



Direction des produits  
thérapeutiques  
Pré Tunney  
Localisateur d'adresse # 0702A  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0L2

97-023722

le 21 juillet, 1997

Lettre aux associations

Monsieur, Madame,

**Objet: Réduction de l'utilisation du dichlorométhane  
dans les procédés d'enrobage des comprimés**

Suite à l'adoption de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) en 1993, Environnement Canada, Santé Canada, avec des représentants de l'industrie et des intéressés ont travaillé en étroite collaboration dans le cadre du Processus des options stratégiques en vue d'élaborer un programme visant à réduire au Canada, l'émission de dichlorométhane (DCM) dans l'environnement. Selon des statistiques récentes, l'utilisation habituelle du DCM dans les procédés d'enrobage des comprimés demeure une source importante d'émissions de DCM.

La Direction des produits thérapeutiques appuie les initiatives ayant pour but de réduire en milieu de travail l'exposition au DCM et les émissions dans l'environnement. Initiatives qui, dans le secteur pharmaceutique, ont surtout été axées sur la conversion du procédé d'enrobage au DCM à des procédés d'enrobage utilisant des dispersions aqueuses. Afin d'aider les entreprises pharmaceutiques à effectuer cette conversion, vous trouverez ci-joint un résumé des exigences courantes de la Direction quant aux renseignements à fournir et à leur présentation lorsqu'un changement est apporté au procédé d'enrobage des comprimés.

.../2

Si vous avez des questions au sujet du guide ci-joint, n'hésitez pas à communiquer avec la Division de la qualité des produits pharmaceutiques, Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, Direction des produits thérapeutiques, en appelant au (613) 941-3184 (Fax : (613) 941-0571). Pour les questions se rattachant au Processus d'options stratégiques, je vous prie de vous adresser à Stephen MacDonald, Section des substances toxiques, Direction de l'hygiène du milieu, au 957-0382 (Fax : (613) 941-4546).

Veillez agréer, Monsieur (*ou Madame*), l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Directeur général

Original signé par  
Barb Benning

(pour) Dann M. Michols

Pièce jointe

## **Changement dans le procédé d'enrobage des comprimés : exigences concernant les renseignements à fournir et leur présentation en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de ses *Règlements***

Ce guide décrit les données et les conditions de présentation requises pour les changements à l'enrobage (formule, procédé, équipement) causés par la conversion d'enrobage avec solvants organiques à des enrobages avec solvants aqueux. Suite à la conversion, pour les changements connexes qui affectent le noyau des comprimés, veuillez consulter les politiques suivantes: *Bioéquivalence des formulations proportionnelles- Formes pharmaceutiques orales solides* et *Données de stabilité requises à l'appui de changements touchant les drogues nouvelles commercialisées* (disponible sous la rubrique *Politiques* sur le site Web du Programme des produits thérapeutiques à <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>).

### **1. Drogues nouvelles**

#### **1.1 Formes posologiques orales solides à libération classique**

Produits à libération immédiate pour lesquels l'enrobage ne joue aucun rôle dans la libération de la substance active du médicament.

##### 1.1.1 Documentation relative aux tests

- Une justification scientifique d'une dispense pour les essais de bioéquivalence. Des profils comparatifs de dissolution doivent aussi être intégrés à toute justification. Il faut fournir des données faisant état des résultats individuels et des moyennes des profils de dissolution pour au moins un lot produit conformément à la formulation courante et à la formulation proposée.
- La formule-type se rattachant à un lot de fabrication standard pour la formulation courante et la formulation proposée. Toutes les différences doivent être soulignées.
- Des certificats d'analyse concernant au moins un lot produit conformément à la formulation courante et à la formulation proposée.

- Données de stabilité<sup>1</sup> :
  - i) avant la vente : la quantité de données de stabilité avant la vente nécessaire à l'appui de la conversion d'un procédé organique à un procédé aqueux dépendra d'un certain nombre de facteurs, dont la sensibilité à l'humidité et à la lumière de la substance pharmaceutique et du produit fini. Lorsqu'on sait qu'un médicament est stable, il n'est pas nécessaire de produire des données sur la stabilité avant la vente. Cependant, s'il s'agit d'un médicament moins stable, il faut fournir des données d'analyses accélérées (p. ex. analyses effectuées pour un minimum de 3 mois à 40 °C/75 % HR sur deux lots de médicaments) avant de soumettre la présentation. Des données d'analyses à long terme dans les conditions d'entreposage recommandées (p. ex. 25 °C/60 % HR lorsqu'il est recommandé d'entreposer les produits entre 15 ° et 30 °C) devraient également être produites, si elles sont disponibles.
  - ii) après la vente : Les deux premiers lots doivent être analysés conformément à un protocole approuvé en matière de test de stabilité.
- Conformément aux principes des BPF, la validation ou la revalidation du procédé de fabrication. Des études peuvent être menées après la vente sur les lots commerciaux initiaux.

.../3

---

<sup>1</sup> Adaptation de la Politique de la Direction des médicaments intitulée *Drogues nouvelles commercialisées, Données de stabilité requises*.

NB : Bien qu'une approbation préalable de la DPT soit requise en cas de changement dans le matériau d'enrobage ou le procédé d'enrobage d'une drogue nouvelle comme on le décrit ci-dessous, on encourage les entreprises qui envisagent une conversion à un procédé d'enrobage aqueux pour plusieurs de leurs produits à consulter la Direction afin de discuter de la possibilité d'élaborer un modèle d'analyse. Un tel modèle pourrait permettre de diminuer le nombre d'analyses et de garantir en même temps l'équivalence de tous les produits ainsi analysés.

### 1.1.2 Niveau de la présentation

Modification à déclaration obligatoire, à condition que l'information ci-dessus établisse l'équivalence des caractéristiques d'un médicament.

NB : Conformément à la Politique de la Direction des médicaments intitulée *Drogue nouvelle-assez longtemps* (également disponible sur le site Web du Programme des produits thérapeutiques), les entreprises ne sont pas tenues de soumettre à la Direction des modifications à déclaration obligatoire une fois qu'un médicament particuliers, sous forme posologiques suffisamment fait ses preuves. Selon la politique, une \* période assez longue + représente un minimum de sept ans à partir de la date initiale de la mise en vente au Canada (avis de mise en vente d'un médicament). Cependant, si, après la période de sept ans, l'entreprise envisage d'apporter des \* modifications importantes + qui influent ou pourraient influencer sur l'innocuité ou l'efficacité d'un médicament (p. ex. modifications nécessitant à l'appui, des données cliniques ou des données sur la bioéquivalence), elle doit soumettre un supplément, et le produit reprend le statut de drogue nouvelle pour encore trois ans.

Il importe également de souligner que, peu importe si une approbation préalable de la Direction des produits thérapeutiques est requise pour une modification qu'on propose d'apporter à un médicament, on s'attend à ce que tous les fabricants, distributeurs ou importateurs disposent de données suffisantes à l'appui (comme on le décrit plus haut) avant d'introduire un changement.

## 1.2 Formes posologiques à libération modifiée

Les exigences énoncées à la section 1.1 ci-dessus s'appliquent également aux produits à libération modifiée, sauf pour les produits pour lesquels l'enrobage influe sur la libération du médicament.

Dans le cas des produits à libération retardée ou à libération modifiée dont l'enrobage influe sur la libération du médicament, les conditions suivantes s'appliquent :

1.2.1 Documentation relative aux tests

Documentation décrite à la section 1.1.1, mis à part le fait que des études de bioéquivalence doivent de plus être réalisées en vue de démontrer l'équivalence du produit.

1.2.2 Niveau de la présentation

Un supplément est requis.

**2. Médicaments n'ayant pas le statut de drogue nouvelle**

Médicaments faisant l'objet des exigences concernant les présentations de la Directive de la Direction des médicaments intitulée *Directive de présentation des demandes de DIN* (disponible sur le site Web du Programme des médicaments sous la rubrique Directives).

2.1 Documentation relative aux tests

Documentation décrite plus haut pour les nouveaux médicaments, sous réserve des dispenses pour les essais de bioéquivalence, d'après les sections VII et VIII de la Directive mentionnée ci-dessus.

2.2 Niveau de la présentation

Les fabricants devraient avoir en main des données suffisantes avant d'introduire un changement proposé, et devraient mettre à jour l'information fournie antérieurement à la Direction, comme l'indique l'article C.01.014.4 du *Règlement de la Loi sur les aliments et drogues*.

## LIST DE DISTRIBUTION

Mme Lise Lefebvre  
Présidente  
Association nationale pour  
les produits de santé  
360, rue St-Jacques  
Bureau 615  
Montréal (Québec)  
H2Y 1P5

Mr. Charles Low  
President  
Canadian Cosmetic, Toiletry and  
Fragrance Association  
5090 Explorer Drive  
Suite 510  
MISSISSAUGA, Ontario  
L4W 4T9

Mr. Mario Ménard  
Director General  
Canadian Homeopathic  
Pharmaceutical Association  
43 Balsam Street  
BAIE D'URFÉ, Québec  
H9X 3K6

M. Pierre Morin  
Directeur général  
Groupement provincial de  
l'industrie du médicament  
360, rue St-Jacques  
Bureau 615  
Montréal (Québec)  
H2Y 1P5