



LIGNE DIRECTRICE

Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN)

Publication autorisée par la
ministre de la Santé

Date d'adoption	2017/10/30
Date d'entrée en vigueur	2018/01/30

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé</p> <p style="text-align: right;">Santé Canada</p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments consiste à gérer, suivant une approche intégrée, les risques et les avantages des produits de santé et des aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiennes et aux Canadiens de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p>Direction générale des produits de santé et des aliments</p>
--	--

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 2017

Also available in English under the title: *Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: New Drug Submissions (NDSs) and Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs)*

AVANT-PROPOS

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

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

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

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

Registre des changements du document

Version	Ligne directrice - Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) (2017)	En remplacement de	Ligne directrice - Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) (version provisoire, 2001, 2013 et 2016)
Date	30 octobre 2017	Date	31 août 2016

Changement	30 octobre 2017
Nature ou motif du changement	<p>Ligne directrice définitive</p> <p>Les changements qui concernent le contenu de la présente version révisée visent :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La portée précise du document, soit les drogues à usage humain. 2. La mise à jour des renseignements sur la reprise. 3. La mise à jour des renseignements sur la Direction générale des opérations réglementaires et des régions. 4. Le déplacement des renseignements vers la section appropriée du CTD. 5. La suppression de l'interdiction d'utiliser la colonne vertébrale de bovins comme source de gélatine. 6. L'harmonisation de la présente ligne directrice avec celle du DCIP. 7. Les modifications demandées pendant les consultations menées en 2016. Le document de consultation peut être fourni sur demande.
Changement	<p>31 août 2016</p> <p>Quelques révisions dans l'ensemble du document</p>
Nature ou motif du changement	<p>Les changements qui concernent le contenu de la présente version provisoire visent :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'ajout d'un addenda à la section Questions et réponses. 2. La mise à jour de la ligne directrice à la suite des consultations menées en 2014.

	<ol style="list-style-type: none">3. L'ajout de la ligne directrice à jour sur les pratiques d'évaluation existantes.4. L'harmonisation avec la ligne directrice : Dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques (2014)
Changement	19 septembre 2013 Mise à jour importante touchant la forme et le contenu
Nature ou motif du changement	Les changements du contenu de la version provisoire de 2014 concernent : <ol style="list-style-type: none">1. La mise à jour de la présente ligne directrice en fonction des lignes directrices de l'ICH.2. Une interprétation à jour du <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> en ce qui a trait aux nouvelles drogues.3. La clarification et l'expansion du type d'informations qui doivent être fournies dans le Module 3 du Common Technical Document (CTD).

Tables de matières

G GÉNÉRAL	1
G.1 OBJECTIF	1
G.2 PORTÉE	1
G.3 PRÉAMBULE	2
Contexte	2
Sommaire global de la qualité (SGQ) de l'ICH et modèle du Sommaire global de la qualité - Entités chimiques (SGQ-EC) de Santé Canada	3
MODULE 2.3 : SOMMAIRE GLOBAL DE LA QUALITÉ (SGQ)	4
DIRECTIVES POUR LA PRÉPARATION DU SOMMAIRE GLOBAL DE LA QUALITÉ ET DU MODULE QUALITÉ	4
Document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC) de Santé Canada.....	6
INTRODUCTION	7
MODULE 3 : INFORMATION À FOURNIR DANS LE MODULE 3 ET À RÉSUMER DANS LE SOMMAIRE GLOBAL DE LA QUALITÉ (SGQ)	7
S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE	8
Fiches maîtresses (FM)	8
Certificats de conformité (CEP) des monographies de la Pharmacopée européenne	9
S.1 INFORMATION GÉNÉRALE	10
S.1.1 Nomenclature.....	10
S.1.2 Structure.....	10
S.1.3 Propriétés générales	10
S.2 FABRICATION	11
S.2.1 Fabricant(s)	11
S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes	12
S.2.3 Contrôle des matières.....	17
S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires.....	18
S.2.5 Validation et évaluation du procédé	19
S.2.6 Mise au point du procédé de fabrication.....	19
S.3 CARACTÉRISATION	20

S.3.1 Détermination de la structure et des autres caractéristiques	20
S.3.2 Impuretés.....	23
S.4 CONTRÔLE DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE	28
S.4.1 Spécification	28
S.4.2 Méthodes analytiques.....	31
S.4.3 Validation des méthodes analytiques.....	32
S.4.4 Analyses des lots.....	34
S.4.5 Justification des spécifications.....	35
S.5 SUBSTANCES OU ÉTALONS DE RÉFÉRENCE.....	36
S.6 DISPOSITIF DE FERMETURE DES CONTENANTS	37
S.7 STABILITÉ.....	38
S.7.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité.....	38
S.7.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité.....	42
S.7.3 Données sur la stabilité	43
P PRODUITS MÉDICAMENTEUX	43
P.1 DESCRIPTION ET COMPOSITION DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX	43
P.2 MISE AU POINT PHARMACEUTIQUE	45
P.2.1 Constituants du produit médicamenteux.....	47
P.2.2 Produits médicamenteux.....	49
P.2.3 Mise au point du procédé de fabrication.....	52
P.2.4 Dispositif de fermeture des contenants.....	57
P.2.5 Caractéristiques microbiologiques.....	60
P.2.6 Compatibilité.....	60
P.3 FABRICATION.....	61
P.3.1 Fabricant(s)	61
P.3.2 Formule des lots.....	62
P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes	62
P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires	64
P.3.5 Validation et évaluation du procédé	68
P.4 CONTRÔLE DES EXCIPIENTS	70
P.4.1 Spécifications.....	70
P.4.2 Méthodes analytiques.....	71
P.4.3 Validation des méthodes analytiques.....	71
P.4.4 Justification des spécifications.....	72

P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale.....	72
P.4.6 Excipients nouveaux	73
P.5 CONTRÔLE DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX.....	74
P.5.1 Spécifications.....	74
P.5.2 Méthodes analytiques.....	77
P.5.3 Validation des méthodes analytiques.....	78
P.5.4 Analyses des lots.....	78
P.5.5 Caractérisation des impuretés	80
P.5.6 Justification des spécifications.....	81
P.6 SUBSTANCES OU ÉTALONS DE RÉFÉRENCE	83
P.7 DISPOSITIF DE FERMETURE DES CONTENANTS.....	84
P.8 STABILITÉ.....	86
P.8.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité.....	86
P.8.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité.....	90
P.8.3 Données sur la stabilité	91
A ANNEXES.....	91
A.1 INSTALLATIONS ET ÉQUIPEMENT	91
A.2 ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ DES AGENTS.....	91
A.3 EXCIPIENTS	92
R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX.....	92
R.1 DOCUMENTATION DE PRODUCTION.....	92
R.1.1 Documents de production exécutés	92
R.1.2 Documents Maîtres de Production	93
R. 2 DISPOSITIFS MÉDICAUX	95
R. 3 MONOGRAPHIES DE PHARMACOPÉES ACCEPTABLES.....	95
REGISTRE DES CHANGEMENTS DU DOCUMENT.....	II

G GÉNÉRAL

G.1 Objectif

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

G.2 Portée

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

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

La présente ligne directrice s'applique aux nouvelles substances actives et aux drogues existantes. Une « drogue existante » ne contient pas d'ingrédient médicinal nouveau, mais requiert le dépôt d'une présentation de drogue nouvelle (PDN), d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) (p. ex. une demande pour un produit générique) ou d'un supplément. Ceci peut également comprendre des présentations pour de nouvelles formes posologiques, de nouvelles concentrations ou tout autre changement apporté à des produits homologués, pour lesquels il faut fournir un SPDN ou un SPADN. Lorsqu'un tel supplément est déposé en raison d'un

changement survenu après l'AC, il doit être accompagné des données correspondant aux sections de la ligne directrice qui s'appliquent au changement proposé.

Il faut consulter la ligne directrice *Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN)* pour déterminer le niveau de détail des données à produire pour étayer une PDN, une PADN, un SPDN ou un SPADN. Il faut consulter le document *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité* lorsqu'il s'agit de médicaments pour lesquels un AC a été délivré et que l'expérience de fabrication à grande échelle de la substance médicamenteuse ou du médicament est considérable (la validation de la mise à l'échelle est terminée). Dans le cas où une connaissance importante de la substance médicamenteuse ou du médicament n'est pas accessible au moment du dépôt du SPDN ou du SPADN en raison d'un changement survenu après l'AC, la demande doit tenir compte des exigences énumérées dans le présent document d'orientation *Ligne directrice - Qualité (chimie et fabrication) : PDN et PADN*.

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

G.3 Préambule

Contexte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MODULE 2.3 : SOMMAIRE GLOBAL DE LA QUALITÉ (SGQ)

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

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

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

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

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

Pour faciliter l'évaluation, lorsque l'information d'une section figurait déjà intégralement dans une précédente présentation de drogue (p. ex. supplément pour une nouvelle forme posologique présenté après l'autorisation d'une PDN ou d'une PADN ou pendant l'évaluation d'une PDN ou d'une PADN) et que l'information n'a pas changé après le dépôt de cette présentation, il faudrait faire un renvoi à la section pertinente et une mention à cet égard devrait être ajoutée dans la section 1.0.7, Notes générales à l'intention de l'examineur, dans l'Introduction du SGQ et dans le Module Qualité (p. ex. au point b) Autres renseignements préliminaires). L'Introduction devrait comprendre les noms des produits médicamenteux et ceux des promoteurs accompagnés d'un renvoi, la date de l'avis de conformité (le cas échéant) et les numéros de contrôle et

d'identification du dossier. Si l'on modifie l'une des sections qui font l'objet d'un renvoi, on doit la résumer de façon appropriée. La présentation de renseignements qui font l'objet d'un renvoi doit être conforme à la *Ligne directrice : Gestion des présentations de drogues* (p. ex. les sections 5.2, 5.5 et 5.7).

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

- a) Les exemples de lignes directrices qui s'appliquent sont indiqués sous différentes sections. Les lignes directrices élaborées par l'ICH sont identifiées par leur nom de code seulement (p. ex. Q1A, Q2). Lorsqu'on fait référence à une ligne directrice ou à une pharmacopée, on doit consulter la plus récente version (version actuelle).
- b) Le SGQ ne doit pas contenir d'abréviations à moins qu'elles ne soient préalablement définies et qu'elles ne soient utilisées de façon uniforme (p. ex., s.o. = sans objet) ou qu'il ne s'agisse d'abréviations scientifiques courantes (p. ex. CLHP, UV).
- c) Il est préférable de soumettre des copies des documents originaux (p. ex. les certificats d'analyse), étant donné que la transcription de documents entraîne fréquemment des erreurs et que leur disponibilité permet de vérifier les données d'analyse.
- d) Pour les présentations de drogue nouvelle (p. ex. PDN, PADN, suppléments) concernant les substances médicamenteuses qui ne sont plus considérées comme étant des *drogues nouvelles* en vertu du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, on doit consulter le document de Santé Canada intitulé *Ligne directrice : Section Qualité des demandes d'identification numérique de drogues (DDIN) de produits pharmaceutiques* afin de trouver les renseignements qui devraient être fournis sur la **substance médicamenteuse**. Si la substance médicamenteuse ne figure pas dans une monographie d'une pharmacopée (p. ex. USP ou Ph.Eur.), il faudra ajouter de l'information supplémentaire sur la voie de synthèse et les impuretés (p. ex. impuretés mutagènes) pour justifier les spécifications. Les renseignements que l'on devrait fournir sur le produit médicamenteux devraient être identiques à ceux décrits dans le document *Section Qualité des PDN et PADN*.
- e) Lorsqu'ils répondent à une demande d'envoi de renseignements supplémentaires formulée par Santé Canada (p. ex. une demande de renseignements manquants (Clarifax), un avis de non-conformité (AN-C), un avis d'insuffisance (ADI)), les promoteurs devraient résumer les nouvelles données ou les données mises à jour (p. ex. les spécifications, les procédures analytiques et les résultats de l'étude de stabilité) en les présentant sous forme de questions et de réponses et fournir de l'information supplémentaire dans le Module 3 du CTD. De manière générale, il ne faut pas soumettre de mise à jour du SGQ, étant donné que Santé Canada utilise le premier SGQ fourni

comme fondement du premier rapport d'évaluation de la qualité. Par contre, pour un ADI ou un AN-C étendu où l'importance des commentaires d'observation nécessite la présentation d'importants changements de l'information contenue dans la présentation originale de la drogue, on devra peut-être remplir de nouveau ou mettre à jour un SGQ. Au moment de présenter une mise à jour des documents, il convient d'utiliser des versions annotées et non annotées pour en accélérer l'évaluation (p. ex. le Document certifié d'information sur les produits - DCIP).

Références :

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

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

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

Dans le cas des PDN et des PADN, il faudrait joindre le *DCIP-EC* avec la présentation originale de la drogue, puisque cela aide la Division d'examen à planifier et à répartir les ressources requises et à assurer un processus d'évaluation efficace. Lorsque la demande concerne des changements survenus après l'AC (p. ex. suppléments), il faut remplir intégralement les *DCIP-EC* annotés ou non et les présenter en même temps. Un *DCIP-EC* n'est nécessaire que pour la forme posologique concernée. On reconnaît que lorsqu'on remplit une présentation pour un changement survenu après l'AC, la mise à jour du *DCIP-EC* peut comprendre des

changements qui ne nécessitaient pas une autorisation préalable de Santé Canada (p. ex. Niveau III - déclarations annuelles ou Niveau IV - Dossier des changements). Une version annotée soulignant les changements devrait être présentée; elle doit distinguer les changements proposés dans un SPDN ou un SPADN des changements relatifs aux déclarations annuelles ou au dossier des changements. Santé Canada estime que l'entreprise a généré les données qui étayaient ces changements et en a évalué l'acceptabilité avant de les mettre en œuvre et que le Ministère peut toujours avoir accès sur demande à ces données, aux fins d'évaluation, comme le précise la ligne directrice intitulée *Changements survenus après l'avis de conformité (AC)* : *Document sur la qualité*.

Référence :

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

Introduction

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

Les promoteurs devraient fournir d'autres renseignements préliminaires dans l'introduction du SGQ, comme le nom, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique d'une personne-ressource afin de faciliter les communications. Les renseignements préliminaires du SGQ peuvent également comprendre d'autres points saillants de la présentation de drogue qui pourraient être utiles aux évaluateurs (p. ex. le statut de déposition d'une demande et celui sur le plan de la commercialisation ainsi que la marque nominative dans d'autres administrations, les certificats de conformité [CEP] des monographies de la Pharmacopée européenne, le produit médicamenteux ou la substance médicamenteuse faisant l'objet d'un renvoi, la présentation d'un résumé de la stratégie de contrôle et, le cas échéant, la date de l'avis de conformité [AC], de l'avis de non-conformité/retrait [ANC/R] ou de l'avis d'insuffisance/retrait [ADI/R] et les numéros de contrôle et d'identification du dossier).

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

MODULE 3 : INFORMATION À FOURNIR DANS LE MODULE 3 ET À RÉSUMER DANS LE SOMMAIRE GLOBAL DE LA QUALITÉ (SGQ)

À moins d'indication contraire dans le texte, l'information suivante doit être présentée en détail dans le Module 3 et être brièvement résumée ou citée en renvoi dans le SGQ, selon le cas. Les lignes directrices visent à aider les demandeurs à fournir les renseignements appropriés et à justifier la qualité du produit à partir de toute l'information fournie. La section du CTD qui présente les lignes directrices ne correspond pas nécessairement à l'endroit où l'on devrait

trouver l'information dans la présentation, mais cette section a été traitée de manière à ce que l'information étroitement liée soit fournie adéquatement. Il faut consulter la ligne directrice M4(Q) de l'ICH afin de déterminer l'endroit idéal où intégrer l'information détaillée dans le Module 3 ainsi que les renvois appropriés à l'information lorsqu'elle est présentée dans d'autres sections de façon à assurer la présence d'une analyse et d'une justification adéquates qui permettront d'évaluer l'ensemble des renseignements de manière efficace.

S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

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

Fiches maîtresses (FM)

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

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

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

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

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

Références :

Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives

Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) (GUI-0001)

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

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

S.1 Information générale

S.1.1 Nomenclature

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

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

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

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

S.1.2 Structure

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

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

S.1.3 Propriétés générales

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

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

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

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

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

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

Référence :

Ligne directrice Q6A de l'ICH

S.2 Fabrication

S.2.1 Fabricant(s)

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

On y inclut les installations participant à la fabrication, à l'emballage, à la manipulation physique (p. ex. pour le broyage), à la stérilisation, à la stérilisation de l'équipement ou du composant

primaire du dispositif de fermeture du contenant (p. ex. irradiation gamma) et aux essais de la substance médicamenteuse ou des intermédiaires. On doit indiquer si certaines entreprises ne sont responsables que de certaines étapes précises du procédé (p. ex. broyage de la substance médicamenteuse). Il faut préciser sur la liste des fabricants les adresses des lieux où les opérations de fabrication et d'analyse seront effectuées, plutôt que celles des bureaux administratifs. Les sites de fabrication des substances médicamenteuses stériles et les sites responsables de la production des résultats des essais en vue de la mise en circulation de toutes les substances médicamenteuses doivent détenir une licence d'établissement de produits pharmaceutiques ou être inscrits sur une licence d'établissement de produits pharmaceutiques, conformément aux lignes directrices de la Direction générale des opérations réglementaires et des régions. Les exigences liées aux BPF pour les sites participant à la fabrication des substances médicamenteuses peuvent changer en fonction des modifications apportées au *Règlement sur les aliments et drogues*. Les exigences à jour relatives aux présentations figurent dans l'*Avis - Exigences relatives au dépôt de présentations - Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et licence d'établissement*

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/avis-exigences-relatives-depot-presentations-bonnes-pratiques-fabrication-licence-etablissement-avis.html>). Le cas échéant (p. ex. la fabrication de substances médicamenteuses stériles, les installations d'analyse), la Direction générale des opérations réglementaires et des régions doit confirmer que les installations de fabrication, d'emballage, d'étiquetage et d'analyse des substances médicamenteuses stériles et les sites d'essai de mise en circulation sont conformes aux BPF avant la présentation d'une demande.

Si l'on dépose une FM auprès de Santé Canada et qu'on établit des renvois pour certains renseignements 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 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 CEP.

Références :

Ligne directrice Q7A de l'ICH

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

Guides sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Produits de départ d'un IPA :

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

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

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

Les acides, les bases, les sels, les esters et les dérivés similaires de la substance médicamenteuse ainsi que le racémate d'une seule substance médicamenteuse énantiomère sont considérés

comme des intermédiaires finaux. On ne doit pas les déclarer comme étant des produits de départ d'un IPA.

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

Information sur le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse

On doit fournir de l'information sur la préparation et la purification de la substance médicamenteuse et du 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 l'évaluation du sort et de l'épuration de toutes les impuretés potentielles, y compris les impuretés théoriques ainsi que les impuretés spécifiées caractérisées et non caractérisées (les impuretés régio-isométriques et stéréo-isométriques, les impuretés toxiques [y compris les impuretés mutagènes], les solvants résiduels et les impuretés élémentaires [p. ex. les résidus de catalyseur]), pouvant se trouver dans le produit de départ de l'IPA, les intermédiaires et la substance médicamenteuse.

Les renseignements à fournir doivent comprendre ce qui suit :

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

Substances médicamenteuses stériles

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

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

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

- a) la source et le type de microorganisme utilisé;
- b) les procédures et les contrôles pour la préparation des banques de cellules et des

- semences primaires;
- c) la composition des milieux;
 - d) le contrôle de la charge microbienne dans le procédé de fermentation;
 - e) les précurseurs ou les substrats métaboliques, le cas échéant;
 - f) les renseignements supplémentaires sur la façon dont les conditions de réaction sont contrôlées (p. ex. temps, températures, taux d'aération);
 - g) le nom et la composition des agents de conservation;
 - h) la présence potentielle d'agents adventices en raison du type de microorganisme utilisé (p. ex. mycotoxines, enzymes).

Substances médicamenteuses d'origine végétale (botanique)

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

Substances médicamenteuses micronisées, broyées ou compressées

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

Espace de conception

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

Intermédiaires non isolés

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

Références :

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

S.2.3 Contrôle des matières

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

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

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

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

Les spécifications d'un produit de départ doivent comprendre des analyses concernant l'identité et la pureté (p. ex. contrôle des impuretés) et peuvent comprendre, s'il y a lieu, des critères d'acceptation concernant les essais, les impuretés spécifiées et non spécifiées, la teneur totale en impuretés, les solvants résiduels, les réactifs, les impuretés élémentaires et les impuretés

mutagènes. Le demandeur doit fournir une justification des essais faisant partie des spécifications (p. ex. les études d'épuration). Une attention particulière doit être accordée aux impuretés isométriques potentielles et aux impuretés mutagènes, en particulier celles qui peuvent demeurer présentes tout au long de la synthèse de la substance médicamenteuse.

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

Références :

Lignes directrices Q6A, Q11 et M7 de l'ICH

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

Fiches maîtresses (FM) - Procédures et exigences administratives

Documents d'orientation de la DEQM sur la réduction du risque lié à l'EST

(<https://www.edqm.eu/fr/nouvelles-demandes-cep-DEQM-29.html>)

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

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf)

S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

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

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

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

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

Intermédiaires non isolés

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

Références :

Lignes directrices Q6A et Q11 de l'ICH

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

S.2.5 Validation et évaluation du procédé

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

On s'attend à ce que les procédés de fabrication de toutes les substances médicamenteuses soient contrôlés et validés de façon appropriée avant la distribution sur le marché du produit médicamenteux qui en résulte. Dans le cas des substances médicamenteuses **non stériles**, il n'est pas nécessaire d'intégrer dans la présentation réglementaire d'information touchant les études de validation ou d'évaluation du procédé.

Références :

Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques

Lignes directrices Q7 et Q11 de l'ICH

S.2.6 Mise au point du procédé de fabrication

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

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

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

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

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

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

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

Références :

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

S.3 Caractérisation

S.3.1 Détermination de la structure et des autres caractéristiques

Il faut fournir une confirmation de la structure basée sur des analyses des voies de synthèse et spectrales. On doit également inclure des renseignements comme la possibilité d'isomérisation et l'identification de la stéréochimie ou la possibilité de former des polymorphes.

Le Module 3 doit comprendre des copies de l'analyse spectrale, indiquant les pics, et une interprétation détaillée des données.

Pour les substances médicamenteuses ayant une norme de référence de pharmacopée, il suffit généralement de fournir des copies des analyses du spectre infrarouge (IR) et ultraviolet (UV) de la substance médicamenteuse pour chacune des sources. L'échantillon doit être comparé à une norme de référence primaire appropriée. On peut choisir une telle norme dans une pharmacopée visée par l'annexe B (p. ex. USP, Ph.Eur., BP) ou à partir d'un lot de la substance médicamenteuse qui a été entièrement caractérisée (p. ex. IR, UV, résonance magnétique nucléaire [RMN], spectrographie de masse [SM]). Voir la section S.5 pour plus de détails sur les normes ou les matériels de référence.

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

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

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

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

Résumé des données dans le SGQ :

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

Possibilité d'isoméries et identification de la stéréochimie

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

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

Polymorphes

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

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

Distribution de la taille des particules

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

Si la distribution de la taille des particules est importante (comme dans les cas ci-dessus, des particules nanométriques), on doit produire les résultats d'analyse d'au moins trois lots (à l'échelle préindustrielle ou à l'échelle de fabrication commerciale) de la substance médicamenteuse, y compris la caractérisation des lots pivots (p. ex. les lots utilisés dans les études cliniques pivots ou de biodisponibilité comparative). La justification des spécifications doit être fournie dans la section S.4.5, conformément aux recommandations de l'ICH. S'il y a lieu, les critères d'acceptation doivent aussi comprendre des contrôles de la distribution de la taille des particules pour assurer l'uniformité de la substance médicamenteuse dans les lots utilisés au cours 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 d'acceptation possibles des limites de taille des particules :

$$D(v, 0,9) \leq XXX \mu\text{m}$$
$$D(v, 0,5) \text{ XX-XX } \mu\text{m}$$
$$D(v, 0,1) \geq \text{XX } \mu\text{m (si le contrôle des fines est nécessaire)}$$

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

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

Renseignements sur le système de classification des produits biopharmaceutiques

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

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

Références :

Ligne directrice Q6A de l'ICH

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

S.3.2 Impuretés

On doit inclure des renseignements sur les impuretés.

Détermination des impuretés potentielles et réelles

L'étude des impuretés peut être considérée comme l'un des aspects les plus importants de la partie sur la qualité des présentations de drogue. Le promoteur doit fournir une analyse des impuretés potentielles et réelles qui sont introduites au cours de la synthèse, de la fabrication et de la dégradation. On peut utiliser les tableaux du modèle SGQ-EC (PDN/PADN) de Santé Canada pour présenter de façon succincte les renseignements concernant les impuretés (p. ex. les noms, les structures, l'origine, les résultats). Par origine, on entend la façon dont l'impureté a été introduite (p. ex. « intermédiaire de synthèse de l'étape 4 de la synthèse », « sous-produit potentiel attribuable à un réarrangement à l'étape 6 de la synthèse »). Il faut de plus préciser si l'impureté est un métabolite ou un produit de dégradation de la substance médicamenteuse.

L'analyse sur le sort de ces impuretés doit mener à une conclusion claire concernant le besoin ou l'absence de méthodes pour les contrôler dans les spécifications de la substance médicamenteuse. On devra peut-être effectuer des études par ajouts dosés afin de démontrer l'épuration.

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

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

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

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

Il faut examiner les impuretés potentielles pour s'assurer que la structure ne fait l'objet d'aucune alerte. Au besoin, il faudra analyser et contrôler toutes les impuretés mutagènes potentielles conformément à la ligne directrice M7 de l'ICH.

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

Justification des critères d'acceptation proposés

Cette justification doit être analysée dans la section S.4.5. Les différentes lignes directrices de l'ICH et de Santé Canada décrivent un certain nombre d'options pour justifier et qualifier les critères d'acceptation des impuretés. Il est reconnu dans les pharmacopées que les substances médicamenteuses peuvent être obtenues de multiples sources et il est par conséquent possible qu'elles contiennent des impuretés qui n'ont pas été décelées au cours de l'élaboration des monographies. De plus, un changement de production ou de source aurait pu causer l'apparition d'impuretés mal contrôlées dans les substances médicamenteuses décrites dans les procédés analytiques des pharmacopées. Il en découle que chaque présentation de drogue est évaluée indépendamment pour tenir compte des impuretés éventuelles qui pourraient entrer dans la voie proposée de synthèse. Peu importe qu'il y ait une limite générale plus élevée pour les impuretés non spécifiées dans une monographie de pharmacopée, on doit indiquer et qualifier les impuretés présentes dans les substances médicamenteuses synthétiques conformément aux seuils de l'ICH. Cette exigence est conforme aux attentes exprimées dans les chapitres d'ordre général de l'USP (Avis général 5.60.10) et de la Ph.Eur. (Texte général 2034). Santé Canada acceptera, en général, les recommandations formulées dans le tableau 2034-2 de la Ph.Eur. en ce qui concerne la détection, l'identification et la qualification des impuretés organiques dans les peptides obtenus par synthèse chimique (c.-à-d. le seuil de détection de 0,1 %, le seuil d'identification de 0,5 %, le seuil de qualification de 1,0 %), bien que différents seuils (qu'ils soient plus élevés ou plus bas) puissent être utilisés dans certains cas, en fonction de l'indication particulière, de la posologie et de la durée du traitement.

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

Selon la nature de la substance médicamenteuse et l'ampleur des étapes de la modification chimique, les principes généraux du contrôle des impuretés (p. ex. l'identification et la qualification) peuvent également être étendus aux substances médicamenteuses semi-synthétiques. À titre d'exemple, une substance médicamenteuse, dont la molécule-précurseur est dérivée d'un processus de fermentation ou d'un produit naturel d'origine végétale ou animale et qui a subséquentement subi plusieurs réactions chimiques modificatrices, pourrait faire l'objet d'un tel contrôle, alors qu'un médicament dont l'étape chimique unique est la formation d'un sel provenant d'un produit de fermentation en serait en général exempté. Il est entendu qu'il existe une certaine latitude pour ces types de substances médicamenteuses (p. ex. une limite $\leq 0,20$ % pour des impuretés non spécifiées peut être plus appropriée qu'une limite

correspondant au seuil d'identification de l'ICH), dans la mesure où une justification acceptable, étayée par des données et des fondements scientifiques, est fournie.

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

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

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

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

SGQ un résumé sous forme de tableau qui présente les numéros de lot, les teneurs en impuretés et le numéro de référence des études de qualification.

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

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

Impuretés mutagènes

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

Résumé des données dans le SGQ

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

Le SGQ devrait comprendre de l'information sur la façon dont les limites proposées pour les impuretés sont qualifiées. Toute impureté mutagène prévue ou confirmée exige d'intégrer dans la présentation une description détaillée de la stratégie de contrôle (étayée par des données) visant à en maintenir le niveau en deçà du seuil de préoccupation toxicologique (SPT de 1,5 µg/jour ou seuil plus élevé, s'il y a lieu, conformément à la ligne directrice M7 de l'ICH) dans la substance médicamenteuse et dans le médicament. Le promoteur doit s'assurer d'inclure dans la présentation (Module 4) toutes les études toxicologiques et les données qui confirment qu'une impureté n'est pas mutagène (p. ex. test d'Ames). Il doit également intégrer dans le SGQ et le Module 3 un renvoi clair aux études de qualification présentées dans le Module 4. S'il n'intègre pas dans cette section une description complète des impuretés, il devra intégrer au SGQ des renvois aux sections où se trouve l'information pertinente concernant les impuretés (p. ex. S.4.4,

Analyses des lots, S.2.4, Contrôles, Module 4 pour l'information sur la toxicité). Lorsque les données figurent dans plusieurs sections, il faut intégrer des renvois de façon que l'évaluateur puisse consulter les sections pertinentes.

Références :

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

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

S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse

S.4.1 Spécification

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

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

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

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

Spécifications

On doit fournir une copie de la spécification de la substance médicamenteuse élaborée par l'entreprise responsable, en vertu de l'alinéa C.02.009(5)c) du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui autorise l'utilisation de la substance médicamenteuse pour la fabrication du médicament. Les spécifications doivent comprendre les tests, les critères d'acceptation et des renvois aux méthodes analytiques précisant clairement les méthodes utilisées. Le numéro de référence, le numéro de version et la date d'élaboration des spécifications doivent être fournis de manière à permettre le contrôle de la version. Dans le cas des substances médicamenteuses qui

figurent dans une monographie de pharmacopée, les spécifications peuvent inclure un renvoi aux procédés analytiques de la pharmacopée, dans la version actuelle de la monographie, et des renseignements détaillés concernant tout procédé analytique non lié à une pharmacopée qui est utilisé.

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

Les promoteurs peuvent choisir de déclarer une norme de fabricant sur l'étiquette pour indiquer qu'un aspect du matériel peut différer de la norme de pharmacopée lorsqu'une monographie dans une pharmacopée listée à l'annexe B s'applique à la substance médicamenteuse. Toutefois, en vertu du paragraphe C.01.011(4) du *Règlement sur les aliments et drogues*, il est interdit d'utiliser pour une drogue une norme de fabricant qui prévoit a) un degré de pureté inférieur au degré maximal de pureté et b) un écart de puissance supérieur à l'écart minimal indiqué pour cette drogue dans les publications mentionnées à l'annexe B de la *Loi*. Par conséquent, lorsqu'on utilise une norme de fabricant et qu'une norme de pharmacopée s'applique, les contrôles de la pureté (p. ex. les limites des impuretés spécifiées caractérisées et les impuretés totales) et de la puissance (p. ex. les essais) doivent être aussi stricts que le contrôle le plus strict défini aux monographies des pharmacopées applicables reconnues à l'annexe B. Si l'on utilise une forme solvatée de la substance médicamenteuse autre que celle déclarée dans une monographie de pharmacopée, on doit tenir compte de la monographie de pharmacopée lorsque l'on détermine les spécifications, mais toutes les exigences ne s'appliqueraient pas nécessairement à la substance médicamenteuse.

La ligne directrice Q6A de l'ICH décrit des recommandations pour de nombreux essais et critères universels et spécifiques de la substance médicamenteuse. Si les résultats des études d'analyse des propriétés physiques et chimiques des diverses formes cristallines indiquent l'existence d'un polymorphe préféré, une stratégie de contrôle qui peut comprendre une analyse des spécifications de la substance médicamenteuse doit être décrite dans le dossier. La stratégie de contrôle doit permettre d'assurer une équivalence polymorphique de la matière commerciale des lots utilisés dans les études clinique et de biodisponibilité comparative. Si la forme polymorphique est instable, les critères d'analyse doivent être en mesure de surveiller la transformation de la forme polymorphique.

En règle générale, il n'est pas indispensable d'effectuer des analyses de polymorphisme sur les substances médicamenteuses très solubles (selon le volume dose/solubilité), mais il faut prendre en considération les répercussions potentielles du polymorphisme sur la fabrication et la stabilité. Une justification étayée par des données doit être fournie pour expliquer la présence ou

l'exclusion des contrôles de polymorphisme, en particulier pour les substances médicamenteuses peu solubles. Lorsque la substance médicamenteuse est un solvate ou un hydrate, les spécifications de la substance médicamenteuse solvatée doivent comprendre un intervalle pour le contenu en pourcentage en fonction du poids du solvant et appuyé par des données.

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

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

Résumé des spécifications dans le SGQ :

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

Références :

Lignes directrices Q3A, Q3C, Q3D, Q6A et M7 de l'ICH
Développement des médicaments chiraux, questions liées à la stéréo-isomérie

S.4.2 Méthodes analytiques

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

Il faut fournir les méthodes analytiques maison utilisées pour les analyses de routine dans le Module 3. On peut également fournir, dans cette section, l'historique de l'élaboration de ces méthodes et un résumé des changements intervenus entre les procédés analytiques actuels et historiques utilisés au cours de l'élaboration de la drogue, mais qui ne sont pas destinés à des fins d'analyse de routine; toutefois, l'information concernant l'historique de l'élaboration des méthodes doit être clairement exposée à la section 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 qu'elles n'aient été modifiées, il n'est pas nécessaire de fournir de copies des méthodes analytiques de pharmacopées visées par l'annexe B. Pour les méthodes analytiques de pharmacopées visées par l'annexe B modifiées, on doit fournir tous les renseignements concernant les révisions et les modifications effectuées. Il existe des restrictions dans la pharmacopée concernant les modifications permises aux méthodes. Si l'on modifie davantage la méthode que ce qui est permis par la pharmacopée, on doit la déclarer comme étant une méthode maison et fournir tous les détails dans la présentation.

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

Les tests de pertinence de système (TPS) font partie intégrante des procédures analytiques chromatographiques. Au minimum, des méthodes CLHP, CLUP et CCM doivent comprendre des TPS pour déterminer la répétabilité des méthodes d'essai en plus de la répétabilité et de la résolution pour les impuretés. La détermination de la répétabilité pour le contrôle des impuretés dans les drogues est habituellement effectuée à l'aide d'une solution de la substance médicamenteuse ayant une concentration correspondant à peu près au seuil pour les impuretés

non spécifiées. Les TPS servent à démontrer que le système chromatographique donne lieu à des résultats reproductibles et exacts pour les concentrations visées par l'analyse. Conformément au chapitre d'ordre général de l'USP sur la chromatographie, le test de répétabilité doit comporter un nombre acceptable d'injections de contrôle (c.-à-d. cinq ou six). En général, on recommande la résolution des deux pics d'élution les plus rapprochés. Par contre, on peut choisir d'utiliser d'autres pics si la situation le justifie (p. ex. choix d'une impureté toxique). On peut utiliser un nombre de plaques théoriques et un facteur d'étalement en tant que TPS supplémentaires pour le rendement de la colonne ou s'il n'y a pas d'impuretés acceptables pour déterminer la résolution. Pour les méthodes CCM, les TPS doivent confirmer la sensibilité et la capacité de séparation des impuretés du système (p. ex. en appliquant une tache correspondant à la substance médicamenteuse dopée à une concentration correspondant à la limite des impuretés non spécifiées).

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

Références :

Ligne directrice Q2

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

S.4.3 Validation des méthodes analytiques

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

On doit fournir des copies des rapports de validation pour les méthodes analytiques employées pour les essais de routine à la section S.4.3 du Module 3. Il faut également fournir une validation des méthodes actuelles pour montrer l'équivalence avec les méthodes historiques, si les méthodes historiques ont été utilisées dans le cadre d'études cliniques pivots ou d'études de stabilité pivots. Ces renseignements doivent 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), selon ce qui est applicable.

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

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

En ce qui concerne le contrôle des solvants résiduels, on reconnaît que les méthodes CCM visant à détecter la présence de solvants résiduels sont généralement sensibles, linéaires et reproductibles. Dans le passé, on a découvert qu'un promoteur pouvait essentiellement utiliser la même méthode CCM afin de détecter la présence de solvants résiduels dans un certain nombre de substances médicamenteuses. Par conséquent, même si l'on s'attend à ce qu'une entreprise effectue d'abord une validation complète des méthodes utilisées pour détecter la présence de solvants résiduels, on accepte que seulement une quantité limitée de données de validation soit présentée (p. ex. le recouvrement, la répétabilité, la limite de détection ou la limite de quantification et la sélection de la méthode). On doit déterminer le recouvrement et la répétabilité à l'aide d'un échantillon de la substance médicamenteuse à laquelle on a ajouté les solvants résiduels en fonction de leurs critères d'acceptation.

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

médicamenteuse ou les pourcentages de poids/poids ou de poids/volume). Des chromatogrammes représentatifs devraient être fournis avec le rapport de validation.

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

Références :
Ligne directrice Q2

S.4.4 Analyses des lots

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

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

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

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

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

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

Références :

Lignes directrices Q3A, Q3C et Q6A de l'ICH
Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérie

S.4.5 Justification des spécifications

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

Cela comprend une discussion sur l'inclusion ou l'exclusion de certains tests, des procédures analytiques et des critères d'acceptation, compte tenu des normes officinales, etc., applicables. La discussion doit aussi traiter des méthodes de pharmacopée visées à l'annexe B qui ont été modifiées ou remplacées. On considère les seuils pour les impuretés spécifiées dans une

monographie de pharmacopée comme étant qualifiés. Par contre, on considère que les seuils généraux dans une monographie de pharmacopée pour les impuretés non spécifiées qui dépassent le seuil d'identification de l'ICH applicable ne sont pas acceptables (p. ex. une limite officinale $\leq 0,2$ % pour des impuretés non spécifiées n'est pas considérée comme étant acceptable lorsque le seuil d'identification de l'ICH applicable est $\leq 0,10$ %). De plus, on considérera qu'une limite générale pour des impuretés non spécifiées n'est pas acceptable comme qualification pour une nouvelle impureté décelée si la limite dépasse le seuil de qualification de l'ICH applicable.

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

On doit utiliser cette section pour y incorporer des éléments de l'ensemble de la stratégie de contrôle de la substance médicamenteuse. Idéalement, on doit fournir ces éléments sous forme de tableau conformément aux exemples présentés à la ligne directrice Q11 de l'ICH. On devrait aussi ajouter un renvoi au résumé de la stratégie de contrôle lorsqu'elle est présentée ailleurs dans le Module 3 (p. ex. dans la section S.2.6).

Il n'est pas nécessaire de répéter ici la justification de certains tests, procédures analytiques et critères d'acceptation fournis dans d'autres sections de la présentation de drogue (p. ex. impuretés, taille des particules). Des renvois appropriés aux sections concernées suffisent.

Références :

Lignes directrices Q3A, Q3C, Q3D, Q6A, Q11 et M7 de l'ICH
Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérie

S.5 Substances ou étalons de référence

Il faut fournir des renseignements sur les substances ou étalons de référence utilisés pour l'analyse de la substance médicamenteuse.

On doit fournir les sources des substances ou des étalons de référence utilisés pour l'analyse de la substance médicamenteuse (p. ex. pour les analyses d'identification, de pureté et les essais).

On peut obtenir les étalons de référence primaires de sources officielles comme celles reconnues dans les pharmacopées inscrites à l'annexe B. Les étalons de référence primaires provenant de sources officielles ne nécessitent pas davantage d'élucidation de la structure.

Un étalon de référence primaire autre qu'une norme de pharmacopée doit être hautement purifié et entièrement caractérisé (p. ex. IRTF, UV, RMN, SM). On doit présenter toutes les données étayant l'élucidation de la structure, la concentration et la pureté. Les données concernant les

essais doivent aussi être présentées et indiquer les essais réalisés à partir du bilan de masse ou de la détermination de la pureté absolue.

Les étalons de référence secondaires (p. ex. les normes de travail) doivent être normalisés par rapport à la norme de référence de pharmacopée ou à un autre étalon de référence primaire. On doit entièrement caractériser l'étalon de référence secondaire pour confirmer son identité (les spectrogrammes infrarouge et ultraviolet des étalons de référence primaire et secondaire obtenus en parallèle doivent être présentés) et sa pureté et l'on doit fournir les données correspondantes (p. ex. des chromatogrammes) ou des copies du certificat d'analyse.

Dans tous les cas, on doit décrire les procédés de fabrication ou les étapes de purification supplémentaires utilisés pour purifier davantage l'IPA afin d'établir un étalon de référence.

Références :
Ligne directrice Q6A

S.6 Dispositif de fermeture des contenants

On doit fournir la description du dispositif de fermeture du contenant, y compris le nom et les dimensions des matériaux de fabrication de chaque composant de l'emballage primaire (en contact direct avec l'IPA) et ses spécifications. Les spécifications doivent comprendre le nom et la description (p. ex. IR). On doit préciser les méthodes non officinales (avec validation) s'il y a lieu.

Pour les éléments fonctionnels de l'emballage secondaire, il faut fournir l'information pertinente sur la fonction (p. ex. capacité à protéger de la lumière). Pour les éléments non fonctionnels de l'emballage secondaire (p. ex. ceux qui ne procurent pas de protection additionnelle), il faut fournir simplement un bref descriptif.

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

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

S.7 Stabilité

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

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

Références :

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

S.7.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité

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

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

Période de contre-essais

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

Essais sous contraintes

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

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

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

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

Essais de longue durée et accélérés

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

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

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

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

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

Dans des cas exceptionnels, les renseignements disponibles du domaine public peuvent suffire pour établir une période de contre-essais appropriée, par exemple lorsqu'il existe un vaste ensemble de preuves qui montrent que la substance médicamenteuse est intrinsèquement stable. On encourage les promoteurs à soumettre, dans tous les cas, l'ensemble des renseignements

pertinents disponibles sur la stabilité de la substance et à justifier pleinement en quoi cette information appuie la période de contre-essais proposée.

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

Conditions d'entreposage et période de contre-essais proposées

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

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

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

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

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

Surveillance du transport

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

Référence :

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

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

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

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

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

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

- (a) le nombre de lots et la taille des lots;
- (b) les critères d'essais et d'acceptation;
- (c) les dispositifs de fermeture des contenants;

- (d) la fréquence des essais;
- (e) les conditions d'entreposage (et de tolérance) des échantillons.

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

S.7.3 Données sur la stabilité

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

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

P PRODUITS MÉDICAMENTEUX

P.1 Description et composition du produit médicamenteux

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

- Une description de la forme posologique;

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

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

La description de la composition doit indiquer la quantité de chacun des constituants présents dans chaque unité posologique (p. ex. mg par comprimé, mg par millilitre (ml), mg par fiole) et le pourcentage (calculé en fonction du noyau des comprimés (si l'on applique un enrobage

non fonctionnel) ou du poids du contenu de la gélule) que chacun représente, y compris la mesure ou le poids total de l'unité posologique.

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

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

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

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

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

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

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

une justification pour la variation proposée (p. ex. la distribution de la taille des granules, la dureté des comprimés, la dissolution) dans la section P.2.2.

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

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

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

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

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

P.2 Mise au point pharmaceutique

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

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

Les aspects qualitatifs et les paramètres de procédé habituels varient pour les différentes formes posologiques. Certains des attributs peuvent être essentiels et doivent être établis au cas par cas par l'entreprise en fonction de la complexité de la forme posologique et du procédé de fabrication présentés par le produit.

Posologie et administration - Mode d'emploi

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

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

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

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

Références :

Lignes directrices Q6A et Q8 de l'ICH

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

P.2.1 Constituants du produit médicamenteux

P.2.1.1 Substance médicamenteuse

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

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

Solubilité/profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH

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

On calcule le volume dose/solubilité en divisant la dose thérapeutique la plus élevée par la solubilité de la substance (en mg/ml) à un pH et une température donnés. Le volume dose/solubilité doit être déterminé 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 drogues très solubles sont celles qui ont un volume dose/solubilité inférieur ou égal à 250 ml dans l'ensemble des limites physiologiques de pH.

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 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 400 mg, et la dose thérapeutique la plus forte est de 800 mg ($2 \times 400 \text{ mg}$). On considérerait que cette drogue a une faible solubilité puisque son volume dose/solubilité est de 800 ml ($800 \text{ mg}/1,0 \text{ mg/ml}$), ce qui est supérieur à 250 ml.

Conversion in situ

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

Lorsque l'analyse du produit médicamenteux révèle que la forme physique (p. ex. polymorphes, pseudopolymorphes, distribution de la taille des particules) ou chimique (p. ex. acide libre ou de la forme basique à la forme saline) de l'IPA s'est modifiée au cours du processus de fabrication ou au cours de l'entreposage du produit médicamenteux, on doit inclure à la section S.3.1 les renseignements pertinents (p. ex. la solubilité, la structure cristalline) qui concernent l'IPA et le plus de renseignements possible concernant la forme chimique *in situ* que contient le produit médicamenteux fini. Pour qu'il soit possible de prendre une décision fondée sur le risque quant à l'acceptabilité de la transformation *in situ*, l'information sur la forme *in situ* doit comprendre l'information sur la forme saline, dans le cas où elle est présente dans un composé isolé (p. ex. la solubilité). Lorsqu'il n'est pas possible de présenter une caractérisation complète de la forme originale ou de la forme *in situ*, il faudra l'expliquer.

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

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

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

Références :

Politique intitulée *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »*

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

P.2.1.2 Excipients

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

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

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

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

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

P.2.2 Produits médicamenteux

P.2.2.1 Mise au point de la formulation

Il faut présenter un résumé décrivant la mise au point du produit médicamenteux, compte tenu de la voie d'administration et de l'usage proposé. On doit utiliser une approche systématique et fondée sur le risque et la science pour la mise au point de la formulation, comme on l'indique dans la ligne directrice Q8 de l'ICH. On doit justifier le choix du type particulier de mode d'administration du médicament (p. ex. les modes d'administration contrôlés basés sur la matrice ou la membrane, les timbres transdermiques, les injections liposomiques, les injections de microémulsion, le retard injectable). Si on choisit un procédé de fabrication à risque plus élevé

(p. ex. traitement aseptique plutôt que stérilisation terminale, compression directe plutôt que granulation), il faudra le justifier. La justification doit être liée au PPCQ. Il faut mentionner toutes les CQE et tous les paramètres de procédé essentiels et proposer une stratégie de contrôle visant à assurer que les lots respectent les spécifications prédéterminées.

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

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

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

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

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

Références :

Ligne directrice Q8 de l'ICH

Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides

P.2.2.2 Surtitrage

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

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

P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques

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

Comprimés sécables

Si la forme posologique proposée correspond à des comprimés sécables, il faut fournir de l'information supplémentaire touchant sa conception, par exemple sa configuration géométrique et sa ligne de cassure, le choix du procédé de fabrication (p. ex. la dureté visant à favoriser la cassure du comprimé). La conception du comprimé sécable doit être confirmée par des essais, et on doit fournir les résultats d'un essai d'uniformité des unités posologiques. On doit séparer les comprimés conformément à ce qui est décrit dans les directives à l'intention des patients (p. ex. en séparant les comprimés manuellement ou à l'aide d'un dispositif facilement accessible par le patient). Les présentations de drogue doivent inclure une description de la méthode d'analyse, les valeurs individuelles, la moyenne ainsi que l'écart-type relatif (ETR). Les essais d'uniformité (c.-à-d. l'uniformité du contenu ou la variation du poids selon la concentration présente dans le comprimé séparé) doivent être réalisés sur chacune des moitiés d'au moins 15 comprimés choisis au hasard. Ainsi, le nombre d'unités (c.-à-d. les fragments obtenus en séparant les comprimés) serait de 30 moitiés de comprimés sécables en deux et de 30 quarts de comprimés sécables en quatre (choisis de façon aléatoire à partir de 10 comprimés) (dans le cas où on utilise plus de 30 échantillons, on peut utiliser les tests statistiques équivalant aux paramètres d'épreuves USP <905> ou aux exigences de la Ph.Eur. 2.9.40 qui s'appliquent à des échantillons de grande taille). La perte de masse des comprimés, au moment de la cassure, doit être documentée et ne doit pas être supérieure à 3,0 %. Il faut procéder à ces essais avec au moins un lot de chacune des

concentrations. Les essais doivent tenir compte d'un intervalle de valeurs de dureté. Si cette étude n'est pas performée durant le développement, alors l'acceptabilité de l'intervalle de valeurs de dureté doit être confirmé durant le processus de validation, en incluant l'étude de sécabilité sur les comprimés tout en tenant en compte l'intervalle de valeurs à basse et à faible dureté dans le protocole du processus de validation. Au cours des essais, il faut casser les comprimés de la même manière que le feront les consommateurs (p. ex. manuellement ou à l'aide d'un diviseur de comprimés). Les résultats de l'essai d'uniformité des fragments obtenus en cassant les comprimés peuvent être fournis une seule fois et n'ont pas à être inclus dans les spécifications du produit médicamenteux. Les critères d'acceptation (intervalle et variation) doivent être décrits conformément aux chapitres d'ordre général de la pharmacopée (p. ex. USP, Chapitre d'ordre général <905>, Ph.Eur. 2.9.40).

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

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

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

Références :

Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides

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

Ligne directrice : Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses

P.2.3 Mise au point du procédé de fabrication

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Produit pharmaceutique intermédiaire

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

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

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

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

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

On doit expliquer la justification scientifique pour la sélection, l'optimisation et la mise à l'échelle du procédé de fabrication décrit à la section P.3.3, surtout les paramètres de procédé

essentiels qui sont liés aux CQE du produit médicamenteux (p. ex le taux d'addition de fluide assurant la formation de granules, le temps requis pour le rassemblement, les effets de granulation et les effets de séchage et l'échelle des contrôles en cours de fabrication pour la limite de détection (LD) qui détermine la qualité des granules). On doit nommer l'équipement qui est essentiel au maintien de la qualité du produit (p. ex. numéro du modèle et de la pièce) en fonction des principes de fonctionnement et de la capacité de travail.

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

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

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

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*

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html>)

On doit présenter une étude de rapprochement pour les formes posologiques complexes comme les produits à libération modifiée si le produit commercial proposé diffère de manière importante du produit clinique pivot ou du produit utilisé au cours de l'étude de bioéquivalence. Les exemples de différences importantes comprennent les changements touchant le site de

fabrication, les principes de fabrication et la classe ou les principes de fonctionnement de l'équipement. Les promoteurs qui désirent présenter une demande de dispense de la démonstration de bioéquivalence plutôt qu'une étude de rapprochement (p. ex. qui soumettront une justification scientifique accompagnée de données à l'appui (données comparatives sur la dissolution, produits de classe 1 selon le Système de classification des produits pharmaceutiques, ou lorsqu'une CIVIV a été établie)) devraient communiquer avec le bureau d'examen avant de soumettre leur présentation.

Médicaments stériles

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

On doit fournir des preuves pour confirmer que le procédé de stérilisation engendrera un produit stérile avec un très haut degré de fiabilité et que ni les propriétés physiques et chimiques ni l'innocuité du produit médicamenteux ne seront affectées. Des détails tels que l'étendue de F_0 , l'étendue de température et les temps d'imprégnation maximums pour le produit médicamenteux et le dispositif de fermeture du contenant sont aussi requis. On doit justifier une exposition à une température plus basse ou durant un laps de temps plus court que la norme. Par contre, les cycles de stérilisation en autoclave normalisés à 121 °C et d'une durée de 15 minutes ou plus ne nécessitent pas de justifications détaillées.

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

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

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

On doit établir les volumes minimaux de rinçage du produit.

Références :

Lignes directrices Q8, Q9 et Q10 de l'ICH

P 2.4 Dispositif de fermeture des contenants

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

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

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

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

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)
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)
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	2	2	2

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

- √ Les renseignements sont exigés.
- Les renseignements ne sont pas exigés.
- 1 Par exemple, revêtement de tubes, revêtement en silicium des capuchons en caoutchouc, soufrage des ampoules et des fioles, recouvrement à l'aide de gaz inertes.
- 2 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).
- 3 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.

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

Références :

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

P.2.5 Caractéristiques microbiologiques

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

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

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

P.2.6 Compatibilité

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

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

polyoléfine). Par contre, si un ou plusieurs types de contenants ont été spécifiés sur l'étiquette, on doit démontrer la compatibilité des diluants dans ces contenants uniquement.

Les études doivent couvrir la durée d'entreposage présentée sur l'étiquette (p. ex. 24 heures à une température ambiante contrôlée et 72 heures au réfrigérateur).

Lorsque les promoteurs qualifient les seuils des produits de dégradation, ils doivent tenir compte du niveau maximal d'impuretés observé dans le produit reconstitué à la fin de la durée limite d'utilisation. Pour les drogues existantes (p. ex. les médicaments génériques), si les niveaux d'impuretés ou d'autres paramètres le justifient, on doit effectuer des études de reconstitution parallèlement à celles menées sur le produit de référence canadien pour qualifier adéquatement les impuretés et les autres limites proposées dans les spécifications du produit médicamenteux.

Dans le cas des médicaments stériles, il faut présenter les résultats des études qui démontrent la compatibilité (p. ex. études sur la durée de retenue, données sur les produits extractibles et les composés lessivables, conformité avec la ligne directrice Q3D de l'ICH) avec l'équipement servant à la fabrication (p. ex. récipients avec revêtement, filtres de stérilisation, tube de transfert).

P.3 Fabrication

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

P.3.1 Fabricant(s)

Il faut indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et répertorier chaque établissement ou chaque installation de production proposés pour la fabrication, l'emballage et les essais.

Cela comprend les installations participant à la fabrication, à l'emballage et aux tests de libération et de stabilité du produit médicamenteux. Si certaines entreprises n'effectuent que certaines étapes particulières du processus (p. ex. fabrication d'un produit intermédiaire), il faut l'indiquer. Les installations qui participent à la stérilisation des dispositifs de fermeture des contenants primaires (p. ex. par irradiation gamma) qui ne font pas ensuite l'objet d'une stérilisation terminale doivent être indiquées. Dans la liste des fabricants, on doit indiquer le ou les centres de production ou de fabrication comme tels plutôt que les bureaux administratifs.

La Direction générale des opérations réglementaires et des régions doit confirmer que les installations de fabrication, d'emballage, d'étiquetage et d'analyse sont conformes aux BPF avant la présentation d'une demande.

P.3.2 Formule des lots

On doit produire une formule de lots comprenant la liste de tous les ingrédients de la forme posologique devant être utilisés dans le procédé de fabrication, leur quantité par lot, y compris les surtitrages. Un renvoi aux normes de qualité utilisées doit être fourni dans le SGQ (p. ex. USP, Ph.Eur., maison).

La formule des lots doit exprimer la quantité de chaque composant par lot pour chaque taille de lots commerciaux proposés de chaque concentration et comporter une indication de la mesure ou du poids total du lot.

Le tableau doit comprendre tous les constituants utilisés dans la fabrication, qu'ils soient présents ou non dans le produit médicamenteux fini (p. ex. les solvants, l'azote qui reste dans l'espace libre et le silicium utilisés pour les opercules, s'il est appliqué pendant le traitement). Si l'on ajuste la quantité d'ingrédients pharmaceutiques actifs (p. ex. en fonction des essais sur la fraction active), on doit indiquer clairement la correction effectuée dans une note de bas de page (p. ex., x mg de chlorhydrate ajoutés = quantité ciblée comme base* (HCl MW / à base de MW) / essai). S'il y a une étape de granulation faisant appel à des excipients intra- et extra-granuleux, on doit l'indiquer séparément.

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

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

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

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

On doit fournir également une description narrative du procédé de fabrication, y compris l'emballage, représentant la séquence des étapes et, s'il y a lieu, l'échelle de l'équipement. La description narrative doit être fondée sur les détails donnés dans les documents maîtres de production pour la taille des lots commerciaux proposés. Les technologies ou les procédés nouveaux et les opérations d'emballage qui influent directement sur la qualité des produits

doivent être décrits de manière plus détaillée. L'équipement doit être identifié au moins par type (p. ex. mélangeur par culbutage, homogénéisateur en ligne) et par capacité de travail, au besoin.

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

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

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

Sauf dans le cas où des données sont disponibles pour soutenir des délais de fabrication plus longs, la durée de la fabrication, du début à la fin du procédé, ne doit pas excéder 30 jours et, du début jusqu'à la fin de l'emballage dans le dispositif de fermeture du contenant final, ne doit pas dépasser 60 jours dans le cas des médicaments solides.

Sauf si des données sont disponibles pour appuyer des temps de fabrication plus longs, la durée, du début du procédé de fabrication jusqu'à la fin de l'emballage dans le dispositif de fermeture du contenant final (c.-à-d. lorsque le contenant est scellé, ce qui comprend les procédures de stérilisation ou le début du processus de lyophilisation, selon le cas), ne doit pas dépasser 24 heures dans le cas des médicaments liquides.

On n'évaluera pas les propositions de reprise des lots rejetés au cours de l'examen précédant la commercialisation et on ne doit pas présenter ce genre de demande. La reprise des lots est autorisée au cas par cas, conformément aux principes définis dans les bonnes pratiques de fabrication.

Les propositions de retraitement des matériaux doivent être justifiées. Les données présentées à l'appui de cette justification doivent faire l'objet d'un renvoi ou être présentées dans cette section (P.3.3). Le retraitement des matériaux n'est pas une étape attendue dans le cadre d'un processus validé et ne sera envisagé que dans des circonstances exceptionnelles. Par conséquent, si l'on s'attend à un retraitement de routine des matériaux (p. ex. recirculation des fines), on doit le présenter comme étant une étape du procédé de fabrication accompagné des données de soutien pertinentes. L'acceptabilité du retraitement des matériaux est déterminée au cas par cas en fonction des données sur le contrôle du médicament.

Pour les produits stériles, on doit fournir des renseignements détaillés sur les paramètres de stérilisation validés (p. ex. charge, programmation de l'autoclave, dose de radiation gamma, adjuvants de fabrication) et sur l'équipement (p. ex. récipients de mélangeage, filtres de stérilisation, seringues) pour le produit médicamenteux et toutes les étapes pertinentes du procédé de fabrication (p. ex. le lavage, la stérilisation et la dépyrogénéation des composés d'emballage). On doit décrire le cycle de stérilisation lorsqu'on fait appel à des fabricants en sous-traitance pour stériliser les composés d'emballage; cette information peut également être fournie dans une fiche maîtresse (FM).

Comme le mentionnent les chapitres d'ordre général de la pharmacopée, chaque contenant d'un médicament injectable doit contenir un volume légèrement supérieur au contenu indiqué sur l'étiquette. Ces volumes excédentaires (également appelés excédents de remplissage, à ne pas confondre avec surtitrages) ont pour but d'assurer des volumes extractibles minimaux requis pour l'administration d'une dose correcte. C'est pourquoi les fiches maîtresses de fabrication doivent mentionner les cibles de remplissage de même que les limites de tolérance de manière qu'au moins 100 % des allégations sur l'étiquette soient disponibles. Les excédents de remplissage qui dépassent les volumes recommandés dans la ligne directrice USP <1151> devront être justifiés et soutenus par des données.

P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires

Étapes critiques : Il faut indiquer les essais et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) aux étapes critiques recensées à la section P.3.3 du procédé de fabrication, pour assurer que le procédé est contrôlé.

Intermédiaires : Il faut fournir des renseignements sur la qualité et le contrôle des intermédiaires pendant tout le procédé (p. ex. coprécipités, IPA micronisés par le fabricant du médicament, comprimés et solutions en vrac).

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

Les exemples de contrôles en cours de fabrication potentiels comprennent les suivants : (i) *granulation* : humidité, homogénéité du mélange, masse volumique et masse spécifique, distribution de la taille des particules de granules, effet de granulation; (ii) *produits solides destinés à l'administration orale* : poids moyen, variation de poids, dureté, épaisseur, friabilité, désintégration, gain de poids au cours de l'enrobage; (iii) *produits semi-solides* : viscosité, homogénéité, pH, évaluation de la séparation en phases; (iv) *timbres transdermiques* : essai d'un mélange médicamenteux adhésif, poids en fonction de la zone du timbre revêtue sans couche de support, force d'adhérence, tolérance et dimensions des timbres; (v) *aérosols-doseurs* : volume et poids de remplissage, essais d'étanchéité, mise en place de valvule; (vi) *inhalateurs à poudre sèche* : essai d'un mélange de médicament et d'excipient, humidité, variation de poids des doses emballées individuellement comme les gélules ou les plaquettes alvéolaires; (vii) *produits liquides* : pH, densité, clarté de la solution, charge microbienne; (viii) *préparations injectables* : charge microbienne avant stérilisation, inspection visuelle à 100 % (apparence, clarté), pH, masse volumique et masse spécifique, vérification de l'intégrité des filtres (déterminée avant et

après la filtration à l'aide des méthodes appropriées (p. ex. point de bouillonnement ou flux direct)), matières particulaires, test d'intégrité de fermeture du contenant.

Contrôles de la variation de poids en cours de fabrication

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

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

Ces limites sont nécessaires si l'on veut que les résultats des essais soient de 95 % au moment de la libération des lots. Le besoin d'une limite moins stricte révèle des problèmes touchant l'écoulement des granules et l'incapacité du procédé à fabriquer des comprimés de qualité. La stratégie de contrôle en cours de fabrication est distincte de l'essai d'uniformité du produit final, qui est fondé sur un très petit échantillon.

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

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

- A. Les situations suivantes sont associées à un risque élevé :
 - a. Médicament à dose critique dont l'exactitude de la dose est considérée comme essentielle sur le plan clinique ou autres considérations cliniques.
 - b. Produits fabriqués selon un procédé pouvant varier.

- B. Les situations suivantes sont associées à un risque modéré :
 - a. Médicaments n'entrant pas dans la catégorie des médicaments à risque élevé ci-dessus (A).
 - b. Preuves matérielles du procédé robuste utilisé pour la fabrication des lots à l'échelle commerciale ou *méthodes d'intervention internes* plus strictes que les limites réglementaires.
 - c. Capsules gélatineuses molles.

C. Autres : Les formes posologiques uniques qui peuvent être difficiles à fabriquer (p. ex. les pellicules) ne sont habituellement pas assujetties aux limites de variation de poids typiques qui s'appliquent aux comprimés à libération immédiate. Les limites de variation de poids, dans le cas de ces produits, sont associées à des vérifications ponctuelles (plutôt qu'à des tests *en cours de fabrication* qu'il est possible de surveiller de façon périodique et de contrôler). Les contrôles proposés pour ces formes posologiques doivent être décrits intégralement et justifiés.

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.	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé $\pm 3 - 4 \%$. • Poids unitaire : poids visé $\pm 5 \%$.
	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.	
2. Risque modéré	a. Médicaments n'entrant pas dans la catégorie des médicaments à risque élevé ci-dessus.	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé $\pm 5 \%$. • Poids unitaire : poids visé $\pm 7,5 \%$.
	b. Preuves matérielles du procédé robuste utilisé pour la fabrication des lots à l'échelle commerciale ou <i>méthodes d'intervention internes</i> plus strictes que les limites <i>réglementaires</i> .	
	c. On contrôle déjà la quantité d'IPA dans les granules/pastilles enrobées, par d'autres moyens (p. ex. essais en cours de fabrication).	
	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		
3. Capsules de gélatine dures	Le poids du contenu de la capsule (poudre ou granules) est assujetti à des limites	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moyen : poids visé $\pm 5 \%$.

	plus strictes.	
4. 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		
5. 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*

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html>).

Les limites énoncées à la section 2.9.5 de la Ph.Eur. sont jugées acceptables seulement dans le cadre des vérifications ponctuelles effectuées par le CQ.

Il faut présenter les contrôles touchant l'emballage lorsqu'ils sont essentiels pour assurer une qualité adéquate, par exemple les essais d'étanchéité et les contrôles de la position des flacons ou des bouteilles contenant des produits stériles et du remplissage adéquat des plaquettes alvéolaires (p. ex. pour les comprimés emballés ensemble comme les contraceptifs).

Références :

Lignes directrices Q2 et Q6A de l'ICH.

P.3.5 Validation et évaluation du procédé

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

Conformément aux BPF de Santé Canada, on s'attend à ce qu'une validation prospective soit menée avant la distribution soit d'un nouveau produit, soit d'un produit fabriqué selon un procédé de fabrication modifié lorsque les modifications sont importantes et peuvent avoir une incidence sur les caractéristiques du produit. Il s'agit d'une approche scientifique de planification préliminaire qui englobe les premières étapes de la mise au point de la formulation, la mise au point du procédé, l'établissement des spécifications du procédé, la mise au point d'essais en cours de fabrication, les plans d'échantillonnage, la conception des dossiers de lots, la détermination des spécifications des matières premières, l'exécution d'essais pilotes, le transfert

de technologies des lots de mise à l'échelle aux lots à l'échelle commerciale, l'établissement d'une liste des principales pièces d'équipement nécessaires au procédé et les contrôles environnementaux. La validation traditionnelle du procédé se fait en général de façon prospective, à partir de trois lots à l'échelle commerciale consécutifs. La vérification continue des procédés (VCP) est une approche différente de l'approche traditionnelle de validation des procédés; selon la VCP, le rendement du procédé de fabrication fait l'objet d'une surveillance et d'une évaluation continues. Cette approche peut être utilisée pour les médicaments élaborés selon les principes de la qualité par la conception (Ligne directrice Q8 de l'ICH).

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

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

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

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

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

d'unités à remplir). Une justification scientifique doit être fournie pour tout écart entre les paramètres du procédé de répartition de milieu et les paramètres proposés pour le procédé commercial.

Références :

Bonnes pratiques de fabrication :

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

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

Lignes directrices de stérilisation :

Validation de procédés : Procédés de stérilisation terminale

Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques, Formage - Remplissage - Scellage des médicaments, Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques, Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques, Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques

P.4 Contrôle des excipients

P.4.1 Spécifications

On doit fournir les spécifications des excipients.

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

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

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

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

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

Caractéristiques liées à la fonctionnalité

On doit contrôler de façon appropriée les caractéristiques reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents pour au moins une fonction de l'excipient et fournir des renseignements détaillés à ce sujet. Si les études sur le développement démontrent qu'une caractéristique particulière est essentielle pour la fonctionnalité (p. ex. la viscosité ou la taille des particules des excipients à libération contrôlée), il faut l'indiquer dans les spécifications.

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

Référence :

Ligne directrice Q6A de l'ICH

P.4.2 Méthodes analytiques

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

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

Référence :

Ligne directrice Q2 de l'ICH

P.4.3 Validation des méthodes analytiques

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

On doit fournir des renseignements sur la validation analytique pour les nouvelles méthodes d'essai (c.-à-d. les méthodes d'essai qui ne figurent pas dans une pharmacopée visée à l'annexe B ou les méthodes non fondées sur des approches communes comme celles qui sont décrites dans les pharmacopées (p. ex. UV, CLHP, diffraction laser)). Normalement, on ne fournit pas les rapports de validation pour les méthodes d'essai couramment utilisées (p. ex. les

méthodes décrites dans les pharmacopées, l'essai pour la taille des particules par diffraction laser) pour les excipients. Par contre, on doit conserver les rapports à l'interne et les fournir sur demande à Santé Canada.

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

Lignes directrices de référence :
Ligne directrice Q2 de l'ICH

P.4.4 Justification des spécifications

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

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

Référence :
Ligne directrice Q3C de l'ICH

P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

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

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

Pour les excipients fabriqués à partir de matières primaires provenant de sources pouvant transmettre des agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) (p. ex. provenant de ruminants), on doit fournir une lettre d'attestation (accompagnée des documents pertinents) démontrant que la matière ne risque pas de transmettre l'ESB ou l'EST. On peut utiliser un certificat de conformité à jour délivré par la DEQM en guise d'attestation.

Par ailleurs, on doit fournir les renseignements pertinents étayant l'innocuité de la source du fournisseur proposé (p. ex. au moyen d'une fiche maîtresse qui sera déposée auprès de Santé Canada).

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

Références :

Lignes directrices Q5A, Q5D et Q6B de l'ICH

Documents d'orientation de la DEQM sur la réduction du risque lié à l'EST

(<https://www.edqm.eu/fr/nouvelles-demandes-cep-DEQM-29.html>)

Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire

(*EMEA/410/01 Révision 3*) (*2011/C 73/01*)

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf)

P.4.6 Excipients nouveaux

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

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

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

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

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

P.5 Contrôle du produit médicamenteux

P.5.1 Spécifications

Il faut présenter les spécifications du produit médicamenteux.

La différence entre les « spécifications relatives à la libération et à la durée de conservation » et les « critères d'acceptation réglementaires » est décrite dans la ligne directrice Q6A de l'ICH. Santé Canada juge les deux approches acceptables. Des critères d'acceptation en matière de libération plus rigoureux pour les essais devraient être proposés pour garantir que les critères d'acceptation relatifs à la durée de conservation sont respectés pendant la durée de conservation du produit médicamenteux indiquée sur l'étiquette. Par exemple, il serait généralement acceptable que les allégations sur l'étiquette indiquent, pour les limites des essais de libération, une fourchette de 93,0 à 108,0 % lorsque les limites des essais sur la durée de conservation sont de 90,0 à 110,0 % et que le niveau de libération des produits de dégradation augmente de moins de 2,0 % pendant la durée de conservation.

Si une monographie de pharmacopée visée à l'annexe B s'applique au produit médicamenteux, le promoteur peut choisir de déclarer une norme de fabricant sur l'étiquette qui indique que la matière peut différer à certains égards de la norme de pharmacopée. Toutefois, en vertu de l'article C.01.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*, personne ne peut utiliser de norme de fabricant pour une drogue qui présente a) un degré de pureté moindre que le degré le plus élevé et b) une plus grande variance de la puissance que la variation de puissance la plus petite spécifiée pour cette drogue dans toute publication visée à l'annexe B de la *Loi*. Par conséquent, si une norme de fabricant est utilisée, les contrôles de la pureté (p. ex. seuils des produits de dégradation spécifiés et taux) et de la puissance doivent être aussi serrés que les contrôles les plus rigoureux mentionnés dans les monographies de pharmacopées visées à l'annexe B applicables.

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

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

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

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

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

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

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

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 (pour les produits stériles). Dans le cas des solutions stériles : stérilité, endotoxines bactériennes.

* 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.

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

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

Même si le contrôle microbien peut être explicitement mentionné dans la spécification d'une forme posologique donnée (p. ex. formes posologiques orales liquides), on s'attend à ce que tous les produits respectent les exigences minimales du contrôle microbien, conformément à

l'USP <1111>. Pour les produits à faible risque, on peut fournir une justification afin d'exclure des spécifications les analyses systématiques relatives à la mise en circulation du produit.

Références :

Lignes directrices Q3B, Q3C et Q6A de l'ICH

Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses

P.5.2 Méthodes analytiques

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

Méthodes décrites dans les pharmacopées

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

Méthodes maison

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

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

Référence :

Ligne directrice Q2 de l'ICH

P.5.3 Validation des méthodes analytiques

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

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

Si l'on déclare une norme de pharmacopée visée à l'annexe B et qu'on emploie une méthode maison au lieu de la méthode de pharmacopée (p. ex. pour la puissance ou des produits de dégradation spécifiés), on doit démontrer l'équivalence de la méthode maison et de la méthode de pharmacopée. On peut respecter cette exigence en effectuant des analyses sur un lot contenant des niveaux importants d'impuretés à l'aide des deux méthodes et en fournissant les résultats de ces analyses.

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

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

Référence :

Ligne directrice Q2 de l'ICH

P.5.4 Analyses des lots

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

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

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

Nombre de lots et taille des lots

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

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

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

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

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

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

Références :

Lignes directrices Q2, Q3B, Q3C, Q3D et Q6A de l'ICH
Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques

P.5.5 Caractérisation des impuretés

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

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

Références :

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

P.5.6 Justification des spécifications

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

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

Dissolution in vitro ou libération de la drogue

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

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

On doit présenter les résultats d'études justifiant le choix des conditions de la dissolution in vitro ou de la libération du médicament (appareil, vitesse de rotation, milieu). Cette information peut être fournie ailleurs dans le dossier, dans les sections P.5.6, P.5.3 et P.2, selon le cas. Des renvois pertinents devraient également être faits vers ces autres sections. On doit également présenter les données permettant de déterminer si la méthode est sensible ou non à tout changement qui pourrait survenir au cours du procédé de fabrication et à toute modification de la qualité ou de la

quantité d'excipients essentiels. La méthode de dissolution doit être sensible à tout changement du produit qui résulterait en une modification d'au moins un des paramètres pharmacocinétiques. On doit justifier l'utilisation de paramètres de dissolution provenant d'une méthode de dissolution comprise dans une monographie de pharmacopée du produit médicamenteux ou des méthodes de dissolution recommandées par la FDA, et on doit démontrer que les conditions sont pertinentes pour le médicament évalué.

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

Pour les produits médicamenteux **à libération immédiate**, on doit justifier l'utilisation d'un seul test ponctuel ou d'une seule étendue de valeurs de dissolution en fonction de la solubilité et de la classification biopharmaceutique de la drogue. Pour les médicaments à dissolution lente ou très peu solubles, si le temps pour atteindre $\geq 85\%$ (pas moins que 80% (Q) selon l'USP) dépasse les 30 minutes, on doit examiner la possibilité d'effectuer deux tests ponctuels. Les essais de dissolution et, par voie de conséquence, les spécifications touchant la dissolution du médicament, sont des essais propres à une formulation et à un médicament. C'est pourquoi l'on s'attend à ce que les spécifications soient représentatives des lots utilisés pour les études de bioéquivalence. Les spécifications doivent être représentatives de la libération du biolot, et c'est pourquoi il peut être nécessaire de définir des critères d'acceptation plus stricts que les critères énoncés dans les monographies de pharmacopées.

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

ou de données cliniques appuyant l'élargissement des seuils, la fourchette des critères d'acceptation à chaque point intermédiaire ne doit pas dépasser 20 % (p. ex. ± 10 % de la valeur ciblée).

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

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

Adhérence des timbres transdermiques

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

Références :

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

P.6 Substances ou étalons de référence

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

P.7 Dispositif de fermeture des contenants

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

Références :

Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses
Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale

USP <1663> Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems

USP <1664> Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery systems

P.8 Stabilité

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

Références :

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

P.8.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité

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

Essais sous contraintes

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

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

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

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

Essais de longue durée et accélérés

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

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

Dans le cas d'un lot plus petit qu'un lot à l'échelle préindustrielle, la réaction chimique produite au cours des essais indicateurs de dégradation et de rendement (la dissolution) doit être indépendante de l'échelle. Le lot à petite échelle peut être un lot fabriqué aux fins de la mise au point dans une installation de recherche non assujettie aux BPF, mais il doit présenter un profil d'impuretés et les caractéristiques fonctionnelles représentatifs des lots plus importants.

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

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

Si des « changements significatifs » surviennent à n'importe quel moment pendant la période de six mois d'entreposage dans des conditions de dégradation accélérée, des essais supplémentaires dans des conditions intermédiaires doivent être effectués et évalués au regard des critères qui ont

présenté des changements significatifs. La demande initiale doit comprendre les données portant sur au moins six mois d'une étude de 12 mois effectuée dans des conditions d'entreposage intermédiaires. Pour obtenir la définition du terme « changements significatifs », voir la ligne directrice Q1A de l'ICH.

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

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

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

Surveillance du transport

Dans le cas des médicaments qui présentent un risque élevé (p. ex. des médicaments stériles ou des médicaments transportés avec un produit intermédiaire sensible à l'humidité avant de recevoir leur emballage final), on recommande d'effectuer une étude sur le transport pour étayer la stratégie d'expédition et de manutention du médicament proposée. Cette étude sur le transport devrait permettre de soutenir les conclusions touchant la sélection des matériaux d'emballage appropriés, le ou les modes de transport, les contrôles nécessaires des conditions d'expédition (température et humidité), la préservation de la stérilité et la durée de conservation. Le protocole de l'étude doit être établi compte tenu de la nature du médicament, des conditions locales, des

modes de transport et des variations saisonnières vécues, et les instructions de manutention particulières doivent être décrites. Si cela est justifié, il faudra fournir soit les résultats de l'étude sur le transport, soit un protocole et un engagement à terminer l'étude avant la mise en marché du médicament.

Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées

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

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

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

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

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

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

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

Références :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

P.8.3 Données sur la stabilité

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

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

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

On doit joindre au Module 3 de la présentation de drogue les résultats de l'étude de stabilité (c.-à-d. les données brutes) utilisés pour appuyer la durée de conservation proposée; ces résultats doivent être présentés sous forme de tableau, par lot et par point. En ce qui concerne les essais quantitatifs (p. ex. les essais sur les produits de dégradation individuels ou totaux), il est nécessaire de s'assurer que les résultats numériques réels sont fournis, plutôt que de vagues énoncés tels que « à l'intérieur des limites » ou « conformes ».

On doit signaler toutes les impuretés observées qui dépassent le seuil de déclaration en les désignant par leur nom, si on le connaît, ou par le temps de rétention ou le code applicable si l'on ne le connaît pas.

A ANNEXES

A.1 Installations et équipement

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

A.2 Évaluation de l'innocuité des agents

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

Pour les agents adventices non viraux :

Il faut fournir des renseignements détaillés sur les moyens utilisés pour éviter et contrôler les agents adventices non viraux (p. ex. agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible,

bactéries, mycoplasmes, champignons). Cette information peut inclure, par exemple, la certification et l'essai des matières premières et des excipients et le contrôle du procédé de production selon les matériaux, le procédé et l'agent.

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

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

A.3 Excipients

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

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

R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX

R.1 Documentation de production

R.1.1 Documents de production exécutés

On doit fournir les documents d'au moins deux lots, dont un lot pour chaque concentration proposée. On doit joindre une copie des documents de production exécutés (originaux en anglais ou en français ou traduction) pour les lots de médicaments ayant servi aux études cliniques pivots et aux études de biodisponibilité comparative. Les notes consignées par les fabricants dans les documents de production exécutés doivent toutes être lisibles. Lorsqu'il y a plusieurs lots pivots (deux ou plus), les documents de production exécutés peuvent porter sur un seul lot pivot par concentration, dans la mesure où les documents de production exécutés sont fournis pour au moins deux lots qui tiennent compte de la gamme de concentrations. Lorsque deux lots pivots ou plus ont été fabriqués et qu'une approche des extrêmes ou de la matrice convenable est proposée, il faudra fournir au moins deux lots pivots par produit et inclure les documents de production exécutés concernant au moins la concentration la plus faible et la concentration la plus forte par

site de fabrication. Lorsque l'on soumet un lot de concentration qui n'a pas été utilisé dans une étude pivot, le document de production exécuté pour le lot de stabilité primaire doit être fourni.

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

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

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

Produits à risque élevé

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

Changements survenus après l'AC

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

R.1.2 Documents maîtres de production

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

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

- a) le nom et le numéro de lot du produit;
- b) la date et l'heure du début, des étapes intermédiaires importantes et de la fin de la production;
- c) les précautions nécessaires pour assurer la qualité du produit (p. ex. contrôle de la température et de l'humidité, temps de rétention maximal, temps de traitement total);
- d) les sections sur la libération, le traitement et l'emballage avec les renseignements pertinents sur les matières et les opérations;

- e) les calculs pertinents (p. ex. si la quantité de substance médicamenteuse est ajustée en fonction des résultats de puissance ou en fonction de l'anhydre);
- f) l'identification de tout équipement par type et capacité de travail (le cas échéant);
- g) les paramètres de procédé (p. ex. temps et vitesse de mélange, taille du tamis de broyage, fourchette des températures de traitement, vitesse de la machine à comprimer, vitesse de remplissage des fioles);
- h) la liste des essais en cours de fabrication (p. ex. apparence, pH, homogénéité du mélange, viscosité, distribution de la taille des particules, limite de détection, variation de poids, dureté, temps de désintégration, gain de poids durant l'enrobage, test d'étanchéité, remplissage minimum, limpidité, charge microbienne, vérification de l'intégrité des filtres, inspection visuelle à 100 %);
- i) les notes sur des problèmes particuliers, y compris les détails portant sur tout écart par rapport à la formule de fabrication ou aux instructions de fabrication;
- j) le plan d'échantillonnage en ce qui a trait aux étapes où doit se faire l'échantillonnage (p. ex. séchage, lubrification, compression)
 - i. le nombre d'échantillons à analyser (p. ex. prélèvement de mélange à l'aide d'un échantillonneur à un nombre x de parties différentes du mélangeur);
 - ii. la fréquence des essais (p. ex. mesure de la variation de poids toutes les x minutes durant la compression ou le remplissage des gélules);
- k) le rendement théorique et la disposition pour le rendement réel.

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

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

- Procédures qui concernent les paramètres d'essai du point de bouillonnement (critères d'acceptation)
- Filtration aseptique de la solution principale (spécification de la vitesse de remplissage, des filtres utilisés, etc.)
- Procédures de remplissage aseptique, de bouchage, de lyophilisation ou de chargement de l'autoclave, paramètres d'opération, déchargement, scellage
- Procédures de distribution des matières premières (si ce document contient de l'information sur la formulation)
- Procédures touchant l'opération de pièces d'équipement critiques (p. ex. récipients de

mélange, vérification visuelle à 100 % lorsque les niveaux acceptables de qualité figurent dans la PON).

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

R. 2 Dispositifs médicaux

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

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

R. 3 Monographies de pharmacopées acceptables

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

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

European Pharmacopoeia (Ph.Eur.)
Pharmacopée française (Ph.F.)
Pharmacopoeia Internationalis (Ph.I.)
The British Pharmacopoeia (B.P.)
The Canadian Formulary (C.F.)
The National Formulary (N.F.)
The Pharmaceutical Codex: Principles and Practices of Pharmaceuticals
The United States Pharmacopoeia (USP)