



AVIS

Notre référence: 03-113442-29

Santé Canada a le plaisir de vous annoncer la sortie de plusieurs ébauches, préparé pour la consultation de groupes "Stakeholder" concernés ayant pour titre:

1. *Ligne directrice : Section Qualité des demande d'identification numérique de drogues (DDIN) de produits pharmaceutiques*
2. *Sommaire global de la qualité - entités chimiques (Demande d'identification numérique de drogues (DDIN)) (SGQ-EC (DDIN))*

Les commentaires sur ce document doivent être présentés d'ici le **1 octobre 2003**. Veuillez mentionner le ou les numéros de ligne lorsque vous faites référence au document. Veuillez soumettre vos commentaires (préférentiellement en format électronique) à:

Gary Condran
Bureau des sciences pharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
1010 rue Somerset (A/L 2301C)
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Courrier électronique: gary_condran@hc-sc.gc.ca
Téléphone: (613) 941-3192
Télécopieur: (613) 941-0571

La présente ligne directrice de même que d'autres documents d'orientation sont disponibles sur le site Web de la **Direction des produits thérapeutiques/Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques/Direction des produits de santé commercialisés (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>)**. Pour accéder à la liste des documents d'orientation offerts en copie papier, consulter le bon de commande de publications et de directives (accessible sur le site Web de la DPT/DPBTG/DPSC) ou communiquer avec le coordonnateur ou la coordonnatrice des publications¹.

¹

Tél. : (613) 954-6466; Courriel : publications_coordinator@hc-sc.gc.ca



ÉBAUCHE LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

**Ligne directrice :
Section Qualité des demande d'identification
numérique de drogues (DDIN) de produits
pharmaceutiques**

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Ébauche date	2003/06/11
--------------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risque et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;
- et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

Direction générale des produits de santé et des aliments

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés

à

**<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/>**

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2003

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995

télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Quality Guidance: Applications for Drug Identification Numbers (DINAs) for Pharmaceuticals

N° de catalogue

ISBN

1 **AVANT-PROPOS**

2
3 Les documents d'orientation ont pour but d'aider les représentants de l'industrie et les professionnels
4 de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements en vigueur. Ils constituent aussi un
5 guide d'examen et de vérification de la conformité pour le personnel, ce qui permet de s'assurer que
6 celui-ci exerce ses fonctions d'une manière équitable, cohérente et efficace.

7
8 Ces documents sont des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et qui, par conséquent,
9 permettent une souplesse d'application. D'autres façons de respecter les principes et les pratiques
10 décrits dans la présente ligne directrice pourraient être acceptées à la condition qu'elles soient fondées
11 scientifiquement. Toutefois, nous suggérons aux responsables des présentations de discuter à l'avance
12 de toute approche différente qu'ils comptent utiliser avec les responsables des secteurs pertinents de la
13 Direction afin d'éviter que cette dernière détermine que leur présentation ne respecte pas les exigences
14 d'une loi ou d'un règlement.

15
16 Compte tenu de ce qui précède, il importe également de savoir que Santé Canada se réserve le droit
17 de demander des renseignements ou des documents additionnels ou de définir des conditions qui ne
18 figurent pas au présent document, afin de lui permettre d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité
19 ou la qualité d'un produit thérapeutique. Santé Canada s'engage à établir que de telles demandes sont
20 fondées et que ses décisions sont exposées clairement.

TABLE DES MATIÈRES

23		
24		
25	G GÉNÉRALITÉS	6
26	G.1 But	6
27	G.2 Portée	6
28	G.3 Contexte	7
29	G.4 Directives pour la préparation du <i>Sommaire de la qualité</i> et du <i>Module Qualité</i>	8
30		
31	I INTRODUCTION	10
32		
33	S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE	10
34	S.1 Fabrication	10
35	S.2 Contrôle de la substance médicamenteuse	11
36	S.2.1 Spécifications	11
37	S.2.2 Méthodes d'analyse et S.2.3 Validation des méthodes d'analyse	12
38	S.2.4 Analyse des lots de fabrication	13
39	S.3 Stabilité	13
40		
41	P PRODUIT MÉDICAMENTEUX	14
42	P.1 Description et composition du produit médicamenteux	14
43	P.2 Développement pharmaceutique	15
44	P.3 Fabrication	15
45	P.3.1 Fabricants	15
46	P.3.2 Formule des lots de fabrication	16
47	P.3.3 Description et contrôle du procédé de fabrication	16
48	P.3.4 Validation et/ou évaluation du procédé de fabrication	17
49	P.4 Contrôle des excipients	18
50	P.5 Contrôle du produit médicamenteux	19
51	P.5.1 Spécifications	19
52	P.5.2 Méthodes d'analyse et P.5.3 Validation des méthodes d'analyse	21
53	P.5.4 Analyse des lots de fabrication	21
54	P.5.5 Caractérisation des impuretés	22
55	P.6 Contenants et dispositifs de fermeture	23
56	P.7 Stabilité	25
57	P.7.1 Sommaire des résultats de l'étude de stabilité et conclusions	25
58	P.7.2 Protocole de stabilité et engagement à l'égard des essais de stabilité après	
59	l'homologation	27
60	P.7.3 Données de stabilité	27
61		
62	M DIVERS	28
63	M.1 Étiquetage	28
64		
65		

66

67

G GÉNÉRALITÉS

68
69

G.1 But

70

71 Le présent document procure une ligne directrice relative aux renseignements exigés dans la section
72 Qualité (exigences relatives à la chimie et à la fabrication) des *Demande d'identification numérique de*
73 *drogues (DDIN)* d'entités chimiques. Il a pour but de présenter les exigences techniques en matière de
74 qualité et d'aider les promoteurs à présenter leurs DDIN en vue de faciliter et d'accélérer le processus
75 d'examen.

76

77 Le document vise un large éventail de DDIN et peut ne pas s'appliquer dans sa totalité à tous les cas.
78 D'autres façons de respecter les principes et les pratiques décrits dans la présente ligne directrice
79 pourraient être acceptées à la condition qu'elles soient fondées scientifiquement. Toutefois, nous invitons
80 les responsables des présentations à discuter à l'avance de toute approche différente qu'ils comptent
81 utiliser avec les responsables des secteurs pertinents de la Direction afin d'éviter le rejet ou le retrait des
82 demandes.

83

85

G.2 Portée

86

87 Le présent document d'orientation vise les DDIN des produits contenant des substances
88 médicamenteuses d'origine synthétique ou semi-synthétique (appelés collectivement les « entités
89 chimiques »), excluant les produits biologiques et les produits issus de la biotechnologie (annexe D) et les
90 produits radiopharmaceutiques (annexe C), présentées à Santé Canada en vertu de l'article C.01.014 du
91 *Règlement sur les aliments et drogues*, et qui ne sont pas assujetties au titre C.08 dudit règlement.

92

93 Bien que le présent document s'applique aux DDIN susmentionnées, les renseignements exigés pour
94 chaque catégorie d'entités chimiques diffèrent comme suit.

95

96 *DDIN pour le groupe A - Drogues listées à l'annexe F :*

97

98 Les demandes doivent inclure les renseignements décrits dans le présent document au moment de
99 la présentation de la demande.

100

101 *DDIN pour le groupe B - Drogues non listées à l'annexe F :*

102

103 La présente ligne directrice ne modifie pas les exigences assorties aux DDIN de drogues non
104 listées à l'annexe F. Les responsables de DDIN pour le *groupe B* doivent continuer à fournir les
105 renseignements décrits dans les autres documents pertinents publiés par Santé Canada (p. ex.,
106 *Normes d'étiquetage*). Toutefois, la présente ligne directrice peut servir de guide à l'égard des
107 diverses exigences techniques en matière de qualité et dépendant du risque basé sur l'évaluation,
108 ces renseignements devront être fournis sur demande (p. ex., produits stériles).

109

110

111

112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158

G.3 Contexte

En vertu de l'article C.01.014 du *Règlement sur les aliments et drogues*, il est interdit à un fabricant de vendre, sous forme posologique, une drogue qui n'a pas fait l'objet d'une identification numérique ou dont l'identification a été annulée en vertu de l'article C.01.014.6. Dans le cas d'une drogue nouvelle, le fabricant doit soumettre une présentation de drogue nouvelle (PDN) ou une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) conformément au titre C.08 du *Règlement*. Lorsqu'un produit n'est pas assujéti au titre C.08, le fabricant présente une demande d'identification numérique de drogue (DDIN).

Le document *Directive de présentation des demandes de DIN* publié par Santé Canada explique, brièvement, la section Qualité des DDIN. Le présent document, *Ligne directrice : Section Qualité (exigences relatives à la chimie et à la fabrication) des demandes d'identification numérique de drogues (DDIN) de produits pharmaceutiques*, a toutefois préséance sur la section Qualité de ce document. Il doit cependant être utilisé de concert avec les autres sections générales de la *Directive de présentation des demandes de DIN* ainsi qu'avec les autres documents applicables publiés par Santé Canada (p. ex., Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – BPF).

La structure utilisée pour expliquer la section Qualité des DDIN dans la présente ligne directrice est, dans la mesure du possible, conforme à celle des autres types de demandes présentées au Canada et s'inspire du format défini dans le *Common Technical Document (CTD)* de l'International Conference on Harmonization (ICH). Santé Canada a décidé d'adopter la présentation modulaire du CTD pour les DDIN présentées au Canada. En raison du peu de renseignements sur la substance médicamenteuse qui sont exigés aux DDIN, la numérotation de la section *S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE* du présent document n'est pas entièrement conforme au CTD de l'ICH. Toutefois, la numérotation de la section *P PRODUIT MÉDICAMENTEUX* reflète plus fidèlement celui-ci.

Le cas échéant, nous avons reproduit la formulation du CTD de l'ICH en **caractères gras**, suivie de directives de Santé Canada en texte ordinaire afin d'aider les promoteurs à préparer leurs DDIN.

Sommaire global de la qualité (SGQ)

Depuis 1995, les promoteurs qui font des présentations de drogue nouvelle (PDN) et des présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) doivent fournir le Sommaire global de la qualité. Ce document présente le sommaire des renseignements fournis à Santé Canada dans le format prescrit et permet un traitement plus efficace et plus rapide des demandes. Depuis l'adoption du Sommaire, le modèle a été modifié afin de refléter les normes de qualité et la terminologie actuelles ainsi que l'évolution mondiale dans le domaine.

Comme cet outil a permis d'adopter une approche d'examen plus efficace et plus uniforme pour les présentations de drogue, Santé Canada a décidé de l'utiliser avec les DDIN. Depuis l'adoption du *Sommaire global de la qualité - Entités chimiques (DDIN) (SGQ - EC [DDIN])*, les promoteurs d'une drogue partagent la responsabilité de produire un rapport d'évaluation de la qualité. Cette exigence vise un double objectif :

- a) accélérer le processus d'examen en permettant aux évaluateurs de consacrer davantage de leur temps à évaluer des demandes;

- 159 b) améliorer la qualité des présentations de drogue en obligeant les promoteurs à faire preuve d'une
160 plus grande rigueur lorsqu'ils constituent leur dossier et à mieux évaluer les renseignements
161 exigés au moyen du SGQ-EC (DDIN).
162

163 L'information qui suit explique les renseignements qui sont requis aux diverses sections du SGQ-EC
164 (DDIN) (c.-à-d. le *Sommaire de la qualité*) ainsi qu'à la section Qualité des DDIN (c.-à-d. le *Module*
165 *Qualité*).
166

G.4 Directives pour la préparation du *Sommaire de la qualité* et du *Module Qualité*

169 Nous invitons les promoteurs à prendre le temps de préparer un Sommaire de la qualité exact et
170 intelligible. L'examen et la synthèse des renseignements demandent plus de temps à l'évaluateur lorsque
171 le Sommaire de la qualité est inexact ou incomplet.
172

173 En élaborant son modèle de Sommaire de la qualité, Santé Canada s'est efforcé de fournir les explications
174 nécessaires quant aux renseignements exigés et à leur format tout en veillant à ce que le modèle puisse
175 s'appliquer aux divers types d'études et de produits décrits dans les présentations de drogue. Pour ce qui
176 est de ce dernier aspect, il se peut que les promoteurs aient à modifier le modèle (p. ex., en fractionnant
177 ou en fusionnant des cellules, le cas échéant). D'autres modifications de la structure du tableau ou la
178 substitution d'un paragraphe descriptif peuvent aussi s'avérer nécessaires dans certaines circonstances
179 afin de permettre de mieux résumer les renseignements.
180

181 Les promoteurs ne doivent ni modifier ni ignorer les titres et les paramètres qui figurent aux tableaux
182 types, même s'ils n'en voient pas la pertinence, à moins que le sujet d'un tableau entier ne s'applique pas
183 à la présentation de drogue concernée.
184

185
186 Lorsqu'il est évident qu'une section du Sommaire de la qualité ne convient pas à la nature de la substance
187 ou du produit médicamenteux, les promoteurs doivent indiquer la mention « sans objet » (p. ex., sous le
188 titre de la section P.4 si le produit médicamenteux ne contient aucun excipient d'origine humaine ou
189 animale). Il est interdit de supprimer les sections qui sont sans objet. De plus, une note expliquant la raison
190 pour laquelle la section ne s'applique pas doit y figurer.
191

192 Cette dernière directive ne s'applique pas aux fiches maîtresses des médicaments (FMM) référencées.
193 Les FMM doivent être identifiées dans les sections appropriées (p. ex., S.1). Aucune section du
194 Sommaire de la qualité ne doit être supprimée. Il incombe aux promoteurs de présenter les
195 renseignements non exclusifs pertinents fournis par le détenteur de la FMM (c-a-d partie non
196 confidentielle de la FMM), qui sont du domaine public et/ou qui ont été mis au point par le promoteur.
197 Pour connaître les exigences à l'égard des FMM, consulter le document d'orientation *Fiches maîtresses*
198 *des produits* (qui sera bientôt renommé *Fiches maîtresses des médicaments*) publié par Santé Canada.
199 Lorsque les promoteurs résument des données tirées du fichier des FMM ou dans de revues scientifiques,
200 ils doivent en citer la source.
201

202 Les directives suivantes visent à aider les promoteurs à préparer le Sommaire de la qualité et le Module
203 Qualité :

- 204
205 a) Le Sommaire de la qualité ne doit pas contenir d'abréviations à moins qu'elles ne soient
206 préalablement définies et qu'elles soient utilisées de façon uniforme (p. ex., s.o. = sans objet) ou
207 qu'il s'agisse d'abréviations scientifiques courantes (p. ex., CLHP, UV).

- 208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
- b) Le présent document d'orientation comporte des références aux « monographies publiées dans les pharmacopées listées à l'annexe B ». Ce sont les monographies des pharmacopées que l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* (p. ex., U.S.P., Ph.Eur. et B.P.) reconnaît officiellement.
 - c) Lorsqu'ils transmettent leur réponse à une demande de conformité formulée par Santé Canada (p. ex., une demande de renseignements manquants [Clarifax]), les promoteurs doivent résumer les renseignements actualisés ou nouveaux aux *sections applicables* du Sommaire de la qualité (p. ex., les caractéristiques et les résultats de l'étude de stabilité). Ils ne doivent pas présenter un Sommaire de la qualité modifié ou nouveau.
 - d) En vue de faciliter le traitement et l'évaluation des réponses à une demande de renseignements manquants par Santé Canada, les promoteurs doivent fournir une *version électronique* consolidée qui intercale les réponses dans le texte des commentaires.

224
225
226
227
228
229
230
231
232
~~233~~
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
~~251~~
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270

I 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 doivent fournir le nom, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique d'une personne-ressource afin de faciliter les communications.

S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Il se peut que certains renseignements exigés à la section « S Substance médicamenteuse » ne soient pas accessibles aux responsables des DDIN. Dans un tel cas, le fournisseur de la substance médicamenteuse doit déposer une FMM à Santé Canada, après quoi il sera reconnu à titre de détenteur. Santé Canada conservera la FMM à titre essentiellement confidentiel et l'utilisera pour étayer une présentation de drogue seulement sur autorisation écrite du fournisseur de la substance médicamenteuse ou du détenteur de la FMM correspondante (c.-à-d. au moyen d'une lettre d'autorisation d'accès).

Peu importe les renseignements communiqués par le fournisseur de la substance médicamenteuse, le fabricant de la forme posologique doit élaborer des spécifications acceptables et mettre au point dans ses installations des méthodes d'analyse adéquatement validées pour la substance médicamenteuse. Il doit aussi présenter les résultats de l'analyse de lots de fabrication réalisée dans ses installations.

Pour connaître les exigences à l'égard des FMM, consulter le document d'orientation *Fiches maîtresses des produits* (qui sera bientôt renommé *Fiches maîtresses des médicaments*) publié par Santé Canada.

S.1 Fabrication

Cette section doit contenir le nom, l'adresse et la responsabilité de chacun des fabricants et des fournisseurs, y compris ceux qui participent à la fabrication et à la vérification.

Les fabricants et les fournisseurs englobent toutes les installations qui participent à la fabrication, au conditionnement, à l'étiquetage, à la vérification, à l'importation, à l'entreposage et à la distribution de la substance médicamenteuse. Le cas échéant, il faut indiquer qu'une entreprise n'est responsable que d'une seule étape de fabrication (p. ex., le broyage de la substance médicamenteuse). L'adresse des installations de fabrication pertinentes des entreprises, et non pas celle de leurs bureaux administratifs, doit figurer à la liste des fabricants.

Il n'est pas nécessaire de fournir la description des procédés de fabrication ni des contrôles de ces procédés. Toutefois, les promoteurs doivent produire, sur demande, une autorisation d'accès à la FFM détenue par le fabricant de la substance médicamenteuse.

271

272

S.2 Contrôle de la substance médicamenteuse

273

274

S.2.1 Spécifications

275

276

Les promoteurs doivent fournir les spécifications de la substance médicamenteuse.

277

278

Les spécifications comportent la liste des essais, des méthodes d'analyse et des critères d'acceptation pertinents qui sont des seuils, des plages de seuils ou d'autres critères qui s'appliquent aux essais décrits. Elles établissent l'ensemble des critères auxquels la substance médicamenteuse doit se conformer afin d'être jugée acceptable pour l'utilisation qui en est prévue. La « conformité aux spécifications » signifie que la substance médicamenteuse, testée au moyen des méthodes d'analyse indiquées, satisfait aux critères d'acceptation énumérés. Les spécifications sont les normes de qualité essentielles que le fabricant propose et justifie et que les compétences réglementaires reconnaissent à titre de conditions d'acceptation.

286

287

Une copie des spécifications, datée et signée par un représentant autorisé (c.-à-d. le responsable du service du contrôle de la qualité) de l'entreprise responsable des essais de la substance médicamenteuse, doit accompagner la présentation de drogue. Le numéro de référence, le numéro de version et la date d'élaboration des spécifications doivent être fournis afin de contrôler leur version. Les promoteurs peuvent déclarer l'utilisation d'une norme de pharmacopée listée à l'annexe B (p. ex., U.S.P., Ph.Eur., B.P.), d'une norme de fabricant ou d'une norme maison, d'une norme prescrite (p. ex., parmi les normes canadiennes de drogues définies au titre C.06 du *Règlement sur les aliments et drogues*) ou d'une norme reconnue.

295

296

Les promoteurs peuvent choisir d'utiliser une norme de fabricant pour indiquer qu'un aspect du matériel diffère de la norme de pharmacopée même s'il existe une monographie dans une pharmacopée listée à l'annexe B. Toutefois, en vertu de l'article C.01.011 du *Règlement*, « 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 d'activité supérieur à l'écart minimal indiqué pour cette drogue dans les publications mentionnées à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*. Par conséquent, lorsque les promoteurs utilisent une norme de fabricant, les contrôles de la pureté et de l'activité doivent être aussi stricts que le contrôle le plus strict défini aux monographies des pharmacopées reconnues à l'annexe B.

304

305

S'il s'agit d'une présentation de drogue non officielle (p. ex., pour laquelle il n'existe aucune norme prescrite ou de pharmacopée listée à l'annexe B), les promoteurs doivent utiliser une norme reconnue, et l'étiquetage du produit ne doit pas faire référence à aucune norme.

307

308

En règle générale, les promoteurs doivent réaliser les essais universels suivants pour toutes les substances médicamenteuses :

310

311

a) description (p. ex., forme, couleur);

312

313

b) identification (unique à la substance);

314

315

c) dosage (unique indiquant la stabilité);

316

317 d) impuretés (impuretés individuelles et total des impuretés connexes, solvants résiduels).

318

319 Selon la nature de la substance médicamenteuse, les spécifications peuvent aussi inclure d'autres essais
320 plus spécifiques notamment des essais qui visent les paramètres suivants :

321

322 a) propriétés physico-chimiques;

323

324 b) taille des particules;

325

326 c) formes polymorphes;

327

328 d) essais pour les substances médicamenteuses chirales;

329

330 e) teneur en eau;

331

332 f) impuretés inorganiques;

333

334 g) seuils microbiens.

335

336 Les promoteurs doivent joindre au SGQ-EC (DDIN) (selon le cas) :

337

338 a) une attestation affirmant que les spécifications de la substance médicamenteuse sont conformes à
339 la monographie d'une pharmacopée listée à l'annexe B susmentionnée s'ils utilisent une norme
340 tirée d'une pharmacopée listée à l'annexe B;

341

342 b) un résumé des spécifications s'ils utilisent une norme autre que celles publiées dans les
343 pharmacopées listées à l'annexe B ou si les spécifications font état d'essais additionnels par
344 rapport à la monographie d'une pharmacopée listée à l'annexe B.

345

346 Les spécifications peuvent être résumées selon le modèle du Sommaire de la qualité publié par Santé
347 Canada en indiquant les essais, les types de méthodes, les sources ainsi que le numéro, la version et la
348 date des spécifications. Le résumé des spécifications doit aussi inclure les critères d'acceptation. Le type
349 de méthode correspond à la description des méthodes d'analyse utilisées (p. ex., observation, infrarouge,
350 ultraviolet, CLHP, diffraction laser), les sources indiquent l'origine des méthodes d'analyse (p. ex.,
351 U.S.P., Ph.Eur., B.P., maison) et le numéro, la version et la date d'élaboration des spécifications servent
352 à identifier la version.

353

354 Les substances médicamenteuses d'origine animale ne doivent contenir aucune trace d'encéphalopathie
355 bovine spongiforme (EBS) ni d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), et une attestation à cet
356 effet doit accompagner la présentation.

357

359 ***S.2.2 Méthodes d'analyse et S.2.3 Validation des méthodes d'analyse***

360

361 Il n'est pas nécessaire de fournir un exemplaire des méthodes d'analyse décrites aux pharmacopées.
362 Toutefois, les promoteurs doivent veiller à ce que les méthodes qu'ils utilisent sont adéquatement validées
363 pour la substance médicamenteuse faisant l'objet de la présentation (p. ex., en ce qui concerne les
364 impuretés possibles qui ne sont pas énumérées à la monographie publiée dans une pharmacopée).

365 Les promoteurs qui utilisent des méthodes d'analyse qui ne sont pas décrites aux pharmacopées doivent
366 joindre à leur présentation un exemplaire des méthodes d'analyse et des rapports de validation. Les
367 méthodes d'analyse doivent être validées conformément aux documents d'orientation pertinents publiés
368 par Santé Canada et pas l'ICH (p. ex., *Méthodes acceptables et texte concernant la validation des*
369 *méthodes d'analyse (Q2A), Validation des méthodes d'analyse : Méthodologie (Q2B)*).

370

372

S.2.4 Analyse des lots de fabrication

373

374 **Les promoteurs doivent fournir une description des lots de fabrication ainsi que les résultats**
375 **de leur analyse.**

376

377 La description des lots de fabrication doit comprendre le numéro, la taille et la date et le lieu de fabrication
378 des lots pertinents de la substance médicamenteuse qui ont servi à établir les spécifications et à évaluer
379 l'uniformité du procédé de fabrication.

380

381 Les promoteurs doivent fournir les résultats de l'analyse réalisée par le fabricant ou le fournisseur ainsi
382 que par l'entreprise responsable des essais pour *au moins deux lots* fabriqués par chacun des fabricants
383 proposés pour la substance médicamenteuse. Ils doivent joindre à leur présentation une copie des
384 certificats d'analyse des lots en question et y identifier l'entreprise qui a obtenu les résultats.

385

386 La discussion des résultats doit présenter les observations faites pour chacun des essais et éviter les
387 commentaires du genre « tous les résultats d'essai se sont avérés conformes aux spécifications ». Les
388 observations doivent inclure les plages de résultats ainsi que toute tendance observée. En ce qui concerne
389 les essais quantitatifs (p. ex., les essais sur les impuretés individuelles, le total des impuretés et l'activité),
390 les promoteurs doivent s'assurer de fournir des données au lieu de se contenter d'inclure des
391 commentaires vagues tels que « en deçà des seuils » ou « conformes ». Ils doivent donner une explication
392 et une justification pour tout essai incomplet (p. ex., qui n'a pas été réalisé en fonction des spécifications
393 proposées).

394

396

S.3 Stabilité

397

398 En vertu de l'article C.02.027 du *Règlement*, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur
399 d'une drogue doivent déterminer la période durant laquelle la drogue, placée dans l'emballage dans lequel
400 elle est vendue, demeurera conforme à ses spécifications.

401

402 Les promoteurs doivent fournir, sur demande, les données de stabilité dans le contenant proposé. Ils
403 doivent indiquer les conditions d'entreposage et la période des contre-essais(ou durée de conservation, s'il
404 y a lieu).

405

406 La période des contre-essais est la période durant laquelle la substance médicamenteuse demeure
407 conforme à ses spécifications et, par conséquent, peut servir à la fabrication d'un produit médicamenteux
408 donné, à la condition qu'elle ait été conservée dans les conditions définies. Une fois cette période écoulée,
409 un lot d'une substance médicamenteuse destiné à la fabrication d'un produit médicamenteux doit être
410 soumis à de nouveaux essais afin de s'assurer qu'il est toujours conforme à ses spécifications, puis
411 immédiatement utilisé (p. ex., dans les 30 jours). Lorsqu'un lot est soumis à de nouveaux essais, il ne

412 bénéficie pas d'une nouvelle période des contre-essais aussi longue que la période initiale. Un lot de
413 substance médicamenteuse peut subir de nombreux nouveaux essais, et une portion différente du lot peut
414 être utilisée après chaque nouvelle série d'essais tant que le lot demeure conforme aux spécifications. Il
415 convient de déterminer la durée de conservation plutôt qu'une période des contre-essais pour les drogues
416 que l'on sait labiles (p. ex., certains antibiotiques).

417
418 La période des contre-essais dure généralement une ou deux années. Une période des contre-essais plus
419 longue doit être totalement justifiée par les résultats des études de stabilité réalisées conformément aux
420 conditions recommandées par le document *Essais de stabilité des nouveaux produits et substances*
421 *médicamenteux (QIA)* publié par Santé Canada et l'ICH.

~~422~~

424

P PRODUIT MÉDICAMENTEUX

425

426

P.1 Description et composition du produit médicamenteux

427

428

429

430

Les promoteurs doivent fournir une description du produit médicamenteux et de sa composition. Cette description doit comprendre, entre autres, les renseignements énumérés ci-après.

431

432

a) Description de la forme posologique

433

434

435

436

437

438

439

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 de 100 mg enrobés d'un véhicule pelliculaire aqueux à libération immédiate. Les comprimés comportent une rainure afin de permettre de les briser plus facilement en deux. »).

440

b) La description de la composition, à savoir la liste de tous les constituants de la forme posologique, doit indiquer 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 pharmacopée ou les spécifications du fabricant).

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

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 ml, mg par fiole) et le pourcentage que chacun représente, y compris la mesure ou le poids total de l'unité posologique. Tous les constituants utilisés dans la fabrication doivent être listés, qu'ils soient présents ou non dans le produit médicamenteux fini (p. ex., les solvants, l'azote et le silicium utilisés pour les opercules). Lorsque le produit médicamenteux est formulé à partir d'une fraction active, la composition de l'ingrédient actif doit être clairement indiquée (p. ex., « 1 mg d'ingrédient actif sous forme base = 1,075 mg sous forme de chlorhydrate »). Tout surtitrage doit être indiqué clairement (p. ex., « Contient un surtitrage de substance médicamenteuse de 2 % afin de compenser les pertes en cours de fabrication. »).

457

458

459

460

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

461 La composition qualitative doit être indiquée pour tous les constituants ou mélanges brevetés
462 (p. ex., les enveloppes de gélules, les mélanges de colorants, les encres d'impression). Ces
463 renseignements servent à l'étiquetage du produit. La référence à la Fiche maîtresse être fournie
464 pour la composition *quantitative* réelle.

465
466 La fonction de chaque constituant doit être indiquée (p. ex., diluant-excipient, liant, désintégrant,
467 lubrifiant, glissant, solvant de granulation, agent d'enrobage et agent antimicrobien).

469 **c) Description des diluants de reconstitution vendus avec le produit médicamenteux**

470
471 Lorsque le produit médicamenteux doit être vendu avec des diluants de reconstitution qui ne sont
472 pas offerts sur le marché canadien ou qui n'ont pas été homologués par Santé Canada à la suite
473 de l'examen d'une autre présentation de drogue, les renseignements sur les diluants doivent être
474 fournis dans une section distincte Produit médicamenteux (« P ») au besoin.

476 **d) Type de contenant et de dispositif de fermeture utilisés pour la forme posologique et les
477 diluants de reconstitution vendus avec le produit, s'il y a lieu**

478
479 La description du contenant et du dispositif de fermeture utilisés pour la forme posologique (et les
480 diluants de reconstitution vendus avec le produit, s'il y a lieu) doit être brève. La description
481 détaillée doit être fournie à la section Contenant et dispositif de fermeture (p. ex., « Le produit est
482 offert en flacons de PEHD munis de capuchons de polypropylène et en dose unique sous
483 emballage-coque en PVC et papier d'aluminium. »).

484

486

P.2 Développement pharmaceutique

487

488 Pour les présentations de drogue faisant état d'*essais in vivo* (essai clinique clé, étude de bioéquivalence
489 comparative), toute différence dans la formulation et le procédé de fabrication des lots de fabrication
490 utilisés pour ces études et ceux décrits à la section P.3 doit être expliquée.

491

492 Les promoteurs de présentations de drogue faisant état d'*essais in vitro* (p. ex., la dissolution des produits
493 solides destinés à l'administration orale) et/ou des essais physico-chimiques (p. ex., en vue de compenser
494 l'absence d'une étude de bioéquivalence comparative pour un produit générique contenant une solution
495 aqueuse) doivent présenter et commenter les résultats des essais.

496

498

P.3 Fabrication

499

500

P.3.1 Fabricants

501

502 Cette section doit contenir le nom, l'adresse et la responsabilité de chacun des fabricants et des
503 fournisseurs, y compris ceux qui participent à la fabrication et à la vérification.

504

505 Les fabricants et les fournisseurs englobent toutes les installations qui participent à la fabrication, au
506 conditionnement, à l'étiquetage, à la vérification, à l'importation, à l'entreposage et à la distribution de la
507 substance médicamenteuse. Le cas échéant, il faut indiquer qu'une entreprise n'est responsable que
508 d'une seule étape de fabrication (p. ex., le broyage de la substance médicamenteuse). L'adresse des

509 installations de fabrication pertinentes des entreprises, et non pas celle de leurs bureaux administratifs, doit
510 figurer à la liste des fabricants.

511
512 Les promoteurs doivent indiquer le numéro de certificat d'agrément de l'établissement et/ou le taux de
513 conformité aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

514

516

P.3.2 Formule des lots de fabrication

517

518 **Les promoteurs doivent fournir la formule des lots de fabrication incluant la liste de tous les**
519 **constituants de la forme posologique qui seront utilisés dans la fabrication, la quantité de**
520 **chaque constituant par lot de fabrication, y compris les surtitrages, et les normes de qualité**
521 **auxquelles ils se conforment.**

522

523 La formule des lots de fabrication doit indiquer la quantité de chacun des constituants présents dans
524 chaque unité posologique (p. ex., mg par comprimé, mg par ml, mg par fiole) et le pourcentage que
525 chacun représente, y compris la mesure ou le poids total des lots de fabrication. Tous les constituants
526 utilisés dans la fabrication doivent être listés, qu'ils soient présents ou non dans le produit médicamenteux
527 fini (p. ex., les solvants, l'azote et le silicium utilisés pour les opercules). Lorsque le produit
528 médicamenteux est formulé à partir d'une fraction active, la composition de l'ingrédient actif doit être
529 clairement indiquée (p. ex., « 1 mg d'ingrédient actif sous forme de base = 1,075 mg de sous forme
530 chlorhydrate actif »). Tout surtitrage doit être indiqué clairement (p. ex., « Contient un surtitrage de
531 substance médicamenteuse de 5 kg afin de compenser les pertes en cours de fabrication. »).

532

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

536

538

P.3.3 Description et contrôle du procédé de fabrication

539

540 **Les promoteurs doivent décrire le procédé de fabrication, y compris l'emballage, c'est-à-dire la**
541 **série d'étapes réalisées afin d'obtenir le produit fini et indiquer l'échelle de production. Les**
542 **technologies ou les processus et les opérations de conditionnement nouveaux qui ont un effet**
543 **direct sur la qualité du produit doivent être décrits en détail. Les promoteurs doivent à tout le**
544 **moins indiquer le type d'équipement utilisé (p. ex., tambour culbuteur, homogénéisateur en**
545 **ligne) et sa capacité de fonctionnement s'il y a lieu.**

546

547 La description des étapes de fabrication doit comporter les paramètres de procédés appropriés comme le
548 temps, la température ou le pH. Les analyses en cours de fabrication réalisées à des étapes cruciales du
549 procédé doivent être décrites (p. ex., taille des particules, teneur en eau, homogénéité, poids moyen et
550 variation du poids, dureté, friabilité, désintégration, poids additionnel de l'enrobage, pH, densité relative,
551 viscosité, volume de remplissage, herméticité, selon la forme posologique).

552

553 Le retraitement proposé des matériels doit être justifié.

554

555 Les promoteurs doivent joindre les documents-types de production du produit médicamenteux pour
556 chaque taille de lot de fabrication commerciale et chaque site de fabrication.

557

558 Les promoteurs doivent joindre une copie des documents de production exécutés relatifs à au moins un lot
559 de fabrication d'échelle pré-industrielle de chaque concentration qui représente et simule fidèlement les
560 lots de fabrication d'échelle industrielle. Une échelle pré-industrielle pour une forme posologique solide
561 destinée à l'administration orale correspond généralement à un dixième de l'échelle industrielle ou à
562 100 000 comprimés ou gélules, selon la valeur la plus élevée des deux. Les documents de production
563 exécutés doivent aussi être fournis pour les lots de fabrication utilisés dans les essais cliniques clés et/ou
564 les études de biodisponibilité comparatives (s'il y a lieu). Toute annotation faite par les opérateurs de
565 l'équipement sur les documents de production exécutés doit être lisible.

566

P.3.4 Validation et/ou évaluation du procédé de fabrication

568

569

Les promoteurs doivent fournir la description, la documentation et les résultats de la validation et/ou de l'évaluation des étapes ou des épreuves cruciales du procédé de fabrication (p. ex., la validation du processus de stérilisation, d'aseptisation ou de remplissage).

570

571

572

573

574

Les renseignements suivants sont requis :

575

576

a) une copie du protocole de validation du procédé de fabrication, spécifique au produit médicamenteux faisant l'objet de la demande, qui liste l'équipement clé et les paramètres cruciaux de la procédure qui ont un effet sur la qualité du produit médicamenteux et qui définit les paramètres d'essai, les plans d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les critères d'acceptation;

577

578

579

580

581

b) la confirmation que trois lots de fabrication d'échelle industrielle consécutifs du produit médicamenteux seront soumis à une validation prospective conformément aux documents d'orientation *Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques* et *Directive sur la validation des procédés de nettoyage*;

582

583

584

585

586

c) si la validation du procédé a déjà été réalisée (p. ex., pour les produits stériles), une copie du rapport de validation du procédé au lieu des renseignements décrits aux points a) et b) ci-dessus ainsi qu'un résumé du processus de validation.

587

588

589

590

Le fabricant de drogues stériles doit disposer d'une aire de fabrication bien contrôlée (p. ex., un milieu rigoureusement contrôlé, des procédures hautement fiables et de nombreux contrôles en cours de fabrication). Les promoteurs doivent fournir la description détaillée de ces conditions, procédures et contrôles ainsi qu'un exemplaire des procédures opératoires normalisées suivantes :

591

592

593

594

595

a) nettoyage, traitement, stérilisation et dépyrogénéation des contenants, des dispositifs de fermeture et de l'équipement;

596

597

598

b) filtration des solutions;

599

600

c) processus de lyophilisation;

601

602

d) essai d'herméticité des ampoules remplies et scellées;

603

604

- 605 e) inspection finale du produit;
606
607 f) cycle de stérilisation.
608

609 Le processus de stérilisation utilisé pour détruire ou éliminer les microorganismes est probablement le
610 processus le plus important de la fabrication des drogues destinées à l'administration parentérale. Il peut
611 faire appel à la chaleur humide (p. ex., la vapeur), à la chaleur sèche, à la filtration, à la stérilisation au gaz
612 (p. ex., oxyde d'éthylène) ou au rayonnement. Il est à noter que la stérilisation terminale à la vapeur,
613 lorsqu'elle est possible, est considérée la méthode de choix pour assurer la stérilité du produit
614 médicamenteux fini. Par conséquent, les promoteurs doivent présenter une justification scientifique du
615 choix de toute autre méthode.
616

617 Le processus de stérilisation doit être décrit en détail, et la preuve doit être fournie qu'il permet d'obtenir
618 un produit fini stérile, qu'il est d'une grande fiabilité et qu'il n'altère ni les propriétés physiques et
619 chimiques ni l'innocuité du produit médicamenteux. La description doit comporter des détails tels que la
620 plage de TH, la plage de températures et le temps de pénétration moyen du produit médicamenteux, du
621 contenant et du dispositif de fermeture. Bien que les cycles standard de stérilisation en autoclave d'au
622 moins 15 minutes à 121°C ne requièrent pas de justification détaillée, les cycles à température plus faible
623 et les cycles à température élevée d'une durée d'exposition réduite l'exigent. Lorsque le fabricant utilise
624 de l'oxyde d'éthylène, il faut contrôler le degré de résidus de ce composé et de substances voisines au
625 moyen d'essais et des critères d'acceptation.
626

627 Il faut valider la taille des pores, la compatibilité avec le produit, l'absence de substance extractible et
628 l'absence d'adsorption de la substance médicamenteuse et de tous ses constituants pour les filtres utilisés.
629

631 P.4 Contrôle des excipients

633 Les promoteurs doivent fournir les spécifications des excipients.

634
635 Ils doivent présenter les spécifications de tous les excipients, y compris ceux qui ne se retrouvent pas dans
636 le produit médicamenteux fini (p. ex., les solvants, l'azote et le silicium utilisés dans les capuchons, etc.).
637

638 Si la norme déclarée par les promoteurs correspond à un excipient décrit dans une monographie d'une
639 pharmacopée listée à l'annexe B, il suffit d'énoncer que l'excipient a été testé conformément aux
640 exigences de cette norme. Il n'est pas nécessaire de reproduire les spécifications décrites dans la
641 monographie d'une pharmacopée listée à l'annexe B. Si la norme déclarée par les promoteurs correspond
642 à un excipient qui n'est décrit dans aucune monographie des pharmacopées listées à l'annexe B (p. ex.,
643 une norme maison) ou si elle comprend des essais additionnels par rapport à la norme publiée, les
644 promoteurs doivent présenter une copie des spécifications de l'excipient.
645

646 Le contrôle des exigences liées aux agents microbiens doit être au moins aussi strict que ceux décrits
647 dans la monographie publiée dans la pharmacopée U.S.P., s'il en existe une (p. ex., pour le stéarate de
648 magnésium). Les excipients dérivés de sources naturelles doivent subir les tests microbiens appropriés et
649 se conformer aux seuils établis.
650

651 Lorsque les fabricants purifient davantage des excipients de commerce, les promoteurs doivent fournir les
652 détails du processus de purification ainsi que des spécifications modifiées.

653 Ils doivent présenter une copie des méthodes d'analyse et des rapports de validation pour les méthodes
654 qui ne sont pas décrites dans les pharmacopées reconnues.

655
656 Lorsqu'il s'agit d'excipients d'origine humaine ou animale, les promoteurs doivent fournir les
657 renseignements sur les agents fortuits (p. ex., les sources, les spécifications, la description des essais
658 réalisées et les données sur la sécurité virologique). Ces renseignements doivent inclure la source
659 biologique, le pays d'origine et le fabricant ainsi qu'une brève description de l'adéquation par rapport aux
660 contrôles proposés.

661
662 En ce qui concerne la gélatine à usage pharmaceutique, les promoteurs doivent présenter une autorisation
663 d'accès écrite à la Fiche maîtresse du médicament du fournisseur proposé déposée à Santé Canada. En
664 outre, ils doivent présenter une lettre attestant que la gélatine ne contient aucune trace d'encéphalopathie
665 spongiforme bovine (EBS) et d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST).

666
667 Pour les composants brevetés (p. ex., les enveloppes de gélules, les mélanges colorants et les encres
668 d'impression), les promoteurs doivent fournir à Santé Canada une autorisation d'accès écrite lui donnant
669 accès à la fiche maîtresse du médicament enregistré auprès du Ministère par le fournisseur.

670
671 Les promoteurs doivent fournir une attestation indiquant qu'aucun excipient contenu dans le produit
672 médicamenteux n'est interdit dans la composition des médicaments par le *Règlement sur les aliments et*
673 *drogues* du Canada¹.

~~674~~

676 **P.5 Contrôle du produit médicamenteux**

677 **P.5.1 Spécifications**
678

679 **Les promoteurs doivent fournir les spécifications du produit médicamenteux.**
680

681
682 Les spécifications comportent la liste des essais, des méthodes d'analyse et des critères d'acceptation
683 pertinents qui sont des seuils, des plages de seuils ou d'autres critères qui s'appliquent aux essais décrits.
684 Elles établissent l'ensemble des critères auxquels le produit médicamenteux doit se conformer afin d'être
685 jugé acceptable pour l'utilisation qui en est prévue. La « conformité aux spécifications » signifie que le
686 produit médicamenteux, testé au moyen des méthodes d'analyse indiquées, satisfait aux critères
687 d'acceptation énumérés. Les spécifications sont les normes de qualité essentielles que le fabricant
688 propose et justifie et que les compétences réglementaires reconnaissent à titre de conditions
689 d'acceptation.

690
691 Une copie des spécifications, datée et signée par les promoteurs et les représentants autorisés (c.-à-d. les
692 responsables du service du contrôle de la qualité) des entreprises responsables des essais du produit
693 médicamenteux s'il s'agit d'entreprises autres que les promoteurs, doit accompagner la présentation de
694 drogue. Le numéro de référence, le numéro de version et la date d'élaboration des spécifications doivent
695 être fournis afin de contrôler leur version. Les promoteurs peuvent déclarer l'utilisation d'une norme de
696 pharmacopée listée à l'annexe B (p. ex., U.S.P. et B.P.), d'une norme de fabricant ou d'une norme
697 maison, d'une norme prescrite (p. ex., parmi les normes canadiennes de drogues définies au titre C.06 du
698 *Règlement sur les aliments et drogues*) ou d'une norme reconnue.

~~699~~

701

702

¹ Consulter le *Guide de conformité des produits thérapeutiques* publié par Santé Canada

703 Les promoteurs peuvent choisir d'utiliser une norme de fabricant pour indiquer qu'un aspect du matériel
704 diffère de la norme de pharmacopée même s'il existe une monographie dans une pharmacopée listée à
705 l'annexe B. Toutefois, en vertu de l'article C.01.011 du *Règlement*, « il est interdit d'utiliser pour une
706 drogue une norme de fabricant qui prévoit a) un degré de pureté inférieur au degré maximal de pureté et
707 b) un écart d'activité supérieur à l'écart minimal indiqué pour cette drogue dans les publications
708 mentionnées à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*. Par conséquent, lorsque les promoteurs
709 utilisent une norme de fabricant, les contrôles de la pureté et de l'activité doivent être aussi stricts que le
710 contrôle le plus strict décrit aux monographies des pharmacopées listées à l'annexe B.

711
712 S'il s'agit d'une présentation de drogue non officielle (p. ex., pour laquelle il n'existe aucune norme
713 prescrite ou de pharmacopée listée à l'annexe B), les promoteurs doivent utiliser une norme reconnue, et
714 l'étiquetage du produit ne doit pas faire référence à aucune norme).

715
716 Les spécifications peuvent être résumées selon le modèle du Sommaire de la qualité publié par Santé
717 Canada et inclure les essais, les types de méthodes, les sources ainsi que le numéro, la version et la date
718 d'élaboration des spécifications. Le résumé des spécifications doit aussi inclure les critères d'acceptation.
719 Un type de méthode correspond à la description des méthodes d'analyse utilisées (p. ex., observation,
720 infrarouge, ultraviolet, CLHP,), les sources indiquent l'origine des méthodes d'analyse (p. ex., U.S.P.,
721 B.P., maison) et le numéro, la version et la date d'élaboration des spécifications servent à identifier la
722 version.

723
724 En règle générale, les promoteurs doivent réaliser les essais universels suivants pour toutes les substances
725 médicamenteuses :

- 726
727 a) description (p. ex., forme, couleur);
728
729 b) identification spécifique à la substance);
730
731 c) dosage spécifique, indiquant la stabilité);
732
733 d) impuretés (impuretés individuelles et total des impuretés, solvants résiduels).

734
735 Selon la nature du produit médicamenteux, les spécifications peuvent aussi inclure d'autres essais plus
736 spécifiques, notamment des essais qui visent les paramètres suivants :

737

738

Produits médicamenteux	Essais additionnels suggérés
739 Produits solides destinés à 740 l'administration orale	Dissolution, désintégration, dureté-friabilité, uniformité des unités posologiques, teneur en eau, seuils microbiens
741 Produits liquides destinés à 742 l'administration orale	Uniformité des unités posologiques, pH, seuils microbiens, teneur en agents antimicrobiens, teneur en agents antioxydants, substances extractibles, teneur en alcool, dissolution, distribution granulométrique, redispersion (suspensions orales), propriétés rhéologiques (solutions ou suspensions visqueuses), temps de reconstitution (produits sous forme de poudre sèche à reconstituer), teneur en eau (produits destinés à l'administration orale à reconstituer)

743
744

Produits destinés à l'administration parentérale	Uniformité des unités posologiques, pH, stérilité, endotoxines-pyrogènes, particules, teneur en eau (produits non aqueux et produits à reconstituer), teneur en agents antimicrobiens, teneur en agents antioxydants, substances extractibles, fonctionnalité du dispositif d'administration, osmolarité (lorsque la pression osmotique effective du produit est indiquée sur son étiquette), distribution granulométrique, redispersion (suspensions injectables), temps de reconstitution (produits à reconstituer)
--	---

745

Produits à libération modifiée	Méthode d'analyse significative pour les produits à libération modifiée
--------------------------------	---

746
747
748

Produits destinés à l'usage nasa ou à l'administration par inhalation	Constance de la dose délivrée (à chaque utilisation du produit), profils de distribution granulométrique et des gouttelettes (comparable aux produits utilisés dans les essais <i>in vivo</i> 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
---	--

749

Suppositoires	Uniformité des unités posologiques, point de fusion
---------------	---

750
751
752

Produits destinés à l'administration transdermique	Force de cisaillement ou de décollement, poids moyen par unité de surface, dissolution
--	--

~~753~~

755

P.5.2 Méthodes d'analyse et P.5.3 Validation des méthodes d'analyse

756

Il n'est pas nécessaire de fournir un exemplaire des méthodes d'analyse décrites aux pharmacopées. Toutefois, les promoteurs doivent veiller à ce que les méthodes qu'ils utilisent sont adéquatement validées pour le produit médicamenteux faisant l'objet de la présentation (p. ex., en ce qui concerne les produits de dégradation possibles qui ne sont pas énumérés à la monographie publiée dans une pharmacopée).

761

Les promoteurs qui utilisent des méthodes d'analyse qui ne sont pas décrites aux pharmacopées doivent joindre à leur présentation un exemplaire des méthodes d'analyse et des rapports de validation. Les méthodes d'analyse doivent être validées conformément aux documents d'orientation pertinents publiés par Santé Canada et par l'ICH (p. ex., *Méthodes acceptables, texte concernant la validation des méthodes d'analyse (Q2A)*, *Validation des méthodes d'analyse : Méthodologie (Q2B)*).

~~768~~

769

P.5.4 Analyse des lots de fabrication

770

Les promoteurs doivent fournir une description des lots de fabrication ainsi que les résultats de leur analyse.

773

La description des lots de fabrication doit comprendre la concentration, le numéro, la taille et la date et le lieu de fabrication) des lots pertinents du produit médicamenteux qui ont servi à établir les spécifications et à évaluer l'uniformité du procédé de fabrication).

777

778

779 Les promoteurs doivent fournir les résultats de l'analyse réalisée par l'entreprise responsable des essais
780 pour *au moins deux lots* fabriqués par chacun des fabricants proposés pour le produit médicamenteux. Ils
781 doivent joindre à leur présentation une copie des certificats d'analyse des lots en question et y identifier
782 l'entreprise qui a obtenu les résultats.

783
784 La discussion des résultats doit présenter les observations faites pour chacun des essais et éviter les
785 commentaires du genre « tous les résultats d'essai se sont avérés conformes aux spécifications ». Les
786 observations doivent inclure les plages de résultats ainsi que toute tendance observée. En ce qui concerne
787 les essais quantitatifs (p. ex., les essais sur les impuretés individuelles, le total des impuretés et l'activité),
788 les promoteurs doivent s'assurer de fournir des données précises et non pas se contenter d'inclure des
789 commentaires vagues tels que « en deçà des seuils » ou « conformes ». Ils doivent donner une explication
790 et une justification pour tout essai incomplet (p. ex., qui n'a pas été réalisé en fonction des spécifications
791 proposées).

792
793 Si la forme posologique proposée correspond à des comprimés sécables, les promoteurs doivent fournir
794 les résultats d'un essai d'uniformité des unités posologiques, à savoir les moitiés obtenues en brisant
795 manuellement les comprimés. Les présentations de drogue doivent inclure une description de la méthode
796 d'analyse, les valeurs individuelles ainsi que l'écart-type moyen et relatif. Les essais d'uniformité (c.-à-d.
797 l'uniformité du contenu ou du poids selon la forme posologique) doivent être réalisés sur chacune des
798 moitiés d'au moins 10 comprimés choisis au hasard. Ainsi, le nombre d'unités phonologiques (fragments
799 obtenus en brisant les comprimés) seraient de 20 moitiés de comprimés sécables en deux et de 40 quarts
800 de comprimés sécables en quatre. Il faut procéder à ces essais avec au moins un lot de fabrication de
801 chacune des concentrations. Idéalement, les essais doivent tenir compte d'une plage de valeurs de dureté.
802 Durant les essais, il faut briser les comprimés de la même manière que le feront les consommateurs
803 (c.-à-d. manuellement). Les résultats de l'essai d'uniformité des fragments obtenus en brisant les
804 comprimés peuvent être fournis une seule fois et n'ont pas à être inclus aux spécifications du produit
805 médicamenteux. Les critères d'acceptation (plage et variation) des comprimés entiers doivent être ceux
806 qui sont décrits au chapitre <905> sur les généralités de la pharmacopée u.s. p. intitulé *Uniformité on*
807 *Dosage Unité*. La présence d'une rainure doit être indiquée dans la description des comprimés qui figure
808 aux spécifications ainsi que dans la section sur la disponibilité de la monographie du produit
809 médicamenteux.

810

812 ***P.5.5 Caractérisation des impuretés***

813
814 L'étude des impuretés est l'un des aspects les plus importants de la section Qualité de la présentation de
815 drogue. Les promoteurs doivent déclarer et expliquer les impuretés engendrées et susceptibles de l'être
816 par le processus de fabrication et/ou la dégradation du produit médicamenteux. Les tableaux du Sommaire
817 de la qualité de Santé Canada peuvent servir à présenter le résumé des renseignements sur les impuretés
818 (p. ex., leur nom, leur structure, leur origine et les résultats de l'étude). L'origine signifie la façon dont les
819 impuretés ont été introduites dans le produit (p. ex., « sous-produit susceptible de découler du
820 réarrangement de la substance médicamenteuse »). Il faut aussi indiquer si l'impureté est un métabolite de
821 la substance médicamenteuse.

822
823 Les promoteurs doivent indiquer les critères d'acceptation des impuretés établis d'après les seuils de
824 déclaration et de qualification des impuretés associés à la drogue (p. ex., solvants résiduels) définis aux
825 documents d'orientation publiés par Santé Canada et l'ICH (p. ex., *Présence d'impuretés dans les*

826 nouveaux produits (Q3B), Impuretés : Directive sur les solvants résiduels (Q3C). Ces seuils sont
827 déterminés en fonction de l'exposition possible à l'impureté par la prise de la dose maximale journalière
828 (DMJ) de la substance médicamenteuse. En ce qui concerne les drogues offertes sous plusieurs formes
829 posologiques et concentrations ayant différentes DMJ, il est essentiel de tenir compte de tous les seuils et
830 de tous les contrôles pour chaque présentation afin de s'assurer de prendre en compte tous les risques
831 que posent les impuretés. Les études d'impuretés utilisent donc généralement la DMJ la plus élevée
832 possible au lieu de la dose d'entretien. Pour les produits destinés à l'administration parentérale, il faut
833 aussi soumettre à l'étude la dose maximale horaire de la substance médicamenteuse.

834

836

P.6 Contenants et dispositifs de fermeture

837

838

**Les promoteurs doivent fournir la description du contenant et du dispositif de fermeture
839 utilisés pour le produit, y compris les matériaux de fabrication de chaque composant de
840 l'emballage primaire et ses spécifications.**

841

842

Les spécifications doivent présenter le nom et la description des matériaux (ainsi que les dimensions
843 importantes et des illustrations s'il y a lieu).

844

845

Seule une brève description des composants non fonctionnels de l'emballage secondaire est exigée
846 (p. ex., ceux qui ne procurent aucune protection additionnelle ou qui ne servent pas à libérer le produit).
847 Des renseignements supplémentaires doivent être fournis sur les composants fonctionnels de l'emballage
848 secondaire.

849

850

Les promoteurs doivent fournir la description et les spécifications des composants d'emballage qui :

851

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

857

858

Le modèle du Sommaire de la qualité de Santé Canada peut servir à présenter les renseignements
861 susmentionnés.

862

863

Les renseignements à fournir sur les contenants et les dispositifs de fermeture varient selon les formes
864 posologiques et les voies d'administration. Le tableau ci-après donne un aperçu des recommandations
865 générales à l'égard de diverses formes posologiques. Certains renseignements peuvent être communiqués
866 une seule fois en vue d'établir que les contenants et les dispositifs de fermeture sont conformes aux
867 exigences (définies, p. ex., dans « Qualification des composants »).

868

869

870

	Produits solides destinés à l'administration orale	Produits liquides destinés à l'administration orale et produits topiques	Produits stériles (dont les produits ophtalmiques)
--	---	---	---

871

Spécifications des essais courants

872

873

- Nom, description physique, dimensions (p. ex., l'épaisseur)

x

x

x

874

875

876

877

- Essais d'identification spécifiques (p. ex., IR) pour les composants qui entrent en contact direct avec la forme posologique

x

x

x

878

Qualification des composants

879

880

881

882

883

- Composition et illustration de tous les composants (dont le revêtement des capuchons, le revêtement des tubes de métal, les élastomères, les adhésifs et le silicium)

x

x

x

884

885

- Description de tout traitement additionnel*

x

x

x (stérilisation et dépyrogénéation des composants)

886

- Contenants U.S.P. <661>

x

x

x (inclut les essais <87> et <88> de la pharmacopée U.S.P.)

887

-Contenants U.S.P. <671> - Perméation

x

x

x

888

889

- Dispositifs de fermeture en élastomère pour les injections U.S.P. <381>

--

--

x (inclut les essais <87> et <88> de la pharmacopée U.S.P.)

890

891

892

893

894

895

- * Exemple : revêtement de tubes, revêtement en silicium des capuchons en caoutchouc, sulfatage des ampoules et des fioles
- x Les renseignements sont exigés.
- Les renseignements ne sont pas exigés.

896

897

898

Des études comparatives peuvent être nécessaires lorsque des composants d'emballage sont modifiés (p. ex., étude comparative du mode de libération [taille des gouttelettes] lorsqu'un nouveau fournisseur fournit les embouts compte-gouttes).

899 Santé Canada doit avoir accès aux renseignements sur la composition, soit dans la présentation de drogue,
900 soit dans le fichier des FMM. Consulter le document d'orientation *Fiches maîtresses des produits* (qui
901 sera bientôt renommé *Fiches maîtresses des médicaments*) pour connaître les exigences à l'égard de
902 l'enregistrement de FMM de type II (matériaux d'emballage).

903

904

P.7 Stabilité

905

906 En vertu de l'article C.02.027 du *Règlement*, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur
907 d'une drogue doivent déterminer la période durant laquelle la drogue, placée dans l'emballage dans lequel
908 elle est vendue, demeurera conforme à ses spécifications.

909

910

911 Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un
912 produit médicamenteux varie dans le temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux comme la
913 température, l'humidité et la lumière, et d'établir les conditions d'entreposage et la durée de conservation
914 recommandées pour un produit médicamenteux.

915

916

P.7.1 Sommaire des résultats de l'étude de stabilité et conclusions

917

918 **Les promoteurs doivent présenter un sommaire des types d'essais menés, des protocoles**
919 **utilisés et des résultats des essais. Le sommaire doit comprendre, par exemple, les**
920 **conclusions relatives aux conditions d'entreposage, à la durée de conservation et, le cas**
921 **échéant, aux conditions d'entreposage et à la durée de conservation du produit entamé.**

922

923

924 Les promoteurs doivent fournir des données de stabilité pour au moins deux lots de fabrication du produit
925 médicamenteux. Les lots de fabrication doivent avoir la même formulation ainsi que le même contenant et
926 dispositif de fermeture que ceux proposés pour la commercialisation. Le procédé de fabrication de ces
927 lots doit simuler celui qui sera employé pour la production à grande échelle des lots de commercialisation.
928 Le procédé doit fournir un produit qui est de même qualité et qui répond aux mêmes spécifications que les
929 lots de commercialisation. Au moins un des deux lots doit être un lot d'échelle pilote (p. ex., une échelle
930 pilote pour une forme posologique solide destinée à l'administration orale correspond généralement à un
931 dixième de l'échelle industrielle ou à 100 000 comprimés ou gélules, selon la valeur la plus élevée des
932 deux) et le second lot peut être plus petit, dans certaines circonstances (p. ex., pour une forme
933 posologique solide destinée à l'administration orale, un plus petit lot compte généralement 25 000 ou 50
934 000 unités posologiques).

935

936 Les promoteurs peuvent utiliser la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice si des motifs
937 scientifiques le justifient.

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947 Il est recommandé d'inclure les conditions d'entreposage et les données minimales suivantes au moment
948 de la présentation de drogue :
949

Étude de dégradation	Conditions d'entreposage	Période d'étude minimale pour les présentations
De longue durée	25°C ± 2°C/60 % HR ± 5 % HR	6 mois
Accélérée	40°C ± 2°C/75 % HR ± 5 % HR	3 mois

954 HR = humidité relative

955
956
957 Les promoteurs doivent fournir, sur demande, des données de stabilité à jour en vue d'appuyer la durée de
958 conservation proposée. Pour les études de dégradation de longue durée, la fréquence des essais doit
959 permettre de déterminer les caractéristiques de stabilité du produit médicamenteux (p. ex., aux mois 0, 3,
960 6, 9, 12, 18, 24 et 36). Pour ce qui est des études de dégradation accélérée, il est recommandé d'effectuer
961 au moins trois séries d'essais durant l'étude, dont une série initiale et finale (p. ex., au mois 0, 1, 2 et 3).
962

963 Le sommaire des résultats de l'étude de stabilité doit comprendre des détails sur les conditions
964 d'entreposage, la concentration, le numéro de lot de fabrication, le contenant et le dispositif de fermeture
965 ainsi que les intervalles écoulés (et proposés) entre les essais. La discussion des résultats doit présenter les
966 observations faites pour chacun des essais et éviter les commentaires du genre « tous les résultats d'essai
967 se sont avérés conformes aux spécifications ». Les observations doivent inclure les plages de résultats
968 ainsi que toute tendance observée. En ce qui concerne les essais quantitatifs (p. ex., les essais sur les
969 produits de dégradation individuels, le total des produits de dégradation et l'activité), les promoteurs
970 doivent s'assurer de fournir des données précises et non pas se contenter d'inclure des commentaires
971 vagues tels que « en deçà des seuils » ou « conformes ».
972

973 Les promoteurs doivent fournir les conditions d'entreposage proposées accompagnées des seuils de
974 tolérance acceptables (p. ex., une plage de températures indiquant la température maximale et minimale)
975 et la durée de conservation du produit médicamenteux.
976

977 Si les résultats de l'étude de stabilité démontrent que le produit médicamenteux est acceptable d'après le
978 cas standard (p. ex., au moyen d'études de dégradation de longue durée à 25°C ± 2°C/60 % HR ± 5%
979 HR et d'études de dégradation accélérée à 40°C ± 2°C/75 % HR ± 5 % HR), les exemples qui suivent
980 sont des recommandations d'entreposage acceptables :
981

982 « Entrez entre 15° C et 30° C. »

983 « Entrez à la température ambiante (15° C à 30° C). »

984 « Le produit peut être entreposé à une température de 15° C et 30° C, mais il doit idéalement être
985 entreposé à 25° C. »

986
987 D'après les résultats de l'évaluation de la stabilité, les promoteurs doivent ajouter d'autres précautions
988 particulières (p. ex., « Protégez de la lumière. » et « Protégez de l'humidité. »).
989
990

991 Il est possible de procéder à une extrapolation limitée, au-delà de la plage observée, des données obtenues
992 en temps réel dans des conditions d'entreposage de longue durée, pour prolonger la période des
993 contre-essais, si cela est justifié.

994
995 Pour de plus amples renseignements, les promoteurs doivent consulter les documents d'orientation de
996 Santé Canada (p. ex., *Essais de stabilité des nouveaux produits et substances médicamenteux* et
997 *Essais de stabilité de substances et produits médicamenteux existants*).

000

P.7.2 Protocole de stabilité et engagement à l'égard des essais de stabilité après l'homologation

001

**Les promoteurs doivent présenter le protocole de stabilité et l'engagement à l'égard des
essais de stabilité après l'homologation .**

002

003

004

005 En vertu de l'article C.02.028 du *Règlement sur les aliments et drogues*, le distributeur visé à l'alinéa
006 C.01A.003b) et l'importateur d'une drogue doivent surveiller, dans le cadre d'un programme permanent, la
007 stabilité de la drogue dans l'emballage dans lequel elle est vendue.

008

009 Un *Programme permanent de stabilité* est mis en place pour garantir la conformité aux spécifications
010 approuvées relatives à la durée de conservation. Au moins un lot de chaque concentration du produit
011 médicamenteux est inscrit au programme permanent de stabilité chaque année. L'emploi de la méthode
012 des extrêmes et de la méthode de la matrice est permis si des motifs scientifiques le justifient.

013

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

016

- 017 a) le nombre et la taille des lots de fabrication par concentration;
- 018
- 019 b) les essais et les critères d'acceptation;
- 020
- 021 c) les contenants et les dispositifs de fermeture;
- 022
- 023 d) la fréquence des essais;
- 024
- 025 e) les conditions d'entreposage (seuils de tolérance) des échantillons.

026

027 Les promoteurs doivent justifier scientifiquement toute différence entre les protocoles des études de
028 stabilité utilisés pour les lots de fabrication primaires (c.-à-d. ceux qui appuient la présentation de drogue)
029 et ceux pour les *lots de fabrication permanents*.

030

031

P.7.3 Données de stabilité

032

033 Les promoteurs doivent joindre à leur présentation de drogue les résultats obtenus par l'étude de stabilité

034

035 (c.-à-d., les données brutes) utilisés pour appuyer la durée de conservation proposée. En ce qui concerne
036 les essais quantitatifs (p. ex., les essais sur les produits de dégradation individuels, le total des produits de
037 dégradation et l'activité), les promoteurs doivent s'assurer de fournir des données précises et non pas se
038 contenter d'inclure des commentaires vagues tels que « en deçà des seuils » ou « conformes ».

~~040~~

041

M DIVERS

~~042~~
043

M.1 Étiquetage

044

045 Les promoteurs doivent fournir des exemplaires des étiquettes du contenant du produit médicamenteux (et
046 l'information posologique ou la notice d'accompagnement le cas échéant).

047

048 Pour de plus amples renseignements, consulter le document *Étiquetage des médicaments à l'usage des*
049 *humains* de Santé Canada.

050

051