



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

PRÉPARATION DES DONNÉES SUR LA QUALITÉ DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES (DROGUES VISÉES À L'ANNEXE C) À L'AIDE DES MODÈLES DU SOMMAIRE DES DONNÉES SUR LA QUALITÉ DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES (SDQ-R) ET DU DOCUMENT CERTIFIÉ D'INFORMATION SUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES (DCI-R)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'ébauche	2001/08/01
----------------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments
Ligne directrice

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 de la gestion des risques 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

LE SITE WEB DE LA DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES/DIRECTION DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES THÉRAPIES GÉNÉTIQUES

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 exigences 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

à

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada <2003>

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Immeuble Brooke Claxton, L. A. n° 0913A
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Téléphone : (613) 954-5995
Télécopieur : (613) 941-5366

Also available in English under the title :

Preparation of the Quality Information for Radiopharmaceuticals (Schedule C Drugs)
Using the Quality Information Summary-Radiopharmaceuticals (QIS-R)
and Certified Product Information Document-Radiopharmaceuticals (CPID-R) Templates
N° de catalogue
ISBN

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 politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, 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.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, 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.

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Objet	
1.2	Exigences en matière de modèle	
1.2.1	Modèle de Sommaire des données sur la qualité (SDQ)	
1.2.2	Document certifié d'information(DCI)	
1.3	Exigences en matière de dépôt	
1.3.1	Format électronique	
1.3.2	Mode de présentation	
1.4	Données/présentations subséquentes	
1.4.1	Réponses aux demandes d'information	
1.4.2	Présentations de drogue nouvelle (PDN)	
1.4.3	Supplément à une présentation de drogue nouvelle (S/PDN)	
1.4.4	Changements devant obligatoirement être déclarés	
1.4.5	Demandes d'essai clinique (DEC; communément appelées DNR)	
2	EXIGENCES EN MATIÈRE DE DONNÉES SUR LA QUALITÉ	4
G.	Renseignements généraux	
G.1	Sommaire de la présentation	
G.2	Sommaire des données sur la drogue	
G.3	Sommaire de l'évaluation	
S.	Substance pharmaceutique	
S.1	Nomenclature et caractérisation	
S.1.1	Nomenclature	
S.1.2	Structure	
S.1.3	Caractéristiques physico-chimiques	
S.1.4	Propriétés radionucléidiques et radiochimiques	
S.1.5	Détermination de la structure chimique	
S.2	Production	
S.2.1	Fabricant(s)	
S.2.2	Contrôle de la qualité des matières premières	
S.2.3	Description de la synthèse/production	
S.2.4	Contrôles en cours de fabrication	
S.3	Essais de contrôle sur la substance pharmaceutique	
S.3.1	Spécifications	
S.3.2	Justification des spécifications	
S.3.3	Méthodes d'essai et études de validation	
S.3.4	Les impuretés et leur qualification	
S.3.5	Étalon de référence	
S.3.6	Analyse des lots	

TABLE DES MATIÈRES (suite)

- S.4 Contenant/dispositif de fermeture
- S.5 Stabilité
 - S.5.1 Données sur la stabilité
 - S.5.2 Conclusions sur la stabilité

- P. Produit pharmaceutique
 - P.1 Développement pharmaceutique

 - P.2 Production
 - P.2.1 Activités
 - P.2.2 Formules de production
 - P.2.3 Procédé de production
 - P.2.4 Contrôles en cours de fabrication
 - P.2.5 Validation des procédés

 - P.3 Tests de contrôle sur tous les ingrédients (à l'exclusion de la substance pharmaceutique)

 - P.4 Tests de contrôle sur le produit pharmaceutique
 - P.4.1 Spécifications
 - P.4.2 Justification des spécifications
 - P.4.3 Méthodes d'essai et études de validation
 - P.4.4 Analyse des lots

 - P.5 Contenant/dispositif de fermeture
 - P.5.1 Source
 - P.5.2 Description
 - P.5.3 Composition
 - P.5.4 Spécifications
 - P.5.5 Qualification du contenant/dispositif de fermeture

 - P.6 Stabilité
 - P.6.1 Données sur la stabilité
 - P.6.2 Conclusions sur la stabilité
 - P.6.3 Protocole d'évaluation post-commercialisation de la stabilité

- O. Autres renseignements
 - O.1 Monographie ou brochure du chercheur (pour les présentations de DEC) et étiquettes

 - O.2 Annexes

 - O.3 Références

ébauche

1. INTRODUCTION

1.1 Objet

La présente ligne directrice vise à offrir aux promoteurs de présentations de drogue nouvelle (PDN) et des présentations connexes (réponses aux demandes d'information durant l'examen, réponses aux avis de déficience ou de non-conformité, suppléments à une présentation de drogue nouvelle (S/PDN) et changements devant obligatoirement être déclarés (y compris les demandes d'essai clinique) une approche qui réponde de manière acceptable aux exigences réglementaires applicables au volet « Qualité » (chimie et fabrication) des présentations. Bien que l'approche recommandée par les lignes directrices ne soit pas d'utilisation impérative et que l'on puisse opter pour une autre méthode, il est préférable que le promoteur prévienne à l'avance la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de tout écart important qu'il envisage s'il veut éviter le rejet de sa présentation.

La présente ligne directrice s'applique aux présentations déposées pour les drogues visées par l'Annexe C.

Il s'agit d'une interprétation des exigences générales exposées aux alinéas C.08.002(2) a) à f) et l), m) et n) ainsi qu'au Titre 3 du *Règlement sur les aliments et drogues* qui doit être considérée comme faisant autorité en ce qui concerne le mode requis pour présenter les données dans les présentations de drogue nouvelle. La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) reconnaît que la ligne directrice ne peut prévoir toutes les situations possibles et que les exigences spécifiques s'appliquant à une drogue dépendent des propriétés de la substance pharmaceutique, de sa forme posologique et varient selon que la drogue est un produit radiopharmaceutique, une trousse ou un générateur. Toutefois, la ligne directrice a été élaborée avec un degré de détail élevé afin d'être le plus utile possible à l'industrie radiopharmaceutique.

1.2 Exigences en matière de modèle

En 1995, la Direction des produits thérapeutiques (l'ancienne Direction des médicaments) a imposé l'obligation de produire un sommaire des données sur la qualité incluses dans une présentation, appelée la Synthèse globale (chimie et fabrication) [SG(CF)]. À ce moment-là a également été introduit le Document certifié d'information (DCI).

1.2.1 Modèle de Sommaire des données sur la qualité (SDQ)

Le **modèle de Sommaire des données sur la qualité (SDQ)** est destiné à remplacer la Synthèse globale (chimie et fabrication)[SG(CF)] qui était exigée dans toutes les présentations de drogue nouvelle.

1.2.2 Document certifié d'information (DCI)

Le **Document certifié d'information** (requis pour les présentations de drogue nouvelle et pour les suppléments à une présentation de drogue nouvelle), compilé par le promoteur et publié en même temps que la monographie, est considéré comme faisant partie intégrante de l'ensemble visé par l'avis de conformité et contient toutes les données techniques essentielles relatives au produit pharmaceutique.

1.3 Exigences en matière de dépôt

Pour les renseignements généraux sur le dépôt d'une présentation de drogue radiopharmaceutique (Annexe C) auprès de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), prière de consulter la ligne directrice *Préparation d'une présentation de drogue nouvelle à usage humain et Guide pour la préparation des présentations concernant les drogues de l'Annexe C*. Seuls les renseignements propres au volet Qualité (chimie et fabrication) de la présentation sont abordés dans la présente ligne directrice.

1.3.1 Format électronique

Les promoteurs doivent **produire** les dossiers électroniques dans l'un des formats suivants :

- WordPerfect pour Windows, version 8
- Gestionnaire d'imprimante pour la Hewlett Packard (HP) Laserjet III ou IV
- Compatible IBM
- Police de caractère Univers (taille variable) (imprimante sur papier).

Les promoteurs peuvent **remplir** le **modèle de Sommaire des données sur la qualité (SDQ)** et le **modèle de Document certifié d'information (DCI)** dans un autre environnement (logiciel). Toutefois, ce logiciel doit être compatible avec les systèmes utilisés par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG).

1.3.2 Mode de présentation

Les données sur la Qualité (chimie et fabrication) incluses dans les différents volumes d'une présentation de drogue radiopharmaceutique peuvent être présentées sous un mode différent de celui du modèle. Les modes de présentation prescrits par d'autres organismes réglementaires sont à présent jugés acceptables.

1.4 Données/présentations subséquentes

1.4.1 Réponses aux demandes d'information

Tout au long de l'examen d'une présentation de drogue radiopharmaceutique, la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) peut s'adresser au promoteur par télécopieur pour lui demander des renseignements additionnels. De même, un avis de déficience ou un avis de non-conformité ou un avis de lettre non satisfaisante peut être émis à la fin de l'examen (se reporter à Politiques de gestion des présentations de drogue).

Les promoteurs ne sont pas tenus de produire une version révisée du Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R) lorsqu'ils répondent aux commentaires formulés par la Direction, **sauf** si l'importance des déficiences dans la présentation justifie le dépôt de volumes de présentation de **remplacement**.

1.4.2 Présentations de drogue nouvelle (PDN)

Le Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R), dans le cas d'une présentation de drogue nouvelle, devrait être élaboré à partir de l'ensemble du modèle de SDQ-R dans le seul cas où la substance pharmaceutique du produit pharmaceutique final est une entité chimique synthétique. Toutefois, si la substance pharmaceutique est une entité biologique, p. ex. un anticorps monoclonal, de l'ADNr, des produits sanguins, etc., on ne doit alors remplir que les parties pertinentes de la section Substance pharmaceutique (section S) du modèle du Sommaire des données sur la qualité des produits biologiques (SDQ-B).

1.4.3 Supplément à une présentation de drogue nouvelle (S/PDN)

Le Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R), dans le cas d'un supplément à une présentation de drogue nouvelle, doit être élaboré à partir des sections pertinentes du modèle de SDQ-R. L'utilisation ou non de la section S (substance pharmaceutique du SDA-R) dépend uniquement de la nature de la substance pharmaceutique, c.-à-d. entité chimique ou biologique, conformément au principe énoncé plus haut (1.4.2).

1.4.4 Changements devant obligatoirement être déclarés

Les promoteurs ne sont pas tenus de produire un Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R) lorsqu'ils déposent un changement devant être obligatoirement déclaré, sauf si le changement est important.

1.4.5 Demandes d'essai clinique (DEC; communément appelées DNR)

Les promoteurs sont incités à utiliser le modèle SDQ-R pour la préparation des présentations de demandes d'essai clinique. On recommande, dans la mesure du possible, de produire les données (disponibles) pertinentes sur la Qualité (chimie et fabrication) se rapportant à la demande d'essai clinique en s'appuyant sur le modèle de SDQ-R.

2. EXIGENCES EN MATIÈRE DE DONNÉES SUR LA QUALITÉ

Les exigences en matière de données sont subdivisées en deux catégories : **l'information qui doit être fournie dans le Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R)** et celle qui doit être fournie dans la présentation. On trouvera dans les sous-paragraphes qui suivent, dont la numérotation suit celle du modèle, une explication plus détaillée de l'information requise dans le Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R).

Dans certaines circonstances, le niveau de détail prévu dans le **modèle de Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R)** est jugé satisfaisant et aucun autre renseignement n'est requis pour la présentation. Il est alors permis d'omettre ces sous-paragraphes dans la présentation.

G. Renseignements généraux

Dans cette section, les promoteurs ne sont pas tenus de prévoir une section correspondante dans la présentation et d'y faire référence. Les données devant être incluses par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) apparaissent dans des zones ombrées. Toutes les zones qui ne sont pas ombrées doivent être remplies par le promoteur.

G.1 Sommaire de la présentation

La présente section donne une vue d'ensemble de la présentation.

Marque nominative

Marque nominative sous laquelle le produit sera commercialisé ou employé dans l'essai clinique au Canada.

Nom propre ou usuel

Nom propre ou usuel de la substance pharmaceutique, tel que défini par le *Règlement*.

Numéro ou nom de code

Tout code de recherche utilisé pour la substance pharmaceutique, susceptible d'apparaître dans les renseignements figurant dans la présentation.

Promoteur de la présentation

La fabricant ou un correspondant agissant au nom du fabricant.

Personne-ressource et n° de téléphone/télécopieur

Personne à qui la correspondance doit être envoyée.

Classification de la drogue

Classe de la drogue : diagnostique ou thérapeutique.

Conditionnement

Dimensions unitaires, volume, activité, temps d'étalonnage et dimension de l'emballage, s'il y a lieu.

Voie(s) d'administration

Voie par laquelle la drogue est administrée, p. ex. intraveineuse, orale, etc.

Type de présentation

Le type de présentation, selon la définition donnée par la Politique de gestion des présentations de drogue. Les présentations initiales devraient être faciles à distinguer des réponses aux demandes de clarification de données (p. ex. « PDN » plutôt que « PDN : demande de clarification » ou « PDN : réponse à l'avis de non-conformité »).

Date de présentation/volume(s) cité(s) en renvoi

Date de la lettre explicative qui accompagne la présentation au moment du dépôt, et numéro de volume cité en renvoi dans le **modèle de Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R)**.

G.2 Sommaire des données sur la drogue

La présente section donne une vue d'ensemble de la drogue décrite dans la présentation.

Nom chimique : nouvelle substance active (NSA) ou commercialisation subséquente (CS).

Donner la nomenclature chimique suivie de la mention « NSA » ou « CS ».

Pharmacopée applicable

Indiquer la pharmacopée applicable pour la substance pharmaceutique et le produit pharmaceutique. Les pharmacopées de l'Annexe B (p. ex. USP, BP, PE) et les autres pharmacopées (p. ex. Japon, Allemagne) doivent être consultées. On doit également consulter les publications contenant les monographies officielles proposées et les changements aux monographies officielles existantes (p. ex. Pharmacopeial Forum, Pharmeuropeia).

La description doit être aussi complète que possible (p. ex. « substance pharmaceutique » : USP 23 Supplement 4 and BP 1993 Addendum 1996; Drug product: Pharmacopeial Forum, etc.).

S'il y a lieu, produire une copie ou la traduction de la référence officielle.

Dose recommandée

Indiquer la gamme des doses pour la forme posologique radioactive (mCi ou MBq) (également applicable aux trousse) et préciser l'indication, s'il existe plusieurs combinaisons dose/indication différentes.

Description de l'emballage

Indiquer de quelle manière le produit est emballé (p. ex. flacon, bouchon, sertissage en aluminium, paquet de 5 flacons, etc.).

Date de péremption

Indiquer la date de péremption après la fabrication. Dans le cas des trousse, on doit indiquer la péremption de la trousse tant avant qu'après la reconstitution.

Conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette

Préciser les conditions d'entreposage recommandées. Dans le cas des trousse, on doit indiquer les conditions d'entreposage de la trousse tant avant qu'après la reconstitution.

Présentations connexes antérieures

Indiquer le nom et le numéro de dossier de toute présentation déposée antérieurement présentant un lien avec la présentation actuelle. Cette liste devrait inclure tant les présentations citées en renvoi dans le présent dépôt parce qu'elles contiennent de l'information essentielle que celles qui ne sont pas citées en renvoi mais qui pourraient être utiles durant le processus d'évaluation.

G.3 Sommaire de l'évaluation

Cette section doit être remplie par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG). Les promoteurs ne doivent rien y inscrire.

S. Substance pharmaceutique

Il est possible que certaines des données devant être consignées dans cette section de la présentation de drogue puissent ne pas être obtenues du promoteur (si celui-ci ne fabrique pas la substance pharmaceutique). Dans ce cas, le fournisseur de la substance pharmaceutique peut déposer une Fiche maîtresse de drogue (anciennement Fiche maîtresse de produit) directement auprès de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques. Cette fiche maîtresse sera conservée en toute confidentialité et sera utilisée à l'appui de la nouvelle drogue uniquement sur autorisation écrite (« lettre d'autorisation ») du fournisseur. Ce qui précède s'applique également à certains radionucléides (dont la vente n'est pas autorisée au Canada), tel que ^{90}Y , ^{188}Re , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O , ^{11}C , etc.

Qu'il renvoie ou non à une Fiche maîtresse de drogue, le promoteur doit être en mesure de fournir la plupart des renseignements requis sur la substance pharmaceutique, sauf peut-être les données des sous-sections S.2.2 à S.2.4 (voir ci-après). Le promoteur a la responsabilité d'obtenir toutes les autres données du fournisseur de la substance pharmaceutique et d'inclure celles-ci dans la présentation. En outre, le promoteur de la

présentation a la responsabilité de s'assurer que des spécifications acceptables et des méthodes d'essai adéquatement validées sont élaborées pour la substance pharmaceutique en question; de plus, il doit produire les résultats des analyses de lot effectuées par l'entreprise responsable des essais systématiques de libération de la substance pharmaceutique.

Pour de plus amples renseignements sur les exigences applicables aux Fiches maîtresses de drogue, prière de se référer à la ligne directrice *Fiches maîtresses de drogue* de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG).

NOTA : Pour les **substances pharmaceutiques bien caractérisées (substances pharmaceutiques anciennes)** présentes dans de nouveaux produits pharmaceutiques, on ne doit remplir que les sections S.3.1 et S.3.2; toutes les autres sections doivent être supprimées.

Pour **tous les radionucléides**, remplir les sections S.1.1, S.1.3(a), S.1.4, S.2.1, S.2.2, S.2.3, S.2.4, S.3.1, S.3.2, S.3.3, S.3.4, S.3.5, S.3.6 et S.4

S.1 Nomenclature et caractérisation

S.1.1 Nomenclature

(a) *Nom(s) chimique(s) :*

Indiquer le(s) nom(s) chimique(s) de la substance pharmaceutique et préciser la source du(des) nom(s) (p. ex. Chemical Abstracts ou UICPA). Lorsqu'il existe plusieurs noms chimiques, indiquer le nom préféré.

(b) *Code(s) de laboratoire :*

Indiquer tout code de recherche utilisé pour la substance pharmaceutique susceptible d'apparaître dans la présentation.

(c) *Numéro de registre Chemical Abstracts Service (CAS) :*

Indiquer le numéro s'il est disponible, ou inscrire la mention - non disponible.

(d) *Autre(s) nom(s) :*

Indiquer tout autre nom sous lequel la substance pharmaceutique est connue.

S.1.2 Structure

(a) *Formule développée (y compris configuration absolue) :*

Donner la structure de la substance pharmaceutique qui démontre sa configuration absolue.

(b) *Poids et formule moléculaire :*

Donner le poids et la formule moléculaire de la substance pharmaceutique. Dans le cas des sels, le poids de la base libre doit également être indiqué.

(c) *Autres drogues de structure similaire :*

Tant pour les nouvelles substances actives que pour les produits de commercialisation subséquente, indiquer le nom propre ou le nom usuel et la formule développée des drogues similaires.

S.1.3 Caractéristiques physico-chimiques

NOTA : S'il y a lieu, on doit fournir des détails sur toute étude effectuée, y compris les descriptions des méthodes d'essai. Les résultats des balayages ou les spectres obtenus lors des études du polymorphisme doivent être fournis.

(a) *Caractéristiques physiques :*

Fournir une description de la substance pharmaceutique, y compris son aspect, sa couleur et son état physique. Pour les formes solides, indiquer si la drogue est cristalline ou amorphe.

On peut indiquer ici le point de fusion, la densité et le pouvoir rotatoire spécifique.

Pour les radionucléides, donner les caractéristiques de rayonnement, y compris les renseignements sur le diagramme de désintégration, les émissions, l'énergie et la demi-vie.

(b) *Solubilité :*

Indiquer la solubilité de la substance pharmaceutique dans les principaux solvants et dans ceux qui sont utilisés pour sa production. Si l'on a recours à des formules

descriptives (p. ex. « très peu soluble », « légèrement soluble »), prière d'indiquer la source des définitions de ces formules (p. ex. USP).

(c) *Solubilité aqueuse en fonction du pH :*

Indiquer la solubilité de la substance pharmaceutique à l'intérieur de la gamme physiologique du pH.

(d) *Polymorphisme :*

Résumer toute étude éventuelle réalisée pour déterminer si la substance pharmaceutique existe sous plus d'une forme cristalline. Indiquer le(s) solvant(s) utilisé(s) pour la recristallisation ainsi que la(les) méthode(s) employée(s) pour la recherche du polymorphisme. S'il existe plus d'une forme de la substance, décrire les différences sur le plan des propriétés physico-chimiques et indiquer les raisons du choix de la forme utilisée. En outre, on doit confirmer que cette forme est la même que celle utilisée dans les études cliniques et les études de biodisponibilité.

(e) *Composition granulométrique :*

Résumer toute étude granulométrique effectuée sur la substance pharmaceutique, en particulier pour les lots utilisés dans les essais cliniques récents ou repères ou dans les études de biodisponibilité comparées. Cette exigence ne s'applique qu'aux situations où sont présentes des particules (colloïdes, microagrégats ou macroagrégats ou sphères). Indiquer la source de la substance pharmaceutique, les numéros de lot et l'utilisation des lots par le promoteur. Préciser la méthode d'analyse et donner les résultats.

Il est préférable de produire une représentation graphique des résultats démontrant la répartition complète. (Les résultats des fréquences cumulées en percentiles, mettant en évidence les 10^e, 50^e et 90^e centiles, devraient être présentés sous forme de tableau. Si les résultats occupent plus d'une page, ils doivent être joints en annexe.)

(f) *Valeurs du pKa et du pH :*

Donner les valeurs du pKa et du pH de la substance pharmaceutique.

(g) *Coefficients d'absorption UV maximum et d'extinction :*

Indiquer les coefficients d'absorption UV maximum et d'extinction de la substance pharmaceutique.

(h) *Autre :*

S'il y a lieu, fournir de l'information sur le coefficient de partition, la formation de solvats, les tautomères, etc.

(i) *Source de l'information susmentionnée :*

Indiquer si l'information susmentionnée a été produite par l'entreprise responsable des essais systématiques de libération ou par un tiers, ou encore si elle a été trouvée dans un texte ou une publication de référence. S'il y a lieu, indiquer le site de production et le grade (c.-à-d. lot de production ou étalon de référence) de la substance pharmaceutique.

S.1.4 Propriétés radionucléidiques et radiochimiques

(a) *Pureté et impureté radionucléidiques :*

Résumer les études effectuées pour déterminer et quantifier la pureté et l'impureté radionucléidiques. S'il y a lieu, produire en annexe les spectres de rayonnement.

(b) *Pureté et impureté radiochimiques :*

Résumer les études effectuées pour illustrer et quantifier la pureté et l'impureté radiochimiques. Joindre en annexe les rapports des analyses CLHP, CCM, etc. applicables.

(c) *Source de l'information susmentionnée :*

Indiquer si l'information a été produite par l'entreprise responsable des essais systématiques de libération ou par un tiers.
S'il y a lieu, indiquer le site de production et le grade (c.-à-d. lot de production ou étalon de référence) de la substance pharmaceutique.

S.1.5 Détermination de la structure chimique

NOTA : S'il y a lieu, l'analyse élémentaire est normalement requise à titre de confirmation de la structure, en plus de l'analyse par ultraviolet, infrarouge, résonance

magnétique nucléaire et le spectre de masse. On doit annexer des copies des spectres réels avec les correspondances.

Produire les détails de toute étude effectuée sur les isomères.

(a) *Nature des études réalisées pour obtenir des indications sur la structure chimique :*

Produire une liste des études ou des techniques utilisées pour déterminer ou confirmer la structure de la substance pharmaceutique (p. ex. analyse élémentaire, RMN, IR, UV, SM). Ne pas annexer de discussion des résultats.

(b) *Isomérisme éventuel :*

S'il y a lieu, décrire les stéréoisomères pouvant résulter de la méthode de fabrication et indiquer à quelles étapes ils pourraient être produits. Si la drogue doit être commercialisée sous forme d'isomère unique ou de ratio fixe d'isomères, justifier cette décision. Pour les produits de commercialisation subséquente, inclure un sommaire des éventuelles études comparatives effectuées.

(c) *Source de l'information susmentionnée :*

Indiquer si l'information susmentionnée a été produite par l'entreprise responsable des tests systématiques de libération ou par un tiers, ou encore si elle a été trouvée dans un texte ou une publication de référence. S'il y a lieu, indiquer le site de production et le grade (c.-à-d. lot de production ou étalon de référence) de la substance pharmaceutique.

S.2 Production

S.2.1 Fabricant(s)

(a) *Nom et adresse de tous les établissements participant à la production de la substance pharmaceutique :*

Fournir le nom et l'adresse de toutes les entreprises intervenant dans tous les aspects de la production de la substance pharmaceutique. Si certaines entreprises ne sont responsables que de certaines étapes particulières, cela doit être mentionné.

Si une Fiche maîtresse de drogue (FMD) **déposée auprès de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG)** est citée en renvoi, fournir le numéro de FMD **attribué par la Direction**. Confirmer qu'une lettre d'autorisation a été émise et indiquer à quel endroit se trouve cette lettre dans la présentation.

S.2.2 Contrôle de la qualité des matières premières

NOTA : La présentation de drogue doit contenir les renseignements suivants :

- ! Une liste exhaustive des articles utilisés pour manufacturer la substance pharmaceutique ou le radionucléide. Cette liste doit inclure tous les ingrédients utilisés dans les étapes de synthèse, d'isolement et de purification, qu'ils subissent ou non une transformation ou qu'ils soient ou non éliminés ou supprimés durant le procédé. Dans le cas des radionucléides produits par cyclotron, la liste doit également inclure le nom et la source de la matière-cible utilisée. Ces articles ou substances doivent être identifiés par leur nom usuel ou par leur nom chimique complet.
- ! Les spécifications établies à l'égard de toutes les matières, y compris les matières-cibles (le cas échéant) utilisées pour manufacturer la substance pharmaceutique ou le radionucléide, notamment identité, pureté et activité, s'il a lieu. Des spécifications rigoureuses, y compris un contrôle étroit du risque d'impureté, sont exigées pour les matières premières utilisées dans une synthèse en une seule étape. On doit porter une attention particulière aux impuretés isomériques possibles dans les matières premières, car ces contaminants pourraient être transférés au produit final par les différentes étapes de synthèse.
- ! On doit également fournir les spécifications complètes à l'égard des intermédiaires isolés.

(a) Spécifications applicables aux essais de pureté des matières premières :

Indiquer les limites et les essais de **pureté uniquement** pour les matières premières, ainsi que l'emplacement dans la présentation des spécifications complètes de ces composés.

- (b) *Les spécifications à l'égard des autres matières premières se trouvent au volume/à la page :*

Indiquer l'emplacement dans la présentation des spécifications complètes des autres composés utilisés dans la fabrication (p. ex. réactifs, solvants, etc.).

S.2.3 Description de la synthèse/production

On doit fournir une description complète de toutes les étapes de production. Les données doivent inclure les conditions de réaction caractéristiques telles que durée, température et catalyseurs. On doit indiquer les noms et les quantités des substances ainsi que le rendement en pourcentage pour chaque étape. Les étapes de réaction produisant des rendements faibles doivent faire l'objet de commentaires.

Pour les radionucléides, inclure la réaction nucléaire intervenant dans la production du radioisotope voulu, p. ex. $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, etc.

On doit également produire une description détaillée de l'isolement et de la purification de la substance pharmaceutique. Si la substance pharmaceutique est préparée dans des conditions stériles, fournir une description complète de la méthode utilisée pour stériliser chaque lot.

Pour les produits de commercialisation subséquente, on doit également faire une comparaison avec toute(s) voie(s) de synthèse publiée(s), si celle-ci est disponible.

- (a) *Schéma du cycle de production :*

Produire un schéma de production incluant toutes les étapes de la synthèse ou du procédé effectuées dans les installations de l'entreprise (c.-à-d. à partir des matières premières disponibles dans le commerce ou bien caractérisées). On doit indiquer les matières premières/cibles/réactants, les réactifs (y compris les catalyseurs) et **tous** les solvants utilisés à chaque étape. Les noms et les structures de toutes les matières premières et des intermédiaires (qu'ils aient été isolés ou non) doivent être inclus.

Les organigrammes qui occupent plus d'une page doivent être annexés au sommaire (p. ex. dans le cas d'une synthèse longue ou dans celui où plusieurs voies de production sont présentées du fait de la multiplicité des sources proposées d'approvisionnement en substance pharmaceutique).

(b) Description des étapes de production :

Décrire les étapes clés de la méthode de production et donner notamment une brève explication de la spécificité des réactions ou des procédés utilisés pour obtenir l'isomère voulu, en décrivant les étapes d'isolement, le cas échéant.

La description des étapes de purification doit inclure tous les solvants utilisés. La température et la durée de séchage doivent être indiquées.

(c) Autres méthodes ou variantes :

Décrire toute autre méthode ou variante (p. ex. celle utilisée par un autre site de production ou si un produit intermédiaire ne satisfait pas à une limite de contrôle en cours de fabrication).

Nota : On peut également indiquer cette information sous (a) ou (b) ci-dessus. Dans ce cas, il faut inclure un énoncé de référence (p. ex. « voir (a) ci-dessus »).

S.2.4 Contrôles en cours de fabrication

Nota : Fournir une brève justification pour toute limite ou tout test de contrôle en cours de fabrication unique, le cas échéant.

Donner une brève description des contrôles en cours de fabrication utilisés pour surveiller le processus, p. ex. la réalisation de chaque étape de réaction (p. ex. étape 3 : CLHP, pas plus de 95 %).

Nota : On peut également inclure cette information sous S.2.2 ci-dessus. Dans ce cas, il faut inclure une mention de référence (p. ex. « voir S.2.3(b) ci-dessus »).

S.3 Essais de contrôle sur la substance pharmaceutique

S.3.1 Spécifications

On doit produire une copie des spécifications utilisées par l'entreprise responsable des essais systématiques de libération.

Les spécifications qui assureront l'uniformité d'un lot à l'autre doivent être élaborées sur la base des données obtenues durant la mise au point. La principale préoccupation sur le plan tant réglementaire qu'industriel est de reproduire, pour la commercialisation, une substance pharmaceutique d'une qualité égale ou supérieure à celle employée dans les essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques. Pour

assurer cette reproductibilité, les spécifications applicables à la substance pharmaceutique doivent garantir :

- (a) une identification sans équivoque
- (b) un contrôle strict des impuretés
- (c) un contrôle des caractéristiques physiques telles que la structure cristalline et la granulométrie s'il a été démontré que celles-ci influent sur la stabilité du produit.

Si les spécifications élaborées dépendent de la nature de la substance pharmaceutique, elles incluent cependant normalement les caractéristiques physiques, l'identité, la pureté et l'activité. Les caractéristiques physiques peuvent comprendre des propriétés telles que l'aspect, l'odeur, la composition granulométrique ou le schéma de diffraction aux rayons X.

L'une des fonctions les plus importantes des spécifications est de permettre d'identifier sans équivoque la substance pharmaceutique. Si la substance pharmaceutique est composée de plus d'un groupement fonctionnel, chaque groupement fonctionnel doit alors être identifié de manière spécifique (p. ex. dans le cas d'un sel de l'acide chlorhydrique, on doit identifier tant la base que le sel). Pour des raisons tant économiques que scientifiques, il est souhaitable de recourir à un seul essai ou à la seule combinaison d'essais tests d'identité permettant d'identifier sans équivoque la substance pharmaceutique. Le recours à plusieurs essais d'identité, qui ne permettent d'identifier la substance pharmaceutique que lorsqu'ils sont effectués ensemble, est déconseillé. Le spectre infrarouge doit être inclus dans les spécifications de toutes les substances pharmaceutiques, si cela est possible sur le plan pratique et utile.

On doit inclure les essais de pureté tels que perte à la dessiccation, résidu à l'incinération, pouvoir rotatoire spécifique et teneur en métaux lourds, selon la voie synthétique ou la nature de la substance pharmaceutique. Dans tous les cas, un ou plusieurs essais permettant de déceler les impuretés ou les contaminants possibles dont la structure est apparentée à celle de la substance pharmaceutique doivent être inclus. Cet essai doit permettre de garantir que tous les lots de la substance pharmaceutique satisfont aux mêmes critères de pureté que ceux utilisés dans les essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques. Normalement, les concentrations d'impuretés non identifiées ne devraient pas dépasser 0,1 %.

La plupart des spécifications comprennent une procédure d'essai et ses limites. On recommande la technique de CLHP, chaque fois que cela est possible. Une méthode

d'essai non spécifique peut être jugée acceptable si le test d'identité est spécifique et si les impuretés sont soumises à un contrôle rigoureux.

Dans le cas des radionucléides (produits par cyclotron ou par réacteur), on doit expliquer les caractéristiques de désintégration au moyen d'un schéma. Dans le cas des générateurs, la réaction nucléaire doit être indiquée, de même que la demi-vie de l'élément mère et de l'élément de filiation. L'essai de détermination de la pureté radionucléidique doit être effectué dans tous les cas susmentionnés et la méthode d'essai doit être validée. Toutes les impuretés radioactives et non radioactives doivent être caractérisées. La concentration de toute impureté non caractérisée (radioactive ou non radioactive) doit être limitée à la valeur la plus faible possible; si une quantité plus élevée est autorisée, cela doit être justifié par des arguments scientifiques.

Fournir les spécifications en remplissant toutes les sections du tableau de spécifications prévu.

On doit indiquer les renseignements à la rubrique « *Type de méthode/code/source* », p. ex. « HPLC/XG-324-01/interne ». Le numéro de révision de la méthode d'essai doit être inclus sous la rubrique « *Code* », qu'il fasse ou non partie du code officiel de la méthode. La pharmacopée appropriée doit être citée sous « *Source* » lorsqu'on suit une méthode générale de la pharmacopée (p. ex. perte à la dessiccation), qu'il existe ou non une monographie pour la drogue.

S.3.2 Justification des spécifications

(a) *Justification des essais/limites uniques (autres que limites d'impuretés) :*

Donner un résumé des raisons justifiant la mise en œuvre de certaines limites ou de certains essais uniques. Il peut s'agir notamment des tests et des limites suivants : granulométrie, perte à la dessiccation/teneur en eau, teneur en étain, large gamme de pH, ou pureté radionucléidique/radiochimique de 90 % ou de moins de 90 %, etc.

(b) La justification des limites d'impuretés doit être inscrite sous S.3.4, ci-après.

S.3.3 Méthodes d'essai et études de validation

Nota : On doit produire des copies des méthodes d'essai utilisées pour la substance pharmaceutique. On doit également fournir les données brutes obtenues durant l'étude de validation. Pour une présentation de DEC (IND), l'étude de validation est facultative et les données doivent être produites si elles sont disponibles.

Les promoteurs trouveront des renseignements sur les méthodes de validation dans la ligne directrice *Méthodes acceptables*.

Les méthodes d'essai et leurs études de validation sont décrites dans les annexes suivantes :

Donner les références aux annexes où se trouvent toutes les méthodes d'essai et leurs études de validation. Ne pas présenter les méthodes d'essai ou les données de validation dans cette section.

Généralement, seules les méthodes telles que UV, CCM, CLHP et CPG doivent être décrites dans les annexes. La méthode d'essai et les données de validation doivent être utilisées à cette fin. Les tableaux doivent être utilisés sans révision, sauf dans les cas où il existe plusieurs impuretés. On peut alors ajouter des lignes additionnelles aux tableaux existants afin de prendre en compte d'autres impuretés.

S'il existe d'autres tests spéciaux qui, de l'avis du promoteur, devraient être décrits dans le sommaire, on peut créer un tableau à cette fin.

S.3.4 Les impuretés et leur qualification

- (a) Impuretés **éventuelles** liées à la drogue (matières premières, intermédiaires, sous-produits, produits de dégradation) :

Décrire les impuretés éventuelles liées à la drogue en complétant toutes les sections du tableau sur les impuretés. **Toutes les impuretés éventuelles** doivent être décrites, que leur présence ait ou non été décelée dans un lot. Au besoin, on peut ajouter des lignes au tableau. Si le tableau occupe plus d'une page, il doit être annexé au document.

Dans le cas des impuretés apparaissant dans le schéma du cycle de production de la substance pharmaceutique, les renseignements fournis sous *nom de code* et *nom usuel ou nom chimique* doivent être les mêmes que ceux apparaissant dans le schéma. La *structure* doit indiquer la configuration absolue, s'il y a lieu. L'*origine* doit être aussi détaillée que possible (p. ex. sous-produit formé à l'étape 3 de la synthèse). On doit indiquer si l'impureté est également un *métabolite* chez l'humain.

- (b) *Impuretés éventuelles liées au procédé (solvants résiduels, réactifs) :*

Donner la liste des réactifs et des solvants résiduels susceptibles de demeurer dans la substance pharmaceutique. La source de ces éléments doit être

évidente si on se réfère au schéma du cycle de production de la substance pharmaceutique.

(c) Pureté **réelle** de la substance pharmaceutique :

Fournir un sommaire de la pureté de plusieurs lots de la substance pharmaceutique.

(i) *Méthode(s) d'essai utilisée(s) et sommaire des méthodes et de la validation si elles sont différentes de celles décrites à la section S.3.1 :*

Si un lot quelconque a été testé à l'aide d'une méthode différente de celle actuellement utilisée pour quantifier les impuretés et décrite dans les spécifications, les différences entre les deux doivent être indiquées. Si ces différences risquent d'avoir un effet sur l'exactitude ou la précision de la méthode, un résumé de la validation doit être fourni.

(ii) *Taux d'impuretés réelles mesurés (y compris quantité mesurée dans les lots destinés aux études toxicologiques et cliniques) par l'entreprise responsable des essais systématiques de la substance pharmaceutique :*

Fournir un sommaire des impuretés décelées en remplissant toutes les sections du tableau de résultats sur les impuretés prévu.

Dans la mesure du possible, on doit fournir les résultats de l'analyse des impuretés pour tous les lots inclus dans la présentation. Il faut déclarer les concentrations réelles de toutes les impuretés trouvées, au lieu de déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conformes ». Dans les cas où un grand nombre de lots a été produit, il est acceptable de préciser le nombre total de lots analysés et de fournir une plage des résultats. Les résultats peuvent être classés en catégories, s'il y a lieu, pour mettre en évidence un événement ou un changement (p. ex. concentration plus élevée d'impuretés dans les premiers lots avant le perfectionnement du procédé ou de la méthode de purification). Si de nombreuses impuretés sont présentes à l'état de traces (c.-à-d. < 0,1 % chacune), il suffit dans le sommaire de déclarer leur concentration totale et leur nombre. Les impuretés toxiques et les impuretés caractérisées présentes à > 0,1 % doivent être indiquées séparément.

(d) Explication des valeurs approchant ou dépassant les limites actuelles :

Advenant un changement de spécifications, on doit inclure une explication dans le cas des impuretés (s'il y a lieu) dont les valeurs sont proches des limites de spécifications actuelles ou les dépassent.

- (e) Justification des limites proposées :

Comme pour le scénario (d) ci-dessus, toute modification des spécifications à l'égard des impuretés doit être justifiée.

S.3.5 Étalon de référence

Nota : Cette section s'applique aux étalons de référence des radionucléides. Elle doit être remplie dans le cas d'une substance pharmaceutique non radioactive s'il y a lieu.

- (a) Source de l'étalon de référence utilisé pour l'analyse dans la présentation.
- (b) Source de l'étalon de référence utilisé dans la surveillance post-commercialisation systématique de la substance et du produit pharmaceutique. Fait référence au point (a), s'il y a lieu.
- (c) Le certificat d'analyse de l'étalon de référence se trouve au volume/à la page.

Si un étalon de référence interne est utilisé, on doit fournir les renseignements suivants :

- (d) Renseignements sur l'étalon de référence interne :
- (i) Méthode de préparation (fabrication)
 - (ii) Spécifications
 - (iii) Sommaire de l'étalonnage du produit de référence interne par rapport à l'étalon primaire, ou qualification de l'étalon de référence interne si un étalon de référence accepté n'est pas disponible.

S.3.6 Analyse des lots

- (a) Renseignements sur tous les lots de la substance pharmaceutique décrits dans la présentation.

Remplir le tableau prévu. Le terme « utilisation » se rapporte à l'utilisation finale de la substance, p. ex. : étude préclinique, essai clinique, toxicologie, etc.

- (b) Confirmation du fait que les résultats de l'analyse des lots indiqués dans la présentation ont été produits par l'entreprise responsable des essais systématiques de la substance pharmaceutique.
- (c) Description de l'analyse incomplète si un des tests décrits à la section S.3.1 n'a pas été effectué.
- (d) Sommaire de tout changement éventuel apporté aux spécifications (méthodes d'essai/limites et validation s'il y a lieu) et justification de ces changements tout au long de l'historique de production.
- (e) Explication des résultats proches ou à l'extérieur des limites actuelles.

S.4 Contenant/dispositif de fermeture

Description du(des) contenant/dispositif(s) de fermeture et de l'étiquetage :

Dans cette section doivent figurer tous les renseignements pertinents sur l'importance des dessiccatifs, l'absence d'oxygène et la préparation des contenants afin d'éviter l'adsorption de la substance sur la surface de verre ou de plastique, etc.

S.5 Stabilité

S.5.1 Données sur la stabilité

Nota : Cette section ne s'applique pas aux radionucléides.

- (a) Études sous contrainte (conditions/paramètres/résultats).
- (b) Études de stabilité à long terme (temps réel et accéléré) :
 - (i) Renseignements sur l'étude de stabilité :
Remplir le tableau prévu à cette fin.
 - (ii) Liste des paramètres d'essai de l'étude.
 - (iii) Méthodes d'essai utilisées et sommaire de la(des) méthode(s) et des données de validation si elles sont différentes de celles décrites à la section S.3.1:

- (iv) Description des analyses incomplètes si l'un des tests décrits plus haut n'a pas été effectué.
- (v) Discussion des résultats.

S.5.2 Conclusions sur la stabilité

Nota : Cette section ne s'applique pas aux radionucléides.

Conditions d'entreposage proposées (y compris avertissements) et durée autorisée avant de procéder à de nouveaux essais, ou date de péremption proposée :

La conclusion énoncée dans cette section doit être corroborée par les données présentées à la section S.5.1.

P. Produit pharmaceutique

P.1 Développement pharmaceutique

- (a) Rôle de tous les ingrédients dans la formulation (en excluant la substance pharmaceutique) :

Remplir le tableau prévu à cette fin.

- (b) Justification du choix de la formulation et du procédé (y compris emballage, s'il y a lieu) :

On doit inclure non seulement la justification du choix des ingrédients, mais également celle de la quantité de chaque ingrédient.

- (c) Renseignements sur les lots utilisés dans les études *in vitro* (caractérisation, comparaison, etc.) :

Faire le compte rendu détaillé des études (comparaison de la pureté/impureté chimique et radiochimique, de la stabilité, des propriétés physico-chimiques et biologiques, etc.) effectuées sur différents lots durant la mise au point de la formulation. On doit également inclure les renseignements sur toute modification de la formulation utilisée pour les études précliniques/cliniques/toxicologiques.

- (d) Discussion de l'incidence des changements de formulation sur l'innocuité et l'efficacité du produit :

Expliquer si et comment la modification de la formulation a eu un effet préjudiciable sur un facteur d'innocuité ou d'efficacité quelconque.

- (e) Sommaire des études de caractérisation *in vitro* (applicable à la forme posologique finale, p. ex. études de la stabilité des produits radiopharmaceutiques ou des trousse radiomarquées et études de compatibilité de l'ensemble flacon/bouchon :

Les études doivent notamment porter sur les éléments suivants :

- (i) Adsorption de la drogue par le contenant et le dispositif de fermeture (flacon et septum/bouchon de caoutchouc).
- (ii) Stabilité de la drogue lorsqu'elle est entreposée dans une flacon inversée en contact avec le septum/bouchon de caoutchouc.
- (iii) S'il y a lieu, radiomarquage d'une trousse à l'aide de pertechnétate ^mTc avec du ^{99}Tc qui a crû pendant 72 heures (à partir d'un générateur n'ayant pas subi d'éluion pendant 72 heures).
- (iv) S'il y a lieu, effet du radiomarquage d'une trousse à l'aide d'un éluat de pertechnétate de ^{99m}Tc âgé qui a crû pendant plus de 2 heures).
- (v) Effet du radiomarquage d'une trousse (s'il y a lieu) avec un éluat de ^{99m}Tc ou d'autres radionucléides, p. ex. ^{111}In (homologué au Canada) obtenu à partir d'un large éventail de sources.
- (vi) Effet du radiomarquage d'une trousse avec différentes valeurs (minimale et maximale) de radioactivité et de volume.

P.2 Production

P.2.1 Activités

- (a) Numéro de FMD assigné par la DPBTG, objet, et confirmation du fait qu'une lettre d'autorisation appropriée a été produite pour tous les aspects de la production ou pour la formulation des constituants décrite dans une fiche maîtresse de drogue citée en renvoi :
Produire sous forme de tableau une liste des FMD ayant été citées en renvoi dans la présentation. Cette liste devrait inclure le numéro FMD, le sujet et une référence au volume/page de la présentation. Pour chaque FMD, une lettre d'autorisation (adressée à la DPBTG) doit être incluse dans la présentation et le numéro de volume/page doit être indiqué dans ce tableau.
- (b) Nom, adresse et évaluation BPF la plus récente (y compris date de référence) de toutes les installations participant à la production du produit pharmaceutique :

(i) Fabricant

(ii) Emballeur

(iii) Étiqueteur

(iv) Sites d'essai (constituants et produit pharmaceutique)

Pour chaque site d'essai mentionné, indiquer l'essai effectué.

(iv) Site d'essai de la stabilité post-commercialisation (produit pharmaceutique)

Pour chaque site d'essai mentionné, indiquer l'essai effectué.

(v) Importateur

(vi) Distributeur

P.2.2 Formules de production

(a) Pour les générateurs :

Inclure une description détaillée des caractéristiques radiochimiques du générateur, y compris la réaction nucléaire (produit parent à produit final), constituants du générateur (colonne, adsorbant, éluant, filtres stériles, flacon de récupération, etc.). Fournir également une liste quantitative (par poids ou par radioactivité) des constituants s'il y a lieu.

(b) Pour les trousse et les produits radiopharmaceutiques :

Produire une liste quantitative de tous les ingrédients présents dans la trousse ou dans le composé radiopharmaceutique.

P.2.3 Procédé de production

(a) Description du procédé de production (y compris les opérations d'emballage s'il y a lieu) :

La description doit inclure la production des lots commerciaux. Toutefois, si les lots destinés aux études cliniques/toxicologiques ont été produits par une

méthode différente, on doit inclure ici une brève description de la méthode, y compris la justification d'une telle modification.

(b) Intervalle prévu de variation de la taille des lots commerciaux (de production) :

On doit indiquer la taille de chaque lot de production, c.-à-d. la taille totale du lot (l/kg) ainsi que le nombre d'unités posologiques (nombre de flacons/capsules, etc.). On doit également préciser s'il faut s'attendre à une variation d'un lot à l'autre. De plus, s'il y a lieu, on doit préciser la radioactivité/unité de drogue ou la taille du générateur (GBq/Ci), en faisant référence au temps d'étalonnage (TÉ) ou à la durée de référence d'activité (DRA).

ébauche

- (c) Les documents de fabrication se trouvent au numéro de volume/page :

Les documents de fabrication doivent inclure un dossier de production de lot (DPL) réel. Soulignons que cette exigence ne s'applique pas aux présentations de DEC.

P.2.4 Contrôles en cours de fabrication

La nature des contrôles en cours de fabrication requis dépendra du type de drogue fabriquée. Par exemple, pour les produits radiopharmaceutiques contenant des substances particulières, l'évaluation de la composition granulométrique en cours de fabrication est à l'évidence nécessaire. La liste ci-après est présentée à titre d'exemple et n'est nullement inclusive.

- (a) Générateurs :
- (i) Pureté radionucléidique de l'élément mère.
 - (ii) Analyse de la pureté radiochimique de l'éluat.
 - (iii) Aspect et pH de l'éluat.
 - (iv) Essai de détection d'autres contaminants dans l'éluat.
- (b) Trousses et produits radiopharmaceutiques :
- (i) Essai de pureté chimique et radiochimique.
 - (ii) Analyse de pureté radionucléidique.
 - (iii) Aspect (également pour les troussees reconstituées).
 - (iv) pH
 - (v) Variation de poids/volume/radioactivité.
 - (vi) Essai de détection des autres constituants critiques, p. ex. ion stanneux, etc.

P.2.5 Validation des procédés

Les procédés utilisés dans la fabrication du produit pharmaceutique susceptibles d'avoir une influence sur la qualité de ce dernier doivent être validés. Cette exigence s'applique par exemple aux procédés de stérilisation à la vapeur et de lyophilisation. Soulignons que cette exigence ne s'applique pas aux présentations de DEC.

P.3 Tests de contrôle sur tous les ingrédients (à l'exclusion de la substance pharmaceutique)

- (a) Confirmation du fait qu'aucun ingrédient présent dans la formulation n'est prohibé pour fins d'utilisation dans une drogue par le *Règlement sur les aliments et drogues* canadien.
- (b) Les spécifications à l'égard de tous les ingrédients doivent inclure la pureté, l'identité, l'aspect, la forme chimique (base libre ou sel), la date de péremption, l'entreposage, etc.
- (c) Tests de contrôle pour tous les ingrédients :
Remplir le tableau prévu à cette fin.

P.4 Tests de contrôle sur le produit pharmaceutique

P.4.1 Spécifications

Les spécifications et les limites doivent être suffisamment précises pour caractériser adéquatement le produit pharmaceutique ou les troussees radiopharmaceutiques qui contiennent un agent réducteur; on doit mesurer la teneur en azote et en oxygène dans l'espace vide du flacon. De plus, pour les produits radiopharmaceutiques et les troussees, qu'ils contiennent ou non une entité chimique ou biologique, les mesures suivantes peuvent être nécessaires.

Les tests énumérés ci-après ne sont que des exemples et la liste n'est pas exhaustive.

- Aspect/limpidité/couleur
- pH
- Osmolalité
- Composition quantitative de tous les ingrédients
- Pureté radiochimique et radionucléidique
- Pureté chimique
- Stérilité
- Apyrogénicité (endotoxine bactérienne)
- Teneur en oxygène
- Teneur en azote
- Répartition granulométrique
- Biodistribution (s'il y a lieu)

P.4.2 Justification des spécifications

Fournir une liste des méthodes des test de contrôle proposés pour chaque critère de spécifications et justifier la méthode et la limite de la spécification.

P.4.3 Méthodes d'essai et études de validation

Les méthodes d'essai et les études de validation doivent être indiquées dans une annexe numérotée. Soulignons que les études de validation ne sont pas exigées pour les présentations de DEC. Toutefois, si les données de l'étude sont disponibles, le promoteur peut les inclure dans l'annexe susmentionnée.

P.4.4 Analyse des lots

Remplir tous les champs (a-f) de la section P.4.4.

P.5 Contenant/dispositif de fermeture

P.5.1 Source

Nom et adresse du(des) fournisseur(s) du contenant/dispositif de fermeture.

P.5.2 Description

On doit fournir une description détaillée du contenant/dispositif de fermeture, y compris les références officinales (s'il y a lieu).

P.5.3 Composition

On doit produire une liste des matériaux utilisés dans la fabrication du contenant/dispositif de fermeture susmentionné, p. ex. constituants élastomériques, flacons de verre, etc.

P.5.4 Spécifications

Fournir les spécifications complètes sous forme de tableaux.

P.5.5 Qualification du contenant/dispositif de fermeture

Le sommaire des études de qualification doit contenir une liste des paramètres d'essai et de leurs limites.

P.6 Stabilité

P.6.1 Données sur la stabilité

Dans le cas des trousse, des études sont exigées pour le produit pharmaceutique sous la forme de trousse et sous la forme radiomarquée. Les études sous contraintes doivent comprendre des critères qui simulent des valeurs de température extrêmes durant l'expédition et le transport.

Dans le cas des trousse, des produits radiopharmaceutiques et des générateurs, on doit produire les données de l'étude pour corroborer la date de péremption proposée dans les conditions d'entreposage recommandées.

Remplir les sections P.6.1(a) ou P.6.1(b) selon le cas applicable à la présentation.

P.6.2 Conclusions sur la stabilité

La conclusion de l'étude doit être fondée sur les études mentionnées aux sections P.6.1(a) ou P.6.1(b). On doit également indiquer les conditions d'entreposage recommandées pour la date de péremption proposée après l'étalonnage.

P.6.3 Protocole d'évaluation post-commercialisation de la stabilité

Donner une description détaillée du protocole. Cette description doit inclure tous les renseignements fournis à la section 6.3 (i-iv). Soulignons que cette exigence n'est pas applicable aux DEC.

O. AUTRES RENSEIGNEMENTS

O.1 MONOGRAPHIE OU BROCHURE DU CHERCHEUR (POUR LES PRÉSENTATIONS DE DEC) ET ÉTIQUETTES

- (a) Indiquer l'emplacement (volume/page) de la monographie/brochure du chercheur incluse dans la présentation.
- (b) Indiquer le nom de fichier de la copie électronique jointe de la monographie/brochure du chercheur.
- (c) Indiquer l'emplacement (volume/page) des échantillons de l'étiquette intérieure et extérieure.

O.2 Annexes

Compléter le tableau (selon le type de présentation).

O.3 Références

- (a) Indiquer l'emplacement (volume/page) de la liste des références données dans la présentation.
- (b) Indiquer l'emplacement (volume/page) des copies imprimées des références (le cas échéant) jointes à la présentation.

ébauche