détails que pour le procédé primaire. Toute donnée appuyant cette justification doit soit faire l'objet d'un
502 renvoi, soit être présentée à la section S.2.6 du Module 3.

503 Les procédures de reprise sont considérées comme étant des cas imprévus et elles ne sont pas autorisées au
504 préalable dans le cadre de l'autorisation de mise en marché. En conséquence, il ne faut pas inclure les
505 procédures de reprise dans la présentation réglementaire. La reprise des lots est autorisée au cas par cas,
506 conformément aux principes définis dans les bonnes pratiques de fabrication.

507 Les activités de retraitement sont considérées comme étant prévisibles et occasionnellement nécessaires et
508 peuvent être incluses et décrites dans une présentation, dans la mesure où elles sont décrites au même
509 niveau de détails que pour le procédé primaire. Cependant, si les activités de retraitement proposées sont
510 utilisées ou pourraient être utilisées pour la plus grande partie des lots, elles doivent être intégrées au
511 procédé de fabrication standard.

512 Toute activité de retraitement ou de reprise doit être effectuée conformément à l'article C.02.014
513 du *Règlement sur les aliments et drogues* du Canada, au document Bonnes pratiques de fabrication des
514 ingrédients pharmaceutiques actifs (GUI-0104) de Santé Canada, dans la section Interprétation de l'article
515 C.02.014 et à l'ICH Q7.

516 Les renseignements sur le procédé de fabrication doivent s'appuyer sur des produits de départ des IPA
517 adéquatement caractérisés. Le procédé de fabrication des lots utilisés dans les études cliniques ou de
518 biodisponibilité comparative et dans les études de stabilité primaire doit être représentatif du procédé
519 commercial (c.-à-d. que les lots produits à l'échelle de laboratoire ne sont pas considérés comme étant
520 acceptables).

521 Si le procédé de fabrication comprend au moins un espace de conception, on doit l'indiquer clairement à la
522 section S.2.2 et indiquer les données qui l'appuient à la section S.2.6. Si l'on a élaboré des plages de valeurs
523 admissibles pour certains paramètres de procédé, on doit incorporer dans la description du processus à la
524 section S.2.2 les plages de fonctionnement acceptables ou ciblées (PFA) pour toutes les plages de valeurs
525 admissibles et tous les paramètres pour lesquels on a fourni des données de soutien à la section S.2.6. Par
526 contre, une combinaison des plages de valeurs admissibles ne constitue pas un espace de conception, et l'on
527 s'attend à ce que le procédé de fabrication soit effectué en respectant les PFA pour tous les paramètres de
528 procédé. On consultera la plage de valeurs admissible pour un seul paramètre à la fois.

529 **Produits de départ d'un IPA :**

530 Le demandeur propose un produit de départ d'un IPA, et Santé Canada l'évalue pour déterminer si les
531 contrôles de la substance médicamenteuse (p. ex. les impuretés) et le processus de fabrication de la
532 substance médicamenteuse (p. ex. la stratégie de contrôle, les contrôles critiques du procédé, les essais
533 intermédiaires) peuvent fournir un contrôle de qualité approprié. On doit justifier le choix d'un composé en
534 particulier comme produit de départ d'un IPA et ses spécifications. La ligne directrice Q7 de l'ICH définit le
535 point à partir duquel les exigences liées aux BPF s'appliquent au procédé de synthèse.

536 La ligne directrice Q11 de l'ICH décrit les principes généraux dont on doit tenir compte au moment de choisir
537 et de justifier les produits de départ d'un IPA. Dans la plupart des cas, l'information touchant la préparation
538 du produit de départ d'un IPA (p. ex. diagramme, réactifs, impuretés potentielles) doit être fournie (p. ex.
539 dans la section S.2.3 et S.2.6, selon le cas. Mise au point du procédé de fabrication) afin de décrire
540 entièrement le profil des impuretés et de justifier les spécifications du produit de départ d'un IPA et de la
541 substance médicamenteuse. L'information fournie doit permettre une évaluation complète de l'innocuité et
542 de la qualité de la substance médicamenteuse. Dans certains cas, cette information peut précéder
543 l'information sur le produit de départ de l'IPA de plusieurs étapes dans le procédé de synthèse. Le niveau de
544 détails requis pour la description de la fabrication dépend d'un certain nombre de facteurs, entre autres le
545 caractère critique des paramètres du procédé pour la détermination de la qualité du produit.

546 L'information touchant la préparation et les données pertinentes relatives aux produits de départ d'un IPA
547 doivent être présentées avec un niveau de détails suffisant pour étayer la justification du choix du produit de
548 départ de l'IPA et confirmer que les spécifications de la substance médicamenteuse et du produit de départ
549 de l'IPA sont appropriées (p. ex. en ce qui concerne le contrôle du profil des impuretés).

550 Les acides, les bases, les sels, les esters et les dérivés similaires de la substance médicamenteuse ainsi que le
551 racémate d'une seule substance médicamenteuse énantiomère sont considérés comme des intermédiaires
552 finaux. On ne doit pas les déclarer comme étant des produits de départ d'un IPA.

553 Chaque partie de la synthèse d'une substance médicamenteuse convergente doit contenir un ou plusieurs
554 matériaux de produit de départ de l'IPA, à moins que le point de convergence soit en amont (c.-à-d. tout au
555 début dans la synthèse) du produit de départ de l'IPA proposé.

556 **Information sur le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse**

557 On doit fournir de l'information sur la préparation et la purification de la substance médicamenteuse et du
558 produit de départ de l'IPA (p. ex. dans la section S.2.2, S.2.3 et S.2.6, selon le cas) de façon à permettre
559 l'évaluation du sort et de l'épuration de toutes les impuretés potentielles, y compris les impuretés théoriques
560 ainsi que les impuretés spécifiées caractérisées et non caractérisées (les impuretés régio-isométriques et
561 stéréo-isométriques, les impuretés toxiques [y compris les impuretés mutagènes], les solvants résiduels et les
562 impuretés élémentaires [p. ex. les résidus de catalyseur]), pouvant se trouver dans le produit de départ de
563 l'IPA, les intermédiaires et la substance médicamenteuse.

564 Les renseignements à fournir doivent comprendre ce qui suit :

- 565 • un diagramme et une brève description narrative de la synthèse précisant tous les réactifs, les
566 solvants et les intermédiaires utilisés devraient apparaître dans le SGQ;
- 567 • à partir des produits de départ de l'IPA, on doit fournir tous les renseignements liés au procédé et
568 ces derniers doivent comprendre les quantités de matières primaires, une description de
569 l'équipement (équipement essentiel à la qualité du produit), les conditions de réaction, les contrôles
570 en cours de fabrication, le rendement en pourcentage, etc.

571 **Substances médicamenteuses stériles**

572 Si la substance médicamenteuse est stérile, on doit fournir une description complète de la méthode de
573 stérilisation ainsi que des contrôles utilisés pour maintenir la stérilité de la substance médicamenteuse au
574 cours de l'entreposage et du transport. On doit également inclure les résultats des études de validation du
575 procédé de stérilisation dans la section S.2.5.

576

577 **Fabrication de substances médicamenteuses à l'aide d'un procédé de fermentation**

578 Les données à fournir pour une substance médicamenteuse produite par fermentation doivent inclure, outre
579 les renseignements ci-dessus :

- 580 a. la source et le type de microorganisme utilisé;
- 581 b. les procédures et les contrôles pour la préparation des banques de cellules et des semences
582 primaires;
- 583 c. la composition des milieux;
- 584 d. le contrôle de la charge microbienne dans le procédé de fermentation;
- 585 e. les précurseurs ou les substrats métaboliques, le cas échéant;
- 586 f. les renseignements supplémentaires sur la façon dont les conditions de réaction sont contrôlées
587 (p. ex. temps, températures, taux d'aération);
- 588 g. le nom et la composition des agents de conservation;
- 589 h. la présence potentielle d'agents adventices en raison du type de microorganisme utilisé (p. ex.
590 mycotoxines, enzymes).

591 **Substances médicamenteuses d'origine végétale (botanique)**

592 Dans le cas des substances médicamenteuses d'origine végétale où toute la structure intacte d'un IPA est
593 isolée d'une source végétale, il faut inclure une description des espèces végétales et des parties de végétaux
594 utilisées, l'origine géographique et, s'il y a lieu, la période de récolte. La nature des engrais chimiques,
595 pesticides, fongicides, etc., employés pour la culture des végétaux, doit être précisée. On doit documenter les
596 sources de contamination potentielles en raison de l'origine (p. ex. la composition du sol). L'information à
597 transmettre dépendra des contrôles et de la caractérisation du matériel botanique, mais, pour justifier les
598 contrôles, il faudra peut-être documenter l'ensemble des étapes de transformation qui suivent la récolte (p.
599 ex. équipement de séchage, temps de séchage, traitement du matériel végétal [p. ex. extraction au solvant,
600 pesticides]). Les seuils appropriés dans le cas des résidus de ces traitements doivent être indiqués dans les
601 spécifications de la substance médicamenteuse ou intégrés aux contrôles en cours de fabrication. Une
602 analyse, étayée par des données, doit démontrer l'absence de métaux toxiques et de radioactivité.

603 **Substances médicamenteuses micronisées, broyées ou compressées**

604 La micronisation ou le broyage sont des étapes essentielles pour certaines substances médicamenteuses, par
605 exemple les substances peu solubles utilisées dans un comprimé ou dans les inhalateurs à poudre, ou pour
606 assurer la capacité du procédé. Dans ces cas, on doit décrire le type d'équipement (p. ex. marque et taille du
607 tamis de broyage), les paramètres de procédé essentiels ou encore la procédure utilisée pour déterminer les
608 paramètres d'un lot donné (montage de l'équipement et conditions de fonctionnement) requis pour produire
609 des lots ayant une répartition uniforme selon la taille des particules. On doit fournir les mêmes
610 renseignements pour les matières compressées.

611 **Espace de conception**

612 On peut décrire l'espace de conception dans cette section (et dans la section S.2.4, le cas échéant). La
613 section sur l'élaboration du procédé de fabrication (S.2.6) est l'endroit approprié pour résumer et décrire les
614 études qui fournissent les fondements de l'espace de conception.

615

616 **Intermédiaires non isolés**

617 Lorsqu'un intermédiaire n'est pas isolé, il faut inclure un contrôle en cours de fabrication qui permet
618 d'assurer l'exhaustivité de la réaction avant de passer à l'étape suivante, sauf si une autre façon de faire est
619 justifiée (p. ex. dans le cas où la réaction qui se produit dans un intermédiaire non isolé est constante et bien
620 contrôlée). Les essais visant l'exhaustivité de la réaction sont jugés critiques et doivent être présentés dans la
621 section S.2.4, sauf si des données indiquant que l'exhaustivité de la réaction n'est pas essentielle sont
622 fournies.

623 **Références :**

624 Lignes directrices Q7, Q8, Q11 et M7 de l'ICH

625 **S.2.3 Contrôle des matières**

626 On doit énumérer les matières utilisées dans la fabrication d'une substance médicamenteuse (p. ex. matières
627 primaires, produits de départ d'un IPA, solvants, réactifs, catalyseurs), en indiquant à quelle étape du
628 procédé chaque matière est utilisée.

629 On doit aussi fournir des renseignements sur la qualité et le contrôle de ces matières et fournir, s'il y a lieu,
630 des renseignements démontrant que les matières répondent aux normes appropriées pour leur usage prévu.

631 On doit fournir le nom et l'adresse de toutes les installations de fabrication du produit de départ d'un IPA
632 ainsi que la voie de fabrication utilisée dans chaque installation. Les données fournies doivent permettre de
633 justifier les spécifications du produit de départ de l'IPA proposées, et le processus d'épuration des impuretés
634 potentielles (y compris les impuretés mutagènes connues et potentielles) doit être exposé. L'information
635 peut être accompagnée d'un renvoi à une FM, mais, dans un tel cas, le détenteur de la FM doit présenter au
636 fabricant du médicament une attestation indiquant qu'il y a eu des changements touchant le fournisseur ou
637 la voie de synthèse du produit de départ de l'IPA, le cas échéant.

638 On doit fournir les spécifications des matières essentielles et nouvelles utilisées au cours des étapes de
639 synthèse, de fermentation, d'extraction, de séparation et de purification dans la présentation de drogue. Si
640 l'on utilise des matières récupérées (c.-à-d. des solvants, des intermédiaires), on doit décrire brièvement le
641 procédé de purification et les spécifications des matières récupérées ou confirmer que ces spécifications sont
642 identiques à celles des matières fraîches en plus de fournir la justification de leur pertinence.

643 Les spécifications d'un produit de départ doivent comprendre des analyses concernant l'identité et la pureté
644 (p. ex. contrôle des impuretés) et peuvent comprendre, s'il y a lieu, des critères d'acceptation concernant les
645 essais, les impuretés spécifiées et non spécifiées, la teneur totale en impuretés, les solvants résiduels, les
646 réactifs, les impuretés élémentaires et les impuretés mutagènes. Le demandeur doit fournir une justification
647 des essais faisant partie des spécifications (p. ex. les études d'épuration). Une attention particulière doit être
648 accordée aux impuretés isométriques potentielles et aux impuretés mutagènes, en particulier celles qui
649 peuvent demeurer présentes tout au long de la synthèse de la substance médicamenteuse.

650 Pour les substances médicamenteuses ou les substances médicamenteuses fabriquées avec des réactifs
651 provenant de sources pouvant transmettre des agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)
652 (provenant de ruminants), on doit fournir une lettre d'attestation (accompagnée des documents pertinents)
653 confirmant que la matière ne provient pas d'un pays ou d'une zone touchés par l'EST, ou l'on doit fournir des
654 données démontrant que la matière ne risque pas de transmettre l'EST (p. ex. un certificat de conformité
655 délivré par la DEQM). Il faut également présenter les documents d'attestation ou les données probantes
656 indiquant que les matières à risque spécifiées sont exclues et que des méthodes de production appropriées
657 sont utilisées pour assurer l'inactivation des agents de l'EST.

658

659 **Références :**

660 Lignes directrices Q6A, Q11 et M7 de l'ICH

661 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérisation

662 Fiches maîtresses (FM)

663 [Documents d'orientation de la DEQM sur la réduction du risque lié à l'EST](#)

664 [Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies](#)

665 [spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire \(EMEA/410/01 Révision 3\)](#)

666 [\(2011/C 73/01\)](#)

667 **S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires**

668 Étapes critiques : On doit indiquer les essais et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les
669 données sur la mise au point du procédé dans la section S.2.6) aux étapes critiques recensées sous la section
670 S.2.2 du procédé de fabrication pour s'assurer que le procédé est contrôlé.

671 On doit énumérer et justifier scientifiquement, p. ex. dans la section S.2.6, les paramètres de procédé
672 considérés comme essentiels (p. ex. la température, les contrôles d'équipement au cours de la
673 micronisation).

674 Intermédiaires : Il faut présenter des données détaillées sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés
675 durant le procédé.

676 En général, ces spécifications doivent comprendre des analyses et des critères d'acceptation concernant
677 l'apparence, l'identité, la pureté et les essais. On doit inclure des contrôles des impuretés potentielles bien
678 définis. Une attention particulière doit être accordée aux impuretés isomériques potentielles et aux
679 impuretés mutagènes, en particulier celles qui peuvent demeurer présentes tout au long de la synthèse de la
680 substance médicamenteuse.

681 **Intermédiaires non isolés**

682 Si les tests visant à établir l'exhaustivité de la réaction sont essentiels, ils doivent être indiqués dans cette
683 section.

684 **Références :**

685 Lignes directrices Q6A et Q11 de l'ICH

686 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérisation

687 **S.2.5 Validation et évaluation du procédé**

688 Il faut inclure dans la présentation les études de validation et d'évaluation des procédés de traitement
689 aseptique et de stérilisation (p. ex. un rapport de validation des étapes de la stérilisation).

690 On s'attend à ce que les procédés de fabrication de toutes les substances médicamenteuses soient contrôlés
691 et validés de façon appropriée avant la distribution sur le marché du produit médicamenteux qui en résulte.

692 Dans le cas des substances médicamenteuses **non stériles**, il n'est pas nécessaire d'intégrer dans la
693 présentation réglementaire d'information touchant les études de validation ou d'évaluation du procédé.

694 **Références :**

695 Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

696 Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques

697 Lignes directrices Q7 et Q11 de l'ICH

698 S.2.6 Mise au point du procédé de fabrication

699 On doit fournir une description et une analyse des modifications importantes faites au procédé et au lieu de
700 fabrication de la substance médicamenteuse utilisée au cours des essais non cliniques, pilotes, cliniques, de
701 lots de mise à l'échelle de production et, si possible, de lots à l'échelle de la production.

702 Des renvois peuvent être faits aux données sur la substance médicamenteuse fournies dans la section S.4.4.

703 Cette section est l'endroit approprié pour résumer et décrire les études d'élaboration des procédés qui
704 fournissent les fondements pour les espaces de conception ou qui sont utilisées pour justifier les
705 spécifications, les paramètres de fabrication, etc.

706 Lorsqu'on utilise une approche de Qualité par la conception (QC) pour élaborer la synthèse d'une substance
707 médicamenteuse, on doit faire attention aux points suivants :

- 708 a. utiliser la terminologie d'une manière qui va de pair avec les définitions de l'ICH (p. ex. les plages de
709 valeurs admissibles par rapport à l'espace de conception);
- 710 b. être clair à propos des allégations et de la souplesse proposée appuyées par l'élaboration améliorée
711 (p. ex. les espaces de conception, les plages de valeurs admissibles, les essais de mise en circulation
712 en temps réel, l'omission des essais de spécification de l'IPA pour les impuretés);
- 713 c. discuter du rôle de la QC dans l'ensemble de la stratégie de contrôle (p. ex. décrire les études
714 d'épuration afin de démontrer l'élimination des impuretés au cours du procédé de synthèse).

715 Lorsqu'on allègue la présence de plages de valeurs admissibles ou d'un espace de conception à la section
716 S.2.2, on doit décrire les études qui soutiennent les plages proposées à la section S.2.6. Les études effectuées
717 afin d'évaluer la criticité des paramètres de procédé ou des caractéristiques des matières indiquées aux
718 sections S.2.3 et S.2.4 doivent également être décrites à la section S.2.6.

719 On doit discuter de toute différence dans la stéréo-isométrie, dans la forme polymorphique ou dans la
720 distribution de la taille des particules de la substance médicamenteuse utilisée au cours de l'élaboration du
721 produit par rapport à celle utilisée dans le produit mis sur le marché, en soulignant l'incidence potentielle sur
722 le rendement, l'innocuité et l'efficacité du produit médicamenteux. Au besoin, on fera un renvoi vers des
723 sections spécifiques de la section P.2, Mise au point pharmaceutique.

724 **Références :**

725 Lignes directrices Q3A, Q7, Q8 et Q11 de l'ICH

726 S.3 Caractérisation

727 S.3.1 Détermination de la structure et des autres caractéristiques

728 Il faut fournir une confirmation de la structure de la substance médicamenteuse basée sur des analyses des
729 voies de synthèse et autres techniques pertinentes. On doit également inclure des renseignements comme la
730 possibilité d'isoméries, y compris par stéréochimie absolue ou relative, s'il y a lieu. Lorsqu'il s'agit de
731 déterminer la structure interne de la substance médicamenteuse (notamment de forme soit amorphe ou
732 cristalline), il faut la caractériser par des techniques appropriées (telles qu'obtenue par diffraction sur cristal
733 unique ou par diffraction de rayons X sur poudres). Il faut utiliser des échantillons représentatifs du procédé
734 de fabrication proposé. Le Module 3 doit comprendre des copies de l'analyse spectrale, indiquant les pics, et
735 une interprétation détaillée des données.

736 Pour les substances médicamenteuses ayant une norme de référence de pharmacopée, il suffit généralement
737 de fournir des copies des analyses du spectre infrarouge (IR) et ultraviolet (UV) de la substance
738 médicamenteuse pour chacune des sources. L'échantillon doit être comparé à une norme de référence

739 primaire appropriée. On peut choisir une telle norme dans une pharmacopée visée par l'annexe B (p. ex. USP,
740 Ph. Eur., BP) ou à partir d'un lot de la substance médicamenteuse qui a été entièrement caractérisée (p. ex.
741 IR, UV, résonance magnétique nucléaire [RMN], spectrographie de masse [SM]). Voir la section S.5 pour plus
742 de détails sur les normes ou les matériels de référence.

743 S'il faut mener des études comparatives, par rapport au produit de référence canadien, pour établir
744 l'équivalence (p. ex. les IPA polymériques dans une PADN), le Module 3 doit comprendre les données
745 relatives aux études physico-chimiques comparatives réalisées.

746 Les études effectuées pour déterminer et confirmer la structure chimique des nouvelles entités chimiques
747 comprennent normalement une analyse du spectre IR ou UV, une RMN et une SM. D'autres tests peuvent
748 inclure une analyse élémentaire, une diffraction aux rayons X (DRX), des études de l'état solide ou la
749 distribution du poids moléculaire, le cas échéant.

750 Certaines substances médicamenteuses (p. ex. des antibiotiques, des enzymes et des peptides) suscitent des
751 difficultés en ce qui a trait aux analyses de structure. Dans de tels cas, une plus grande importance doit être
752 accordée à la purification et à la spécification de la substance médicamenteuse afin de s'assurer que l'on peut
753 la reproduire.

754 Dans la mesure du possible, il faut mentionner les caractéristiques physico-chimiques des composantes et
755 leurs quantités relatives, si la substance médicamenteuse contient plus d'un composant actif (p. ex. les
756 œstrogènes conjugués). On doit fournir une justification lorsque l'information n'est pas disponible en
757 donnant la raison pour laquelle elle n'est pas disponible et en soulignant que l'absence de l'information n'est
758 ni pertinente, ni critique.

759 **Résumé des données dans le SGQ :**

760 Le SGQ doit comprendre une liste des études effectuées, un résumé des résultats et une conclusion des
761 études (p. ex. si les résultats appuient la structure proposée). De plus, il faut inclure un résumé des études
762 comparatives éventuelles pour déterminer l'équivalence pharmaceutique.

763 **Possibilité d'isoméries et identification de la stéréochimie**

764 Lorsqu'une substance médicamenteuse contient au moins un centre asymétrique, on doit confirmer
765 l'élucidation de structure, peu importe si la substance en question est un stéréo-isomère particulier, un
766 mélange de stéréo-isomères ou un méso-isomère.

767 Si, en raison de la structure de la substance médicamenteuse, il n'y a aucune possibilité d'isoméries, il suffit
768 d'inclure un énoncé à cet effet.

769 **Polymorphes**

770 La possibilité de polymorphisme doit être explorée et analysée quant à ses répercussions potentielles sur le
771 rendement, l'innocuité et l'efficacité du produit médicamenteux. Au besoin, on doit ajouter un renvoi à des
772 sections précises, dans la section P.2, Mise au point pharmaceutique. Il faut fournir les résultats d'analyse de
773 plusieurs lots de la substance médicamenteuse, recristallisée à l'aide de plusieurs solvants, afin de
774 déterminer si cette dernière existe sous plus d'une forme cristalline. Les analyses doivent porter sur la
775 caractérisation des lots utilisés dans les études cliniques et de biodisponibilité comparative, selon une
776 méthode acceptable (p. ex. diffraction aux rayons X (DRX), calorimétrie de balayage différentiel (CBD),
777 spectroscopie infrarouge à transformations de Fourier (SITF)). L'absence de possibilité de polymorphisme
778 peut être confirmée par la description de résultats obtenus à la suite de recherches documentaires.

779 Les polymorphes comprennent aussi les produits obtenus par solvatation et hydratation (aussi connus sous le
780 nom de pseudopolymorphes), qui doivent être caractérisés de façon appropriée à l'aide d'études à l'état
781 solide.

782 **Distribution de la taille des particules**

783 La distribution de la taille des particules des substances médicamenteuses peut avoir un effet sur le
784 comportement du produit médicamenteux in vitro et in vivo (p. ex. l'absorption du médicament dans le tube
785 digestif), en particulier lorsqu'il s'agit de substances médicamenteuses peu solubles. La taille des particules
786 peut aussi déterminer le rendement de la forme posologique (p. ex. la diffusion des produits administrés par
787 inhalation dans les poumons), permettre l'uniformité du contenu des comprimés à faible dose (p. ex. 5
788 milligrammes [mg] ou moins), obtenir une suspension douce afin d'éviter que les préparations ophtalmiques
789 provoquent des irritations et assurer la stabilité et la redispersion des suspensions.

790 Si la distribution de la taille des particules est importante (comme dans les cas ci-dessus, des particules
791 nanométriques), on doit produire les résultats d'analyse d'au moins trois lots (à l'échelle préindustrielle ou à
792 l'échelle de fabrication commerciale) de la substance médicamenteuse, y compris la caractérisation des lots
793 pivots (p. ex. les lots utilisés dans les études cliniques pivots ou de biodisponibilité comparative). La
794 justification des spécifications doit être fournie dans la section S.4.5, conformément aux recommandations
795 de l'ICH. S'il y a lieu, les critères d'acceptation doivent aussi comprendre des contrôles de la distribution de la
796 taille des particules pour assurer l'uniformité de la substance médicamenteuse dans les lots utilisés au cours
797 des études pivots (p. ex. limites à d_{10} , d_{50} et d_{90}). On fournit les valeurs suivantes à titre d'exemple de critères
798 d'acceptation possibles des limites de taille des particules :

799 $D(v, 0,9) \leq XXX \mu\text{m}$

800 $D(v, 0,5) \text{ XX-XX } \mu\text{m}$

801 $D(v, 0,1) \geq \text{XX } \mu\text{m}$ (si le contrôle des fines est nécessaire)

802 On doit discuter du choix des critères d'acceptation de la taille des particules (contrôles à point unique et à
803 points multiples) selon l'objectif désiré pour le contrôle de la taille des particules et la distribution de la taille
804 des particules observées (p. ex. la distribution bimode, la polydispersion et la monodispersion). Il faut
805 présenter des histogrammes pour montrer la distribution observée.

806 Si la substance médicamenteuse est dissoute au cours du procédé de fabrication du produit médicamenteux,
807 le contrôle de la distribution de la taille des particules pourrait ne pas être nécessaire.

808 **Renseignements sur le système de classification des produits biopharmaceutiques**

809 Si on les connaît, on doit fournir les renseignements pertinents conformément à la ligne directrice Dispense
810 de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits
811 biopharmaceutiques.

812 Les renseignements sur la taille des particules d'une substance médicamenteuse, le système de classification
813 des produits biopharmaceutiques et la conversion in situ peuvent être analysés ailleurs dans le CTD, comme
814 dans les sections S.2.6, S.4.5 et P.2.

815 **Références :**

816 Ligne directrice Q6A de l'ICH

817 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérisation

818 **S.3.2 Impuretés**

819 On doit inclure des renseignements sur les impuretés.

820 **Détermination des impuretés potentielles et réelles**

821 L'étude des impuretés peut être considérée comme l'un des aspects les plus importants de la partie sur la
822 qualité des présentations de drogue. Le promoteur doit fournir une analyse des impuretés potentielles et
823 réelles qui sont introduites au cours de la synthèse, de la fabrication et de la dégradation. On peut utiliser les

824 tableaux du modèle SGQ-EC (PDN/PADN) de Santé Canada pour présenter de façon succincte les
825 renseignements concernant les impuretés (p. ex. les noms, les structures, l'origine, les résultats). Par origine,
826 on entend la façon dont l'impureté a été introduite (p. ex. « intermédiaire de synthèse de l'étape 4 de la
827 synthèse », « sous-produit potentiel attribuable à un réarrangement à l'étape 6 de la synthèse »). Il faut de
828 plus préciser si l'impureté est un métabolite ou un produit de dégradation de la substance médicamenteuse.
829 L'analyse sur le sort de ces impuretés doit mener à une conclusion claire concernant le besoin ou l'absence
830 de méthodes pour les contrôler dans les spécifications de la substance médicamenteuse. On devra peut-être
831 effectuer des études par ajouts dosés afin de démontrer l'épuration.

832 Une analyse devrait être soumise concernant les isomères pouvant provenir du procédé de fabrication. Celle-
833 ci devrait contenir les étapes où ils ont été introduits ainsi qu'un sommaire des résultats des études
834 entreprises pour vérifier les propriétés physiques, chimiques et biologiques de ces isomères. S'il existe un
835 isomère ou un mélange d'isomères privilégié, il faut indiquer les spécifications des substances
836 médicamenteuses déterminées par une méthode d'analyse afin de confirmer l'identité et la pureté de ces
837 isomères.

838 La liste des impuretés doit comprendre les impuretés liées à la drogue (p. ex. les produits de départ d'un IPA,
839 les sous-produits, les intermédiaires, les impuretés chirales, les produits de dégradation) et les impuretés
840 liées au procédé (p. ex. les solvants résiduels, les réactifs, les catalyseurs). Pour les impuretés liées au
841 procédé, on doit indiquer l'étape à laquelle le composé est utilisé ou se forme dans la synthèse.

842 Le processus d'épuration des impuretés présentes dans le produit de départ de l'IPA et dans les
843 intermédiaires doit être exposé en détail. Dans le cas d'impuretés non mutagènes présentes dans les
844 intermédiaires à des niveaux supérieurs au seuil d'identification déterminé par l'ICH qui ne figurent pas dans
845 les spécifications finales de la substance médicamenteuse, il faut montrer soit qu'elles sont épurées à des
846 étapes précédentes afin que leur concentration soit inférieure à ce seuil, soit que les méthodes servant à
847 analyser la présence de substances liées à un IPA permettent de déceler ces impuretés, qui sont donc
848 contrôlées en tant qu'impuretés non spécifiées. Un concept semblable peut s'appliquer aux réactifs et aux
849 catalyseurs qui ne sont pas décelés à l'aide de la méthode qui s'applique à la substance liée.

850 La présence potentielle d'agents adventices, y compris des agents viraux et bactériens, des protéines
851 résiduelles et des agents EST, ainsi que la probabilité d'élimination par les procédés de fabrication doivent
852 être énoncées.

853 Il faut examiner les impuretés potentielles pour s'assurer que la structure ne fait l'objet d'aucune alerte. Au
854 besoin, il faudra analyser et contrôler toutes les impuretés mutagènes potentielles, y compris, la formation
855 ou l'introduction potentielle de carcinogènes mutagéniques de haute puissance tels que ceux de la cohorte
856 préoccupante (qui comprend les composés *N*-nitroso et azoxy d'alkyl, de type aflatoxine), conformément à la
857 ligne directrice M7 de l'ICH.

858 On doit aborder l'efficacité des méthodes d'analyse des substances liées quant à la détection et au contrôle
859 des impuretés potentielles (p. ex. des intermédiaires), notamment en incluant les impuretés potentielles qui
860 pourraient être contrôlées en tant qu'impuretés non spécifiées dans les spécifications finales de la substance
861 médicamenteuse.

862 **Justification des critères d'acceptation proposés**

863 Cette justification doit être analysée dans la section S.4.5. Les différentes lignes directrices de l'ICH et de
864 Santé Canada décrivent un certain nombre d'options pour justifier et qualifier les critères d'acceptation des
865 impuretés. Il est reconnu dans les pharmacopées que les substances médicamenteuses peuvent être
866 obtenues de multiples sources et il est par conséquent possible qu'elles contiennent des impuretés qui n'ont
867 pas été décelées au cours de l'élaboration des monographies. De plus, un changement de production ou de
868 source aurait pu causer l'apparition d'impuretés mal contrôlées dans les substances médicamenteuses

869 décrites dans les procédés analytiques des pharmacopées. Il en découle que chaque présentation de drogue
870 est évaluée indépendamment pour tenir compte des impuretés éventuelles qui pourraient entrer dans la
871 voie proposée de synthèse. Peu importe qu'il y ait une limite générale plus élevée pour les impuretés non
872 spécifiées dans une monographie de pharmacopée, on doit indiquer et qualifier les impuretés présentes dans
873 les substances médicamenteuses synthétiques conformément aux seuils de l'ICH. Cette exigence est
874 conforme aux attentes exprimées dans les chapitres d'ordre général de l'USP (Avis général 5.60.10) et de la
875 Ph. Eur (Texte général 2034). Santé Canada acceptera, en général, les recommandations formulées dans le
876 tableau 2034-2 de la Ph. Eur en ce qui concerne la détection, l'identification et la qualification des impuretés
877 organiques dans les peptides obtenus par synthèse chimique (c.-à-d. le seuil de détection de 0,1 %, le seuil
878 d'identification de 0,5 %, le seuil de qualification de 1,0 %), bien que différents seuils (qu'ils soient plus élevés
879 ou plus bas) puissent être utilisés dans certains cas, en fonction de l'indication particulière, de la posologie et
880 de la durée du traitement.

881 Si la méthode d'analyse de routine proposée dans la monographie d'une pharmacopée (p. ex. à la section
882 Transparence de la Ph. Eur) ne permet pas de déceler des impuretés, on devra en justifier l'exclusion des
883 spécifications (p. ex. les impuretés ne sont pas formées par la voie de synthèse). Par contre, si l'on ne fournit
884 pas une telle justification et que l'on utilise une méthode maison, on devra démontrer que celle-ci pourra
885 contrôler les impuretés décelées dans la monographie d'une pharmacopée à un niveau acceptable comme
886 pour les impuretés non spécifiées (p. ex. avec une limite correspondant au seuil d'identification). Les données
887 touchant la validation de la méthode doivent être présentées dans la section S.4.3.

888 Selon la nature de la substance médicamenteuse et l'ampleur des étapes de la modification chimique, les
889 principes généraux du contrôle des impuretés (p. ex. l'identification et la qualification) peuvent également
890 être étendus aux substances médicamenteuses semi-synthétiques. À titre d'exemple, une substance
891 médicamenteuse, dont la molécule-précurseur est dérivée d'un processus de fermentation ou d'un produit
892 naturel d'origine végétale ou animale et qui a subséquemment subi plusieurs réactions chimiques
893 modificatrices, pourrait faire l'objet d'un tel contrôle, alors qu'un médicament dont l'étape chimique unique
894 est la formation d'un sel provenant d'un produit de fermentation en serait en général exempté. Il est
895 entendu qu'il existe une certaine latitude pour ces types de substances médicamenteuses (p. ex. une limite
896 $\leq 0,20\%$ pour des impuretés non spécifiées peut être plus appropriée qu'une limite correspondant au seuil
897 d'identification de l'ICH), dans la mesure où une justification acceptable, étayée par des données et des
898 fondements scientifiques, est fournie.

899 Dans le cas des produits médicamenteux (génériques) de remplacement subséquents, il faudra présenter les
900 résultats de tests récents visant à déceler la présence d'impuretés ou de produits de dégradation, effectués
901 selon une méthode acceptable sur au moins un lot récent d'un échantillon du produit de référence canadien
902 entreposé adéquatement, lorsque les niveaux d'impuretés dépassent les seuils de qualification déterminés
903 par l'ICH. On acceptera un seuil équivalant au niveau décelé dans le produit de référence canadien ou dans
904 un produit générique autorisé par Santé Canada.

905 Dans la section S.4.5, on doit indiquer et analyser les critères d'acceptation des impuretés établis d'après les
906 seuils d'identification et de qualification des impuretés associées à la drogue (p. ex. substances liées), le seuil
907 de préoccupation toxicologique (p. ex. pour les impuretés mutagènes) et les limites de concentration pour les
908 impuretés liées au procédé (p. ex. les solvants résiduels) définies dans les lignes directrices applicables de
909 l'ICH (p. ex. Q3A, Q3C, M7). En ce qui concerne les impuretés associées à la drogue, les seuils sont déterminés
910 en fonction de l'exposition possible à l'impureté, c.-à-d. par la prise de la dose maximale journalière (DMJ) de
911 la substance médicamenteuse et la durée du traitement (p. ex. aigu par rapport à chronique), compte tenu
912 de toutes les doses et de toutes les voies d'administration. Les études d'impuretés utilisent donc
913 généralement la DMJ la plus élevée possible au lieu de la dose d'entretien. Pour les produits injectables, on
914 doit aussi tenir compte de la dose maximale horaire de la substance médicamenteuse afin de justifier le fait
915 que la toxicité aiguë ne constitue pas un problème.

916 Les critères d'acceptation s'appliquant à la teneur totale en impuretés devraient être établis compte tenu des
917 niveaux réels d'impuretés décelés dans plusieurs lots de la substance médicamenteuse provenant de chaque
918 source, y compris les niveaux décelés dans les lots utilisés pour les études cliniques, non cliniques,
919 comparatives et de stabilité. Pour les analyses quantitatives, on doit s'assurer de fournir les résultats
920 numériques réels au lieu de vagues énoncés comme « dans les limites » ou « conformes ». Dans les cas où
921 l'on a analysé un grand nombre de lots, il est acceptable de résumer le nombre total de lots analysés à l'aide
922 d'un intervalle de résultats analytiques.

923 Lorsque la limite d'acceptation proposée pour une impureté ou un produit de dégradation dépasse les seuils
924 de qualification applicables selon les lignes directrices Q3A/B(R2) de l'ICH, le promoteur doit s'assurer
925 que **toutes** les études toxicologiques requises ou toute autre justification scientifiquement acceptable, par
926 exemple des études effectuées avec un métabolite et les données connexes (conformément à l'ICH) qui
927 appuient la limite proposée, sont intégrées à la présentation (Module 4). Il est essentiel d'établir le lien entre
928 le seuil d'admissibilité proposé pour une impureté spécifique et les études qui ont établi cette admissibilité
929 (p. ex. l'étude de la toxicité). Il faut également intégrer dans le SGQ ainsi que dans le Module 3 un renvoi clair
930 aux études de qualification présentées au Module 4. On recommande fortement d'utiliser dans le SGQ un
931 résumé sous forme de tableau qui présente les numéros de lot, les teneurs en impuretés et le numéro de
932 référence des études de qualification.

933 Les impuretés élémentaires doivent être analysées de façon à ce que l'on puisse confirmer la conformité du
934 produit médicamenteux avec la ligne directrice Q3D de l'ICH.

935 Il faudrait également intégrer au Module 4 les renseignements d'innocuité qui caractérisent les limites
936 s'appliquant aux solvants résiduels qui ne figurent pas dans la ligne directrice Q3C de l'ICH (p. ex. calcul de la
937 limite d'exposition journalière admissible (EJA) en fonction de la DMENO/DMEQ tirée de la littérature
938 scientifique).

939 **Impuretés mutagènes**

940 Les impuretés réelles et potentielles qui risquent de se trouver dans la substance médicamenteuse doivent
941 être soumises à une évaluation du pouvoir mutagène, laquelle est décrite dans la ligne directrice M7 de l'ICH.
942 L'évaluation et les stratégies de contrôles proposées par le demandeur concernant les impuretés mutagènes
943 caractérisées ou potentielles doivent être décrites dans le dossier. L'évaluation peut être décrite dans la
944 section S.3.2, ou un renvoi peut être intégré ailleurs dans la présentation à des fins d'analyse.

945 **Résumé des données dans le SGQ**

946 Le SGQ doit comprendre un résumé des données sur les impuretés potentielles et réelles qui sont introduites
947 au cours de la synthèse, de la fabrication et de la dégradation en plus des fondements des critères
948 d'acceptation pour les impuretés individuelles et totales. Il doit également résumer les niveaux d'impuretés
949 dans les lots de la substance médicamenteuse utilisés au cours des études non cliniques et des essais
950 cliniques et dans les lots typiques fabriqués à l'aide du procédé commercial proposé. Les résumés doivent
951 être précis et comprendre des intervalles d'impuretés plutôt que des données réelles sauf si le niveau
952 d'impuretés réel est essentiel pour justifier la position du promoteur (p. ex. pour les études de qualification).

953 Le SGQ devrait comprendre de l'information sur la façon dont les limites proposées pour les impuretés sont
954 qualifiées. Toute impureté mutagène prévue ou confirmée exige d'intégrer dans la présentation une
955 description détaillée de la stratégie de contrôle (étayée par des données) visant à en maintenir le niveau en
956 deçà du seuil de préoccupation toxicologique (SPT de 1,5 µg/jour ou seuil plus élevé, s'il y a lieu,
957 conformément à la ligne directrice M7 de l'ICH) dans la substance médicamenteuse et dans le médicament.
958 Le promoteur doit s'assurer d'inclure dans la présentation (Module 4) toutes les études toxicologiques et les
959 données qui confirment qu'une impureté n'est pas mutagène (p. ex. test d'Ames). Il doit également intégrer
960 dans le SGQ et le Module 3 un renvoi clair aux études de qualification présentées dans le Module 4. S'il

961 n'intègre pas dans cette section une description complète des impuretés, il devra intégrer au SGQ des renvois
962 aux sections où se trouve l'information pertinente concernant les impuretés (p. ex. S.4.4, Analyses des lots,
963 S.2.4, Contrôles, Module 4 pour l'information sur la toxicité). Lorsque les données figurent dans plusieurs
964 sections, il faut intégrer des renvois de façon que l'évaluateur puisse consulter les sections pertinentes.

965 **Références :**

966 Lignes directrices Q3A, Q3C, Q3D, Q6A et M7 de l'ICH

967 Impuretés de nitrosamines dans les médicaments : Lignes directrices

968 S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse

969 S.4.1 Spécification

970 Il faut inclure dans cette section une spécification de la substance médicamenteuse.

971 Comme on l'a défini dans la ligne directrice Q6A de l'ICH, une spécification est une liste d'analyses, de renvois
972 à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui sont des seuils numériques, des
973 intervalles de variation de valeur ou d'autres critères des analyses décrites. Elle établit les critères qu'une
974 substance médicamenteuse doit satisfaire pour être acceptée aux fins de son utilisation projetée. La
975 « conformité avec les spécifications » signifie que la substance médicamenteuse, lorsqu'elle est testée selon
976 les méthodes analytiques énumérées, satisfait aux critères d'acceptation mentionnés. Une spécification est
977 une norme de qualité critique proposée et justifiée par le fabricant et constitue l'une des conditions de
978 l'autorisation que les organismes de réglementation doivent autoriser.

979 Les essais doivent comprendre la formule chimique afin que la façon dont on détermine la dose soit indiquée
980 clairement (c.-à-d. acide libre/forme basique par rapport à la forme saline).

981 Dans les spécifications des substances médicamenteuses ainsi que dans le résumé des spécifications figurant
982 à la section 2.3.S.4.1 et dans le DCIP, on doit utiliser les noms chimiques ou les désignations non ambiguës
983 des impuretés (p. ex. les conventions de nomenclature USP ou Ph. Eur ou les codes non ambigus de sociétés)
984 qui s'harmonisent à la description de la structure des impuretés contenue dans la section S.3.2 du Module 3
985 ou dans la méthode d'analyse.

986 **Spécifications**

987 On doit fournir une copie de la spécification de la substance médicamenteuse élaborée par l'entreprise
988 responsable, en vertu de l'alinéa C.02.009(5)c) du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui autorise
989 l'utilisation de la substance médicamenteuse pour la fabrication du médicament. Les spécifications doivent
990 comprendre les tests, les critères d'acceptation et des renvois aux méthodes analytiques précisant clairement
991 les méthodes utilisées. Le numéro de référence, le numéro de version et la date d'élaboration des
992 spécifications doivent être fournis de manière à permettre le contrôle de la version. Dans le cas des
993 substances médicamenteuses qui figurent dans une monographie de pharmacopée, les spécifications
994 peuvent inclure un renvoi aux procédés analytiques de la pharmacopée, dans la version actuelle de la
995 monographie, et des renseignements détaillés concernant tout procédé analytique non lié à une
996 pharmacopée qui est utilisé.

997 Le ministre doit accepter les spécifications. Si une norme prescrite (c.-à-d. les Normes canadiennes des
998 drogues) est inscrite à la partie C du titre 6 du *Règlement sur les aliments et drogues*, les spécifications
999 doivent alors répondre à la norme. Si une norme de pharmacopée en vertu de l'annexe B de la Loi sur les
1000 aliments et drogues (p. ex. USP, Ph. Eur, BP) est déclarée, les spécifications doivent alors satisfaire à toutes
1001 les exigences de la pharmacopée applicable (y compris les chapitres d'ordre général).

1002 Les promoteurs peuvent choisir de déclarer une norme de fabricant sur l'étiquette pour indiquer qu'un
1003 aspect du matériel peut différer de la norme de pharmacopée lorsqu'une monographie dans une
1004 pharmacopée listée à l'annexe B s'applique à la substance médicamenteuse. La ligne directrice Q6A de l'ICH
1005 décrit des recommandations pour de nombreux essais et critères universels et spécifiques de la substance
1006 médicamenteuse. Si les résultats des études d'analyse des propriétés physiques et chimiques des diverses
1007 formes cristallines indiquent l'existence d'un polymorphe préféré, une stratégie de contrôle qui peut
1008 comprendre une analyse des spécifications de la substance médicamenteuse doit être décrite dans le dossier.
1009 La stratégie de contrôle doit permettre d'assurer une équivalence polymorphique de la matière commerciale
1010 des lots utilisés dans les études cliniques et de biodisponibilité comparative. Si la forme polymorphique est
1011 instable, les critères d'analyse doivent être en mesure de surveiller la transformation de la forme
1012 polymorphique.

1013 En règle générale, il n'est pas indispensable d'effectuer des analyses de polymorphisme sur les substances
1014 médicamenteuses très solubles (selon le volume dose/solubilité), mais il faut prendre en considération les
1015 répercussions potentielles du polymorphisme sur la fabrication et la stabilité. Une justification étayée par des
1016 données doit être fournie pour expliquer la présence ou l'exclusion des contrôles de polymorphisme, en
1017 particulier pour les substances médicamenteuses peu solubles. Lorsque la substance médicamenteuse est un
1018 solvate ou un hydrate, les spécifications de la substance médicamenteuse solvatée doivent comprendre un
1019 intervalle pour le contenu en pourcentage en fonction du poids du solvant et appuyé par des données.

1020 Un essai des endotoxines bactériennes avec une limite acceptable devrait être présent dans les spécifications
1021 de substances médicamenteuses utilisées dans les produits injectables.

1022 La spécifications de la substance médicamenteuse doit inclure des essais de routine lorsque le risque de
1023 présence de nitrosamine est considéré comme élevé ou lorsque la concentration de toute nitrosamine se
1024 trouve à des niveaux significatifs (par exemple, plus de 30 % de la limite acceptable).

1025 Les spécifications doivent fournir le calendrier des analyses périodiques ou mentionner la fréquence des
1026 analyses proposée, conformément à la ligne directrice Q6A de l'ICH, la fréquence des analyses étant
1027 clairement mentionnée en note de bas de page. Les données requises lorsque les analyses ne sont pas
1028 effectuées lot par lot vont varier. En général, pour justifier le fait que l'on réduise ou que l'on saute des
1029 analyses, à partir d'un certain point, il faut fournir des données à l'appui concernant les lots à l'échelle de
1030 fabrication commerciale produits selon la méthode de fabrication actuelle. Le nombre de lots nécessaires
1031 pour justifier une réduction des analyses est établi en fonction du risque de non-conformité d'un lot (p. ex.
1032 les analyses visant à déterminer qu'une impureté théorique ne s'est pas formée sont moins nécessaires que
1033 celles visant à montrer qu'un paramètre particulier répond toujours à une spécification). Toute proposition
1034 de calendriers d'analyse périodique ou d'une autre fréquence d'analyse doit être clairement mise en relief
1035 dans l'exposé des spécifications, et elle doit être entièrement justifiée et fondée sur des données
1036 justificatives suffisantes, une justification scientifique et une évaluation du risque convenable (p. ex. les
1037 données fournies concernent au moins trois lots à l'échelle de fabrication commerciale). La réduction de la
1038 fréquence des analyses fera toujours l'objet d'une évaluation au cas par cas et n'est envisagée que lorsque les
1039 données justificatives fournies concernent des lots à l'échelle de fabrication commerciale.

1040 **Résumé des spécifications dans le SGQ :**

1041 Les spécifications peuvent être résumées conformément au tableau du modèle SGQ-EC (PDN/PADN) de
1042 Santé Canada comprenant les tests, les types de méthodes, les sources et le numéro de code, la version et la
1043 date. On doit aussi fournir les critères d'acceptation dans le résumé des spécifications. Pour ce qui est du
1044 type de méthode, il faut indiquer le genre de méthode d'analyse employée (p. ex. visuelle, IRTF, UV, CLHP,
1045 chromatographie liquide ultra performance [CLUP], diffraction laser) et sa source, c.-à-d. l'origine de la
1046 méthode d'analyse (p. ex. USP, Ph. Eur, BP, interne), et le numéro de code, la version et la date doivent être
1047 fournis aux fins de contrôle de la version.

- 1048 **Références :**
1049 Lignes directrices Q3A, Q3C, Q3D, Q6A et M7 de l'ICH
1050 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérisation
1051 Impuretés de nitrosamines dans les médicaments : Lignes directrices

1052 S.4.2 Méthodes analytiques

1053 Il faut décrire en détail les méthodes analytiques utilisées pour l'essai de la substance médicamenteuse.

1054 Il faut fournir les méthodes analytiques maison utilisées pour les analyses de routine dans le Module 3. On
1055 peut également fournir, dans cette section, l'historique de l'élaboration de ces méthodes et un résumé des
1056 changements intervenus entre les procédés analytiques actuels et historiques utilisés au cours de
1057 l'élaboration de la drogue, mais qui ne sont pas destinés à des fins d'analyse de routine; toutefois,
1058 l'information concernant l'historique de l'élaboration des méthodes doit être clairement exposée à la section
1059 S.4.4 (pour les analyses de lots) ou à la section S.7.3 (pour les tests de stabilité), si cela s'applique. À moins
1060 qu'elles n'aient été modifiées, il n'est pas nécessaire de fournir de copies des méthodes analytiques de
1061 pharmacopées visées par l'annexe B. Pour les méthodes analytiques de pharmacopées visées par l'annexe B
1062 modifiées, on doit fournir tous les renseignements concernant les révisions et les modifications effectuées. Il
1063 existe des restrictions dans la pharmacopée concernant les modifications permises aux méthodes. Si l'on
1064 modifie davantage la méthode que ce qui est permis par la pharmacopée, on doit la déclarer comme étant
1065 une méthode maison et fournir tous les détails dans la présentation.

1066 Bien que la CLHP/CLUP soit normalement considérée comme la méthode préférée de détermination des
1067 impuretés dans les drogues, d'autres méthodes chromatographiques, comme la CG et la CCM peuvent être
1068 utilisées, au besoin, si elles sont justifiées. En général, pour les méthodes de détermination des impuretés, il
1069 est nécessaire d'établir des normes de référence pour chaque impureté décelée, surtout si elle est reconnue
1070 pour être toxique ou qu'on la soupçonne de l'être, et d'en quantifier la concentration par rapport aux normes
1071 de référence établies. Il est jugé acceptable d'utiliser la substance médicamenteuse comme norme externe
1072 afin d'estimer les niveaux d'impuretés lorsque cela est justifié (les facteurs de réponse [FR] de ces impuretés
1073 sont supérieurs à 80 % par rapport aux FR de la substance médicamenteuse). Si les facteurs de réponse ne
1074 sont pas proches, il est acceptable d'utiliser la substance médicamenteuse comme norme externe, à
1075 condition d'appliquer un facteur de correction ou à moins que les impuretés ne soient, en fait, surestimées.
1076 Les impuretés non spécifiées doivent être quantifiées à l'aide d'une solution de la substance
1077 médicamenteuse servant de norme de référence à la concentration correspondant au seuil établi pour
1078 chaque impureté non spécifiée (p. ex. le seuil d'identification de l'ICH).

1079 Les tests de pertinence de système (TPS) font partie intégrante des procédures analytiques
1080 chromatographiques. Au minimum, des méthodes CLHP, CLUP et CCM doivent comprendre des TPS pour
1081 déterminer la répétabilité des méthodes d'essai en plus de la répétabilité et de la résolution pour les
1082 impuretés. La détermination de la répétabilité pour le contrôle des impuretés dans les drogues est
1083 habituellement effectuée à l'aide d'une solution de la substance médicamenteuse ayant une concentration
1084 correspondant à peu près au seuil pour les impuretés non spécifiées. Les TPS servent à démontrer que le
1085 système chromatographique donne lieu à des résultats reproductibles et exacts pour les concentrations
1086 visées par l'analyse. Conformément au chapitre d'ordre général de l'USP sur la chromatographie, le test de
1087 répétabilité doit comporter un nombre acceptable d'injections de contrôle (c.-à-d. cinq ou six). En général, on
1088 recommande la résolution des deux pics d'élution les plus rapprochés. Par contre, on peut choisir d'utiliser
1089 d'autres pics si la situation le justifie (p. ex. choix d'une impureté toxique). On peut utiliser un nombre de
1090 plaques théoriques et un facteur d'étalement en tant que TPS supplémentaires pour le rendement de la
1091 colonne ou s'il n'y a pas d'impuretés acceptables pour déterminer la résolution. Pour les méthodes CCM, les
1092 TPS doivent confirmer la sensibilité et la capacité de séparation des impuretés du système (p. ex. en

1093 appliquant une tache correspondant à la substance médicamenteuse dopée à une concentration
1094 correspondant à la limite des impuretés non spécifiées).

1095 Le résumé des méthodes analytiques dans le SGQ doit fournir un niveau suffisant de renseignements pour
1096 être précis et concis. Ce résumé comprendra des renseignements sur les différents paramètres de la
1097 méthode (p. ex. comme dans le cas de la méthode de détection des impuretés CLHP/CLUP, d'un résumé de la
1098 colonne, de la phase mobile, de la détection, de la préparation de la solution de référence ou de l'échantillon,
1099 des TPS). On recommande de créer un bref tableau des données (là où le niveau des renseignements du
1100 résumé des méthodes analytiques interrompra le flot du SGQ, on peut annexer les tableaux au SGQ). On doit
1101 prendre soin de clarifier les données décrivant la concentration de la solution, en particulier lorsqu'elles sont
1102 énumérées sous forme de pourcentages (p. ex. on peut ajouter une note de bas de page pour clarifier si les
1103 pourcentages sont ceux de l'allégation sur l'étiquette de la substance médicamenteuse ou les pourcentages
1104 de poids/poids ou de poids/volume).

1105 **Références :**

1106 Ligne directrice Q2

1107 Chapitres d'ordre général de l'USP et de la Ph. Eur.

1108 **S.4.3 Validation des méthodes analytiques**

1109 Il faut présenter l'information sur la validation analytique, y compris les données expérimentales sur les
1110 méthodes analytiques utilisées pour l'essai de la substance médicamenteuse.

1111 On doit fournir des copies des rapports de validation pour les méthodes analytiques employées pour les
1112 essais de routine à la section S.4.3 du Module 3. Il faut également fournir une validation des méthodes
1113 actuelles pour montrer l'équivalence avec les méthodes historiques, si les méthodes historiques ont été
1114 utilisées dans le cadre d'études cliniques pivots ou d'études de stabilité pivots. Ces renseignements doivent
1115 être fournis soit à la section S.4.4 (pour les analyses de lots), soit à la section S.7.3 (pour les tests de stabilité),
1116 selon ce qui est applicable.

1117 Une même substance médicamenteuse provenant de sources différentes peut présenter des profils
1118 d'impuretés différents, qui n'ont peut-être pas été pris en compte au cours de l'élaboration de la
1119 monographie, et l'étendue des études à présenter est déterminée en fonction de la nouveauté des
1120 impuretés. Si l'on modifie les méthodes de pharmacopées pour inclure une limite des impuretés
1121 non spécifiées au seuil d'identification de l'ICH, on devrait valider les méthodes pour s'assurer qu'elles sont
1122 suffisamment sensibles et précises à cette limite moins élevée. Si l'on utilise une méthode de pharmacopée
1123 visée par l'annexe B pour contrôler les impuretés spécifiées qui ne sont pas énumérées dans la monographie,
1124 on s'attend à une validation complète de ces impuretés.

1125 Si l'on déclare une norme d'une des pharmacopées mentionnées à l'annexe B et qu'on utilise une méthode
1126 maison plutôt qu'une méthode de pharmacopée (p. ex. pour les essais ou pour des impuretés spécifiées), on
1127 doit démontrer l'équivalence entre les méthodes maison et de pharmacopée. On peut respecter cette
1128 exigence en effectuant des analyses sur un lot contenant des niveaux importants d'impuretés à l'aide des
1129 deux méthodes et en fournissant les résultats comparatifs de l'étude. Les autres approches visant à
1130 démontrer l'équivalence des méthodes analytiques devraient être scientifiquement justifiées.

1131 En ce qui concerne le contrôle des solvants résiduels, on reconnaît que les méthodes CCM visant à détecter la
1132 présence de solvants résiduels sont généralement sensibles, linéaires et reproductibles. Dans le passé, on a
1133 découvert qu'un promoteur pouvait essentiellement utiliser la même méthode CCM afin de détecter la
1134 présence de solvants résiduels dans un certain nombre de substances médicamenteuses. Par conséquent,
1135 même si l'on s'attend à ce qu'une entreprise effectue d'abord une validation complète des méthodes
1136 utilisées pour détecter la présence de solvants résiduels, on accepte que seulement une quantité limitée de
1137 données de validation soit présentée (p. ex. le recouvrement, la répétabilité, la limite de détection ou la

1138 limite de quantification et la sélection de la méthode). On doit déterminer le recouvrement et la répétabilité
1139 à l'aide d'un échantillon de la substance médicamenteuse à laquelle on a ajouté les solvants résiduels en
1140 fonction de leurs critères d'acceptation.

1141 On doit s'assurer que le résumé des rapports de validation pour les méthodes analytiques comprises dans le
1142 SGQ fournit un niveau suffisant de renseignements en plus d'être exact et concis. Ce résumé comprendra des
1143 renseignements sur les différents paramètres de validation (p. ex. comme c'est le cas pour la validation d'une
1144 méthode de détection des impuretés CLHP/CLUP, un résumé des résultats pour la spécificité, la linéarité,
1145 l'intervalle, l'exactitude, la précision (répétabilité, précision intermédiaire), la limite de détection (LD), la
1146 limite de quantification (LQ), la robustesse, la stabilité des solutions). On recommande de créer un tableau
1147 des données (là où le niveau des renseignements du résumé des méthodes analytiques interrompra le flot du
1148 SGQ, on peut annexer les tableaux au SGQ). On recommande d'utiliser les tableaux pour résumer les données
1149 de validation analytiques dans le SGQ. On doit prendre soin de clarifier les données décrivant la
1150 concentration de la solution, en particulier lorsqu'elles sont énumérées sous forme de pourcentages (p. ex.
1151 on peut ajouter une note de bas de page pour clarifier si les pourcentages sont ceux de l'allégation sur
1152 l'étiquette de la substance médicamenteuse ou les pourcentages de poids/poids ou de poids/volume). Des
1153 chromatogrammes représentatifs devraient être fournis avec le rapport de validation.

1154 Si la validation des méthodes analytiques n'a pas été effectuée dans un établissement conforme aux BPF, le
1155 protocole de transfert de la méthode devrait être communiqué. Ce protocole devrait comprendre les études
1156 des impuretés, dans le cas où la concentration des impuretés présentes s'approche des limites spécifiées ou
1157 lorsque les impuretés sont dopées à la limite.

1158 **Références :**

1159 Ligne directrice Q2

1160 **S.4.4 Analyses des lots**

1161 Il faut présenter une description des lots et des données des analyses des lots.

1162 On s'attend à ce que les lots de substances médicamenteuses utilisés pour la fabrication de lots de
1163 médicaments utilisés dans les études cliniques pivots et ceux proposés dans la présentation réglementaire (p.
1164 ex. pour déterminer les spécifications relatives aux essais, à la pureté et aux périodes de contre-essais) soient
1165 fabriqués et testés conformément aux BPF de façon à garantir la fiabilité des résultats des tests analytiques.
1166 Lorsque les résultats révèlent des écarts ou des cas de non-conformité, une analyse doit être rapidement
1167 effectuée, et les résultats de cette analyse doivent être résumés dans la présentation. Au besoin, il faut
1168 fournir des justifications et des données à l'appui au regard de l'utilisation des lots identifiés pour
1169 l'établissement des spécifications réglementaires en matière de libération et de stabilité.

1170 On doit produire dans le SGQ un tableau récapitulatif présentant le numéro des lots, la taille des lots, la date,
1171 le lieu de production et l'utilisation spécifique, y compris l'information sur les études cliniques et
1172 précliniques, le site d'analyse, etc., pour les lots utilisés pour appuyer la présentation de drogue. Le site
1173 d'analyse, dans le cas des lots pivots, doit être précisé si plusieurs sites d'analyse sont possibles. Pour les lots
1174 inclus, il faut fournir dans le Module 3 les résultats des analyses des lots utilisés dans des études non
1175 cliniques, cliniques, de biodisponibilité comparative, comparatives in vitro et de stabilité, y compris les lots
1176 qui sont fabriqués au moins à l'échelle préindustrielle (c.-à-d. 1/10^e de l'échelle de fabrication commerciale)
1177 par la même voie de synthèse que les lots de production et qui sont produits par une méthode de fabrication
1178 et une procédure simulant le procédé final qui sera utilisé à l'échelle de fabrication commerciale. Si l'échelle
1179 du lot est de moins de 1/10^e de l'échelle de fabrication commerciale, il faut fournir une justification de la
1180 raison pour laquelle l'échelle moindre est représentative. Le nombre de lots doit être suffisant pour soutenir
1181 les spécifications et évaluer l'uniformité de la fabrication. On doit fournir les résultats analytiques provenant

1182 d'un laboratoire conforme aux BPF pour au moins deux lots de la substance médicamenteuse provenant de
1183 chaque site de fabrication proposé.

1184 Il faut fournir des certificats d'analyse pour les lots pivots, mais ils peuvent être fournis avec les
1185 renseignements régionaux. Dans le Module 3, il faut fournir un tableau récapitulatif des résultats des
1186 analyses de lots suffisamment détaillé, portant entre autres sur l'intervalle, la moyenne et la déviation
1187 normale relative, s'il y a lieu, des résultats individuels, ainsi que sur les résultats de toutes les analyses
1188 réalisées, les résultats quantitatifs de toutes les analyses effectuées (le terme « conforme » est insuffisant), le
1189 temps de rétention relatif (TRR) (ou d'autres désignations particulières des impuretés) et la quantité de
1190 toutes les impuretés non spécifiées lorsqu'elle est supérieure à la limite de déclaration établie par l'ICH ou à
1191 la limite de quantification, dans la mesure où la limite de quantification est égale ou inférieure aux limites de
1192 déclaration de l'ICH, et les limites de détection, s'il y a lieu (p. ex. lorsqu'on ne détecte pas d'impuretés). Les
1193 résultats des tests supplémentaires peuvent être fournis ici ou dans la section S.4.5 pour justifier les tests qui
1194 ne sont pas inclus dans les spécifications.

1195 La discussion sur les résultats doit porter sur les observations relevées au cours des divers tests plutôt que de
1196 donner lieu à des commentaires tels que « Tous les tests satisfont aux spécifications ». Cette discussion doit
1197 englober toute l'étendue des résultats analytiques obtenus et toutes les tendances observées. En ce qui a
1198 trait aux tests quantitatifs (p. ex. tests d'impureté spécifique ou totale, de détection des solvants résiduels,
1199 essais), il est nécessaire de s'assurer que les résultats numériques réels sont fournis, plutôt que de vagues
1200 énoncés tels que « à l'intérieur des limites » ou « conformes ». Lorsque les résultats indiquent qu'« aucune
1201 impureté n'a été détectée », qu'elles sont « inférieures à la limite de détection » ou « inférieures à la limite
1202 de qualification », il faut ajouter une note de bas de page précisant les valeurs de la LD et de la LQ pour
1203 chaque méthode d'analyse ou chaque impureté, selon le cas. On doit fournir une discussion et une
1204 justification pour toute analyse incomplète (p. ex. lots non testés selon la spécification proposée).

1205 Si l'on a discuté des analyses de lots ailleurs dans la présentation de drogue (p. ex. à la section S.3.2
1206 Impuretés), il est recommandé de faire un renvoi à ces données plutôt que de les répéter.

1207 **Références :**

1208 Lignes directrices Q3A, Q3C et Q6A de l'ICH

1209 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérisation

1210 S.4.5 Justification des spécifications

1211 Il faut présenter la justification des spécifications de la substance médicamenteuse.

1212 Cela comprend une discussion sur l'inclusion ou l'exclusion de certains tests, des procédures analytiques et
1213 des critères d'acceptation, compte tenu des normes officinales, etc., applicables. La discussion doit aussi
1214 traiter des méthodes de pharmacopée visées à l'annexe B qui ont été modifiées ou remplacées. On considère
1215 les seuils pour les impuretés spécifiées dans une monographie de pharmacopée comme étant qualifiés. Par
1216 contre, on considère que les seuils généraux dans une monographie de pharmacopée pour les impuretés
1217 non spécifiées qui dépassent le seuil d'identification de l'ICH applicable ne sont pas acceptables (p. ex. une
1218 limite officinale $\leq 0,2\%$ pour des impuretés non spécifiées n'est pas considérée comme étant acceptable
1219 lorsque le seuil d'identification de l'ICH applicable est $\leq 0,10\%$). De plus, on considérera qu'une limite
1220 générale pour des impuretés non spécifiées n'est pas acceptable comme qualification pour une nouvelle
1221 impureté décelée si la limite dépasse le seuil de qualification de l'ICH applicable.

1222 Si cette information est déjà exposée dans les sections P.2 ou S.2.6, un renvoi à la section pertinente du CTD,
1223 où cette information est fournie, suffira.

1224 On doit utiliser cette section pour y incorporer des éléments de l'ensemble de la stratégie de contrôle de la
1225 substance médicamenteuse. Idéalement, on doit fournir ces éléments sous forme de tableau conformément

- 1226 aux exemples présentés à la ligne directrice Q11 de l'ICH. On devrait aussi ajouter un renvoi au résumé de la
1227 stratégie de contrôle lorsqu'elle est présentée ailleurs dans le Module 3 (p. ex. dans la section S.2.6).
- 1228 Il n'est pas nécessaire de répéter ici la justification de certains tests, procédures analytiques et critères
1229 d'acceptation fournis dans d'autres sections de la présentation de drogue (p. ex. impuretés, taille des
1230 particules). Des renvois appropriés aux sections concernées suffisent.
- 1231 **Références :**
1232 Lignes directrices Q3A, Q3C, Q3D, Q6A, Q11 et M7 de l'ICH
1233 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérisation

1234 S.5 Substances ou étalons de référence

- 1235 Il faut fournir des renseignements sur les substances ou étalons de référence utilisés pour l'analyse de la
1236 substance médicamenteuse.
- 1237 On doit fournir les sources des substances ou des étalons de référence utilisés pour l'analyse de la substance
1238 médicamenteuse (p. ex. pour les analyses d'identification, de pureté et les essais).
- 1239 On peut obtenir les étalons de référence primaires de sources officielles comme celles reconnues dans les
1240 pharmacopées inscrites à l'annexe B. Les étalons de référence primaires provenant de sources officielles ne
1241 nécessitent pas davantage d'élucidation de la structure.
- 1242 Un étalon de référence primaire autre qu'une norme de pharmacopée doit être hautement purifié et
1243 entièrement caractérisé (p. ex. IRTF, UV, RMN, SM). On doit présenter toutes les données étayant
1244 l'élucidation de la structure, la concentration et la pureté. Les données concernant les essais doivent aussi
1245 être présentées et indiquer les essais réalisés à partir du bilan de masse ou de la détermination de la pureté
1246 absolue.
- 1247 Les étalons de référence secondaires (p. ex. les normes de travail) doivent être normalisés par rapport à la
1248 norme de référence de pharmacopée ou à un autre étalon de référence primaire. On doit entièrement
1249 caractériser l'étalon de référence secondaire pour confirmer son identité (les spectrogrammes infrarouge et
1250 ultraviolet des étalons de référence primaire et secondaire obtenus en parallèle doivent être présentés) et sa
1251 pureté et l'on doit fournir les données correspondantes (p. ex. des chromatogrammes) ou des copies du
1252 certificat d'analyse.
- 1253 Dans tous les cas, on doit décrire les procédés de fabrication ou les étapes de purification supplémentaires
1254 utilisés pour purifier davantage l'IPA afin d'établir un étalon de référence.
- 1255 **Références :**
1256 Ligne directrice Q6A

1257 S.6 Dispositif de fermeture des contenants

- 1258 On doit fournir la description du dispositif de fermeture du contenant, y compris le nom et les dimensions
1259 des matériaux de fabrication de chaque composant de l'emballage primaire (en contact direct avec l'IPA) et
1260 ses spécifications. Les spécifications doivent comprendre le nom et la description (p. ex. IR). On doit préciser
1261 les méthodes non officinales (avec validation) s'il y a lieu.
- 1262 Pour les éléments fonctionnels de l'emballage secondaire, il faut fournir l'information pertinente sur la
1263 fonction (p. ex. capacité à protéger de la lumière). Pour les éléments non fonctionnels de l'emballage

1264 secondaire (p. ex. ceux qui ne procurent pas de protection additionnelle), il faut fournir simplement un bref
1265 descriptif.

1266 Le caractère adéquat doit faire l'objet d'une discussion concernant, par exemple, le choix des matériaux, la
1267 protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la substance
1268 médicamenteuse, y compris l'adsorption sur le contenant et l'absorption des composants du contenant ainsi
1269 que l'aspect sécuritaire des matériaux de construction. Des exemples de ces caractéristiques comprendront
1270 la confirmation de la conformité avec les normes de l'USP et de la Ph. Eur ou avec le Code of *Federal*
1271 *Regulations* (CFR) des États-Unis ou les règlements de la Commission européenne (CE) sur les matières
1272 sécuritaires alimentaires. Des certificats de conformité des fournisseurs peuvent être fournis pour confirmer
1273 que le dispositif de fermeture du contenant peut être utilisé avec la substance médicamenteuse proposée.

1274 Il faut indiquer, s'il y a lieu, que le produit a été emballé dans une atmosphère inerte ou que des dessiccants
1275 ont été ajoutés.

1276 S.7 Stabilité

1277 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais de stabilité ont pour but de fournir des données
1278 probantes sur la façon dont la qualité d'une substance médicamenteuse varie en fonction du temps sous
1279 l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, tout en
1280 permettant d'établir les périodes de contre-essais de la substance médicamenteuse et les recommandations
1281 concernant ses conditions d'entreposage.

1282 Bien que les lignes directrices sur la stabilité aient été élaborées par l'ICH afin de fournir une orientation
1283 concernant les renseignements devant être fournis dans les présentations de drogue nouvelle afin d'assurer
1284 la stabilité des nouvelles substances médicamenteuses et des nouveaux produits médicamenteux, les
1285 recommandations devraient s'appliquer aux présentations des substances médicamenteuses existantes
1286 (p. ex. les médicaments génériques).

1287 **Références :**

1288 Lignes directrices Q1A, Q1B, Q1C et Q1E de l'ICH

1289 S.7.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité

1290 On doit résumer les types d'études effectuées, les protocoles utilisés et les résultats de ces études. Le résumé
1291 doit contenir les résultats, p. ex. ceux des études de dégradation forcée et des conditions de contraintes,
1292 ainsi que les conclusions concernant les conditions d'entreposage et la date de nouvel essai ou de
1293 péremption selon le cas. Les données résumées dans le SGQ doivent être présentées sous forme de tableau,
1294 et elles doivent clairement justifier la durée de conservation proposée; elles doivent être condensées et
1295 représenter un aperçu général des données pertinentes plutôt que des données ayant trait à des lots
1296 individuels (p. ex. intervalles, mise en relief des tendances ou de la variabilité d'un lot à l'autre, selon le cas).

1297 Les données sur les impuretés non caractérisées déclarées conformément aux lignes directrices de l'ICH
1298 devraient être présentées avec le temps de rétention relatif (ou d'autres désignations particulières) des pics
1299 de façon que l'on puisse faire une comparaison appropriée entre les lots et entre les moments d'analyse.

1300 **Période de contre-essais**

1301 La période de contre-essais doit commencer à la date de fabrication de la substance médicamenteuse. De
1302 plus, la période de contre-essais des lots mélangés doit être établie en fonction de la date de fabrication du
1303 plus vieux produit de queue ou du plus vieux lot dans le mélange. Le recours à des cristaux germes n'est pas
1304 considéré comme un mélange des lots en ce qui concerne le début de la période de contre-essais.

1305 **Essais sous contraintes**

1306 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais sous contraintes peuvent aider à déterminer les
1307 produits de dégradation de la molécule et par conséquent établir ses voies de dégradation et la stabilité
1308 intrinsèque de la molécule et valider la capacité des méthodes d'analyse à indiquer la stabilité. Les essais sous
1309 contraintes doivent également tenir compte des changements potentiels des propriétés physiques comme le
1310 polymorphisme et la distribution de la taille des particules. On choisit les essais sous contraintes en fonction
1311 de la nature de la substance médicamenteuse et du type de produit médicamenteux. On effectue
1312 normalement les essais sous contraintes (p. ex. la chaleur, l'humidité, l'oxydation, la photolyse, les solutions
1313 acides ou basiques) dans des conditions plus rigoureuses que celles des essais de dégradation accélérée.

1314 L'objectif des essais sous contraintes est non pas de complètement dégrader la substance médicamenteuse,
1315 mais de générer une dégradation suffisante pour atteindre l'objectif prévu. Il s'agit d'une perte habituelle de
1316 10 % à 20 % d'éléments actifs par essai lorsqu'on les compare aux composés non dégradés. On a choisi cette
1317 cible parce qu'une certaine dégradation survient, mais elle n'est pas aussi importante au point de générer la
1318 dégradation secondaire des produits (c.-à-d. les produits de dégradation des produits de dégradation). Il faut
1319 s'efforcer d'atteindre cette cible de dégradation. Si la dégradation déborde cette plage, il faut que ce soit
1320 scientifiquement justifié. On peut utiliser le bilan de masse pour démontrer que les méthodes indiquent une
1321 stabilité et que l'on détecte tous les produits de dégradation à l'aide de la méthode. On doit présenter le
1322 bilan de masse en comparant l'essai et le contenu en impuretés d'un même échantillon qui a été soumis à
1323 des contraintes identiques.

1324 On peut utiliser des tableaux pour présenter de façon succincte les résultats des essais sous contraintes dans
1325 le SGQ. Le résumé doit comprendre les conditions de traitement (p. ex. les concentrations des solutions
1326 préparées, les températures et la durée d'entreposage) et les observations des différents paramètres des
1327 essais (p. ex. les produits de dégradation) ainsi qu'une analyse des résultats (p. ex. le bilan de masse, les
1328 répercussions potentielles sur la fabrication de produits médicamenteux, les possibilités de formation
1329 d'impuretés dans des conditions à long terme).

1330 Il faut présenter des chromatogrammes représentatifs des essais sous contraintes (p. ex. montrant une
1331 dégradation de 10 à 20 % environ de l'IPA).

1332 **Essais de longue durée et accélérés**

1333 Les recommandations pour les essais de stabilité des nouvelles substances médicamenteuses sont décrites
1334 dans diverses lignes directrices sur la stabilité de l'ICH.

1335 On doit présenter les données d'au moins trois lots à l'échelle préindustrielle (au moins 10 % de l'échelle de
1336 fabrication commerciale, représentatifs du procédé commercial) ou de deux lots à l'échelle préindustrielle et
1337 d'un lot à petite échelle (s'il est représentatif du procédé commercial) pour les substances médicamenteuses
1338 existantes (p. ex. les médicaments génériques).

1339

1340 Tableau 1 : Cas général des études de stabilité de la substance médicamenteuse

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR	12 mois (6 mois pour les substances médicamenteuses existantes)
Intermédiaire	30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	6 mois (le cas échéant, selon l'ICH)
Accélérée	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR	6 mois

1341
 1342 On peut proposer d'autres conditions d'entreposage en se fondant sur les conditions d'entreposage
 1343 indiquées sur l'étiquette. On recommande que les autres conditions d'entreposage soient fondées sur une
 1344 évaluation de la température cinétique moyenne au-delà de la plage d'entreposage indiquée sur l'étiquette.

1345 Pour appuyer les autres sites de fabrication de la substance médicamenteuse qui conservent la même voie de
 1346 fabrication et les mêmes conditions d'exploitation, on doit incorporer un engagement à l'égard des essais de
 1347 stabilité afin de placer le premier lot commercial du produit médicamenteux fabriqué à l'aide de la substance
 1348 médicamenteuse provenant de l'autre site dans le programme de stabilité de longue durée. Lorsque l'IPA est
 1349 micronisé ou comprimé, les études de stabilité doivent être effectuées avec l'IPA micronisé ou comprimé,
 1350 sauf s'il existe une justification contraire (p. ex. lorsque le produit médicamenteux est micronisé ou
 1351 comprimé immédiatement avant que le fabricant ne l'utilise). Si la voie de synthèse change, il faut fournir les
 1352 résultats pour au moins deux lots à l'échelle préindustrielle ayant subi au moins trois mois d'essais de longue
 1353 durée ou accélérés (ou intermédiaires, selon le cas) au moment du dépôt de la demande. Dans ces cas, on
 1354 s'attend à ce que les données originales portant sur la stabilité soient aussi disponibles pour Santé Canada,
 1355 soit dans la même présentation, soit dans le renvoi vers une présentation autorisée précédemment.

1356 Dans des cas exceptionnels, les renseignements disponibles du domaine public peuvent suffire pour établir
 1357 une période de contre-essais appropriée, par exemple lorsqu'il existe un vaste ensemble de preuves qui
 1358 montrent que la substance médicamenteuse est intrinsèquement stable. On encourage les promoteurs à
 1359 soumettre, dans tous les cas, l'ensemble des renseignements pertinents disponibles sur la stabilité de la
 1360 substance et à justifier pleinement en quoi cette information appuie la période de contre-essais proposée.

1361 Les renseignements provenant d'études de stabilité doivent comprendre le numéro des lots, la taille des lots,
 1362 le lieu de fabrication, le dispositif de fermeture du contenant, les conditions d'entreposage et les intervalles
 1363 des tests effectués ou proposés. La discussion sur les résultats doit porter sur les observations relevées au
 1364 cours des divers tests plutôt que de donner lieu à des commentaires tels que « Tous les tests satisfont aux
 1365 spécifications ». Cette discussion doit englober toute l'étendue des résultats analytiques obtenus et toutes
 1366 les tendances observées. En ce qui a trait aux tests quantitatifs (p. ex. produit de dégradation individuel et
 1367 total, teneur en eau et puissance), on doit s'assurer de fournir les résultats numériques réels plutôt que de
 1368 vagues énoncés tels que « à l'intérieur des limites » ou « conformes ». Lorsqu'on note des tendances dans les
 1369 données, on doit les souligner et en discuter. On doit utiliser l'analyse statistique des données le cas échéant
 1370 pour justifier les conclusions.

1371

1372 **Conditions d'entreposage et période de contre-essais proposées**

1373 Les conditions d'entreposage proposées doivent normalement comprendre une échelle de température
1374 (p. ex. les limites inférieure et supérieure de température) représentative des conditions de température
1375 dans lesquelles les données fournies à l'appui ont été recueillies. La période de contre-essais proposée pour
1376 la substance médicamenteuse doit être indiquée.

1377 En général, on considère que les recommandations d'entreposage suivantes sont acceptables lorsqu'on a la
1378 preuve que la substance médicamenteuse est stable, sans tendance défavorable (p. ex. conformément aux
1379 conditions de l'ICH pour les études de longue durée à $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ et pour les études
1380 accélérées à $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$).

- 1381 • « Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) »

1382 Selon l'évaluation des données sur la stabilité, il faut évaluer la nécessité d'ajouter des précautions
1383 supplémentaires relativement à l'entreposage et d'ajouter un avis en ce sens sur l'étiquette, s'il y a lieu (p. ex.
1384 « Conserver à l'abri de la lumière » et « Conserver à l'abri de l'humidité »). L'emploi de précautions
1385 d'entreposage n'est pas un substitut à l'utilisation d'un dispositif de fermeture du contenant approprié.

1386 Après la fin de la période de contre-essais établie, on doit analyser de nouveau un lot de la substance
1387 médicamenteuse destinée à la fabrication d'un produit médicamenteux aux fins de conformité avec les
1388 spécifications, puis on doit immédiatement l'utiliser (c.-à-d. dans les 30 jours suivant l'analyse). Il convient de
1389 déterminer la durée de conservation plutôt qu'une période de contre-essais pour les substances
1390 médicamenteuses que l'on sait labiles (p. ex. certains antibiotiques).

1391 **Surveillance du transport**

1392 Pour une substance médicamenteuse présentant un risque plus élevé (p. ex. une substance médicamenteuse
1393 stérile), on recommande d'effectuer une étude sur le transport pour appuyer la stratégie d'expédition et de
1394 manutention proposée jusqu'à ce que la substance médicamenteuse soit prête à être utilisée pour la
1395 fabrication du produit médicamenteux. L'étude sur le transport doit permettre de confirmer les conclusions
1396 touchant la sélection des matériaux d'emballage appropriés, le ou les modes de transport, les contrôles
1397 nécessaires des conditions d'expédition (p. ex. température et humidité), le maintien de la stérilité de la
1398 substance médicamenteuse et la date d'expiration ou de contre-essais. Les données à présenter sur le
1399 transport des substances médicamenteuses varieront selon la nature de la substance médicamenteuse et le
1400 mode de transport, mais les principes et les recommandations applicables restent les mêmes que ceux
1401 décrits pour le transport du médicament et les produits en transit.

1402 **Référence :**

1403 Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le
1404 transport

1405 **S.7.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la** 1406 **stabilité**

1407 Il faut présenter le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité.

1408 Lorsque les données de stabilité à long terme disponibles pour les lots à l'échelle de fabrication commerciale
1409 ne couvrent pas les périodes de contre-essais ou de conservation (selon le cas) accordées au moment de
1410 l'approbation, on doit prendre un engagement pour continuer les études de stabilité post-homologation afin
1411 d'établir fermement les périodes de contre-essais et ou de conservation. On doit effectuer les études de
1412 stabilité à long terme pour les lots d'engagement à l'aide d'une durée de conservation ou d'une période de
1413 contre-essais proposée (et les études accélérées sur six mois, le cas échéant) d'au moins trois lots de
1414 production (voir la section S.7.1).

1415 Il faut intégrer au programme de contrôle de la stabilité au moins un lot par année de l'IPA fabriqué dans
1416 chacun des sites de fabrication commerciale (sauf dans le cas où aucun lot n'est produit une année donnée),
1417 et ce lot doit faire l'objet d'au moins un essai par année pour en confirmer la stabilité.

1418 Le protocole de stabilité pour les lots d'engagement et les lots de fabrication permanents doit comprendre,
1419 sans toutefois s'y limiter :

- 1420 a. le nombre de lots et la taille des lots;
- 1421 b. les critères d'essais et d'acceptation;
- 1422 c. les dispositifs de fermeture des contenants;
- 1423 d. la fréquence des essais;
- 1424 e. les conditions d'entreposage (et de tolérance) des échantillons.

1425 Tous les écarts dans les protocoles de stabilité des lots primaires et ceux proposés pour les lots
1426 d'engagement ou les lots de fabrication permanents doivent être justifiés sur le plan scientifique.

1427 S.7.3 Données sur la stabilité

1428 Il faut présenter les résultats des études de stabilité (p. ex. études de dégradation forcée et conditions de
1429 contraintes) dans un format approprié (p. ex. tableau, graphique ou texte). Les renseignements sur les
1430 méthodes analytiques utilisées pour produire les données et la validation de ces méthodes doivent être
1431 inclus.

1432 On préfère les tableaux pour la présentation des données brutes provenant des études de stabilité utilisées
1433 pour appuyer la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée.

1434 P Produits médicamenteux

1435 P.1 Description et composition du produit médicamenteux

1436 Il faut donner une description du produit médicamenteux et de sa composition. Les renseignements fournis
1437 doivent inclure, par exemple :

- 1438 • Une description de la forme posologique;

1439 La description de la forme posologique doit inclure la description des caractéristiques physiques, la
1440 concentration et le mécanisme de libération ainsi que toute autre caractéristique distinctive (p. ex. « Le
1441 produit médicamenteux proposé se présente sous forme de comprimés ovales bleus dans
1442 trois concentrations (5 mg, 10 mg et 20 mg) enrobés d'un véhicule pelliculaire aqueux à libération immédiate,
1443 chacun marqué en creux avec la mention "XXX". Les comprimés présentant les deux concentrations les plus
1444 élevées comportent une rainure afin de permettre de les briser plus facilement en deux. »)

- 1445 • Une description de la composition, à savoir la liste de tous les constituants de la forme posologique,
1446 la quantité de chaque constituant présent dans une unité posologique (y compris les surtitrages, le
1447 cas échéant), la fonction de ces constituants et les normes de qualité qui s'y appliquent (p. ex. les
1448 monographies de pharmacopées ou les spécifications du fabricant);

1449 La description de la composition doit indiquer la quantité de chacun des constituants présents dans chaque
1450 unité posologique (p. ex. mg par comprimé, mg par millilitre (ml), mg par fiole) et le pourcentage (calculé en
1451 fonction du noyau des comprimés (si l'on applique un enrobage non fonctionnel) ou du poids du contenu de
1452 la gélule) que chacun représente, y compris la mesure ou le poids total de l'unité posologique.

1453 Tous les constituants utilisés dans la fabrication et intégrés dans le produit médicamenteux fini (p. ex. les
1454 correcteurs d'acidité) doivent être indiqués.

1455 Le fondement de la déclaration de la concentration doit être mis en évidence dans le résumé de la
1456 composition du médicament.

1457 Si la concentration est exprimée pour une forme de la substance médicamenteuse qui n'est pas la forme
1458 utilisée dans la formulation (p. ex. lorsque le produit médicamenteux est formulé à partir d'un sel ou d'un
1459 solvate et que la concentration est déclarée comme étant une fraction active), alors la conversion de
1460 l'ingrédient actif doit être clairement indiquée (p. ex. « 1,075 mg d'ingrédient actif sous forme de
1461 chlorhydrate = 1 mg d'ingrédient actif sous forme basique »).

1462 Tout surtitrage doit être indiqué clairement (p. ex. « Contient un surtitrage de substance médicamenteuse de
1463 2 % afin de compenser les pertes validées en cours de fabrication. »). L'utilisation d'un surtitrage de
1464 substance médicamenteuse afin de compenser la dégradation pendant la fabrication ou pendant la durée de
1465 conservation d'un produit ou de prolonger sa durée de conservation est inacceptable.

1466 Il faut déclarer les constituants au moyen de leur nom propre ou commun et indiquer les normes de qualité
1467 qu'ils respectent (p. ex. USP, Ph. Eur, maison) et, si les excipients appartiennent à plusieurs catégories, leur
1468 qualité (p. ex. « Cellulose microcristalline NF (PH 102) »).

1469 Les excipients intra- et extra-granuleux doivent être énumérés séparément sous forme de tableau. La
1470 composition qualitative et quantitative doit être indiquée pour tous les constituants ou mélanges (p. ex. les
1471 enveloppes de gélules, les mélanges de colorants, les encres d'impression). On peut fournir un renvoi à la
1472 fiche maîtresse pour la composition quantitative générique; cependant, la composition qualitative doit être
1473 incluse dans la présentation.

1474 La fonction de chaque constituant doit être indiquée (p. ex. diluant excipient, liant, désintégrant, lubrifiant,
1475 glissant, solvant de granulation, agent d'enrobage et agent antimicrobien). Lorsqu'un excipient peut avoir de
1476 multiples fonctions, il faut indiquer la plus importante (selon la politique Bioéquivalence des formulations
1477 proportionnelles). Si l'on ne déclare pas la fonction la plus importante, les données scientifiques doivent être
1478 fournies pour démontrer la façon dont l'excipient fonctionne dans la formulation et pour montrer les preuves
1479 que l'excipient n'a pas une fonction plus importante. Par exemple, la cellulose microcristalline doit être
1480 évaluée en tant que liant et non en tant que diluant sauf si l'on fournit des données qui appuient le fait que
1481 sa principale fonction n'est pas celle de liant (p. ex. présence d'autres liants). Si on utilise un excipient à
1482 multiples fonctions et que la variation entre les concentrations est plus élevée que celle permise dans la
1483 politique Bioéquivalence des formulations proportionnelles, on doit fournir une justification pour la variation
1484 proposée (p. ex. la distribution de la taille des granules, la dureté des comprimés, la dissolution) dans la
1485 section P.2.2.

1486 L'ajustement d'un diluant à l'étape de la libération d'un IPA afin de tenir compte de la solution « telle quelle »
1487 de l'ingrédient pharmaceutique actif est acceptable et doit être clairement documenté (p. ex. comme note de
1488 bas de page à un tableau de composition).

1489 • Une description des diluants de reconstitution vendus avec le produit médicamenteux;

1490 Lorsque le produit médicamenteux doit être vendu avec des diluants de reconstitution qui ne sont pas offerts
1491 sur le marché canadien ou qui n'ont pas été homologués par Santé Canada à la suite de l'examen d'une autre
1492 présentation de drogue, les renseignements sur les diluants doivent être fournis dans une section distincte
1493 intitulée Produit médicamenteux (« P »), dans une sous-section liée au médicament pertinent, au besoin.

1494 • Le type de contenant et de dispositif de fermeture utilisé pour la forme posologique et les diluants
1495 de reconstitution vendus avec le produit, s'il y a lieu.

1496 La description du dispositif de fermeture du contenant utilisé pour la forme posologique (et les diluants de
1497 reconstitution vendus avec le produit, s'il y a lieu) doit être brève. La description détaillée doit être fournie à
1498 la section P7 Dispositif de fermeture du contenant et (p. ex. « Le produit est offert en flacons de PEHD munis
1499 de capuchons de polypropylène et en dose unique sous emballage-coque en PVC et papier d'aluminium. »).

1500 P.2 Mise au point pharmaceutique

1501 La section Mise au point pharmaceutique doit contenir l'information sur les études de mise au point réalisées
1502 pour établir que la forme posologique, la formulation, le procédé de fabrication, le dispositif de fermeture
1503 des contenants, les attributs microbiologiques et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'usage
1504 spécifié dans la demande. Les études décrites ici sont distinctes des essais de contrôle systématique effectués
1505 conformément aux spécifications. De plus, on doit préciser et décrire dans cette section la formulation et les
1506 attributs du procédé (paramètres critiques) susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, le
1507 rendement du produit et la qualité du produit médicamenteux. Les données d'appui et les résultats d'études
1508 particulières ou les références documentaires peuvent être inclus dans la section Mise au point
1509 pharmaceutique ou y être annexés. Les données d'appui supplémentaires peuvent être renvoyées aux
1510 sections non cliniques ou cliniques pertinentes de la demande.

1511 La section sur la mise au point pharmaceutique doit comprendre des éléments qui définissent le profil de
1512 produit cible de qualité (PPCQ) du produit médicamenteux en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité.
1513 On doit indiquer les caractéristiques de qualité essentielles (CQE) du produit médicamenteux.

1514 Les aspects qualitatifs et les paramètres de procédé habituels varient pour les différentes formes
1515 posologiques. Certains des attributs peuvent être essentiels et doivent être établis au cas par cas par

1516 l'entreprise en fonction de la complexité de la forme posologique et du procédé de fabrication présentés par
1517 le produit.

1518 **Posologie et administration - Mode d'emploi**

1519 Les instructions d'utilisation se trouvant dans la section Posologie et administration de la monographie du
1520 produit doivent être appuyées par les données acceptables (p. ex. les périodes limites d'utilisation, la
1521 compatibilité avec les milieux énumérés (p. ex. jus, compote de pommes) ou les diluants, l'uniformité des
1522 comprimés sécables, les études appuyant le saupoudrage du contenu des comprimés sur la nourriture, la
1523 dissolution dans des liquides, l'utilisation d'une sonde d'alimentation, l'entreposage des admixtions).

1524 Les essais visant à confirmer la période limite d'utilisation devraient être réalisés à la fin de la période limite
1525 d'utilisation sur un lot qui arrive à la fin de la durée de conservation proposée du médicament et être décrits
1526 dans la section P.8. Si l'information n'est pas disponible au moment du dépôt de la demande, il faut fournir
1527 des données fondées sur une étude d'utilisation antérieure et des données sur la stabilité prévue pendant la
1528 durée de conservation. Il faut également s'engager à reconfirmer les études à la fin de la durée de
1529 conservation, à moins que les données sur la stabilité montrent clairement qu'aucune dégradation
1530 importante n'est prévue. Les essais doivent être réalisés de manière à imiter l'utilisation du médicament par
1531 un consommateur (p. ex. les essais portent sur ce qui reste du produit après que le contenant a été ouvert,
1532 pour que des produits en soient retirés, et refermé), comme l'indique la monographie du produit.

1533 Si la monographie du produit dresse une liste de toute la gamme des concentrations de dilution, les résultats
1534 des études effectuées doivent respecter cette gamme de concentrations.

1535 Dans le cas des médicaments existants (p. ex. médicaments génériques), la section Posologie et
1536 administration de même que le mode d'emploi devraient refléter les renseignements figurant dans la
1537 monographie du produit de référence canadien (p. ex. diluants et solutions de reconstitution identiques,
1538 conditions et durée d'utilisation et d'entreposage identiques, types de contenants (s'ils sont précisés)).

1539 Il faut fournir un résumé de ce qui suit :

- 1540 • Les efforts déployés pour atténuer les risques de présence de carcinogènes mutagéniques de haute
1541 puissance tels que ceux appartenant à la cohorte préoccupante (qui comprend les composés N-
1542 nitroso et azoxy d'alkyl, de type aflatoxine), conformément à la ligne directrice M7 de l'ICH, dans la
1543 substance médicamenteuse et ses composants
- 1544 • L'évaluation des risques liés à la présence d'impuretés de nitrosamines dans la substance
1545 médicamenteuse
 - 1546 ○ à fournir dans la présentation de drogue aux sections 2.3 et 3.2.P.2

1547 Il faut fournir les données analytiques, les procédés et les stratégies de contrôle pertinents aux sections
1548 pertinentes dans la présentation de drogue (par exemple, aux sections 3.2.S.2, 3.2.S.4, 3.2.S.7, 3.2.P.3,
1549 3.2.P.4, 3.2.P.5, 3.2.P.7, 3.2.P.8).

1550 **Références :**

1551 Lignes directrices Q6A et Q8 de l'ICH

1552 Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (y compris les lignes directrices sur la
1553 validation spécifique du produit)

1554

1555 P.2.1 Constituants du produit médicamenteux

1556 P.2.1.1 Substance médicamenteuse

1557 La compatibilité de la substance médicamenteuse avec les excipients énumérés à la section P.1 doit faire
1558 l'objet d'une analyse. Il en va de même pour les caractéristiques physico-chimiques clés (p. ex. teneur en eau,
1559 solubilité, distribution de la taille des particules, forme polymorphique ou à l'état solide) de la substance
1560 médicamenteuse susceptibles d'influencer le rendement du produit. Pour les produits combinant plusieurs
1561 IPA, la compatibilité mutuelle des substances médicamenteuses doit faire l'objet d'une analyse.

1562 On doit mentionner les attributs particuliers (CQE) de la substance médicamenteuse qui peuvent avoir des
1563 répercussions sur la fabricabilité (p. ex. distribution de la taille des particules). En outre, il faut identifier les
1564 attributs particuliers (CQE) de la substance médicamenteuse qui peuvent être affectés par les conditions de
1565 fabrication et, en conséquence, avoir une incidence sur les CQE du médicament (p. ex. CQE des essais et des
1566 impuretés en raison du fait que la substance médicamenteuse est sensible à la lumière, à la chaleur, à
1567 l'humidité ou à l'environnement).

1568 Solubilité/profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH

1569 On doit fournir les renseignements sur la solubilité de la substance médicamenteuse dans les solvants utilisés
1570 pour la fabrication du médicament et pour le nettoyage de l'équipement. On doit également fournir les
1571 renseignements sur la solubilité dans l'intervalle du pH physiologique (pH de 1,2 à 6,8) afin de déterminer le
1572 rapport volume dose/solubilité, le cas échéant (p. ex. les formes posologiques orales solides). On doit générer
1573 ces données à l'interne si elles ne sont pas disponibles dans les références documentaires ou dans la FM.

1574 On calcule le volume dose/solubilité en divisant la dose thérapeutique la plus élevée par la solubilité de la
1575 substance (en mg/ml) à un pH et une température donnés. Le volume dose/solubilité doit être déterminé
1576 pour l'étendue des limites physiologiques de pH (pH de 1,2 à 6,8) et de température ($37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$). Les
1577 drogues très solubles sont celles qui ont un volume dose/solubilité inférieur ou égal à 250 ml dans l'ensemble
1578 des limites physiologiques de pH.

1579 **Par exemple, à $37 \pm 0,5\text{ °C}$, le composé A a une solubilité de 1,0 mg/ml à un pH de 6,8, ce qui représente la**
1580 **plus faible solubilité dans les limites de pH de 1,2 à 6,8. Il est disponible à des doses de 100 mg, 200 mg et**
1581 **400 mg, et la dose thérapeutique la plus forte est de 800 mg (2 x 400 mg). On considérerait que cette**
1582 **drogue a une faible solubilité puisque son volume dose/solubilité est de 800 ml (800 mg/1,0 mg/ml), ce qui**
1583 **est supérieur à 250 ml.**

1584 Conversion in situ

1585 Un IPA peut être converti en une forme chimique ou physique différente (p. ex. conversion in situ de la base
1586 libre en sel, changement de la forme stéréo-isomérique ou polymorphique) au cours du procédé de
1587 fabrication du produit médicamenteux. Ce genre de conversion peut être intentionnelle ou fortuite (p. ex. les
1588 conditions de transformation du lot commercial). Néanmoins, ce genre de conversion peut avoir des effets
1589 néfastes sur le rendement, l'innocuité et l'efficacité du produit médicamenteux et de possibles répercussions
1590 sur l'évaluation de l'équivalence pharmaceutique pour un médicament de remplacement subséquent. Dans
1591 les cas où il peut y avoir un risque potentiel de conversion in situ en fonction des propriétés physico-
1592 chimiques de l'IPA ou en raison de la formulation ou de la méthode de fabrication du produit
1593 médicamenteux, on doit fournir une justification et des données de soutien afin d'établir si une conversion se
1594 produit, menant à une forme physique ou chimique différente de la forme de la substance médicamenteuse
1595 contenue dans la forme posologique finale.

1596 On peut aussi présenter les références documentaires publiées comme renseignements ou données de
1597 soutien pour justifier la présence ou l'absence de conversion in situ.

1598 Dans le cas des produits de remplacement subséquents, si une conversion in situ se produit et que la
1599 substance médicamenteuse est différente du produit de référence canadien, il faut présenter des
1600 informations supplémentaires quant à l'innocuité et à l'efficacité de cette forme de la substance
1601 médicamenteuse, selon la forme posologique finale du produit de remplacement subséquent.

1602 On doit discuter des incompatibilités connues ou potentielles (p. ex. le lactose avec une substance
1603 médicamenteuse contenant des amines primaires) et on doit indiquer les contrôles visant à réduire au
1604 minimum les effets de ces incompatibilités potentielles (p. ex. contrôle des impuretés, séparation physique à
1605 l'aide de techniques de fabrication).

1606 **Références :**

1607 Politique intitulée Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »
1608 Avis relatif à la politique intitulée Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique

1609 **P.2.1.2 Excipients**

1610 Il faut exposer le choix des excipients énumérés à la section P.1, leur concentration et leurs caractéristiques
1611 susceptibles d'influencer le rendement du produit médicamenteux, par rapport à leur fonction respective.

1612 On doit fournir des renseignements détaillés afin d'identifier les excipients (p. ex. les catégories, l'amidon de
1613 pomme de terre par rapport à celui de maïs, les excipients de nombreuses origines comme le stéarate de
1614 magnésium). On doit discuter des CQE potentielles des excipients, y compris la sélection de leur type ou de
1615 leur catégorie et leur quantité ainsi que leurs effets sur la libération du produit médicamenteux de la qualité
1616 désirée. Lorsque les monographies de pharmacopées permettent l'adoption de différents critères
1617 d'acceptation pour les essais de différentes catégories d'excipients, on doit discuter de la sélection de la
1618 catégorie appropriée. Il pourrait être nécessaire de contrôler un excipient à l'aide de seuils plus stricts si la
1619 monographie n'est pas appropriée pour le contrôle des propriétés critiques des excipients (p. ex. la viscosité
1620 d'un excipient contrôlant la vitesse).

1621 On doit justifier l'utilisation de modificateurs d'absorption (p. ex. exhausteurs, inhibiteurs) et d'agents d'aide
1622 à l'absorption comme les surfactifs puisqu'ils peuvent influencer de manière importante la biodisponibilité.

1623 On doit fournir des documents établissant l'innocuité pour les patients d'excipients nouveaux ou d'excipients
1624 à une concentration plus élevée qu'à l'ordinaire (inclure un renvoi à la section pertinente du Module 4, s'il y a
1625 lieu).

1626 Aucun des excipients inclus dans le produit médicamenteux ne doit être un des colorants visés par une
1627 interdiction d'utilisation par la Loi sur les aliments et drogues et son Règlement d'application.

1628 **P.2.2 Produits médicamenteux**

1629 **P.2.2.1 Mise au point de la formulation**

1630 Il faut présenter un **résumé** décrivant la mise au point du produit médicamenteux, compte tenu de la voie
1631 d'administration et de l'usage proposé. On doit utiliser une approche systématique et fondée sur le risque et
1632 la science pour la mise au point de la formulation, comme on l'indique dans la ligne directrice Q8 de l'ICH. On
1633 doit justifier le choix du type particulier de mode d'administration du médicament (p. ex. les modes
1634 d'administration contrôlés basés sur la matrice ou la membrane, les timbres transdermiques, les injections
1635 liposomiques, les injections de microémulsion, le retard injectable). Si on choisit un procédé de fabrication à
1636 risque plus élevé (p. ex. traitement aseptique plutôt que stérilisation terminale, compression directe plutôt
1637 que granulation), il faudra le justifier. La justification doit être liée au PPCQ. Il faut mentionner toutes les CQE
1638 et tous les paramètres de procédé essentiels et proposer une stratégie de contrôle visant à assurer que les
1639 lots respectent les spécifications prédéterminées.

1640 La formule-type et le procédé de fabrication qui ont servi pour les lots exécutés et les lots à l'échelle de
1641 fabrication commerciale doivent être les mêmes que ceux qui ont été utilisés pour les lots cliniques pivots ou
1642 pour le lot qui a servi à l'étude de biodisponibilité. Les différences entre la formulation des lots utilisés pour
1643 les essais cliniques et de biodisponibilité comparative et la formulation (c.-à-d. composition) décrite à la
1644 section P.1 doivent être motivées. Les résultats des études comparatives in vitro (p. ex. dissolution,
1645 propriétés physico-chimiques) ou des études comparatives in vivo (p. ex. bioéquivalence) doivent faire l'objet
1646 d'une discussion s'il y a lieu.

1647 Lorsqu'on évalue les éléments de données nécessaires aux multiples concentrations ou aux variations de la
1648 composition pour les lots servant aux études cliniques ou de biodisponibilité comparative et pour les
1649 formulations commerciales, on doit consulter la politique de Santé Canada intitulée Bioéquivalence des
1650 formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides. Si l'on demande une dispense à
1651 l'égard des études de bioéquivalence, les variations permises dans la formulation doivent être conformes à
1652 cette politique. En général, une approche plus stricte de l'évaluation du rôle des excipients serait adoptée au
1653 cours de l'évaluation puisqu'on ne peut ignorer certaines des fonctions des excipients selon la concentration
1654 seulement. Par exemple, on évaluera la cellulose microcristalline en tant que liant et non en tant que diluant,
1655 sauf si l'on fournit les données qui justifient son rôle en tant que diluant.

1656 Pour les produits médicamenteux pour lesquels une dispense de la démonstration de bioéquivalence est
1657 appuyée par une corrélation in vitro/in vivo (CIVIV), les rapports des études de corrélation doivent être
1658 intégrés au Module 5 (section 5.3.1.3). Les demandes de dispense et les énoncés de justification doivent être
1659 intégrés au Module 1.6.1, Renseignements sur la biodisponibilité comparative.

1660 Pour les produits médicamenteux pour lesquels on demande une dispense de la démonstration d'études
1661 comparatives in vivo pour une solution aqueuse, il faut fournir une comparaison des caractéristiques
1662 pharmaceutiques pertinentes du produit faisant l'objet des essais et du produit de référence canadien. En
1663 fonction de la forme posologique, la comparaison des caractéristiques pharmaceutiques pertinentes portera
1664 sur les aspects suivants : (i) la formulation; (ii) les propriétés physico-chimiques; (iii) les attributs du dispositif.
1665 Il faut consulter la ligne directrice de Santé Canada intitulée « Qualité des produits pharmaceutiques des
1666 solutions aqueuses ».

1667 Lorsqu'on inclut des antioxydants dans la formulation, on doit justifier l'efficacité de la concentration
1668 proposée de l'antioxydant et la confirmer à l'aide des études appropriées.

1669 **Références :**

1670 Ligne directrice Q8 de l'ICH

1671 Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides

1672 **P.2.2.2 Surtitrage**

1673 Tout surtitrage dans la formulation décrite à la section P.1 doit être justifié.

1674 Le surtitrage ayant pour but de prolonger la durée de conservation du produit médicamenteux n'est pas
1675 acceptable. Par contre, si l'on a besoin d'un surtitrage pour combler les pertes validées survenues au cours du
1676 procédé de fabrication (p. ex. pertes au cours du transfert sous vide) ou pour remplir des espaces vides
1677 (p. ex. excès de solution de revêtement pour remplir les tubes), on doit l'indiquer et fournir également une
1678 justification de la nécessité du surtitrage et de la quantité requise et les données à l'appui.

1679 **P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques**

1680 Tous les paramètres touchant le rendement du produit médicamenteux (p. ex. pH, force ionique, dissolution,
1681 redispersion, reconstitution, distribution de la taille des particules, agrégation, polymorphisme, propriétés
1682 rhéologiques, activités biologiques ou puissance et activités immunologiques) doivent être mentionnés.

1683

1684 **Comprimés sécables**

1685 Si la forme posologique proposée correspond à des comprimés sécables, il faut fournir de l'information
1686 supplémentaire touchant sa conception, par exemple sa configuration géométrique et sa ligne de cassure, le
1687 choix du procédé de fabrication (p. ex. la dureté visant à favoriser la cassure du comprimé). La conception du
1688 comprimé sécable doit être confirmée par des essais, et on doit fournir les résultats d'un essai d'uniformité
1689 des unités posologiques. On doit séparer les comprimés conformément à ce qui est décrit dans les directives
1690 à l'intention des patients (p. ex. en séparant les comprimés manuellement ou à l'aide d'un dispositif
1691 facilement accessible par le patient). Les présentations de drogue doivent inclure une description de la
1692 méthode d'analyse, les valeurs individuelles, la moyenne ainsi que l'écart-type relatif (ETR). Les essais
1693 d'uniformité (c.-à-d. l'uniformité du contenu ou la variation du poids selon la concentration présente dans le
1694 comprimé séparé) doivent être réalisés sur chacune des moitiés d'au moins 15 comprimés choisis au hasard.
1695 Ainsi, le nombre d'unités (c.-à-d. les fragments obtenus en séparant les comprimés) serait de 30 moitiés de
1696 comprimés sécables en deux et de 30 quarts de comprimés sécables en quatre (choisis de façon aléatoire à
1697 partir de 10 comprimés) (dans le cas où on utilise plus de 30 échantillons, on peut utiliser les tests statistiques
1698 équivalant aux paramètres d'épreuves USP <905> ou aux exigences de la Ph. Eur. 2.9.40 qui s'appliquent à
1699 des échantillons de grande taille). La perte de masse des comprimés, au moment de la cassure, doit être
1700 documentée et ne doit pas être supérieure à 3,0 %. Il faut procéder à ces essais avec au moins un lot de
1701 chacune des concentrations. Les essais doivent tenir compte d'un intervalle de valeurs de dureté. Si cette
1702 étude n'est pas performée durant le développement, alors l'acceptabilité de l'intervalle de valeurs de dureté
1703 doit être confirmé durant le processus de validation, en incluant l'étude de sécabilité sur les comprimés tout
1704 en tenant en compte l'intervalle de valeurs à basse et à faible dureté dans le protocole du processus de
1705 validation.

1706 Au cours des essais, il faut casser les comprimés de la même manière que le feront les consommateurs
1707 (p. ex. manuellement ou à l'aide d'un diviseur de comprimés). Les résultats de l'essai d'uniformité des
1708 fragments obtenus en cassant les comprimés peuvent être fournis une seule fois et n'ont pas à être inclus
1709 dans les spécifications du produit médicamenteux. Les critères d'acceptation (intervalle et variation) doivent
1710 être décrits conformément aux chapitres d'ordre général de la pharmacopée (p. ex. USP, Chapitre d'ordre
1711 général <905>, Ph. Eur. 2.9.40).

1712 Lorsque les comprimés à libération modifiée doivent présenter une rainure, la conception de la formulation
1713 doit convenir (p. ex. le comprimé ne doit pas se désintégrer), et le fait de casser le comprimé ne doit pas
1714 empêcher la libération du médicament des deux moitiés (p. ex. le profil de libération prédéterminée doit être
1715 respecté). Pour les produits à libération modifiée présentant une rainure, on doit démontrer, en plus de
1716 l'uniformité du contenu, des taux de libération équivalents pour les moitiés de comprimés par rapport à ceux
1717 des comprimés entiers.

1718 Si l'on ne doit pas séparer les produits à libération immédiate ou modifiée, ou si la séparation du comprimé
1719 n'est pas mentionnée dans les directives de la monographie du produit, il ne devrait pas y avoir de rainure.
1720 Toute configuration de la rainure qui diffère de ce qui est indiqué pour le produit de référence canadien doit
1721 être justifiée.

1722 Le cas échéant, la présence d'une rainure doit être indiquée dans la description des comprimés qui figure
1723 dans les spécifications ainsi que dans la section sur la disponibilité de la monographie du produit
1724 médicamenteux.

1725 **Références :**

1726 Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides

1727 Ligne directrice : Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des
1728 produits biopharmaceutiques

1729 Ligne directrice : Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses

1730 P.2.3 Mise au point du procédé de fabrication

1731 Il faut expliquer le choix et l'optimisation du procédé de fabrication décrit sous la section P.3.3, et
1732 notamment ses paramètres de procédé critiques. S'il y a lieu, on doit expliquer et justifier la méthode de
1733 stérilisation (traitement aseptique ou stérilisation terminale). Il faut commenter toute différence entre le
1734 procédé de fabrication utilisé pour obtenir les lots cliniques pivots et le procédé décrit sous la section P.3.3
1735 susceptible d'influencer le rendement du médicament.

1736 Conformément aux alinéas C.08.002(2)m) et C.08.002.1(2)d) du *Règlement sur les aliments et drogues*, les
1737 renseignements fournis dans la présentation préalable à la mise en marché doivent fournir des preuves que
1738 tous les lots d'essais de la drogue nouvelle utilisés dans toutes les études effectuées en lien avec la
1739 présentation ont été fabriqués et contrôlés d'une manière qui est représentative de la production
1740 commerciale.

1741 Le SGQ devrait brièvement documenter tous les changements du procédé de fabrication apportés pendant le
1742 cycle de vie du médicament visé par la présentation. On recommande d'utiliser un tableau comparatif
1743 présentant d'un côté le procédé de fabrication du produit ayant servi aux études pivots et, de l'autre, le
1744 produit proposé (p. ex. le procédé commercial proposé ou le procédé révisé proposé dans un supplément à
1745 une présentation de drogue nouvelle ou dans une présentation abrégée de drogue nouvelle). Une analyse de
1746 l'importance des différences doit également être fournie, de même que toute donnée (p. ex. épreuves in
1747 vitro ou bioétudes) à l'appui des changements proposés.

1748 On doit expliquer la justification scientifique à l'aide de principes de gestion du risque pour le choix des
1749 procédés de fabrication, de remplissage, d'emballage et d'entreposage qui peuvent influencer la qualité et le
1750 rendement du produit médicamenteux, et on doit la lier au PPCQ. Le promoteur est responsable d'établir les
1751 aspects qualitatifs, les paramètres de procédé essentiels et la façon de les contrôler de manière uniforme. On
1752 doit discuter des travaux de mise au point effectués afin d'établir les contrôles appropriés pour éviter toute
1753 détérioration de l'IPA au cours du procédé de fabrication et de l'entreposage (p. ex. protection contre la
1754 chaleur, la lumière (UV ou visible), l'oxygène ou l'humidité).

1755 Pour les produits médicamenteux mis au point à l'aide d'une approche améliorée de qualité par la conception
1756 (QC), on doit résumer les renseignements sur l'évaluation du risque et les résultats de la conception des
1757 expériences dans cette section. Il faut veiller à :

- 1758 a. utiliser la terminologie d'une manière qui va de pair avec les définitions de l'ICH (p. ex. les écarts à
1759 des niveaux acceptables prouvés les plages de valeurs admissibles par rapport à l'espace de
1760 conception);
- 1761 b. exposer clairement les allégations et la souplesse proposée appuyées par l'élaboration améliorée (p.
1762 ex. les espaces de conception, les plages de valeurs admissibles, les essais de mise en circulation en
1763 temps réel, l'omission de certains essais de spécification du produit médicamenteux);
- 1764 c. discuter du rôle de la QC dans l'ensemble de la stratégie de contrôle (p. ex. pour soutenir les essais
1765 de mise en circulation en temps réel ou l'élimination de certains essais des spécifications du produit
1766 fini).

1767 Lorsqu'on allègue la présence de plages de valeurs admissibles ou d'un espace de conception à la section
1768 P.3.3, les études qui soutiennent les plages (espace) proposées devraient être décrites à la section P.2.3. Les
1769 études effectuées afin d'évaluer la criticité des paramètres de procédé ou des caractéristiques des matières,
1770 indiquées à la section P.3.4., doivent également être décrites à la section P.2.3.

1771 Si des contrôles environnementaux supplémentaires aux contrôles de routine sont nécessaires pour assurer
1772 la stabilité du médicament pendant le procédé de fabrication, les contrôles supplémentaires, par exemple
1773 éclairage réduit, source d'éclairage différente, contrôle de la température et de l'humidité ou création d'une
1774 atmosphère inerte, devront être expliqués et justifiés dans la présentation.

1775 Les recommandations relatives au nombre de lots à fabriquer et à inclure dans la présentation de drogues
1776 sont énoncées aux sections P.5.4 (Analyses des lots) et R.1.1 (Documents de production exécutés) de la
1777 présente ligne directrice.

1778 **Produit pharmaceutique intermédiaire**

1779 Un produit pharmaceutique intermédiaire désigne la matière produite lorsqu'une substance
1780 médicamenteuse fait l'objet d'au moins une étape de traitement en présence de toute autre substance
1781 (utilisée pour la fabrication du médicament, qu'elle soit présente dans la forme posologique finale ou non) et
1782 doit faire l'objet d'un traitement supplémentaire pour devenir la forme posologique finale.

1783 La première étape de traitement de la substance médicamenteuse en présence de toute autre substance est
1784 considérée comme une activité de fabrication d'un médicament, qui est visée par le titre 2, partie C
1785 du *Règlement sur les aliments et drogues*, et servirait à déterminer la date à partir de laquelle on calcule la
1786 date d'expiration du médicament.

1787 Un mélange de deux IPA est considéré comme un produit pharmaceutique intermédiaire, et la date de
1788 fabrication doit être la date à laquelle les deux IPA ont à l'origine été mélangés. Si le produit pharmaceutique
1789 intermédiaire n'est pas utilisé immédiatement et qu'une date d'expiration ou de contre-essais est établie, les
1790 données relatives à la stabilité fournies à l'appui de la date d'expiration de la forme posologique finale
1791 devraient être tirées des données relatives aux lots de produits pharmaceutiques qui ont été fabriqués à
1792 partir du produit pharmaceutique intermédiaire juste avant la date d'expiration proposée.

1793 Les promoteurs se trouvant dans une situation où cette interprétation ne peut pas s'appliquer
1794 (p. ex. impossibilité d'isoler la substance médicamenteuse dans une forme pure et stable ou utilisation dans
1795 le mélange d'excipients visant à assurer l'innocuité ou la stabilité, comme la nitroglycérine ou le
1796 cholécalciférol) devraient fournir à l'avance une justification scientifique et discuter de leur situation avec le
1797 bureau responsable de la présentation préalable à la mise en marché.

1798 **Mise à l'échelle pendant la mise au point du procédé de fabrication**

1799 On doit expliquer la justification scientifique pour la sélection, l'optimisation et la mise à l'échelle du procédé
1800 de fabrication décrit à la section P.3.3, surtout les paramètres de procédé essentiels qui sont liés aux CQE du
1801 produit médicamenteux (p. ex le taux d'addition de fluide assurant la formation de granules, le temps requis
1802 pour le rassemblement, les effets de granulation et les effets de séchage et l'échelle des contrôles en cours
1803 de fabrication pour la limite de détection (LD) qui détermine la qualité des granules). On doit nommer
1804 l'équipement qui est essentiel au maintien de la qualité du produit (p. ex. numéro du modèle et de la pièce)
1805 en fonction des principes de fonctionnement et de la capacité de travail.

1806 Au cours de la mise à l'échelle, si l'on propose un changement de l'équipement utilisé pour des étapes
1807 essentielles dans une même classe SUPAC, mais d'une sous-classe différente (selon les lignes directrices de la
1808 Food and Drug Administration des États-Unis), on doit fabriquer au moins un lot du produit à l'aide de
1809 l'équipement proposé. Il peut être nécessaire de fabriquer des lots supplémentaires en fonction de la
1810 complexité du procédé et du produit.

1811

1812 On doit exposer clairement la justification de la sélection des procédés de et on doit démontrer la pertinence
1813 du procédé de fabrication et de la stratégie de contrôle choisis pour au moins un lot commercial de chaque
1814 concentration. Ce lot doit servir à prouver l'efficacité du concept et à démontrer l'extensibilité et la
1815 commercialisation. Bien que l'on recommande de fabriquer un lot à l'échelle commerciale pour tous les
1816 produits, on s'y attend pour les produits à risque élevé comme on le décrit ci-dessous :

- 1817 1. lorsque la substance médicamenteuse est un médicament à dose critique et que le produit
1818 médicamenteux n'est pas une solution;
- 1819 2. concentration (faible dose) : lorsque la concentration du médicament est de 5 mg ou moins ou que la
1820 substance médicamenteuse forme 2 % p/p ou moins de la masse totale du contenu du produit
1821 médicamenteux;
- 1822 3. lorsque le procédé de fabrication choisi est :
 - 1823 o sujet à des variations (p. ex. procédé de compression directe pour la fabrication d'un produit
1824 à faible dose);
 - 1825 o complexe (p. ex., recours à une technologie d'enrobage pour ajouter la substance
1826 médicamenteuse ou une fonction de contrôle du taux de granules, recours à des procédés
1827 qui comprennent la lyophilisation ou la microencapsulation).

1828 Un médicament à dose critique est tel que défini dans la ligne directrice - [Normes en matière d'études de](#)
1829 [biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicament à effets systémiques.](#)

1830 On doit présenter une étude de rapprochement pour les formes posologiques complexes comme les produits
1831 à libération modifiée si le produit commercial proposé diffère de manière importante du produit clinique
1832 pivot ou du produit utilisé au cours de l'étude de bioéquivalence. Les exemples de différences importantes
1833 comprennent les changements touchant le site de fabrication, les principes de fabrication et la classe ou les
1834 principes de fonctionnement de l'équipement. Les promoteurs qui désirent présenter une demande de
1835 dispense de la démonstration de bioéquivalence plutôt qu'une étude de rapprochement (p. ex. qui
1836 soumettront une justification scientifique accompagnée de données à l'appui (données comparatives sur la
1837 dissolution, produits de classe 1 selon le Système de classification des produits pharmaceutiques, ou
1838 lorsqu'une CIVIV a été établie)) devraient communiquer avec le bureau d'examen avant de soumettre leur
1839 présentation.

1840 **Médicaments stériles**

1841 Pour les médicaments stériles, on considère que la stérilisation terminale est la méthode de choix pour
1842 assurer la stérilité du produit médicamenteux fini. Donc, on ne doit fabriquer des médicaments stériles à
1843 l'aide de la méthode du traitement aseptique que lorsque la méthode de stérilisation terminale n'est pas
1844 possible. Les fabricants qui décident de fabriquer un produit stérile sans utiliser la stérilisation terminale (c.-
1845 à-d. avec le traitement aseptique) doivent donc fournir une justification scientifique adéquate et des données
1846 à l'appui de la technique de stérilisation proposée.

1847 On doit fournir des preuves pour confirmer que le procédé de stérilisation engendrera un produit stérile avec
1848 un très haut degré de fiabilité et que ni les propriétés physiques et chimiques ni l'innocuité du produit
1849 médicamenteux ne seront affectées. Des détails tels que l'étendue de FO, l'étendue de température et les
1850 temps d'imprégnation maximums pour le produit médicamenteux et le dispositif de fermeture du contenant
1851 sont aussi requis. On doit justifier une exposition à une température plus basse ou durant un laps de temps
1852 plus court que la norme. Par contre, les cycles de stérilisation en autoclave normalisés à 121 °C et d'une
1853 durée de 15 minutes ou plus ne nécessitent pas de justifications détaillées.

1854 Si l'on emploie de l'oxyde d'éthylène, on doit fournir les critères d'acceptation dans les spécifications afin de
1855 contrôler les niveaux de résidus d'oxyde d'éthylène et de composés connexes.

1856 La pertinence des filtres utilisés pour la stérilisation doit être établie à l'aide d'études évaluant la rétention et
 1857 la viabilité bactériologiques, la compatibilité avec le produit pendant la durée maximale du contact, la
 1858 présence de produits extractibles et de composés lessivables et l'adsorption de la substance
 1859 médicamenteuse ou de tout autre composant de la formulation. Le cas échéant, on doit fournir la description
 1860 d'un programme de rinçage validé et les données connexes afin de démontrer que le filtre convient au
 1861 procédé de filtration.

1862 Dans le cas des formes posologiques non solides, il faut démontrer le caractère adéquat et compatible de
 1863 l'équipement de fabrication (p. ex. produits extractibles et composés lessivables).

1864 On doit établir les volumes minimaux de rinçage du produit.

1865 **Références :**

1866 Lignes directrices Q8, Q9 et Q10 de l'ICH

1867 **P.2.4 Dispositif de fermeture des contenants**

1868 Le caractère adéquat du dispositif de fermeture des contenants (décrit à la section P.7) utilisé pour
 1869 l'entreposage, le transport (expédition) et l'utilisation du produit médicamenteux doit faire l'objet d'une
 1870 discussion; il faut notamment mentionner le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la
 1871 lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la forme posologique (y compris la sorption sur
 1872 le contenant et le lessivage), la sécurité des matériaux de construction et le rendement (p. ex. la
 1873 reproductibilité de la dose délivrée par le dispositif lorsqu'il fait partie intégrante du produit
 1874 médicamenteux).

1875 Les renseignements qui doivent être inclus pour la qualification du dispositif de fermeture des contenants
 1876 comprennent les matériaux d'emballage qui :

- 1877 a. entrent en contact direct avec la forme posologique (contenant, dispositif de fermeture, revêtement,
 1878 dessiccant);
- 1879 b. forment un écran en vue d'assurer la stabilité ou la stérilité;
- 1880 c. servent à libérer la drogue;
- 1881 d. sont nécessaires pour conserver la qualité du médicament durant son transport.

1882 Le tableau qui suit décrit les paramètres qui doivent être utilisés pour établir que les dispositifs de fermeture
 1883 des contenants sont adéquats.

1884 **Tableau 2 : Paramètres de détermination du caractère adéquat des dispositifs de fermeture des contenants**

Paramètre	Produits destinés à l'administration orale et produits topiques	Produits administrés par inhalation	Produits stériles (y compris les solutions ophtalmiques)
Nom, description physique, dimensions (p. ex. l'épaisseur, le volume, le diamètre)	✓	✓	✓
Essais d'identification spécifiques (p. ex. IR) pour les composants qui entrent en contact direct avec la forme posologique	✓	✓	✓
Essais pour la reproductibilité de la libération de doses (ou matériaux d'emballage responsables de la libération d'une dose)	✓ (le cas échéant)	✓	✓ (le cas échéant)

Paramètre	Produits destinés à l'administration orale et produits topiques	Produits administrés par inhalation	Produits stériles (y compris les solutions ophtalmiques)
Composition et illustration de tous les composants nouveaux ou propres à un produit (dont le revêtement des capuchons, le revêtement des tubes de métal, les élastomères, les adhésifs, le silicium, etc.)	✓	✓	✓
Description de tout traitement additionnel ¹	✓	✓	✓ (stérilisation et dépyrogénéation des composants)
Contenants USP <661> – Plastiques Emballages en plastique et leurs matériaux de construction USP <661> (inclut les sections 661.1 et 661.2)	✓	✓	✓ (inclut les essais <87>, <88> et <1031> de la pharmacopée USP)
Contenants USP <671> – Essais de rendement	✓	✓	✓
Dispositifs de fermeture en élastomère pour les injections USP <381>	--	--	✓ (inclut les essais <87> et <88> de la pharmacopée USP)
Essais supplémentaires	≥	≥	≥
Compatibilité avec le médicament (p. ex. adsorption sur le contenant et substances liées)	✓ (Produits liquides administrés par voie orale et produits topiques liquides ou semi-solides)	✓	✓
Études sur les produits extractibles et sur les composés lessivables	✓ (Produits liquides administrés oralement) ³	✓ ³	✓ ³
<p>✓ Les renseignements sont exigés. -- Les renseignements ne sont pas exigés.</p> <ol style="list-style-type: none"> Par exemple, revêtement de tubes, revêtement en silicium des capuchons en caoutchouc, souffrage des ampoules et des fioles, recouvrement à l'aide de gaz inertes. Consulter la ligne directrice « Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses » pour obtenir de plus amples renseignements sur les essais supplémentaires requis (p. ex. présence de produits extractibles et de composés lessivables, essais de rendement pour la distribution des drogues par doses mesurées). Consulter la documentation de la pharmacopée USP, sections <1663>, <1664> et <1664.1> pour une orientation sur les tests portant sur les produits extractibles et les composés lessivables. Cette information peut être fournie dans une fiche maîtresse, s'il y a lieu. 			

1885 Santé Canada doit avoir accès aux renseignements sur la composition de l'emballage utilisé pour les produits
1886 parentéraux, liquides ou semi-solides, soit dans la présentation de drogue, soit dans la fiche maîtresse.
1887 Consulter la ligne directrice Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives de Santé
1888 Canada pour connaître les exigences à l'égard de l'enregistrement de FM de type II (Dispositifs de fermeture
1889 des contenants).

1890 **Références :**

1891 Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses
1892 Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives
1893 USP <1663> Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems
1894 USP <1664> Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery
1895 systems
1896 USP <1664.1> Orally Inhaled and Nasal Drug Products

1897 **P.2.5 Caractéristiques microbiologiques**

1898 S'il y a lieu, les caractéristiques microbiologiques de la forme posologique doivent faire l'objet d'une analyse
1899 comprenant, par exemple, la justification de la non-réalisation d'essai des limites microbiennes pour les
1900 produits non stériles (référence : ligne directrice Q6A de l'ICH) et la sélection et l'efficacité des systèmes de
1901 conservation dans les produits contenant des agents conservateurs antimicrobiens ou l'efficacité
1902 antimicrobienne des produits qui sont intrinsèquement antimicrobiens. Dans le cas des produits stériles, on
1903 doit aborder la question de l'intégrité du dispositif de fermeture des contenants pour prévenir la
1904 contamination microbienne.

1905 Lorsqu'on incorpore un agent de conservation antimicrobien dans la formulation, on doit démontrer son
1906 efficacité à l'aide d'un lot du produit médicamenteux auquel on a ajouté l'agent à une concentration moins
1907 élevée que celle présentée dans les critères d'acceptation proposés pour l'essai de l'agent de conservation.
1908 On considère que les analyses de pharmacopées présentées à l'annexe B et destinées à l'analyse de
1909 l'efficacité antimicrobienne sont acceptables. On ne recommande pas d'utiliser des agents de conservation
1910 antimicrobiens dans les préparations à dose unique.

1911 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais sur l'efficacité de l'agent antimicrobien à titre
1912 d'agent de conservation (en plus de la teneur en agent de conservation) doivent porter sur un seul lot de
1913 stabilité primaire du produit à la fin de la durée proposée de conservation, à des fins de vérification, qu'il y ait
1914 ou non une différence entre les critères d'acceptation relatifs à la libération et ceux liés à la durée de
1915 conservation pour la teneur en agents de conservation. Si ces renseignements ne sont pas disponibles au
1916 moment de la présentation, on doit s'engager à ce qu'un seul lot de stabilité primaire fasse l'objet d'essais
1917 portant sur l'efficacité de l'agent antimicrobien à la fin de la durée proposée de conservation.

1918 **P.2.6 Compatibilité**

1919 Il faut préciser la compatibilité du produit médicamenteux avec les diluants de reconstitution ou les
1920 dispositifs d'administration (p. ex. précipitation de la substance médicamenteuse en solution, sorption sur les
1921 dispositifs d'injection, stabilité) afin de fournir des renseignements à l'appui appropriés pour l'étiquetage.

1922 Lorsque des produits stériles reconstitués doivent être dilués davantage, on doit démontrer la compatibilité
1923 avec tous les diluants potentiels, pour toute la gamme de dilutions proposée sur l'étiquette. Ces études
1924 devraient être effectuées sur de plus vieux échantillons. Lorsque l'étiquette ne précise pas le type de
1925 contenant, il faut démontrer la compatibilité (en fonction des paramètres comme l'apparence, le pH, les
1926 essais, les niveaux des produits de dégradation, pris séparément ou globalement, la présence de matières
1927 particulières non visibles et extractibles des composants de l'emballage) pour les contenants indiqués (p. ex.

- 1928 de verre, de PVC et de polyoléfine). Par contre, si un ou plusieurs types de contenants ont été spécifiés sur
1929 l'étiquette, on doit démontrer la compatibilité des diluants dans ces contenants uniquement.
- 1930 Les études doivent couvrir la durée d'entreposage présentée sur l'étiquette (p. ex. 24 heures à une
1931 température ambiante contrôlée et 72 heures au réfrigérateur).
- 1932 Lorsque les promoteurs qualifient les seuils des produits de dégradation, ils doivent tenir compte du niveau
1933 maximal d'impuretés observé dans le produit reconstitué à la fin de la durée limite d'utilisation. Pour les
1934 drogues existantes (p. ex. les médicaments génériques), si les niveaux d'impuretés ou d'autres paramètres le
1935 justifient, on doit effectuer des études de reconstitution parallèlement à celles menées sur le produit de
1936 référence canadien pour qualifier adéquatement les impuretés et les autres limites proposées dans les
1937 spécifications du produit médicamenteux.
- 1938 Dans le cas des médicaments stériles, il faut présenter les résultats des études qui démontrent la
1939 compatibilité (p. ex. études sur la durée de retenue, données sur les produits extractibles et les composés
1940 lessivables, conformité avec la ligne directrice Q3D de l'ICH) avec l'équipement servant à la fabrication (p. ex.
1941 récipients avec revêtement, filtres de stérilisation, tube de transfert).

1942 P.3 Fabrication

- 1943 Si une fiche maîtresse (FM) est déposée auprès de Santé Canada et que des renvois sont établis pour certains
1944 renseignements exclusifs, on doit fournir le numéro de FM assigné par Santé Canada.

1945 P.3.1 Fabricant(s)

- 1946 Il faut indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et
1947 répertorier chaque établissement ou chaque installation de production proposés pour la fabrication,
1948 l'emballage et les essais.
- 1949 Cela comprend les installations participant à la fabrication, à l'emballage et aux tests de libération et de
1950 stabilité du produit médicamenteux. Si certaines entreprises n'effectuent que certaines étapes particulières
1951 du processus (p. ex. fabrication d'un produit intermédiaire), il faut l'indiquer. Les installations qui participent
1952 à la stérilisation des dispositifs de fermeture des contenants primaires (p. ex. par irradiation gamma) qui ne
1953 font pas ensuite l'objet d'une stérilisation terminale doivent être indiquées. Dans la liste des fabricants, on
1954 doit indiquer le ou les centres de production ou de fabrication comme tels plutôt que les bureaux
1955 administratifs.
- 1956 La Direction générale des opérations réglementaires et des régions doit confirmer que les installations de
1957 fabrication, d'emballage, d'étiquetage et d'analyse sont conformes aux BPF avant la présentation d'une
1958 demande.

1959 P.3.2 Formule des lots

- 1960 On doit produire une formule de lots comprenant la liste de tous les ingrédients de la forme posologique
1961 devant être utilisés dans le procédé de fabrication, leur quantité par lot, y compris les surtitrages. Un renvoi
1962 aux normes de qualité utilisées doit être fourni dans le SGQ (p. ex. USP, Ph. Eur., maison).
- 1963 La formule des lots doit exprimer la quantité de chaque composant par lot pour chaque taille de lots
1964 commerciaux proposés de chaque concentration et comporter une indication de la mesure ou du poids total
1965 du lot.
- 1966 Le tableau doit comprendre tous les constituants utilisés dans la fabrication, qu'ils soient présents ou non
1967 dans le produit médicamenteux fini (p. ex. les solvants, l'azote qui reste dans l'espace libre et le silicium

1968 utilisés pour les opercules, s'il est appliqué pendant le traitement). Si l'on ajuste la quantité d'ingrédients
1969 pharmaceutiques actifs (p. ex. en fonction des essais sur la fraction active), on doit indiquer clairement la
1970 correction effectuée dans une note de bas de page (p. ex., x mg de chlorhydrate ajoutés = quantité ciblée
1971 comme base* (HCl MW / à base de MW) / essai). S'il y a une étape de granulation faisant appel à des
1972 excipients intra- et extra-granuleux, on doit l'indiquer séparément.

1973 On doit rédiger la formule des lots de manière à fournir 100 % des allégations sur l'étiquette sauf si l'on
1974 justifie adéquatement la présence des surtitrages. Tout surtitrage doit être indiqué clairement (p. ex.
1975 « Contient un surtitrage de substance médicamenteuse de 5 kg pour compenser les pertes en cours de
1976 fabrication. »). Un surtitrage de suspension de pelliculage peut être justifié dans une note de bas de page
1977 accompagnant le tableau sur la formule de lot.

1978 Il faut déclarer les composants au moyen de leur nom propre ou commun et indiquer les normes de qualité
1979 qu'ils respectent (p. ex. USP, Ph. Eur., maison) et, le cas échéant, leur qualité (p. ex. « Cellulose
1980 microcristalline NF (PH 102) »).

1981 P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes

1982 On doit produire un schéma des étapes du procédé en indiquant le point d'entrée des matériaux. Les étapes
1983 critiques et les points où s'effectuent les contrôles du procédé, les essais intermédiaires ou les contrôles du
1984 produit final doivent être mentionnés.

1985 On doit fournir également une description narrative du procédé de fabrication, y compris l'emballage,
1986 représentant la séquence des étapes et, s'il y a lieu, l'échelle de l'équipement. La description narrative doit
1987 être fondée sur les détails donnés dans les documents maîtres de production pour la taille des lots
1988 commerciaux proposés. Les technologies ou les procédés nouveaux et les opérations d'emballage qui influent
1989 directement sur la qualité des produits doivent être décrits de manière plus détaillée. L'équipement doit être
1990 identifié au moins par type (p. ex. mélangeur par culbutage, homogénéisateur en ligne) et par capacité de
1991 travail, au besoin.

1992 Pour chaque étape du procédé, on doit mentionner les paramètres pertinents (temps, température pH). Les
1993 valeurs numériques associées peuvent être présentées sous forme d'intervalles théoriques. Les intervalles
1994 numériques pour les étapes critiques doivent être justifiés dans la section P.3.4. Dans certains cas, on doit
1995 mentionner les conditions ambiantes (p. ex. faible humidité pour un produit effervescent).

1996 On doit inclure les paramètres établis de procédé (p. ex. vitesse de mélange, effets de granulation) et ils
1997 doivent correspondre aux plages de fonctionnement acceptables (PFA) et ciblées incorporées dans les
1998 documents maîtres de production pour les lots à l'échelle de fabrication commerciale. Si l'on fournit des
1999 données qui appuient un espace de conception, à la section P.2.3, on doit décrire clairement cet espace
2000 proposé à la section P.3.3. Un tableau récapitulatif des paramètres de procédé et de l'espace de conception
2001 est souvent le moyen le plus clair et concis de présenter les renseignements. Lorsque les plages de valeurs
2002 admissibles pour les paramètres de procédé discrets sont appuyées par des données à la section P.2.3, on
2003 doit décrire le procédé de fabrication au moyen de cibles et de PFA indiquées dans les documents de lots
2004 types ainsi que les plages de valeurs admissibles pour lesquelles on a fourni les données de soutien. Par
2005 contre, une combinaison de plages de valeurs admissibles ne constitue pas un espace de conception et l'on
2006 s'attend à ce que le procédé de fabrication soit effectué en respectant les PFA pour tous les paramètres de
2007 procédé, en se fiant à la plage de valeurs admissible pour un seul paramètre à la fois.

2008 Il faut indiquer la durée maximale validée du procédé de fabrication (y compris les temps de rétention) dans
2009 les documents maîtres de production. Sauf dans le cas où cela est clairement indiqué et autorisé, le début de
2010 la fabrication (aux fins de l'établissement de la durée de conservation du médicament) est déterminé comme
2011 étant la date de la première étape de traitement de la substance médicamenteuse en présence de toute
2012 autre substance utilisée dans la fabrication du médicament.

- 2013 Sauf dans le cas où cela est clairement indiqué et autorisé, le début de la fabrication (aux fins de
2014 l'établissement de la durée de conservation du médicament) est déterminé comme étant la date de la
2015 première étape de traitement de la substance médicamenteuse en présence de toute autre substance
2016 utilisée dans la fabrication du médicament.
- 2017 Sauf dans le cas où des données sont disponibles pour soutenir des délais de fabrication plus longs, la durée
2018 de la fabrication, du début à la fin du procédé, ne doit pas excéder 30 jours et, du début jusqu'à la fin de
2019 l'emballage dans le dispositif de fermeture du contenant final, ne doit pas dépasser 60 jours dans le cas des
2020 médicaments solides.
- 2021 Sauf si des données sont disponibles pour appuyer des temps de fabrication plus longs, la durée, du début du
2022 procédé de fabrication jusqu'à la fin de l'emballage dans le dispositif de fermeture du contenant final (c.-à-d.
2023 lorsque le contenant est scellé, ce qui comprend les procédures de stérilisation ou le début du processus de
2024 lyophilisation, selon le cas), ne doit pas dépasser 24 heures dans le cas des médicaments liquides.
- 2025 On n'évaluera pas les propositions de reprise des lots rejetés au cours de l'examen précédant la
2026 commercialisation et on ne doit pas présenter ce genre de demande. La reprise des lots est autorisée au cas
2027 par cas, conformément aux principes définis dans les bonnes pratiques de fabrication.
- 2028 Les propositions de retraitement des matériaux doivent être justifiées. Les données présentées à l'appui de
2029 cette justification doivent faire l'objet d'un renvoi ou être présentées dans cette section (P.3.3). Le
2030 retraitement des matériaux n'est pas une étape attendue dans le cadre d'un processus validé et ne sera
2031 envisagé que dans des circonstances exceptionnelles. Par conséquent, si l'on s'attend à un retraitement de
2032 routine des matériaux (p. ex. recirculation des fines), on doit le présenter comme étant une étape du procédé
2033 de fabrication accompagné des données de soutien pertinentes. L'acceptabilité du retraitement des
2034 matériaux est déterminée au cas par cas en fonction des données sur le contrôle du médicament.
- 2035 Pour les produits stériles, on doit fournir des renseignements détaillés sur les paramètres de stérilisation
2036 validés (p. ex. charge, programmation de l'autoclave, dose de radiation gamma, adjuvants de fabrication) et
2037 sur l'équipement (p. ex. récipients de mélangeage, filtres de stérilisation, seringues) pour le produit
2038 médicamenteux et toutes les étapes pertinentes du procédé de fabrication (p. ex. le lavage, la stérilisation et
2039 la dépyrogénéation des composés d'emballage). On doit décrire le cycle de stérilisation lorsqu'on fait appel à
2040 des fabricants en sous-traitance pour stériliser les composés d'emballage; cette information peut également
2041 être fournie dans une fiche maîtresse (FM).
- 2042 Comme le mentionnent les chapitres d'ordre général de la pharmacopée, chaque contenant d'un
2043 médicament injectable doit contenir un volume légèrement supérieur au contenu indiqué sur l'étiquette. Ces
2044 volumes excédentaires (également appelés excédents de remplissage, à ne pas confondre avec surtitrages)
2045 ont pour but d'assurer des volumes extractibles minimaux requis pour l'administration d'une dose correcte.
2046 C'est pourquoi les fiches maîtresses de fabrication doivent mentionner les cibles de remplissage de même
2047 que les limites de tolérance de manière qu'au moins 100 % des allégations sur l'étiquette soient disponibles.
2048 Les excédents de remplissage qui dépassent les volumes recommandés dans la ligne directrice USP <1151>
2049 devront être justifiés et soutenus par des données.
- 2050 **P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires**
- 2051 Étapes critiques : Il faut indiquer les essais et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les
2052 données expérimentales) aux étapes critiques recensées à la section P.3.3 du procédé de fabrication, pour
2053 assurer que le procédé est contrôlé.
- 2054 Intermédiaires : Il faut fournir des renseignements sur la qualité et le contrôle des intermédiaires pendant
2055 tout le procédé (p. ex. les coprécipités, l'IPA micronisés par le fabricant du médicament, les comprimés et les
2056 solutions en vrac).

2057 On réalise des essais en cours de fabrication pour modifier les paramètres du procédé selon une plage de
2058 fonctionnement et ainsi s'assurer que le lot répond en entier aux caractéristiques de qualité attendues. Les
2059 limites des essais en cours de fabrication peuvent donc être utilisées comme méthodes d'intervention. En ce
2060 qui concerne la compression des comprimés, les caractéristiques de qualité faisant l'objet d'essais en cours
2061 de fabrication peuvent comprendre le poids, la dureté, le temps de désintégration et la friabilité, par
2062 exemple, et elles n'ont pas besoin d'être incluses dans les spécifications relatives à la mise en circulation des
2063 lots selon la pertinence pour le rendement du produit (référence : ligne directrice Q6A de l'ICH). On doit
2064 énumérer dans cette section tous les contrôles de routine en cours de fabrication, qu'ils soient essentiels ou
2065 non. Si un contrôle en cours de fabrication n'est pas essentiel, il est acceptable de déclarer qu'il n'est que
2066 surveillé. Tous les paramètres de procédé (essentiels ou non) sont gérés conformément au système de
2067 gestion des changements touchant la qualité des produits. Le demandeur gère la plage des paramètres
2068 essentiels comme des engagements réglementaires et doit signaler tout changement de ces plages en vue
2069 d'une évaluation réglementaire, conformément à la ligne directrice sur les changements apportés après l'AC,
2070 actuellement en vigueur. Le demandeur gère également les paramètres de procédé non essentiels, à
2071 l'interne, selon le système de qualité pharmaceutique, et les changements des paramètres de procédé
2072 non essentiels n'ont pas à être signalés aux organismes de réglementation. Dans les rares cas où la plage des
2073 paramètres non essentiels est modifiée et que le changement qui en résulte est considéré comme ayant une
2074 incidence sur les caractéristiques de qualité essentielles d'un médicament, le paramètre non essentiel doit
2075 être désigné comme paramètre essentiel, et les organismes de réglementation doivent être avisés
2076 conformément aux lignes directrices réglementaires en vigueur. On doit décrire à la section P.3.5 les
2077 contrôles en cours de fabrication surveillés au cours de la validation du procédé seulement. On doit
2078 également énumérer la fréquence d'échantillonnage et les critères d'acceptation. On recommande de les
2079 énumérer dans un tableau.

2080 Les exemples de contrôles en cours de fabrication potentiels comprennent les suivants : (i) granulation :
2081 humidité, homogénéité du mélange, masse volumique et masse spécifique, distribution de la taille des
2082 particules de granules, effet de granulation; (ii) produits solides destinés à l'administration orale : poids
2083 moyen, variation de poids, dureté, épaisseur, friabilité, désintégration, gain de poids au cours de l'enrobage;
2084 (iii) produits semi-solides : viscosité, homogénéité, pH, évaluation de la séparation en phases; (iv) timbres
2085 transdermiques : essai d'un mélange médicamenteux adhésif, poids en fonction de la zone du timbre revêtu
2086 sans couche de support, force d'adhérence, tolérance et dimensions des timbres; (v) aérosols-doseurs :
2087 volume et poids de remplissage, essais d'étanchéité, mise en place de valvule; (vi) inhalateurs à poudre
2088 sèche : essai d'un mélange de médicament et d'excipient, humidité, variation de poids des doses emballées
2089 individuellement comme les gélules ou les plaquettes alvéolaires; (vii) produits liquides : pH, densité, clarté
2090 de la solution, charge microbienne; (viii) préparations injectables : charge microbienne avant stérilisation,
2091 inspection visuelle à 100 % (apparence, clarté), pH, masse volumique et masse spécifique, vérification de
2092 l'intégrité des filtres (déterminée avant et après la filtration à l'aide des méthodes appropriées (p. ex. point
2093 de bouillonnement ou flux direct)), matières particulaires, test d'intégrité de fermeture du contenant.

2094 **Contrôles de la variation de poids en cours de fabrication**

2095 La norme généralement acceptée pour les limites en cours de fabrication pour les variations de poids des
2096 comprimés-noyaux et la masse du contenu de la gélatine dure, qui sont atteignables pour un produit à l'aide
2097 d'un procédé robuste qui fait appel à une machine à comprimer et à de l'équipement de capsulage
2098 modernes, est considérée comme étant :

- 2099 • le poids moyen du comprimé : poids visé \pm de 3 % à 5 %
- 2100 • le poids de chaque comprimé : poids visé de \pm 5 %

2101 Ces limites sont nécessaires si l'on veut que les résultats des essais soient de 95 % au moment de la libération
2102 des lots. Le besoin d'une limite moins stricte révèle des problèmes touchant l'écoulement des granules et

2103 l'incapacité du procédé à fabriquer des comprimés de qualité. La stratégie de contrôle en cours de fabrication
 2104 est distincte de l'essai d'uniformité du produit final, qui est fondé sur un très petit échantillon.

2105 On considère qu'un seuil moins strict est acceptable dans des cas exceptionnels seulement, lorsqu'il est
 2106 difficile d'obtenir un contrôle plus serré, et il faut fournir des données pour justifier les propositions
 2107 d'élargissement des seuils (p. ex. une forme posologique difficile à fabriquer, des comprimés très petits ou
 2108 des comprimés à deux couches). La dose d'IPA dans un comprimé ou une capsule est liée au poids du
 2109 comprimé ou de la capsule; c'est pourquoi l'acceptabilité des seuils de variation du poids qui vont au-delà des
 2110 limites de +/- 5 % pour chaque comprimé et de 3 à 5 % pour la moyenne des comprimés est déterminée au
 2111 cas par cas, en fonction des données sur le contrôle du médicament. La justification de seuils moins stricts
 2112 peut être présentée en fonction des critères énoncés ci-dessous.

2113 **Catégorisation des médicaments selon le risque qu'ils ne soient pas conformes à l'étiquette**

- 2114 A. Les situations suivantes sont associées à un risque élevé :
- 2115 a. Médicament à dose critique dont l'exactitude de la dose est considérée comme essentielle
 2116 sur le plan clinique ou autres considérations cliniques.
- 2117 b. Produits fabriqués selon un procédé pouvant varier.
- 2118 B. Les situations suivantes sont associées à un risque modéré :
- 2119 a. Médicaments n'entrant pas dans la catégorie des médicaments à risque élevé ci-dessus (A).
 2120 b. Preuves matérielles du procédé robuste utilisé pour la fabrication des lots à l'échelle
 2121 commerciale ou méthodes d'intervention internes plus strictes que les limites
 2122 réglementaires.
- 2123 c. Capsules gélatineuses molles.
- 2124 C. Autres : Les formes posologiques uniques qui peuvent être difficiles à fabriquer (p. ex. les pellicules)
 2125 ne sont habituellement pas assujetties aux limites de variation de poids typiques qui s'appliquent aux
 2126 comprimés à libération immédiate. Les limites de variation de poids, dans le cas de ces produits, sont
 2127 associées à des vérifications ponctuelles (plutôt qu'à des tests en cours de fabrication qu'il est
 2128 possible de surveiller de façon périodique et de contrôler). Les contrôles proposés pour ces formes
 2129 posologiques doivent être décrits intégralement et justifiés.

2130 **Tableau 3 : Limites maximales recommandées pour la variation de poids en cours de fabrication**

Catégorie en fonction du risque	Conditions et commentaires	Limites de la variation de poids en cours de fabrication
Comprimés à libération immédiate ou modifiée		
1. Risque élevé	a. Médicament à dose critique* dont l'exactitude de la dose est considérée comme essentielle sur le plan clinique. b. Procédé de fabrication variable (p. ex. compression directe avec un IPA micronisé), absence d'étude de mise à l'échelle et non-inclusion de l'expérience des lots à l'échelle commerciale dans la présentation préalable à la mise en marché.	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé ± 3 - 4 %. • Poids unitaire : poids visé ± 5 %.

Catégorie en fonction du risque	Conditions et commentaires	Limites de la variation de poids en cours de fabrication
Comprimés à libération immédiate ou modifiée		
2. Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> a. Médicaments n'entrant pas dans la catégorie des médicaments à risque élevé ci-dessus. b. Preuves matérielles du procédé robuste utilisé pour la fabrication des lots à l'échelle commerciale sou méthodes d'intervention internes plus strictes que les limites réglementaires. c. On contrôle déjà la quantité d'IPA dans les granules/pastilles enrobées, par d'autres moyens (p. ex. essais en cours de fabrication). 	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé $\pm 5\%$. • Poids unitaire : poids visé $\pm 7,5\%$.
3. Risque modéré, des poids plus petits	<ul style="list-style-type: none"> d. Comprimés ayant un poids moyen de 80 mg ou moins 	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé $\pm 5\%$. • Poids unitaire : poids visé $\pm 10\%$.
Capsules		
4. Capsules de gélatine dures	Le poids du contenu de la capsule (poudre ou granules) est assujéti à des limites plus strictes.	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé $\pm 5\%$.
5. Capsules de gélatine molles	Le poids du contenu de la capsule est contrôlé et surveillé par d'autres moyens (p. ex. l'exactitude du volume de remplissage).	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé $\pm 5\%$.
Formules posologiques uniques		
6. Exemples : pellicules, cachets, etc.	Le poids de la forme galénique est contrôlé et surveillé par d'autres moyens, par exemple l'uniformité de l'enrobage.	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé $\pm 5\%$.
* Un médicament à dose critique est tel que défini dans la ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicament à effets systémiques .		

- 2131
2132 Les limites énoncées à la section 2.9.5 de la sont jugées acceptables seulement dans le cadre des vérifications
2133 ponctuelles effectuées par le CQ.
- 2134 Il faut présenter les contrôles touchant l'emballage lorsqu'ils sont essentiels pour assurer une qualité
2135 adéquate, par exemple les essais d'étanchéité et les contrôles de la position des flacons ou des bouteilles
2136 contenant des produits stériles et du remplissage adéquat des plaquettes alvéolaires (p. ex. pour les
2137 comprimés emballés ensemble comme les contraceptifs).
- 2138 **Références :**
2139 Lignes directrices Q2 et Q6A de l'ICH.

2140 P.3.5 Validation et évaluation du procédé

2141 Il faut donner la description, la documentation et les résultats des études de validation et d'évaluation pour
2142 les essais critiques utilisés dans le procédé de fabrication (p. ex. validation du procédé de stérilisation ou du
2143 traitement ou du remplissage aseptique). L'évaluation de la sécurité virologique doit être fournie à la
2144 section A.2, au besoin.

2145 Conformément aux BPF de Santé Canada, on s'attend à ce qu'une validation prospective soit menée avant la
2146 distribution soit d'un nouveau produit, soit d'un produit fabriqué selon un procédé de fabrication modifié
2147 lorsque les modifications sont importantes et peuvent avoir une incidence sur les caractéristiques du produit.
2148 Il s'agit d'une approche scientifique de planification préliminaire qui englobe les premières étapes de la mise
2149 au point de la formulation, la mise au point du procédé, l'établissement des spécifications du procédé, la
2150 mise au point d'essais en cours de fabrication, les plans d'échantillonnage, la conception des dossiers de lots,
2151 la détermination des spécifications des matières premières, l'exécution d'essais pilotes, le transfert de
2152 technologies des lots de mise à l'échelle aux lots à l'échelle commerciale, l'établissement d'une liste des
2153 principales pièces d'équipement nécessaires au procédé et les contrôles environnementaux. La validation
2154 traditionnelle du procédé se fait en général de façon prospective, à partir de trois lots à l'échelle commerciale
2155 consécutifs. La vérification continue des procédés (VCP) est une approche différente de l'approche
2156 traditionnelle de validation des procédés; selon la VCP, le rendement du procédé de fabrication fait l'objet
2157 d'une surveillance et d'une évaluation continues. Cette approche peut être utilisée pour les médicaments
2158 élaborés selon les principes de la qualité par la conception (Ligne directrice Q8 de l'ICH).

2159 On doit fournir les renseignements suivants pour la validation traditionnelle des procédés :

- 2160 a. une copie du protocole de validation du procédé ou du rapport de validation (pour trois lots à
2161 l'échelle commerciale consécutifs) propre au produit médicamenteux, qui indique l'équipement
2162 critique et les paramètres critiques du procédé (PCP) qui peuvent influencer les caractéristiques de
2163 qualité essentielles (CQE) du produit médicamenteux et qui définit les paramètres d'essais, les plans
2164 d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les critères d'acceptation (stratégie de contrôle);
- 2165 b. la confirmation que trois lots de fabrication à l'échelle de la production consécutifs du produit
2166 médicamenteux ont été ou seront soumis à une validation prospective conformément aux
2167 documents Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques et Directive sur la
2168 validation des procédés de nettoyage de Santé Canada. Les autres approches de validation
2169 prospective doivent être accompagnées d'une justification détaillée.

2170 Pour les produits stériles, on doit effectuer la validation des procédés de stérilisation avant de déposer la
2171 présentation et on doit également fournir un résumé de ces études de validation des procédés. On doit
2172 inclure les données suivantes dans les rapports de validation :

- 2173 a. les paramètres de procédé du cycle de stérilisation;
- 2174 b. le lavage, le traitement, la stérilisation et la dépyrogénéation des contenants, des dispositifs de
2175 fermeture et de l'équipement;
- 2176 c. la filtration des solutions;
- 2177 d. le cycle de lyophilisation;
- 2178 e. l'essai d'intégrité des dispositifs de fermeture des contenants remplis et scellés;
- 2179 f. l'inspection finale du produit.

2180 Dans le cas des produits stériles qui sont soumis à un traitement aseptique, il faut également valider le
2181 procédé de fabrication aseptique. Il faut communiquer les résultats d'une étude de répartition de milieu
2182 (aussi appelée étude de simulation du procédé aseptique) qui représente de façon suffisante le procédé de
2183 fabrication commerciale proposé (en ce qui concerne le type de procédé, la taille des lots, la configuration du
2184 contenant et du dispositif de fermeture, la taille du contenant, le volume réparti par unité, la vitesse de

2185 remplissage, la durée du procédé, le nombre d'unités à remplir). Une justification scientifique doit être
2186 fournie pour tout écart entre les paramètres du procédé de répartition de milieu et les paramètres proposés
2187 pour le procédé commercial.

2188 **Références :**

2189 Bonnes pratiques de fabrication :

2190 Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques et Directive sur la validation des
2191 procédés de nettoyage

2192 Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilité des manufacturiers, des
2193 emballeurs-étiqueteurs, des laboratoires d'analyse, des distributeurs et des importateurs de médicaments

2194 Lignes directrices de stérilisation :

2195 Validation de procédés : Procédés de stérilisation terminale

2196 Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques, Formage - Remplissage - Scellage des médicaments,

2197 Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques, Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques,

2198 Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques

2199 **P.4 Contrôle des excipients**

2200 **P.4.1 Spécifications**

2201 On doit fournir les spécifications des excipients.

2202 Cela englobe tous les excipients, y compris les adjuvants de fabrication qui ne se retrouvent pas dans le
2203 produit médicamenteux final (p. ex. solvants, azote et silicium pour les opercules).

2204 Si la norme déclarée pour un excipient est une monographie d'une pharmacopée listée à l'annexe B, il suffit
2205 d'indiquer que l'excipient a été analysé conformément aux exigences de cette norme. Il n'est pas nécessaire
2206 de reproduire les spécifications décrites dans cette monographie. Si la norme déclarée pour un excipient
2207 n'est pas une des monographies de pharmacopées listées à l'annexe B (p. ex. une norme maison) ou si elle
2208 comprend des essais additionnels par rapport à ces monographies, il faut présenter une copie des
2209 spécifications et des méthodes d'analyse qui ne sont pas décrites aux pharmacopées pour cet excipient.

2210 Si on déclare la norme du fabricant, le contrôle doit être au moins aussi strict que celui décrit dans la
2211 monographie de la pharmacopée visée par l'annexe B, s'il en existe au moins un. Si on déclare une norme
2212 d'une pharmacopée, cette norme doit seulement répondre aux exigences de la monographie appropriée. Les
2213 excipients dérivés de sources naturelles doivent subir les tests microbiens appropriés et se conformer aux
2214 seuils établis.

2215 Dans le cas des excipients qui sont des mélanges fournis par des tiers fabricants, par exemple des parfums,
2216 des colorants, des capsules et des enrobages non fonctionnels, il faut fournir avec les spécifications une liste
2217 qualitative des ingrédients. Les renseignements exclusifs supplémentaires concernant les capsules et les
2218 enrobages fonctionnels doivent être communiqués dans une FM (p. ex. composition quantitative, qualité du
2219 matériel utilisé pour la fabrication).

2220 Des renseignements supplémentaires sur les spécifications sont fournis à la section S.4.1.

2221 **Caractéristiques liées à la fonctionnalité**

2222 On doit contrôler de façon appropriée les caractéristiques reconnues comme étant des paramètres de
2223 contrôle pertinents pour au moins une fonction de l'excipient et fournir des renseignements détaillés à ce
2224 sujet. Si les études sur le développement démontrent qu'une caractéristique particulière est essentielle pour

2225 la fonctionnalité (p. ex. la viscosité ou la taille des particules des excipients à libération contrôlée), il faut
2226 l'indiquer dans les spécifications.

2227 Pour les excipients nouveaux, on doit fournir les renseignements à la section P.4.6 ou faire un renvoi au
2228 numéro de fiche maîtresse qui comprend l'ensemble des renseignements.

2229 **Référence :**

2230 Ligne directrice Q6A de l'ICH

2231 P.4.2 Méthodes analytiques

2232 Il faut indiquer, s'il y a lieu, les méthodes analytiques utilisées pour l'essai des excipients.

2233 Il n'est pas nécessaire de joindre des copies de l'énoncé des méthodes analytiques d'une monographie de
2234 pharmacopée visée à l'annexe B.

2235 **Référence :**

2236 Ligne directrice Q2 de l'ICH

2237 P.4.3 Validation des méthodes analytiques

2238 Il faut fournir des renseignements sur la validation analytique, y compris les données expérimentales, des
2239 méthodes analytiques utilisées pour l'essai des excipients, le cas échéant.

2240 On doit fournir des renseignements sur la validation analytique pour les nouvelles méthodes d'essai (c.-à-d.
2241 les méthodes d'essai qui ne figurent pas dans une pharmacopée visée à l'annexe B ou les méthodes non
2242 fondées sur des approches communes comme celles qui sont décrites dans les pharmacopées (p. ex. UV,
2243 CLHP, diffraction laser)). Normalement, on ne fournit pas les rapports de validation pour les méthodes d'essai
2244 couramment utilisées (p. ex. les méthodes décrites dans les pharmacopées, l'essai pour la taille des particules
2245 par diffraction laser) pour les excipients. Par contre, on doit conserver les rapports à l'interne et les fournir
2246 sur demande à Santé Canada.

2247 Si l'on présente un rapport de validation, on recommande d'utiliser des tableaux pour résumer les données
2248 de validation analytique dans le SGQ. De l'information supplémentaire sur la façon de présenter les
2249 renseignements sur la validation se trouve à la section S.4.3.

2250 Lignes directrices de référence :

2251 Ligne directrice Q2 de l'ICH

2252 P.4.4 Justification des spécifications

2253 Il faut fournir s'il y a lieu une justification des spécifications des excipients proposés.

2254 Cette justification comprendra les essais qui s'ajoutent à ceux énumérés à la monographie de pharmacopée
2255 visée à l'annexe B.

2256 **Référence :**

2257 Ligne directrice Q3C de l'ICH

2258 P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

2259 Pour les excipients d'origine humaine ou animale, il faut fournir des renseignements sur les agents adventices
2260 (p. ex. sources, spécifications, description des essais effectués, données sur la sécurité virologique). (Détails à
2261 la section 3.2.A.2).

2262 Ces renseignements doivent également inclure la source biologique, le pays d'origine, le fabricant, les
2263 méthodes de production qui permettent d'assurer l'inactivation de l'EST et une brève description de la
2264 pertinence de l'utilisation en fonction des contrôles proposés.

2265 Pour les excipients fabriqués à partir de matières primaires provenant de sources pouvant transmettre des
2266 agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de l'encéphalopathie spongiforme transmissible
2267 (EST) (p. ex. provenant de ruminants), on doit fournir une lettre d'attestation (accompagnée des documents
2268 pertinents) démontrant que la matière ne risque pas de transmettre l'ESB ou l'EST. On peut utiliser un
2269 certificat de conformité à jour délivré par la DEQM en guise d'attestation. Par ailleurs, on doit fournir les
2270 renseignements pertinents étayant l'innocuité de la source du fournisseur proposé (p. ex. au moyen d'une
2271 fiche maîtresse qui sera déposée auprès de Santé Canada).

2272 Santé Canada interdit l'utilisation du matériel à risque spécifié, au sens du Règlement sur la santé des
2273 animaux, pour la fabrication de produits pharmaceutiques.

2274 **Références :**

2275 Lignes directrices Q5A, Q5D et Q6B de l'ICH

2276 [Documents d'orientation de la DEQM sur la réduction du risque lié à l'EST](#)

2277 [Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies
2278 spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire \(EMEA/410/01 Révision 3\)
2279 \(2011/C 73/01\)](#)

2280 P.4.6 Excipients nouveaux

2281 Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un produit médicamenteux, à un degré d'exposition
2282 quotidienne supérieur à ce qui est normalement administré ou par une nouvelle voie d'administration, il faut
2283 fournir les renseignements complets sur la fabrication, la caractérisation et les contrôles, avec renvois aux
2284 données d'appui sur l'innocuité (études non cliniques et cliniques), conformément au format de la substance
2285 médicamenteuse et du produit médicamenteux. (Détails à la section 3.2.A.3).

2286 On base la décision de nommer un excipient nouveau sur l'usage antérieur de cet excipient dans les produits
2287 commercialisés au Canada.

2288 Pour les excipients nouveaux pour lesquels on présente une grande quantité de renseignements, on doit
2289 fournir un résumé général de ces derniers dans cette section et on doit faire un renvoi à la section 3.2.A.3
2290 pour obtenir davantage de renseignements.

2291 On doit fournir dans cette section les renseignements de soutien pour les excipients utilisés dans les produits
2292 pédiatriques à des niveaux jamais utilisés auparavant.

2293 Un sommaire des renseignements toxicologiques fournis au Module 4 en vue d'appuyer un excipient
2294 nouveau ou une exposition quotidienne doit être mentionné ici.

2295 P.5 Contrôle du produit médicamenteux

2296 P.5.1 Spécifications

2297 Il faut présenter les spécifications du produit médicamenteux.

2298 La différence entre les « spécifications relatives à la libération et à la durée de conservation » et les « critères
2299 d'acceptation réglementaires » est décrite dans la ligne directrice Q6A de l'ICH. Santé Canada juge les deux
2300 approches acceptables. Des critères d'acceptation en matière de libération plus rigoureux pour les essais
2301 devraient être proposés pour garantir que les critères d'acceptation relatifs à la durée de conservation sont

2302 respectés pendant la durée de conservation du produit médicamenteux indiquée sur l'étiquette. Par
2303 exemple, il serait généralement acceptable que les allégations sur l'étiquette indiquent, pour les limites des
2304 essais de libération, une fourchette de 93,0 à 108,0 % lorsque les limites des essais sur la durée de
2305 conservation sont de 90,0 à 110,0 % et que le niveau de libération des produits de dégradation augmente de
2306 moins de 2,0 % pendant la durée de conservation.

2307 Si une monographie de pharmacopée visée à l'annexe B s'applique au produit médicamenteux, le promoteur
2308 peut choisir de déclarer une norme de fabricant sur l'étiquette qui indique que la matière peut différer à
2309 certains égards de la norme de pharmacopée. Toutefois, il faut que la spécification soit jugée acceptable par
2310 le ministre.

2311 Le responsable des installations où sont effectués les essais de libération (p. ex. fabricant du produit
2312 médicamenteux, importateur ou distributeur) doit fournir une copie des spécifications du produit
2313 médicamenteux, conformément aux articles C.02.018 et C.02.019 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

2314 Les essais doivent comprendre la formule chimique afin que la façon dont on détermine la dose soit indiquée
2315 clairement (c.-à-d. acide libre/forme basique par rapport à forme saline).

2316 Il faut fournir les paramètres de la méthode de dissolution (p. ex. appareil de dissolution, vitesse de rotation,
2317 volume et milieu de dissolution) dans une note accompagnant le tableau ou directement dans la description
2318 de l'analyse.

2319 Dans les spécifications des produits médicamenteux ainsi que dans le résumé des spécifications figurant à la
2320 section 2.3.P.5.1 et dans le DCIP, on doit utiliser les noms chimiques ou les désignations non ambiguës des
2321 impuretés (p. ex. les conventions de nomenclature USP ou Ph. Eur. ou les codes non ambigus de sociétés) qui
2322 s'harmonisent à la description de la structure des impuretés contenue dans les sections S.3.2 ou P.5.5 du
2323 Module 3 ou dans la méthode d'analyse.

2324 On doit clairement indiquer si les spécifications des poudres stériles diffèrent de leurs solutions
2325 reconstituées.

2326 Les spécifications doivent fournir le calendrier des analyses périodiques (analyse de lots non successifs) ou
2327 mentionner la fréquence des analyses proposées (essais prenant fin), conformément à la ligne directrice Q6A
2328 de l'ICH, la fréquence des analyses étant clairement mentionnée en note de bas de page. Les données
2329 requises lorsque les analyses ne sont pas effectuées lot par lot vont varier. En général, pour justifier le fait
2330 que l'on réduise ou que l'on saute des analyses, à partir d'un certain point, il faut fournir des données à
2331 l'appui concernant les lots à l'échelle de fabrication commerciale produits selon la méthode de fabrication
2332 actuelle. Le nombre de lots nécessaires pour justifier une réduction des analyses est établi en fonction du
2333 risque de non conformité d'un lot (p. ex. la réduction des tests microbiens dans le cas de produits oraux
2334 solides exige moins de justification que la réduction des analyses sur les solvants résiduels dans le cas de
2335 produits granulés à l'aide d'un solvant). Toute proposition de calendriers d'analyse périodique ou d'une autre
2336 fréquence d'analyse doit être clairement mise en relief dans l'exposé des spécifications, et elle doit être
2337 entièrement justifiée et fondée sur des données justificatives suffisantes, une justification scientifique et une
2338 évaluation du risque convenable. La réduction de la fréquence des analyses fera toujours l'objet d'une
2339 évaluation au cas par cas et n'est envisagée que lorsque les données justificatives fournies concernent des
2340 lots à l'échelle de fabrication commerciale.

2341 La ligne directrice Q6A de l'ICH énonce des recommandations pour de nombreux essais et critères universels
2342 et spécifiques pour les produits médicamenteux. Le tableau qui suit fournit des suggestions d'essais et de
2343 critères spécifiques qui ne sont pas mentionnés dans la ligne directrice Q6A de l'ICH.

2344 Tableau 4 : Analyses recommandées à inclure dans les spécifications

Forme posologique	Essais spécifiques recommandés*
Produits à libération modifiée	Une méthode de libération de la drogue qui s'est révélée discriminatoire au niveau des variables de formulation et de fabrication.
Produits administrés par voie nasale ou par inhalation	Constance de la dose délivrée* (à chaque utilisation du produit), profils de distribution de la taille des particules et des gouttelettes* (comparables aux produits utilisés dans les essais in vivo, s'il y a lieu) et, si cela s'applique à la forme posologique, teneur en eau, taux d'étanchéité, seuils microbiens, agents de conservation, stérilité et perte de poids.
Suppositoires	Uniformité des unités posologiques, point de fusion.
Produits destinés à l'administration transdermique	Force de cisaillement ou de décollement, poids moyen par unité de surface, libération de la drogue in vitro, surveillance de la croissance de cristaux.
Solutions aqueuses	pH, uniformité des unités posologiques (dans le cas des emballages constitués de contenant unitaire), volume des agents antimicrobiens (le cas échéant), volume des agents antioxydants (le cas échéant), osmolalité/osmolarité (le cas échéant) et matière particulière. Dans le cas des solutions stériles : stérilité, endotoxines bactériennes (pour les produits stériles).
* Si les analyses sont davantage pertinentes à l'étape de la mise au point, elles doivent être fournies dans la section P.2; si elles ne sont pas incluses en tant qu'analyses de routine, la justification doit être fournie à la section P.5.6.	

2345
 2346 Si les spécifications proposées en matière d'impuretés pour les produits reconstitués sont différentes des
 2347 spécifications relatives à la durée de conservation pour les produits non reconstitués, il faut l'indiquer
 2348 clairement.

2349 Des tests de routine pour les impuretés de nitrosamine devraient être inclus dans la spécification dans les cas
 2350 suivants :

- 2351 • le potentiel d'introduction de nitrosamine durant la fabrication, le conditionnement et le stockage du
- 2352 produit médicamenteux est déterminé
- 2353 • une impureté de nitrosamine est détectée dans le produit médicamenteux durant les tests de
- 2354 confirmation et la cause fondamentale est inconnue

2355 Lorsqu'un tel risque est détecté, il convient d'inclure un critère de test et d'acceptation pour les spécifications
 2356 de libération et de durée de conservation.

2357 On s'attend également à ce que les produits finis respectent les exigences en matière de solvants résiduels,
 2358 conformément à l'USP <467>.

2359 Même si le contrôle microbien peut être explicitement mentionné dans la spécification d'une forme
2360 posologique donnée (p. ex. formes posologiques orales liquides), on s'attend à ce que tous les produits
2361 respectent les exigences minimales du contrôle microbien, conformément à l'USP <1111>. Pour les produits à
2362 faible risque, on peut fournir une justification afin d'exclure des spécifications les analyses systématiques
2363 relatives à la mise en circulation du produit.

2364 **Références :**

2365 Lignes directrices Q3B, Q3C et Q6A de l'ICH

2366 Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses

2367 Impuretés de nitrosamines dans les médicaments : Lignes directrices

2368 **P.5.2 Méthodes analytiques**

2369 On doit fournir un résumé détaillé des méthodes analytiques utilisées pour l'essai du produit
2370 médicamenteux.

2371 **Méthodes décrites dans les pharmacopées**

2372 Les pharmacopées offrent une orientation quant au degré de variation acceptable dans une méthode
2373 chromatographique. Il n'est pas nécessaire de présenter toutes les méthodes qui respectent ces exigences.

2374 **Méthodes maison**

2375 Les procédures analytiques maison proposées pour les analyses de routine doivent être fournies dans le
2376 Module 3. Il faut également fournir, à la section P.5.4 ou P.8 du Module 3, selon le cas, un résumé des
2377 méthodes utilisées pour la mise au point du médicament ou des différences entre ces méthodes et les
2378 méthodes de contrôle de la qualité de routine (c.-à-d. les méthodes utilisées pour étayer les résultats des
2379 analyses dans la présentation).

2380 Les tests de pertinence de système (TPS) font partie intégrante des procédures analytiques
2381 chromatographiques. À tout le moins, les méthodes d'analyse CLHP, CLUP et CCM doivent comprendre des
2382 TPS pour déterminer leur répétabilité. Pour que les méthodes CLHP et CLUP contrôlent les produits de
2383 dégradation, on doit également inclure un TPS pour déterminer la résolution et d'autres indicateurs
2384 appropriés pour le rendement de la colonne. On démontre habituellement la répétabilité à l'aide d'une
2385 solution de la substance médicamenteuse à une concentration correspondant au seuil des produits de
2386 dégradation non spécifiés. En général, on recommande la résolution des deux pics d'élution les plus
2387 rapprochés à titre de TPS. Par contre, on peut choisir d'utiliser d'autres pics (p. ex. choisir une impureté
2388 toxique) ou un autre essai approprié pour déterminer le rendement de la colonne si l'on justifie ce choix.
2389 Conformément au chapitre d'ordre général de l'USP sur la chromatographie, le test de répétabilité doit
2390 comporter un nombre acceptable d'injections de contrôle (c.-à-d. cinq ou six).

2391 **Référence :**

2392 Ligne directrice Q2 de l'ICH

2393 **P.5.3 Validation des méthodes analytiques**

2394 Il faut fournir des renseignements sur la validation analytique, y compris les données expérimentales, des
2395 méthodes analytiques utilisées pour l'essai du produit médicamenteux.

2396 On doit confirmer le choix des méthodes décrites dans les pharmacopées en indiquant que l'on a réussi à
2397 effectuer la validation ou la vérification de la méthode conformément aux exigences contenues dans la
2398 pharmacopée pertinente.

2399 Si l'on déclare une norme de pharmacopée visée à l'annexe B et qu'on emploie une méthode maison au lieu
2400 de la méthode de pharmacopée (p. ex. pour la puissance ou des produits de dégradation spécifiés), on doit

2401 démontrer l'équivalence de la méthode maison et de la méthode de pharmacopée. On peut respecter cette
2402 exigence en effectuant des analyses sur un lot contenant des niveaux importants d'impuretés à l'aide des
2403 deux méthodes et en fournissant les résultats de ces analyses.

2404 Il faudra peut-être valider partiellement les méthodes figurant dans une monographie de pharmacopée
2405 visée à l'annexe B (p. ex. si les excipients peuvent compromettre l'essai). Les méthodes de pharmacopées,
2406 telles que publiées, sont typiquement validées avec une substance ou un produit médicamenteux provenant
2407 d'un fabricant spécifique. Lorsque cette même substance ou ce même produit médicamenteux proviennent
2408 d'une autre source, ils peuvent contenir des impuretés et des produits de dégradation qui n'ont pas été pris
2409 en compte au cours de l'élaboration de la monographie.

2410 Pour obtenir davantage d'information sur la façon de présenter les renseignements sur la validation, veuillez
2411 vous reporter à la section S.4.3.

2412 **Référence :**

2413 Ligne directrice Q2 de l'ICH

2414 **P.5.4 Analyses des lots**

2415 Il faut fournir une description des lots et les résultats des analyses des lots.

2416 On s'attend à ce que les lots de médicaments utilisés dans les études cliniques pivots et ceux proposés dans
2417 la présentation réglementaire (p. ex. pour déterminer les spécifications relatives à la puissance, à la pureté, à
2418 la dissolution et à la durée de conservation) soient fabriqués et testés conformément aux BPF de façon à
2419 garantir la fiabilité des résultats des tests analytiques. Lorsque les résultats révèlent des écarts ou des cas de
2420 non-conformité, une analyse doit être rapidement effectuée, et les résultats de cette analyse doivent être
2421 résumés dans la présentation. Au besoin, il faut fournir des justifications et des données à l'appui au regard
2422 de l'utilisation des lots identifiés pour l'établissement des spécifications réglementaires en matière de
2423 libération et de stabilité.

2424 On doit fournir dans le SGQ un tableau récapitulatif des lots abordés dans la présentation afin de soutenir
2425 l'innocuité, l'efficacité, l'élaboration du produit, la validation du procédé et la stabilité. Ce tableau doit
2426 comprendre le numéro des lots, la concentration, le lieu de fabrication, le procédé de fabrication, le lieu des
2427 essais, la taille des lots, la date de fabrication, le numéro de lot des IPA et l'usage des lots. Il est
2428 particulièrement utile dans les situations où la formulation, la méthode de fabrication ou le lieu de
2429 fabrication ont fait l'objet de révisions tout au long de l'élaboration du produit ou de l'élaboration clinique.
2430 Les lots servant aux essais cliniques pivots doivent être clairement identifiés. Dans le cas où un lot porte
2431 plusieurs numéros de lot (p. ex. lorsque les différentes installations cliniques utilisent des systèmes de
2432 numérotation des lots différents ou que le numéro de lot de fabrication diffère du numéro de lot de
2433 l'emballage), cette information doit être fournie dans un tableau de façon qu'il soit possible de clairement
2434 identifier tous les lots et tous leurs usages.

2435 **Nombre de lots et taille des lots**

2436 En général, on prévoit qu'au moins trois lots de chaque concentration seront fabriqués au moins à l'échelle
2437 préindustrielle à chaque lieu de fabrication commerciale proposé; l'ensemble des résultats analytiques pour
2438 ces lots doit être fourni. Les documents de production exécutés pour ces lots doivent être fournis
2439 conformément à la section R.1.1.

2440

2441 Un lot fabriqué à l'échelle préindustrielle doit suivre une procédure qui représente et reprend intégralement
2442 la procédure qui sera appliquée à la fabrication du médicament à l'échelle de production. De plus :

- 2443 • dans le cas des formes posologiques orales solides, l'échelle préindustrielle correspond en général au
2444 moins à un dixième de l'échelle de production ou à 100 000 comprimés ou capsules, selon le volume
2445 le plus grand;
- 2446 • dans le cas des formes posologiques liquides (y compris les poudres lyophilisées servant aux
2447 solutions reconstituées), l'échelle préindustrielle correspond généralement au minimum à
2448 un dixième de l'échelle de production ou à 20 litres, selon le volume le plus grand. Si le volume
2449 maximal du lot commercial proposé est inférieur à 20 litres, les lots exécutés inclus dans la
2450 présentation de drogue devront être équivalents à la taille maximale du lot commercial proposé.

2451 De plus, on doit fournir les analyses de lots pour les lots utilisés dans les études cliniques pivots ou de
2452 bioéquivalence et pour ceux utilisés pour la qualification des impuretés. On peut employer la méthode des
2453 extrêmes ou la méthode de la matrice (p. ex. si les formulations consistent en un mélange commun) et si
2454 cette utilisation est justifiée scientifiquement à l'aide de données comparatives et de la compréhension du
2455 procédé. Si l'on utilise la méthode de la matrice, on doit fournir les analyses d'au moins un lot de chaque
2456 concentration, en s'assurant que les lots proviennent d'au moins deux lots d'un mélange commun.

2457 Pour les produits pour lesquels on propose d'obtenir une dispense de démonstration de bioéquivalence
2458 fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques (SCB), il faut consulter le document
2459 d'orientation dont le nom est donné en référence ci-dessous.

2460 Il faut fournir les certificats d'analyse des lots pivots au Module 3, section P.5.4, ou dans la
2461 section Renseignements régionaux. Si les certificats d'analyse des essais de libération des trois lots exécutés
2462 pour chaque concentration ne sont pas fournis dans le Module 3, les renseignements complets sur les
2463 certificats devront être présentés sous forme de tableau. Les tableaux récapitulatifs intégrés au SGQ doivent
2464 être suffisamment détaillés et indiquer la date et le lieu des analyses, la date de fabrication du lot, l'intervalle,
2465 la moyenne et la déviation normale relative des résultats individuels aux fins d'uniformité et de dissolution
2466 du contenu, les résultats de tous les tests effectués, peu importe s'ils font partie des spécifications proposées
2467 actuellement, des résultats quantitatifs de toutes les analyses (le terme « conforme » est insuffisant), le
2468 temps de rétention relatif (TRR) et la quantité de toutes les impuretés non spécifiées lorsqu'elle est
2469 supérieure à la limite de déclaration établie par l'ICH ou à la limite de quantification, dans la mesure où la
2470 limite de quantification est égale ou inférieure aux limites de déclaration de l'ICH, et les limites de détection,
2471 le cas échéant (p. ex. lorsque les impuretés ne sont pas détectées). Les résultats des tests supplémentaires
2472 peuvent être fournis ici ou dans la section P.5.6 pour justifier les tests qui ne sont pas inclus dans les
2473 spécifications.

2474 **Références :**

2475 Lignes directrices Q2, Q3B, Q3C, Q3D et Q6A de l'ICH

2476 Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits
2477 biopharmaceutiques

2478 **P.5.5 Caractérisation des impuretés**

2479 Il faut fournir des renseignements sur la caractérisation des impuretés s'ils ne figurent pas sous la
2480 section « S.3.2 Impuretés ».

2481 Ces renseignements comprendront les produits de dégradation (p. ex. provenant de l'interaction entre la
2482 substance médicamenteuse et les excipients ou le dispositif de fermeture des contenants), les solvants
2483 utilisés dans le procédé de fabrication du produit médicamenteux, etc.

2484 **Références :**

2485 Lignes directrices Q3B, Q3C, Q3D, Q6A et M7 de l'ICH

2486 P.5.6 Justification des spécifications

2487 Il faut fournir une justification des spécifications du produit médicamenteux proposé.

2488 La stratégie de contrôle générale devrait idéalement être intégrée à la section P.5.6 et présentée sous forme
2489 de tableau; elle devrait préciser les caractéristiques de qualité essentielles (CQE) du médicament et les
2490 différents points de contrôle dans le procédé de fabrication (p. ex. les caractéristiques des matières ou les
2491 paramètres du procédé) qui contribuent au contrôle efficace de chaque CQE, y compris si elle est analysée
2492 dans les spécifications du produit final. On doit justifier l'ajout d'essais qui ne sont pas considérés comme
2493 nécessaires dans les spécifications (p. ex. les essais effectués au cours de l'élaboration ou des CQE dont le
2494 contrôle est assuré par un espace de conception du procédé de fabrication). La stratégie générale de contrôle
2495 des impuretés élémentaires doit être justifiée à l'aide de la ligne directrice Q3D.

2496 **Dissolution in vitro ou libération de la drogue**

2497 Un essai de dissolution est un important essai indicateur de rendement. On l'utilise souvent pour lier les
2498 changements au produit à différentes étapes de son cycle de vie. Son utilité en tant qu'essai important dans
2499 la prise de décisions essentielles dépend de sa pertinence par rapport au rendement du produit et de ses
2500 propriétés discriminatoires éventuelles. Par conséquent, selon le niveau des renseignements disponibles,
2501 l'essai de dissolution pourrait n'être qu'une simple analyse du contrôle de la qualité visant à assurer la
2502 similarité entre les lots ou un substitut d'un test de bioéquivalence lorsqu'on établit une CIVIV.

2503 On doit présenter les résultats des analyses de dissolution de tous les lots exécutés pertinents, y compris les
2504 lots utilisés au cours des études pharmacocinétiques et de biodisponibilité (lots cliniques pivots). On doit
2505 utiliser les résultats des lots cliniques pivots comme fondement pour établir les spécifications et pour fournir
2506 un lien vers le PPCQ du produit. Dans les cas où le lot clinique (pivot) est expiré (p. ex. pour justifier un
2507 changement survenu après l'AC), on peut utiliser comme référence un lot commercial plus récent qui
2508 représente le lot pivot si l'on doit effectuer des analyses simultanées avec le produit de référence. Une
2509 analyse de ce genre doit être appuyée sur une justification indiquant que le lot de référence respecte le
2510 PPCQ. On doit également expliquer toute modification progressive de la formulation ou du procédé de
2511 fabrication et fournir des preuves que ces changements n'ont pas modifié la vitesse de dissolution.

2512 On doit présenter les résultats d'études justifiant le choix des conditions de la dissolution in vitro ou de la
2513 libération du médicament (appareil, vitesse de rotation, milieu). Cette information peut être fournie ailleurs
2514 dans le dossier, dans les sections P.5.6, P.5.3 et P.2, selon le cas. Des renvois pertinents devraient également
2515 être faits vers ces autres sections. On doit également présenter les données permettant de déterminer si la
2516 méthode est sensible ou non à tout changement qui pourrait survenir au cours du procédé de fabrication et à
2517 toute modification de la qualité ou de la quantité d'excipients essentiels. La méthode de dissolution doit être
2518 sensible à tout changement du produit qui résulterait en une modification d'au moins un des paramètres
2519 pharmacocinétiques. On doit justifier l'utilisation de paramètres de dissolution provenant d'une méthode de
2520 dissolution comprise dans une monographie de pharmacopée du produit médicamenteux ou des méthodes
2521 de dissolution recommandées par la FDA, et on doit démontrer que les conditions sont pertinentes pour le
2522 médicament évalué.

2523 Par ailleurs, les spécifications peuvent être fondées sur les exigences énoncées dans la ligne directrice
2524 « Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits
2525 biopharmaceutiques » ou, lorsqu'on établit une CIVIV, on peut aussi fonder les spécifications sur les données
2526 pharmacocinétiques de CIVIV simulée.

2527 Pour les produits médicamenteux à **libération immédiate**, on doit justifier l'utilisation d'un seul test ponctuel
2528 ou d'une seule étendue de valeurs de dissolution en fonction de la solubilité et de la classification
2529 biopharmaceutique de la drogue. Pour les médicaments à dissolution lente ou très peu solubles, si le temps
2530 pour atteindre $\geq 85\%$ (pas moins que 80% (Q) selon l'USP) dépasse les 30 minutes, on doit examiner la

2531 possibilité d'effectuer deux tests ponctuels. Les essais de dissolution et, par voie de conséquence, les
2532 spécifications touchant la dissolution du médicament, sont des essais propres à une formulation et à un
2533 médicament. C'est pourquoi l'on s'attend à ce que les spécifications soient représentatives des lots utilisés
2534 pour les études de bioéquivalence. Les spécifications doivent être représentatives de la libération du biolot,
2535 et c'est pourquoi il peut être nécessaire de définir des critères d'acceptation plus stricts que les critères
2536 énoncés dans les monographies de pharmacopées.

2537 Les formes **posologiques à libération modifiée** doivent faire l'objet d'un test significatif de libération in vitro
2538 (dissolution) utilisé pour le contrôle de qualité de routine. Il est préférable que ce test présente une
2539 corrélation in vivo/in vitro. Les résultats d'analyse des effets du pH sur le profil de dissolution doivent aussi
2540 être donnés, s'il y a lieu, pour chaque type de forme posologique. Idéalement, les conditions de test doivent
2541 couvrir la totalité de la période de libération in vivo anticipée (p. ex. une libération sur 12 heures, deux fois
2542 par jour) sauf si un délai plus court est justifié (p. ex. à l'aide d'études cliniques, de bioéquivalence ou
2543 pharmacocinétiques). On doit inclure au moins trois points d'analyse dans les spécifications. Le premier point
2544 doit se situer aux premières étapes de la libération de la drogue, lorsque de 20 % à 30 % environ du
2545 médicament est dissous, de façon à assurer qu'il n'y a pas de libération massive. Le point médian doit être
2546 lorsqu'environ 50 % du médicament est libéré, et le point final, lorsque de 80 % à 85 % environ du
2547 médicament est libéré afin de démontrer la libération de tout le médicament contenu dans la forme
2548 posologique. À chaque période d'essai, on doit fixer les seuils inférieur et supérieur pour chaque unité. Un
2549 seul seuil unilatéral (p. ex. pas moins que 85 %) est approprié au dernier point afin de démontrer la libération
2550 complète de la substance médicamenteuse. En général, en l'absence de données de CIVIV, de données de
2551 bioéquivalence ou de données cliniques appuyant l'élargissement des seuils, la fourchette des critères
2552 d'acceptation à chaque point intermédiaire ne doit pas dépasser 20 % (p. ex. ± 10 % de la valeur ciblée).

2553 Dans le cas des **opioïdes et autres médicaments** (produits à libération modifiée) pour lesquels une libération
2554 massive involontaire pourrait être mortelle pour le patient, on doit fournir les renseignements sur la
2555 libération de la drogue en présence d'alcool afin de démontrer l'absence de libération massive.
2556 Habituellement, cette situation nécessite une étude de dissolution unique dans un milieu aqueux contenant
2557 de l'éthanol (p. ex. une libération dans des solutions d'éthanol à une concentration de 5 %, de 20 % et de
2558 40 % afin de représenter la consommation d'éthanol).

2559 L'élaboration et la validation de la méthode ne doivent pas se limiter à la validation de la méthode utilisée
2560 pour la quantification (UV, CLHP, CLUP, etc.), mais elles doivent comprendre la capacité de la méthode à faire
2561 la différence entre les variables de formulation et celles de fabrication ainsi que la justification du choix du
2562 type d'appareil de dissolution, la vitesse de l'agitateur (tr/min), le volume et le pH du milieu de dissolution,
2563 etc. Si l'on utilise un surfactif, on doit justifier le choix et la concentration du surfactif. Si l'utilisation d'un
2564 surfactif est justifiée, il faut indiquer le niveau minimal de surfactif requis pour atteindre la condition de libre
2565 saturation. L'écart-type résiduel, pour la dissolution aux points ultérieurs au premier point, doit être inférieur
2566 à 10 %. Les données prouvant que la méthode est discriminatoire doivent aussi être intégrées à la
2567 section P.4.3.

2568 **Adhérence des timbres transdermiques**

2569 On doit évaluer la propriété adhésive des timbres transdermiques (test d'adhérence ou essai de cisaillement).
2570 Ce test in vitro fournit une valeur numérique; il permet de détecter toute anomalie de fabrication et sert
2571 d'index pour surveiller la stabilité. La méthode d'analyse in vitro de l'adhérence du timbre ne présente en
2572 général qu'une faible corrélation avec sa propriété d'adhérence aux patients ou aux volontaires. Les valeurs
2573 d'adhérence proposées dans les spécifications doivent donc faire l'objet d'un renvoi vers les valeurs
2574 observées au cours des études cliniques sur des patients et des volontaires.

2575 **Références :**

2576 Lignes directrices Q3D et Q6A de l'ICH
2577 Dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits
2578 biopharmaceutiques

2579 P.6 Substances ou étalons de référence

2580 Il faut fournir des renseignements sur les substances ou les étalons de référence utilisés pour l'essai du
2581 produit médicamenteux, s'ils ne figurent pas dans la section « S.5 Substances ou étalons de référence ».

2582 P.7 Dispositif de fermeture des contenants

2583 Il faut présenter une description des dispositifs de fermeture des contenants, comprenant la liste des
2584 matériaux de construction de chaque constituant de l'emballage primaire et ses spécifications. Il faut fournir
2585 les spécifications présentées par le fournisseur et par le fabricant du médicament. Toutefois, si les deux
2586 documents sont identiques, il faut fournir les spécifications du fabricant du médicament avec une lettre
2587 confirmant que les spécifications sont identiques à celles du fournisseur. Les spécifications doivent inclure la
2588 description et l'identification (et les dimensions critiques, avec des dessins s'il y a lieu). S'il y a lieu, il faut
2589 inclure les méthodes non officielles (avec validation).

2590 Les certificats de conformité pertinents peuvent être transmis soit par le fournisseur soit par le fabricant du
2591 médicament.

2592 Pour les composants fonctionnels de l'emballage secondaire, la quantité d'information supplémentaire à
2593 fournir dépend de l'utilisation du contenant. Dans le cas des composants de l'emballage secondaire qui ont
2594 une fonction mineure (p. ex. boîtes de carton protégeant le produit de la lumière), une brève description
2595 suffit.

2596 Des renseignements sur leur pertinence (p. ex. données sur la qualification) doivent être présentés sous la
2597 section P.2.

2598 On doit fournir la description et les spécifications des composants d'emballage qui :

- 2599 a. entrent en contact direct avec la forme posologique (contenant, dispositif de fermeture (opercule de
2600 caoutchouc), revêtement, dessiccant);
- 2601 b. forment un écran en vue d'assurer la stabilité ou la stérilité (azote dans l'espace libre);
- 2602 c. servent à libérer la drogue (seringue, compte-gouttes, tasse à mesurer);
- 2603 d. sont nécessaires pour conserver la qualité du produit médicamenteux durant son transport.

2604 Si une fiche maîtresse (FM) est déposée auprès de Santé Canada et que des renvois sont établis pour certains
2605 renseignements exclusifs, il faut fournir le numéro de FM assigné par Santé Canada.

2606 Si le fournisseur utilise des agents de traitement (p. ex. du silicium pour les opercules), ils devront être
2607 énumérés ici plutôt qu'à la section P.3.2 ou 3.3. On doit inclure tous les contenants commerciaux proposés
2608 ainsi que les emballages-échantillons pour les médecins et les contenants utilisés pour l'entreposage en vrac.

2609 Les renseignements à fournir sur les dispositifs de fermeture des contenants varient selon les formes
2610 posologiques et les voies d'administration. Le tableau ci-dessous donne un aperçu des recommandations
2611 générales à l'égard des essais de routine pour diverses formes posologiques. Voir la section P.2 pour les
2612 analyses supplémentaires nécessaires à la qualification d'un dispositif de fermeture des contenants.

2613 Tableau 5 : Recommandations générales pour les essais de routine

Spécifications pour les essais de routine	Produits oraux et topiques	Produits destinés à l'administration par inhalation	Produits stériles (y compris les solutions ophtalmiques)
Nom, description physique, dimensions (p. ex. épaisseur)	✓	✓	✓
Essais d'identification spécifiques (p. ex. IR) pour les composants qui entrent en contact direct avec la forme posologique ou les composants de l'emballage primaire	✓	✓	✓
Caractéristiques de rendement nécessaires pour la libération des produits	✓ (le cas échéant)	✓	✓
✓ Le crochet indique qu'il faut inclure des analyses de routine dans les spécifications des composants de fermeture des contenants.			

2614
 2615 Il faut fournir les résultats d'étude sur les produits extractibles et les composés lessivables dans le cas des
 2616 composants qui entrent en contact avec des solutions aqueuses. Les essais devraient permettre d'étudier
 2617 l'extraction en milieu aqueux (ou dans d'autres solvants) des éléments en plastique en vue de caractériser ou
 2618 de repérer les impuretés ou les substances extractibles. Dans la mesure du possible, le milieu d'extraction
 2619 doit comprendre aussi les vecteurs du médicament. Les essais doivent répondre aux exigences des chapitres
 2620 d'ordre général sur la réactivité biologique <87/88> de l'USP et des lignes directrices de Santé Canada
 2621 intitulées Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses ou Qualité des produits
 2622 pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale si elles s'appliquent à la forme posologique
 2623 visée. Les résultats d'études supplémentaires sur les produits extractibles et les composés lessivables
 2624 peuvent être nécessaires, selon les caractéristiques du médicament et les composants primaires du dispositif
 2625 de fermeture du contenant (p. ex. risque de délamination du verre).

2626 **Références :**
 2627 Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses
 2628 Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale
 2629 USP <1663> Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems
 2630 USP <1664> Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery
 2631 systems

2632

2633 P.8 Stabilité

2634 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais de stabilité ont pour but de fournir des données
2635 probantes sur la façon dont la qualité d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de
2636 divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, tout en permettant
2637 d'établir la durée de conservation et les conditions d'entreposage recommandées d'un produit
2638 médicamenteux.

2639 **Références :**

2640 Lignes directrices Q1A, Q1B, Q1C, Q1D et Q1E de l'ICH

2641 P.8.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité

2642 Il faut présenter un résumé des types d'études effectuées, des protocoles employés et des résultats obtenus.
2643 Le résumé doit inclure, par exemple, les conclusions quant aux conditions d'entreposage et à la durée de
2644 conservation et, au besoin, aux conditions d'entreposage et à la durée de conservation durant l'utilisation.

2645 **Essais sous contraintes**

2646 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais de photostabilité doivent être réalisés sur au moins
2647 un lot primaire du produit médicamenteux, si cela est pertinent.

2648 Les résultats des essais sous contraintes effectués pour montrer la dégradation du médicament doivent
2649 établir que les procédures d'analyse utilisées pour les essais de pureté et de puissance indiquent la stabilité
2650 et permettent d'évaluer le bilan de masse (méthode consistant à additionner la valeur finale de l'essai et les
2651 concentrations des produits de dégradation pour vérifier si la somme est égale ou presque égale à 100 %).

2652 Il peut être approprié d'effectuer des essais sous contraintes supplémentaires pour certains types de formes
2653 posologiques (p. ex. essais de gel/dégel cycliques pour les produits liquides, semi-solides et les timbres
2654 transdermiques, orientation du dispositif de fermeture du contenant (inversée)).

2655 Il faut présenter des chromatogrammes représentatifs des études sous contraintes montrant une
2656 dégradation de 10 à 20 % de l'IPA.

2657 **Essais de longue durée et accélérés**

2658 La ligne directrice Q1A de l'ICH décrit les conditions nécessaires pour les essais de stabilité des produits
2659 médicamenteux. Cette ligne directrice recommande pour les lots primaires d'inclure les conditions
2660 d'entreposage et les données minimales suivantes au moment de la présentation. On peut proposer d'autres
2661 conditions d'entreposage en se fondant sur les conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette (p. ex.
2662 entre 8 °C et 15 °C). On recommande que les autres conditions d'entreposage soient fondées sur une
2663 évaluation de la température cinétique moyenne au delà de la plage d'entreposage indiquée sur l'étiquette.

2664 Il faut fournir les renseignements sur la stabilité provenant des essais de longue durée et accélérés pour au
2665 moins trois lots primaires de chaque **concentration fabriqués et emballés** à l'aide de chaque type de
2666 dispositif de fermeture des contenants proposé pour la commercialisation. Deux des trois lots devraient être
2667 au moins des lots à l'échelle préindustrielle, et le troisième peut être plus petit, si cela est justifié. Si on le
2668 justifie scientifiquement, on peut appliquer la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice (p. ex. en
2669 fonction du ratio entre la surface et le volume, du ratio entre l'espace libre et le volume, du taux de
2670 perméabilité à la vapeur d'eau ou du taux de perméabilité à l'oxygène par unité ou par nombre d'unités du
2671 contenu).

2672 Dans le cas d'un lot plus petit qu'un lot à l'échelle préindustrielle, la réaction chimique produite au cours des
2673 essais indicateurs de dégradation et de rendement (la dissolution) doit être indépendante de l'échelle. Le lot
2674 à petite échelle peut être un lot fabriqué aux fins de la mise au point dans une installation de recherche non

2675 assujettie aux BPF, mais il doit présenter un profil d'impuretés et les caractéristiques fonctionnelles
 2676 représentatifs des lots plus importants.

2677 Pour obtenir de l'information supplémentaire sur la façon de présenter les renseignements relatifs à la
 2678 stabilité, veuillez vous reporter à la section S.7.1.

2679 Table 6 : Cas général des études de stabilité du médicament

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR	12 mois (6 mois pour les drogues existantes)
Intermédiaire	30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	6 mois (le cas échéant)
Accélérée	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR	6 mois

2680
 2681 Si des « changements significatifs » surviennent à n'importe quel moment pendant la période de six mois
 2682 d'entreposage dans des conditions de dégradation accélérée, des essais supplémentaires dans des conditions
 2683 intermédiaires doivent être effectués et évalués au regard des critères qui ont présenté des changements
 2684 significatifs. La demande initiale doit comprendre les données portant sur au moins six mois d'une étude de
 2685 12 mois effectuée dans des conditions d'entreposage intermédiaires. Pour obtenir la définition du terme
 2686 « changements significatifs », voir la ligne directrice Q1A de l'ICH.

2687 On doit évaluer les changements survenus à un produit après l'ouverture de son contenant dans le cas des
 2688 produits stériles à doses multiples et des produits dont l'étiquette précise la période limite d'utilisation (cette
 2689 information peut également être présentée à la section P.2.6). On doit justifier les périodes limites
 2690 d'utilisation à l'aide de données, le cas échéant, et elles doivent être conformes aux renseignements donnés
 2691 sur l'étiquette du produit (p. ex. pour les produits ophtalmiques contenant un agent de conservation, on doit
 2692 justifier les périodes limites d'utilisation à l'aide de données expérimentales). Dans le cas des produits
 2693 ophtalmiques à doses multiples pour lesquels aucune période limite d'utilisation n'est précisée, on suppose
 2694 que la période limite est de 28 jours. Il faut fournir des données pour justifier cette période ou une qui
 2695 couvrirait l'utilisation du produit au complet.

2696 Les renseignements provenant d'études de stabilité doivent comprendre des détails comme les conditions
 2697 d'entreposage, la concentration, le numéro des lots, la taille des lots, le type de dispositif de fermeture des
 2698 contenants (y compris l'utilisation de dessiccants) et leur orientation dans le cas des formes posologiques
 2699 liquides (p. ex. position verticale ou inversée), et les intervalles des tests effectués (et proposés). On doit
 2700 résumer les données sous forme de tableau pour tous les lots, toutes les concentrations et tous les dispositifs
 2701 de fermeture des contenants qui présentent des profils de stabilité similaires. Ce tableau doit comprendre les
 2702 gammes de résultats analytiques et les résultats pertinents qui justifient la durée de conservation proposée
 2703 (p. ex. les valeurs maximales pour chaque moment d'analyse si l'on observe une tendance à l'augmentation
 2704 pour les impuretés).

2705 La discussion sur les résultats doit porter sur les observations relevées au cours des divers tests plutôt que de
 2706 donner lieu à des commentaires tels que « Tous les tests satisfont aux spécifications ». On doit discuter de
 2707 toute tendance observée ou de toute analyse statistique effectuée.

2708 **Surveillance du transport**

2709 Dans le cas des médicaments qui présentent un risque élevé (p. ex. des médicaments stériles ou des
 2710 médicaments transportés avec un produit intermédiaire sensible à l'humidité avant de recevoir leur

2711 emballage final), on recommande d'effectuer une étude sur le transport pour étayer la stratégie d'expédition
2712 et de manutention du médicament proposée. Cette étude sur le transport devrait permettre de soutenir les
2713 conclusions touchant la sélection des matériaux d'emballage appropriés, le ou les modes de transport, les
2714 contrôles nécessaires des conditions d'expédition (température et humidité), la préservation de la stérilité et
2715 la durée de conservation. Le protocole de l'étude doit être établi compte tenu de la nature du médicament,
2716 des conditions locales, des modes de transport et des variations saisonnières vécues, et les instructions de
2717 manutention particulières doivent être décrites. Si cela est justifié, il faudra fournir soit les résultats de
2718 l'étude sur le transport, soit un protocole et un engagement à terminer l'étude avant la mise en marché du
2719 médicament.

2720 **Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées**

2721 On doit fournir les conditions d'entreposage proposées accompagnées des seuils de tolérance acceptables
2722 (p. ex. intervalle de températures indiquant les températures maximale et minimale) représentatifs des
2723 conditions de température pour lesquelles les données à l'appui sont fournies de même que la durée de
2724 conservation du produit médicamenteux. S'il y a plus d'un format d'emballage disponible pour les différentes
2725 conditions d'entreposage et les durées de conservation, on doit inclure le dispositif de fermeture des
2726 contenants.

2727 En général, on considère que les recommandations d'entreposage suivantes sont acceptables lorsqu'on a la
2728 preuve que le produit médicamenteux est stable et qu'aucune tendance défavorable n'a été observée
2729 (p. ex. conformément aux conditions de l'ICH pour les études de longue durée à $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$
2730 et pour les études accélérées à $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$).

- 2731 • « Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) »

2732 Si des tendances défavorables ont été observées, d'autres recommandations d'entreposage pourraient être
2733 justifiées (p. ex. « Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) »).

2734 On déconseille les conditions d'entreposage ouvertes comme la condition « Conserver à moins de 30 °C » (c.-
2735 à-d. sans mentionner la condition de conserver à la température ambiante), sauf si l'on a fourni des données
2736 démontrant la stabilité du produit lorsqu'il est réfrigéré ou congelé. Les données sur la stabilité tirées
2737 d'études menées à des températures inférieures à 15 °C devraient être fournies pour les médicaments
2738 susceptibles de précipiter ou qui se modifient à faible température (p. ex. les solutions, les suspensions et les
2739 dispersions solides).

2740 Selon l'évaluation des données sur la stabilité, on doit évaluer d'autres précautions d'entreposage
2741 (p. ex. « Conserver à l'abri de la lumière », « Conserver à l'abri de l'humidité », « Conserver dans le
2742 suremballage fourni ») L'emploi de mises en garde n'est pas un substitut à l'utilisation d'un dispositif
2743 approprié de fermeture des contenants.

2744 Si la situation le justifie, au moment de faire la demande d'autorisation de commercialisation, on peut
2745 extrapoler les données en temps réel générées dans des conditions d'entreposage de longue durée
2746 conformément à la ligne directrice Q1E de l'ICH afin de prolonger la durée de conservation.

2747 **Références :**

2748 Lignes directrices Q1B, Q1C, Q1D et Q1E de l'ICH

2749 Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le
2750 transport

2751

2752 P.8.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la 2753 stabilité

2754 Il faut produire le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité.

2755 Lorsque les données de stabilité à long terme de lots primaires ne portent pas sur la durée de conservation
2756 proposée accordée au moment de l'homologation, ou que les données de stabilité présentées l'ont été sur
2757 des lots à l'échelle préindustrielle, on doit fournir un engagement à poursuivre les études de stabilité pour les
2758 lots primaires afin d'établir fermement la durée de conservation. Si les lots primaires ne sont pas à l'échelle
2759 commerciale, il faut présenter un engagement indiquant que les lots commerciaux de production seront
2760 examinés après l'homologation. Ces lots seraient normalement les lots de validation du procédé. On doit
2761 effectuer les études de stabilité à long terme pour les lots d'engagement à l'aide de la durée de conservation
2762 proposée et sur six mois dans des conditions accélérées pour au moins trois lots de production de chaque
2763 concentration.

2764 Un programme permanent de stabilité (c.-à-d. en cours) est une exigence du titre 2 du *Règlement sur les*
2765 *aliments et drogues* (BPF) et il est mis en œuvre pour assurer une conformité continue par rapport aux
2766 spécifications autorisées sur la durée de conservation. Au moins un lot de chaque concentration pour chaque
2767 type de dispositif de fermeture du contenant et provenant de chaque lieu de fabrication commerciale est
2768 placé dans le programme permanent de stabilité chaque année s'il a été fabriqué au cours de l'année. Si
2769 aucun lot n'a été fabriqué au cours de l'année, le premier lot qui sera fabriqué l'année suivante sera intégré à
2770 ce programme de stabilité.

2771 Le protocole de stabilité pour les lots d'engagement et les lots de fabrication permanents (c.-à-d. en cours)
2772 doit comprendre, sans s'y limiter :

- 2773 a. le nombre et la taille des lots par concentration;
- 2774 b. les essais et les critères d'acceptation;
- 2775 c. les dispositifs de fermeture des contenants;
- 2776 d. la fréquence des essais;
- 2777 e. les conditions d'entreposage (et de tolérance) des échantillons.

2778 Si on le justifie, on peut appliquer la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice. Tous les écarts dans
2779 les protocoles d'études de stabilité des lots primaires et ceux proposés pour les lots d'engagement ou les lots
2780 de fabrication permanents doivent être justifiés sur le plan scientifique.

2781 P.8.3 Données sur la stabilité

2782 Il faut présenter les résultats des études de stabilité dans un format approprié (p. ex. tableau, graphique,
2783 texte). Il faut inclure les renseignements sur les méthodes analytiques utilisées pour produire les données et
2784 la validation de ces méthodes.

2785 Le résumé présenté dans le SGQ doit inclure des données présentées de manière à illustrer les conclusions
2786 relatives à la stabilité (p. ex. le résumé présente uniquement les valeurs minimales et maximales enregistrées
2787 ou les valeurs qui représentent le mieux les données et les tendances, les taux d'impuretés les plus élevés
2788 enregistrés pour tous les lots au dernier point) et une analyse des tendances touchant la stabilité. S'il y a lieu,
2789 on peut combiner les données qui concernent différents lots ou formats pour mieux illustrer les conclusions.
2790 Seules les données représentatives de la stabilité du produit doivent être résumées.

2791 Les renseignements sur la caractérisation des impuretés se trouvent sous la section P.5.5.

2792 On doit joindre au Module 3 de la présentation de drogue les résultats de l'étude de stabilité (c.-à-d. les
2793 données brutes) utilisés pour appuyer la durée de conservation proposée; ces résultats doivent être

- 2794 présentés sous forme de tableau, par lot et par point. En ce qui concerne les essais quantitatifs (p. ex. les
2795 essais sur les produits de dégradation individuels ou totaux), il est nécessaire de s'assurer que les résultats
2796 numériques réels sont fournis, plutôt que de vagues énoncés tels que « à l'intérieur des limites » ou
2797 « conformes ».
- 2798 On doit signaler toutes les impuretés observées qui dépassent le seuil de déclaration en les désignant par leur
2799 nom, si on le connaît, ou par le temps de rétention ou le code applicable si l'on ne le connaît pas.

2800 A Annexes

2801 A.1 Installations et équipement

2802 Sans objet (c.-à-d. ce n'est pas un produit Biotech)

2803 A.2 Évaluation de l'innocuité des agents

2804 Il faut présenter dans cette section l'information qui permet d'évaluer le risque d'une contamination
2805 potentielle par des agents adventices.

2806 Pour les agents adventices non viraux :

2807 Il faut fournir des renseignements détaillés sur les moyens utilisés pour éviter et contrôler les agents
2808 adventices non viraux (p. ex. agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible, bactéries,
2809 mycoplasmes, champignons). Cette information peut inclure, par exemple, la certification et l'essai des
2810 matières premières et des excipients et le contrôle du procédé de production selon les matériaux, le procédé
2811 et l'agent.

2812 On doit tenir compte de la contamination potentielle par des mycotoxines pour les produits de fermentation
2813 fabriqués à l'aide de champignons.

2814 On doit fournir des renseignements sur les excipients d'origine humaine ou animale (p. ex. la glycérine, la
2815 gélatine). Ces renseignements peuvent comprendre un certificat émis par un organisme réglementaire
2816 (p. ex. certificat de conformité délivré par la DEQM) ou des informations sur la source (p. ex. l'espèce, le pays
2817 d'origine, les tissus) et le traitement qui réduit au minimum le risque de transmission.

2818 A.3 Excipients

2819 Pour les excipients utilisés pour la première fois au Canada (excipients nouveaux) dans un produit
2820 médicamenteux ou supposant une nouvelle voie d'administration, il faut fournir, dans cette section ou dans
2821 une FM avec renvoi selon le CTD, les détails complets sur la fabrication, la caractérisation et les contrôles,
2822 avec renvois aux données d'appui sur l'innocuité (non cliniques et cliniques).

2823 Si l'on a utilisé l'excipient dans des produits commercialisés dans d'autres administrations, on peut présenter
2824 ces renseignements comme étant une justification appuyant l'utilisation.

2825 R Renseignements régionaux

2826 R.1 Documentation de production

2827 R.1.1 Documents de production exécutés

2828 On doit fournir les documents d'au moins deux lots, dont un lot pour chaque concentration proposée. On
2829 doit joindre une copie des documents de production exécutés (originaux en anglais ou en français ou
2830 traduction) pour les lots de médicaments ayant servi aux études cliniques pivots et aux études de
2831 biodisponibilité comparative. Les notes consignées par les fabricants dans les documents de production
2832 exécutés doivent toutes être lisibles. Lorsqu'il y a plusieurs lots pivots (deux ou plus), les documents de
2833 production exécutés peuvent porter sur un seul lot pivot par concentration, dans la mesure où les documents
2834 de production exécutés sont fournis pour au moins deux lots qui tiennent compte de la gamme de
2835 concentrations. Lorsque deux lots pivots ou plus ont été fabriqués et qu'une approche des extrêmes ou de la
2836 matrice convenable est proposée, il faudra fournir au moins deux lots pivots par produit et inclure les
2837 documents de production exécutés concernant au moins la concentration la plus faible et la concentration la
2838 plus forte par site de fabrication. Lorsque l'on soumet un lot de concentration qui n'a pas été utilisé dans une
2839 étude pivot, le document de production exécuté pour le lot de stabilité primaire doit être fourni.

2840 La documentation présentée pour les lots exécutés doit concerner des produits fabriqués selon une
2841 procédure qui représente entièrement et qui simule celle qui est utilisée pour un lot complet de fabrication à
2842 l'échelle industrielle. Une échelle préindustrielle pour une forme posologique solide destinée à
2843 l'administration orale correspond généralement à un dixième de l'échelle industrielle ou à
2844 100 000 comprimés ou gélules, selon la valeur la plus élevée.

2845 En général, on doit fournir les documents de production exécutés pour un lot de chaque concentration. On
2846 doit fournir la documentation représentative pour chaque lieu de fabrication commerciale. La méthode des
2847 extrêmes ou celle de la matrice sont acceptables si elles sont scientifiquement justifiées.

2848 Il n'est pas nécessaire de transmettre les dossiers de conditionnement exécutés lorsqu'il s'agit de produits
2849 non stériles. Dans le cas des produits stériles, seuls les dossiers de conditionnement exécutés touchant
2850 l'emballage primaire sont exigés.

2851 **Produits à risque élevé**

2852 On doit fournir la documentation pour au moins un lot commercial (voir la section P.2.3).

2853 **Changements survenus après l'AC**

2854 Des renseignements sur les changements survenus après l'AC qui nécessitent la présentation de documents
2855 de lots exécutés sont fournis dans la ligne directrice Changements survenus après l'AC.

2856

2857 R.1.2 Documents maîtres de production

2858 On doit fournir des copies des documents maîtres de production du produit médicamenteux pour chaque
2859 concentration proposée, chaque taille de lot commercial et chaque lieu de fabrication.

2860 Les renseignements contenus dans les documents maîtres de production doivent porter sur les éléments
2861 suivants, sans s'y limiter :

- 2862 a. le nom et le numéro de lot du produit;
- 2863 b. la date et l'heure du début, des étapes intermédiaires importantes et de la fin de la production;
- 2864 c. les précautions nécessaires pour assurer la qualité du produit (p. ex. contrôle de la température et
2865 de l'humidité, temps de rétention maximal, temps de traitement total);
- 2866 d. les sections sur la libération, le traitement et l'emballage avec les renseignements pertinents sur les
2867 matières et les opérations;
- 2868 e. les calculs pertinents (p. ex. si la quantité de substance médicamenteuse est ajustée en fonction des
2869 résultats de puissance ou en fonction de l'anhydre);
- 2870 f. l'identification de tout équipement par type et capacité de travail (le cas échéant);
- 2871 g. les paramètres de procédé (p. ex. temps et vitesse de mélange, taille du tamis de broyage,
2872 fourchette des températures de traitement, vitesse de la machine à comprimer, vitesse de
2873 remplissage des fioles);
- 2874 h. la liste des essais en cours de fabrication (p. ex. apparence, pH, homogénéité du mélange, viscosité,
2875 distribution de la taille des particules, limite de détection, variation de poids, dureté, temps de
2876 désintégration, gain de poids durant l'enrobage, test d'étanchéité, remplissage minimum, limpidité,
2877 charge microbienne, vérification de l'intégrité des filtres, inspection visuelle à 100 %);
- 2878 i. les notes sur des problèmes particuliers, y compris les détails portant sur tout écart par rapport à la
2879 formule de fabrication ou aux instructions de fabrication;
- 2880 j. le plan d'échantillonnage en ce qui a trait aux étapes où doit se faire l'échantillonnage
2881 (p. ex. séchage, lubrification, compression)
 - 2882 i. le nombre d'échantillons à analyser (p. ex. prélèvement de mélange à l'aide d'un
2883 échantillonneur à un nombre x de parties différentes du mélangeur);
 - 2884 ii. la fréquence des essais (p. ex. mesure de la variation de poids toutes les x minutes durant la
2885 compression ou le remplissage des gélules);
- 2886 k. le rendement théorique et la disposition pour le rendement réel.

2887 Lorsque tous ces renseignements sont inclus dans une procédure opérationnelle normalisée (PON), les
2888 documents de production types doivent clairement faire état du nom, du numéro ou du code de la PON.
2889 Lorsqu'on met les documents à jour fréquemment, on peut faire un renvoi vers la version actuelle du
2890 document au lieu d'inclure un numéro de version précis.

2891

2892 Pour les produits stériles, on doit fournir les instructions pour les procédures de nettoyage, de stérilisation, et
2893 si nécessaire, de dépyrogénéation de l'équipement et des composants primaires du dispositif de fermeture
2894 des contenants dans les documents maîtres de production ou à l'aide de renvois vers les PON. Si les
2895 instructions touchant la production ou les paramètres de contrôle critiques sont présentés dans la PON, il
2896 faut fournir la PON. On fournira par exemple les PON qui concernent les opérations suivantes :

- 2897 • Procédures qui concernent les paramètres d'essai du point de bouillonnement (critères
2898 d'acceptation)
- 2899 • Filtration aseptique de la solution principale (spécification de la vitesse de remplissage, des filtres
2900 utilisés, etc.)
- 2901 • Procédures de remplissage aseptique, de bouchage, de lyophilisation ou de chargement de
2902 l'autoclave, paramètres d'opération, déchargement, scellage
- 2903 • Procédures de distribution des matières premières (si ce document contient de l'information sur la
2904 formulation)
- 2905 • Procédures touchant l'opération de pièces d'équipement critiques (p. ex. récipients de mélange,
2906 vérification visuelle à 100 % lorsque les niveaux acceptables de qualité figurent dans la PON).

2907 On doit fournir dans la présentation une courte liste des titres des PON mentionnés dans les documents de
2908 production; les PON doivent être fournies sur demande à l'évaluateur.

2909 R.2 Dispositifs médicaux

2910 Les produits mixtes sont classés soit comme dispositifs médicaux, soit comme drogues en fonction du
2911 mécanisme d'action principal qui lui permet d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre le but fixé. Les produits
2912 mixtes que l'on a classés comme dispositifs médicaux comprennent les dispositifs enrobés de médicament
2913 tels que les cathéters, les sondes du stimulateur cardiaque et les dispositifs imprégnés de médicament. Les
2914 produits mixtes qui ont été classés comme étant des drogues comprennent les seringues préremplies, les
2915 timbres transdermiques, les solutions pour une dialyse péritonéale et les implants dont le but premier est de
2916 libérer une drogue. On doit fournir tous les renseignements sur un produit mixte qui a été classé comme
2917 étant une drogue conformément à la présente ligne directrice. Lorsque le dispositif forme une partie de
2918 l'emballage primaire (c.-à-d. qu'il est en contact avec le produit au cours de l'entreposage), il doit être décrit
2919 à la section P.7.

2920 Si c'est pertinent, pour les nouveaux dispositifs médicaux utilisés pour libérer la forme posologique qui sont
2921 indépendants du médicament (p. ex. les inhalateurs), il faut fournir la description, les renseignements
2922 touchant la composition et les spécifications. On devrait également fournir les données démontrant la
2923 conformité du dispositif d'administration. Si le dispositif est fourni avec le produit médicamenteux, on doit le
2924 décrire dans le DCIP-EC.

2925

2926 R.3 Monographies de pharmacopées acceptables

2927 Les monographies de pharmacopée énumérées dans la présente section sont reconnues comme des
2928 pharmacopées officielles dans l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.

2929 Les éditions les plus récentes, y compris l'ensemble des erratas, des suppléments, des révisions et des
2930 addendas, des normes suivantes :

2931 European Pharmacopoeia (Ph. Eur)

2932 Pharmacopée française (Ph.F.)

2933 Pharmacopoeia Internationalis (Ph.I.)

2934 The British Pharmacopoeia (B.P.)

2935 The Canadian Formulary (C.F.)

2936 The National Formulary (N.F.)

2937 The Pharmaceutical Codex: Principles and Practices of Pharmaceuticals

2938 The United States Pharmacopoeia