



Notre mandat :

Promouvoir une saine alimentation et une utilisation éclairée des médicaments, des aliments et des produits de santé naturels et maximiser la sécurité et l'efficacité des médicaments, des aliments, des produits de santé naturels, des instruments médicaux, des produits biologiques et de biotechnologie connexes disponibles sur le marché canadien et utilisés dans le système de santé.

Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Document d'orientation Annexe 4 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Médicaments vétérinaires

GUI-0012

Remplace :
Édition 1 mai 2003

Date d'émission:
Le 13 mai 2011

Date d'entrée en vigueur :
Le 13 mai 2011

Avis de non-responsabilité :

Le présent document ne constitue pas une partie de la Loi sur les aliments et drogues (Loi) ou de ses Règlements connexes. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la Loi ou les Règlements et le présent document, la Loi ou les Règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la Loi, aux Règlements et aux politiques administratives applicables. Le présent document n'est pas destiné à fournir un avis juridique relatif à l'interprétation de la Loi ou des Règlements. Si une partie réglementée a des questions concernant ses obligations ou ses responsabilités légales en vertu de la Loi ou des Règlements, elle devrait demander l'avis d'un conseiller juridique

Table des matières

1.0 Introduction.....	4
2.0 But.....	4
3.0 Portée	5
4.0 Section 1 : Tous les médicaments vétérinaires l'exception des médicaments énumérés la Section 2 et des prémélanges médicamenteux.....	5
4.1 Interprétations modifiées des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (GUI-0001	5
Locaux.....	5
C.02.004	5
Analyse des matières premières	6
C.02.009	6
5.0 Section 2 : Médicaments vétérinaires non-stériles et sans ordonnance qui ne requièrent pas de période de sevrage la dose la plus élevée selon chaque espèce pour lesquelles ils sont approuvés.....	6
5.1 Interprétations modifiées des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (GUI-0001	6
Locaux.....	6
C.02.004	6
Équipement	6
C.02.005	6
Personnel.....	7
C.02.006	7
Hygiène	7
C.02.007	7
C.02.008	7
Analyse des matières premières	7
C.02.009	7
Contrôle de la fabrication.....	8
C.02.011	8
Analyse du produit fini	8
C.02.018	8
Analyse de la stabilité	8
C.02.027	8
C.02.028	9

6.0 Section 3 : Prémélanges médicamenteux	9
6.1 Interprétations modifiées des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (GUI-0001)	9
Locaux	9
C.02.004	9
Équipement	11
C.02.005	11
Personnel	11
C.02.006	11
Hygiène	11
C.02.007	11
C.02.008	12
Analyse des matières premières	12
C.02.009	12
C.02.010	12
Contrôle de fabrication	13
C.02.011	13
Analyse du matériel d'emballage	13
C.02.016	13
Analyse de produit fini	13
C.02.018	13
Échantillons	14
C.02.025 et C.02.026	14
Stabilité	14
C.02.027	14
C.02.028	14
Annexe A	15
Glossaire	15

1.0 Introduction

Cette annexe à l'édition actuelle des « Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) (GUI-0001) » (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0001-fra.php>) vise à clarifier certains aspects de la fabrication des médicaments vétérinaires et a été rédigée par Santé Canada suite à la consultation d'intervenants dans le domaine. Pour les besoins de la présente annexe, les Lignes directrices sur les BPF renvoient à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les BPF (GUI-0001). Bien que le *Règlement sur les aliments et drogues* (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/C.R.C.-ch.870/index.html>) et sa raison d'être ainsi que les principes de gestion de la qualité exposés dans les Lignes directrices sur les BPF (GUI-0001) s'appliquent à tous les médicaments vétérinaires, il est reconnu que certaines de ses interprétations ne sont pas toujours applicables ou appropriées (par exemple, les locaux consacrés à la fabrication de médicaments vétérinaires contenant de la pénicilline ou à la fabrication de prémélanges médicamenteux). Pour ce type particulier de médicaments vétérinaires, des quantités importantes d'ingrédients pour aliments d'animaux sont utilisées lesquels contiennent invariablement une matière légère, poudreuse et farineuse pouvant créer des conditions extrêmement poussiéreuses. Il est possible de remédier à ce problème à l'aide de matériel sophistiqué de dépoussiérage. Cependant, la principale préoccupation pour la production des prémélanges médicamenteux est le risque de contamination croisée. En outre, contrairement aux autres médicaments vétérinaires, la production et la manipulation des prémélanges médicamenteux n'exigent pas nécessairement de techniques complexes nécessitant un personnel hautement qualifié pour les étapes de la production et du contrôle. C'est donc pour cette raison que l'annexe est divisée en trois sections.

Les révisions à cette annexe incluent l'ajout de la section 2 pour les drogues vétérinaires non stériles et sans ordonnance qui ne requièrent pas de période de sevrage à la dose la plus élevée selon chacune des espèces pour lesquelles ces médicaments sont approuvés.

Les directives exposées dans cette annexe devraient favoriser la conformité au titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues* en regard des exigences relatives aux Bonnes pratiques de fabrication. Afin d'éviter des répétitions, l'annexe ne contient que les interprétations qui diffèrent de celles des Lignes directrices sur les BPF (GUI-0001). Le numéro de chaque interprétation dans cette annexe correspond au numéro de l'interprétation originale des Lignes directrices sur les BPF (GUI-0001) ayant été modifiée. **Par conséquent, à moins d'indication contraire dans la présente annexe, toutes les interprétations des Lignes directrices sur les BPF (GUI-0001) sont applicables à tous les médicaments vétérinaires.**

Le contenu de cette annexe ne devrait pas être considéré comme la seule interprétation du Titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues* (BPF) et ne vise pas non plus à englober tous les cas possibles. Tout autre moyen utilisé afin de se conformer à ces dispositions réglementaires peut être pris en considération avec les justifications scientifiques appropriées. L'avènement de technologies nouvelles pourrait nécessiter de nouvelles approches.

2.0 But

Orienter l'industrie en ce qui concerne les interprétations du Titre 2, partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues* pour les médicaments vétérinaires. Ces lignes directrices ont pour but de permettre à l'industrie réglementée de se conformer plus facilement aux exigences réglementaires et d'en permettre l'application plus uniforme.

3.0 Portée

Cette annexe ne s'applique pas aux :

- produits biologiques vétérinaires réglementés par la *Loi sur la santé des animaux*, son *règlement* (http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._296/index.html) d'application des lois,
- prémélanges dilués et aliments médicamenteux, conformément au paragraphe C.01A.001(2) du *Règlement sur les aliments et drogues* et
- prémélanges contenant seulement des ingrédients vitaminiques et minéraux, car ces préparations ne sont pas considérées comme des médicaments et sont régies par la *Loi relative aux aliments du bétail* (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/F-9/index.html>).

La section 1 de cette annexe s'applique à tous les médicaments vétérinaires à l'exception des médicaments vétérinaires non-stériles et sans ordonnance^{1 2} qui ne requièrent pas de période de sevrage à la dose la plus élevée selon chaque espèce pour lesquelles ils sont approuvés (voir la section 2) et à l'exception des prémélanges médicamenteux (voir la section 3). Dans le cas des établissements non-confinés qui manufacturent plus d'une classe de drogues couvertes par cette annexe, l'interprétation la plus rigoureuse s'applique.

4.0 Section 1 : Tous les médicaments vétérinaires l'exception des médicaments énumérés la Section 2 et des prémélanges médicamenteux

4.1 Interprétations modifiées des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (GUI-0001)

Locaux

C.02.004

- 11.1 La production consécutive peut être acceptable, selon le produit lorsqu'une telle mesure est justifiée de manière satisfaisante, que la validation du procédé est réalisée et que des contrôles validés ainsi qu'un système de surveillance sont en place afin de réduire au minimum le risque de contamination croisée.

La production consécutive de médicaments vétérinaires contenant de la pénicilline dans un établissement produisant d'autres médicaments vétérinaires est considérée acceptable si les conditions suivantes sont respectées :

-
- ¹ **C.01.046** Est permise la vente, sans ordonnance, d'une drogue mentionnée ou décrite dans la partie II de l'annexe F du présent règlement,
- a) si la drogue est présentée sous une forme impropre à l'usage humain; ou
 - b) si l'espace principal de l'étiquette intérieure et de l'étiquette extérieure porte, en français et en anglais, les mentions « Pour usage vétérinaire seulement/For Veterinary Use Only » ou « Usage vétérinaire seulement/Veterinary Use Only », immédiatement après ou avant la marque nominative, le nom propre ou le nom usuel, en caractères d'une taille au moins égale à la moitié de celle des plus gros caractères utilisés sur l'étiquette.
- ² En vertu du *Règlement sur les aliments et drogues*, tous les médicaments vétérinaires qui contiennent une substance mentionnée ou décrite à la partie I de l'annexe F doivent être vendus avec une ordonnance par un vétérinaire autorisé. Pour cette annexe et en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues*, le symbole « Pr » doit figurer dans le quart supérieur gauche de l'espace principal de l'emballage final du médicament à ordonnance.

- les médicaments sans pénicilline destinés aux humains ne sont pas fabriqués, emballés-étiquetés ni entreposés dans le même établissement et
- des procédures validées de décontamination et de nettoyage sont en place afin de réduire au minimum tout risque de contamination croisée.

Analyse des matières premières

C.02.009

2. Les spécifications des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent et sont conformes à l'autorisation de mise en marché. Les spécifications des autres matières premières peuvent être basées sur une norme maison, à condition qu'elles soient conformes à l'autorisation de mise en marché.

5.0 Section 2 : Médicaments vétérinaires non-stériles et sans ordonnance qui ne requièrent pas de période de sevrage la dose la plus élevée selon chaque espèce pour lesquelles ils sont approuvés

Certains de ces hyperliens donnent accès à des sites d'un organisme qui n'est pas assujéti à la Loi sur les langues officielles. L'information qui s'y trouve est donc dans la langue du site.

5.1 Interprétations modifiées des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (GUI-0001)

Les interprétations modifiées des Lignes directrices sur les BPF (GUI-0001) contenues dans cette section s'appliquent aux médicaments vétérinaires non stériles et sans ordonnance qui ne requièrent pas de période de sevrage pour **toutes** les espèces approuvées pour lesquelles un numéro d'identification de drogue (DIN) est attribué. Ces médicaments comprennent, entre autres, des produits tels que des crèmes topiques, des préparations de lavages de pis, des préparations de trempage des trayons, des antiseptiques externes, des parasitocides externes et des pâtes orales pour chevaux.

Locaux

C.02.004

7. Les installations et systèmes auxiliaires à la production (par exemple, chauffage, ventilation et air climatisé (CVAC), collecteur de poussières, système d'alimentation en eau purifiée, vapeur, air comprimé, azote) destinés aux immeubles où des drogues sont manufacturées ou emballées-étiquetées sont construits et entretenus adéquatement en fonction de son utilisation prévue.

Équipement

C.02.005

- 5.3 L'équipement servant aux opérations critiques de fabrication, d'emballage-étiquetage et d'analyse, y compris les systèmes informatiques, est adapté à son utilisation prévue.

Personnel

C.02.006

1. Cette interprétation s'applique aux manufacturiers, emballeurs-étiqueteurs et analystes. L'interprétation est modifiée comme suit pour les distributeurs/importateurs:

Pour les distributeurs et les importateurs, les personnes responsables du service du contrôle de la qualité :

- sont qualifiées de par leur formation académique et leur expérience pertinentes (détenant un diplôme, un certificat ou un autre titre sanctionnant une formation universitaire, collégiale ou technique, et ce, dans une discipline connexe au travail effectué, le tout combiné une expérience pratique pertinente d'au moins deux ans) et
- tout en conservant l'imputabilité et l'autorité nécessaire pour surveiller les activités en cause, peuvent déléguer leurs fonctions et leurs responsabilités une personne qui est qualifiée de par sa formation académique et ses expérience pertinentes.

Hygiène

C.02.007

- 3.1 Les procédures de nettoyage pour toutes les parties de l'équipement de fabrication et de remplissage qui sont en contact direct avec le produit devraient résulter de façon consistante en une absence visible de produits et de résidus de produits de nettoyage. L'équipement devrait être gardé propre, sec et protégé contre toute contamination.
- 3.4 Si des méthodes d'analyse sont utilisées pour détecter les résidus et les contaminants, celles-ci donnent des résultats exacts et cohérents.

C.02.008

- 1.1 Les membres du personnel doivent subir un examen médical avant d'avoir accès à une zone où une drogue est exposée lors de sa fabrication ou de son emballage/étiquetage. La note à la Section 1.1 dans les Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (GUI-0001) s'applique.

Analyse des matières premières

C.02.009

2. Les spécifications des IPA sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent et sont conformes à l'autorisation de mise en marché. Les spécifications des autres matières premières peuvent être basées sur une norme maison, à condition qu'elles soient conformes à l'autorisation de mise en marché.
4. L'eau utilisée dans la préparation de toute drogue pour laquelle il existe une norme officielle (annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*) (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/index.html>) satisfait aux exigences de cette norme.

Pour les drogues ne figurant pas dans une norme officielle (annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*), l'eau utilisée dans la préparation doit être conforme aux spécifications appropriées fondées sur des principes physiques et chimiques rigoureux. De plus, les spécifications devraient inclure des exigences visant la numération microbienne totale, laquelle ne devrait pas dépasser 100 unités formant colonies (ufc)/millilitre (ml), l'absence d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* pour les

préparations orales et de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa* pour les préparations topiques.

5. Les méthodes d'analyse donnent des résultats exacts et cohérents.
- 6.1 De plus, un test d'identité est effectué sur chaque contenant d'un lot d'un IPA en utilisant une méthode spécifique d'identification.

Contrôle de la fabrication

C.02.011

2. Tous les procédés de fabrication critiques produisent des résultats cohérents et sont approuvés par la personne responsable du service du contrôle de la qualité. La démonstration de l'uniformité devrait inclure une évaluation satisfaisante des dossiers complétés de lots de fabrication, des contrôles en cours de fabrication, des résultats d'analyses du produit fini et des résultats d'analyses supplémentaires, selon les besoins, pour au moins 3 lots consécutifs.
3. Un rapport écrit résumant les résultats obtenus et les conclusions de l'évaluation des procédés de fabrication critiques est rédigé, évalué, approuvé et archivé.
4. Les modifications effectuées aux procédés de fabrication, à l'équipement ou aux matériaux pouvant avoir des incidences sur la qualité du produit et/ou la reproductibilité du procédé sont évaluées et approuvées avant d'être mises en application.
9. Lorsque les procédures de conversion d'un type de produit à un autre ont été évaluées et approuvées avant leur mise en application, des produits non pharmaceutiques similaires peuvent être fabriqués ou emballés-étiquetés dans les aires ou à l'aide des équipements utilisés également pour la production de produits pharmaceutiques.

Analyse du produit fini

C.02.018

2. Toutes les méthodes d'analyse donnent des résultats exacts et cohérents conformément à l'autorisation de mise en marché.

Remarque: Pour certains produits topiques non listés dans une annexe, (par exemple, onguents pour sabots), contenant uniquement des ingrédients tels que des huiles, du goudron et des émoullients, il peut être acceptable de faire des analyses en se basant sur les caractéristiques physiques du produit, telles que la gravité spécifique ou la viscosité. Dans ces conditions, le fabricant doit fournir une attestation certifiant que l'ajout des ingrédients a été observé lors du processus de fabrication.

Analyse de la stabilité

C.02.027

1. La stabilité de la drogue est déterminée avant sa mise en marché et avant que des modifications importantes susceptibles d'altérer la durée de conservation de la drogue ne soient apportées à la formulation, aux procédés de fabrication ou au matériel d'emballage. Les échantillons des études de

stabilité doivent être entreposés dans des conditions correspondant aux conditions d'entreposage précisées sur l'étiquette.

- 1.1 Les données obtenues lors des études de stabilité accélérées et/ou les données de formulations de produits similaires ne sont considérées que comme des données préliminaires. La date de péremption peut être fixée initialement selon les données obtenues lors des études de stabilité accélérées et/ou les données de formulations similaires, et être appuyée par des analyses à long terme.
- 1.3 Dans le cas des substances chimiques déjà commercialisées (par exemple, médicaments vétérinaires autres que de nouvelles drogues), un lot à l'échelle commerciale de chacune des teneurs est échantillonné. La méthode de la matrice et des extrêmes peut être appliquée si cela est justifié.
- 1.7 Les méthodes d'analyse utilisées pour évaluer la stabilité produisent des résultats exacts et cohérents. Les essais doivent indiquer la stabilité, c'est-à-dire doivent être suffisamment spécifiques pour permettre la détection des produits de dégradation et la distinction entre matières dégradées et substances non dégradées. Les limites pour chaque produit de dégradation spécifié et non spécifié ainsi que pour l'ensemble des produits de dégradation sont conformes à l'autorisation de mise en marché.

C.02.028

- 1.2 Au moins un lot de fabrication de chaque teneur de la drogue est inclus en tout temps dans le programme continu de stabilité. La méthode de la matrice et des extrêmes peut être appliquée lorsque justifié et en accord avec l'autorisation de mise en marché.
2. Des changements mineurs d'excipients mineurs (par exemple, ajout, retrait ou substitution d'un parfum ou d'une saveur) aux formulations peuvent être acceptables sans que de nouvelles données sur la stabilité soient produites, à condition que des études de stabilité permanentes soient menées sur la formulation révisée afin de démontrer que le changement proposé n'affecte pas la qualité de la drogue. Ces études peuvent être effectuées parallèlement à la mise en marché du produit modifié.

6.0 Section 3 : Prémélanges médicamenteux

6.1 Interprétations modifiées des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (GUI-0001)

Locaux

C.02.004

Les locaux sont conçus, construits et entretenus de manière à réduire au minimum la pénétration d'insectes et d'autres animaux ainsi que la migration de substances étrangères de l'extérieur à l'intérieur de l'édifice et d'une pièce à l'autre.

- 2.1 Les portes, fenêtres, murs, plafonds et planchers sont tels qu'ils ne présentent ni cavités ni fissures.
- 2.2 Les portes des aires de fabrication et d'emballage qui donnent directement sur l'extérieur ne sont utilisées qu'en cas d'urgence. Les aires de réception et d'expédition ne permettent pas un accès direct aux aires de production.

3. Dans les aires où les matières premières, les prémélanges médicamenteux en cours de fabrication, les matières premières d'emballage ou les prémélanges médicamenteux sont exposés, les points suivants s'appliquent dans la mesure où ils sont nécessaires pour prévenir la contamination.
 - 3.1 Les planchers, murs et plafonds peuvent être nettoyés. Les matériaux de surface susceptibles de libérer des particules sont à éviter.
 - 3.2 Les planchers, murs, plafonds et autres surfaces sont faits de matériaux durs et lisses.
 - 3.3 Les joints entre les murs, les plafonds et les planchers ne permettent pas l'accumulation de matières étrangères.
 - 3.5 Les égouts de sol sont grillagés, fermés, au besoin, ou scellés lorsqu'ils ne sont pas utilisés.
 - 3.6 La qualité de l'air est maintenue en contrôlant la poussière, et en vérifiant et en remplaçant périodiquement les filtres à air. Les systèmes de traitement de l'air permettent un contrôle adéquat des particules en suspension dans l'air, et sont vérifiées de façon périodique afin de confirmer leur conformité aux spécifications. Des registres sont tenus à cet effet.

Une attention particulière est accordée à la prévention de la contamination croisée et pour faciliter le nettoyage.
5. Les aires de repos et de lavage, les vestiaires et les toilettes sont bien aérées et hygiéniques.
7. Les installations et systèmes auxiliaires (par exemple, CVAC, collecteur de poussières, système d'alimentation en eau purifiée, vapeur, air comprimé et azote) destinés aux immeubles où des drogues sont fabriquées ou emballées/étiquetées sont conçus et entretenus en fonction de leur utilisation prévue.
- 11.1 La production consécutive peut être acceptable dans les cas où, selon le produit, une telle mesure est justifiée de manière satisfaisante, des procédés de validation sont appliqués, des contrôles de validation et de surveillance sont en place, afin de réduire au minimum tout risque de contamination croisée.

Si un établissement produit également d'autres médicaments vétérinaires, la production consécutive de prémélanges médicamenteux contenant de la pénicilline est considérée acceptable si les conditions suivantes sont respectées :

- les médicaments sans pénicilline destinés aux humains ne sont pas fabriqués, emballés-étiquetés ni entreposés dans le même établissement;
 - les procédures validées de décontamination et de nettoyage sont en place afin de réduire au minimum tout risque de contamination croisée.
- 11.2 Cette interprétation ne s'applique pas.
 - 11.3 Cette interprétation ne s'applique pas.

- 11.4 Les zones de travail utilisées pour la production ou l'entreposage des prémélanges médicamenteux ou des ses composants ne doivent pas être utilisées pour la fabrication et l'entreposage des engrais, des herbicides, des insecticides, des fongicides, des rodenticides, et d'autres pesticides et doivent en être physiquement séparées.

Équipement

C.02.005

- 3.4 L'équipement est disposé de façon à ce que les opérations de production ayant lieu dans une zone commune soient compatibles et que la contamination croisée de telles opérations soit évitée. L'équipement utilisé pour la production ou l'entreposage des prémélanges médicamenteux ou des ses composants ne sera pas utilisé pour la fabrication et l'entreposage des engrais, des herbicides, des insecticides, des fongicides, des rodenticides, et d'autres pesticides et doivent en être physiquement séparées.
- 5.3 L'équipement servant aux opérations critiques de fabrication, d'emballage/étiquetage et d'analyse, y compris les systèmes informatiques, est adapté à son utilisation prévue.

Personnel

C.02.006

1. Cette interprétation s'applique aux manufacturiers, emballeurs/étiqueteurs et analystes. L'interprétation a été modifiée comme suit pour les distributeurs et les importateurs :

Pour les distributeurs et importateurs, les personnes responsables du service du contrôle de la qualité:

- sont qualifiées de par leur formation académique et leur expérience pertinentes (détenant un diplôme, un certificat ou un autre titre sanctionnant une formation universitaire, collégiale ou technique, et ce, dans une discipline connexe au travail effectué, le tout combiné une expérience pratique pertinente d'au moins deux ans) et
- tout en conservant l'imputabilité et l'autorité nécessaire pour surveiller les activités en cause, peuvent déléguer leurs fonctions et leurs responsabilités une personne qui est qualifiée de par sa formation académique et ses expérience pertinentes.

Hygiène

C.02.007

- 3.1 Les techniques de nettoyage des parties de l'équipement de fabrication et de remplissage qui sont en contact direct avec le produit devraient donner de façon consistante des résultats indiquant une absence visible de produits et de résidus de produits de nettoyage. L'équipement est gardé propre, sec et protégé de toute contamination.
- 3.4 Si des méthodes d'analyse sont utilisées pour détecter les résidus et les contaminants, elles donnent des résultats exacts et cohérents. Les méthodes d'analyse utilisées pour détecter les résidus de pénicilline sont validées. Des directives sur la validation des méthodes d'analyse peuvent être obtenues dans des publications telles que les documents du *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products (VICH)* (<http://www.vichsec.org/>) intitulés *VICH-GL-1 Validation of Analytical Procedures : Definition and Terminology* (http://www.vichsec.org/pdf/gl01_st7.pdf) et *VICH-GL-2 Validation of Analytical*

Procedures: Methodology, (http://www.vichsec.org/pdf/gl02_st7.pdf) ou dans n'importe quelle norme figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.

5. La fabrication de prémélanges médicamenteux a lieu dans des aires confinées. Dans la mesure du possible, ces aires ne font pas partie de l'usine de fabrication principale. Une solution de rechange acceptable consiste à entourer les aires confinées d'une zone tampon afin de réduire le risque de contamination des autres aires de production.

L'utilisation de dépoussiéreurs portatifs dans les aires de production est à éviter, surtout dans les salles de distribution, à moins que l'efficacité de leur système de filtration d'échappement n'ait été démontrée et que l'entretien des unités ne se fasse régulièrement, conformément à des procédures écrites approuvées.

C.02.008

- 1.1 Les membres du personnel doivent subir un examen médical avant d'avoir accès à une zone où une drogue est exposée lors de sa fabrication ou de son emballage/étiquetage. La note à la Section 1.1 dans les Lignes directrices des BPF (GUI-0001) s'applique.

Analyse des matières premières

C.02.009

2. Les spécifications des IPA sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent et sont conformes à l'autorisation de mise en marché. Les spécifications des autres matières premières peuvent être basées sur une norme maison, à condition qu'elles soient conformes à l'autorisation de mise en marché.
4. L'eau utilisée dans la préparation de toute drogue pour laquelle il existe une norme officielle (annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*) satisfait aux exigences de cette norme.

Pour les drogues ne figurant pas dans une norme officielle (annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*), l'eau utilisée dans la formulation doit être conforme aux spécifications appropriées fondées sur des principes physiques et chimiques rigoureux. De plus, les spécifications devraient inclure des exigences visant la numération microbienne totale laquelle ne doit pas dépasser 100 ufc/ml, et l'absence d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* pour les préparations orales et de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa* pour les préparations topiques.

- 6.1 De plus, l'identité du contenu de chaque contenant d'un lot d'un IPA est analysée en utilisant une méthode spécifique.
- 6.4 Lorsque, après avoir quitté le lieu de sa fabrication, un lot de fabrication d'un IPA quelconque subit toute manipulation substantielle (par exemple, ré-emballage par un tiers) avant sa réception dans les locaux de la personne qui transforme l'IPA en formes posologiques, chaque contenant de ce lot est échantillonné et son contenu est positivement identifié.

C.02.010

2. Une analyse d'identité est effectuée sur tous les lots de matières premières reçus dans les locaux de la personne qui transforme la matière première en prémélange médicamenteux. Ce test est spécifique,

sauf dans le cas des ingrédients pour aliments d'animaux pour lesquels il n'existe que des tests non spécifiques.

Cette analyse d'identité est réalisée conformément à l'article C.02.009, interprétation 6.

6. À l'exclusion des ingrédients pour aliments d'animaux, lorsqu'un même lot d'une matière première est reçu subséquemment, ce lot est aussi considéré séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et la libération. Toutefois, l'analyse complète en fonction des spécifications peut ne pas être nécessaire si toutes les conditions suivantes sont remplies :
 - 6.1 une analyse d'identité spécifique a été réalisée;
 - 6.2 la matière première n'a pas été réemballée ni réétiquetée;
 - 6.3 la date de réanalyse de la matière première, fixée par le vendeur, n'est pas dépassée;
 - 6.4 il existe des preuves indiquant que toutes les conditions préétablies de transport et d'entreposage ont été respectées.

Contrôle de fabrication

C.02.011

2. Tous les procédés qui influent sur l'uniformité et l'activité du contenu sont validés.
3. Un rapport écrit résumant les résultats obtenus et les conclusions de l'évaluation des procédés de fabrication critiques est rédigé, évalué, approuvé et archivé.
4. Toute modification aux procédés de fabrication, à l'équipement ou aux matériaux, pouvant avoir des incidences sur la qualité du produit et/ou la reproductibilité du procédé, est évaluée quant à sa pertinence avant sa mise en application.
9. Les locaux ou les équipements destinés à la fabrication ou à l'emballage-étiquetage de produits pharmaceutiques ne peuvent servir à la fabrication ou à l'emballage-étiquetage des produits non pharmaceutiques similaires que si les procédures de conversion d'un type de produit à un autre ont été évaluées et approuvées avant leur mise en application.

Analyse du matériel d'emballage

C.02.016

2. Les spécifications sont conformes l'autorisation de mise en marché.
2. Le caractère adéquat des analyses ou des méthodes d'examen est établi et documenté.

Analyse de produit fini

C.02.018

2. Toutes les méthodes d'analyse donnent des résultats exacts et cohérents conformément à l'autorisation de mise en marché.

Remarque: Pour certains produits topiques non listés dans une annexe, (par exemple, onguents pour sabots), contenant uniquement des ingrédients tels que des huiles, du goudron et des émoullients, il peut être acceptable de faire des analyses en se basant sur les caractéristiques physiques du produit, telles que la gravité spécifique ou la viscosité. Dans ces conditions, le fabricant doit fournir une attestation certifiant que l'ajout des ingrédients a été observé lors du processus de fabrication.

Échantillons

C.02.025 et C.02.026

2. Le fabricant du prémélange médicamenteux conserve un échantillon de chaque lot ou de chaque lot d'IPA.

Stabilité

C.02.027

- 1.7 Les méthodes d'analyse utilisées pour évaluer la stabilité fournissent des résultats précis et cohérents. Les essais doivent indiquer la stabilité (par exemple, ils doivent être suffisamment spécifiques pour permettre la détection et la quantification des produits de dégradation et la distinction entre matériels dégradés et non dégradés). Des limites pour chaque produit de dégradation spécifié, non spécifié et pour l'ensemble des produits de dégradation sont conformes à l'autorisation de mise en marché.

C.02.028

- 1.2 Au moins un lot de fabrication de chaque teneur du mélange prémédicamenteux est inclus en tout temps dans le programme permanent de stabilité. La méthode de la matrice et des extrêmes peut être appliquée lorsque justifié et en accord avec les documents intitulés *VICH-GL-3 Stability: Stability Testing of New Veterinary Drug Substances* ([http://www.vichsec.org/pdf/2007/GL03_ST7\(R\).pdf](http://www.vichsec.org/pdf/2007/GL03_ST7(R).pdf)) et *VICH-GL-8 Stability Testing for Medicated Premixes* (http://www.vichsec.org/pdf/2000/GL08_ST7.pdf).

Annexe A

Glossaire

Les définitions ci-dessous visent à compléter celles qui figurent dans le glossaire des Lignes directrices sur les BPF (GUI-0001).

Aliments médicamenteux - Aliment mélangé contenant une substance médicamenteuse (paragraphe 2.(1) du *Règlement sur les aliments du bétail*, 1983). (<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/DORS-83-593/index.html>).

Délai d'attente - Intervalle entre le moment de la dernière administration d'une drogue à un animal et le moment où la concentration de tout résidu de la drogue présent dans les tissus ou les produits prélevés chez l'animal pour servir d'aliment ne présente vraisemblablement plus de risques pour la santé de l'être humain. (article C.01.001 du *Règlement sur les aliments et drogues*)

Ingrédient pour aliment - Toute substance ou mélange de substances qui a été évalué et jugé acceptable pour utilisation dans les aliments.

Prémélange médicamenteux - Médicament à usage vétérinaire qui a fait l'objet d'une identification numérique et dont l'étiquette indique qu'il doit être combiné à un aliment au sens de l'article 2 de la *Loi relative aux aliments du bétail* (article C.01A.001 de la *Loi sur les aliments et drogues*).

Prémélange médicamenteux dilué - Médicament à usage vétérinaire résultant de la combinaison d'un prémélange médicamenteux à un aliment au sens de l'article 2 de la *Loi relative aux aliments du bétail*, de sorte qu'aux taux les plus bas des posologies approuvées pour ce médicament, au moins 10 kg de la combinaison soient nécessaires pour médicamenter une tonne métrique d'un aliment complet au sens de l'article 2 du *Règlement sur les aliments du bétail*, 1983. (article C.01A.001 de la *Loi sur les aliments et drogues*)