



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9



10  
11  
12

# ÉBAUCHE DE LA LIGNE DIRECTRICE

## ADDENDA - Qualité (chimie et fabrication) : Questions et réponses

13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

**La présente ligne directrice est distribuée uniquement à des fins de commentaires.**



20  
21

Publication autorisée par la  
ministre de la Santé



22  
23

Date de l'ébauche	2016/08/31
-------------------	------------

24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

Direction générale des produits de santé et des aliments

35

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

36

37

38 © Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2016

39

40

41 Also available in English under the title: *Draft guidance document: Addendum - Quality*

42 *(Chemistry and Manufacturing) Guidance: Questions and Answers*

43 **AVANT-PROPOS**

44  
45 Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la  
46 santé sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements qui régissent leurs activités. Les  
47 lignes directrices offrent également de l'aide au personnel sur la façon dont les mandats et les  
48 objectifs de Santé Canada devraient être mis en œuvre de façon juste, uniforme et efficace.

49  
50 Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une  
51 certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document  
52 **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une  
53 justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement  
54 en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des  
55 lois et des règlements applicables.

56  
57 Il y a un corollaire à ce qui précède : il importe également de mentionner que Santé Canada se  
58 réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel, ou de définir des conditions  
59 dont il n'est pas explicitement question dans le présent document, et ce, afin que le Ministère  
60 puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit  
61 thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter  
62 clairement ses décisions.

63  
64 Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections  
65 pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

66

67	<b>Tables des matières</b>	
68		
69	<b>ADDENDA - QUALITÉ (CHIMIE ET FABRICATION) - QUESTIONS ET</b>	
70	<b>RÉPONSES .....</b>	<b>1</b>
71	<b>3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE .....</b>	<b>1</b>
72	3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse.....	1
73	3.2.S.5 Substances et étalons de référence .....	1
74	<b>3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX.....</b>	<b>2</b>
75	3.2.P.2 Mise au point pharmaceutique .....	2
76	3.2.P.3 Fabrication .....	2
77	<b>REGISTRE DES CHANGEMENTS DU DOCUMENT.....</b>	<b>4</b>
78		

79 **ADDENDA - Qualité (chimie et fabrication) - Questions et réponses**

80  
81 Un document rassemblant questions et réponses est publié de temps à autre de manière à fournir  
82 des éclaircissements supplémentaires et une interprétation de la ligne directrice. Le présent  
83 document Questions et réponses, dans sa forme actuelle, pourra faire l'objet de commentaires au  
84 moment de sa publication dans le format Questions et réponses. Pendant que l'on met à jour la  
85 ligne directrice, l'interprétation est soit intégrée dans une nouvelle ligne directrice, soit publiée  
86 dans le présent addenda, sous forme d'un document Questions et réponses.

87  
88 Les questions et réponses présentées ici le sont dans l'ordre des sections du CTD, de manière à  
89 en faciliter la consultation.

90  
91 **3.2.S Substance médicamenteuse**

92  
93 **3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse**

94  
95 **Q : Au moment de qualifier une limite applicable à une impureté donnée dans un produit**  
96 **générique à partir des concentrations mesurées dans le produit de référence canadien,**  
97 **quelles preuves faut-il fournir pour montrer que c'est bien la même impureté qui est**  
98 **analysée?**

99  
100 **R :** En général, le fait que l'impureté ait le même temps de rétention que l'impureté trouvée dans  
101 le produit générique en utilisant la même méthode de chromatographie liquide à haute  
102 performance n'est pas une preuve suffisante. Aussi, il est recommandé que les échantillons du  
103 produit analysé et du produit de référence soient enrichis avec le même étalon de référence choisi  
104 pour l'impureté afin de confirmer son identité par des hausses des concentrations. Dans le cas  
105 des impuretés non identifiées, une autre technique de confirmation doit être utilisée, par exemple  
106 une comparaison du temps de rétention au moyen d'une méthode de chromatographie différente  
107 ou une détection spectroscopique par barrettes de diodes.

108  
109 **3.2.S.5 Substances et étalons de référence**

110  
111 **Q : Quelle information doit-être présentée pour la validation des étalons de référence**  
112 **primaires et secondaires?**

113  
114 **R :** Un étalon de référence primaire autre qu'un étalon correspondant à une norme officinale doit  
115 être hautement purifié et entièrement caractérisé. Toutes les données étayant la détermination de  
116 la structure, la concentration et la pureté doivent être présentées. Un certificat d'analyse doit  
117 aussi être présenté et indiquer la pureté du produit calculée à partir du bilan de masse.

118  
119 Les étalons de référence secondaires [étalons de travail, étalons maison] doivent être fabriqués et  
120 purifiés de façon similaire à la substance de référence primaire et doivent être normalisés par

121 rapport à un étalon de référence correspondant à une norme officinale ou un étalon de référence  
122 primaire. L'étalon de référence secondaire doit être entièrement caractérisé pour ce qui est de son  
123 identité (les spectrogrammes infrarouge et ultraviolet des étalons de référence primaire et  
124 secondaire obtenus en parallèle doivent être présentés) et de sa pureté, et des copies du certificat  
125 d'analyse doivent être fournies.

126  
127 Dans tous les cas, il faut décrire chacune des étapes utilisées pour purifier davantage les  
128 échantillons provenant d'un lot à l'échelle préindustrielle ou commerciale aux fins de  
129 l'établissement d'un étalon de référence.

130

### 131 **3.2.P Produit médicamenteux**

132

#### 133 **3.2.P.2 Mise au point pharmaceutique**

134

135 **Q : Quelle est la signification du facteur de similarité lorsque l'on compare des résultats**  
136 **d'essais de dissolution?**

137

138 **R :** Il est recommandé de calculer le facteur de similarité ( $f_2$ ) pour comparer les profils de  
139 dissolution des formes posologiques solides (par exemple [p. ex.] comprimés, capsules) et  
140 déterminer dans quelle mesure différents échantillons d'un même produit sont semblables in  
141 vitro. Cette comparaison peut servir à appuyer une demande de dispense d'étude de  
142 bioéquivalence.

143

144 Si la valeur de  $f_2$  se situe entre 50 et 100, on peut considérer que les deux profils de dissolution  
145 sont similaires. Si les valeurs de  $f_2$  sont inférieures à 50, une étude doit être faite pour déterminer  
146 la cause de cette différence apparente. La présentation d'une explication scientifique et d'autres  
147 données pourrait être considérée, selon le cas.

148

#### 149 **3.2.P.3 Fabrication**

150

151 **Q : Les laboratoires d'analyse doivent-ils respecter les exigences des Bonnes pratiques de**  
152 **fabrication?**

153

154 **R :** Oui. Les analyses doivent être effectuées dans des laboratoires respectant les exigences des  
155 Bonnes pratiques de fabrication (BPF) décrites au titre 2 du *Règlement sur les aliments et*  
156 *drogues*. Cette exigence s'applique à tous les distributeurs et importateurs canadiens prenant part  
157 à la vente d'une drogue (comme le prévoit l'article C.02.003), qu'ils disposent de leurs propres  
158 installations d'analyse ou qu'ils aient recours à des laboratoires d'analyse d'un tiers, en ce qui  
159 concerne l'évaluation des matières premières (C.02.009), du matériel d'emballage (C.02.016), du  
160 produit fini (C.02.018) et de la stabilité (C.02.028).

161

162 **Q : Quelles sont les exigences concernant les données à fournir sur le transport des**  
163 **produits pharmaceutiques intermédiaires et des formes posologiques en vrac d'une**  
164 **installation à une autre en vue de leur transformation finale et/ou de leur conditionnement**  
165 **final (contenant commercial) avant toute approbation?**

166  
167 **R :** Les *Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication* et les *Lignes directrices*  
168 *concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport*  
169 *de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments* décrivent les  
170 exigences applicables au transport d'un produit pharmaceutique dans son contenant commercial  
171 définitif. Les conditions de transport des produits pharmaceutiques intermédiaires (p. ex.  
172 granules, pastilles enrobées) et des formes posologiques en vrac (p. ex. comprimés en vrac,  
173 solutions en vrac) d'une installation de fabrication à une autre pour une transformation  
174 additionnelle et/ou pour le conditionnement dans les contenants commerciaux définitifs doivent  
175 également être évaluées avant toute approbation.

176  
177 Les données exigées au sujet du transport des intermédiaires du produit fini et des formes  
178 posologiques en vrac varient en fonction de la nature des produits intermédiaires ou en vrac et en  
179 fonction du moyen de transport. Les études sur le transport doivent porter sur les conditions  
180 auxquelles pourraient être exposés les produits en transit, y compris des températures et des  
181 degrés d'humidité élevés ou bas, des pressions atmosphériques réduites (pendant le transport  
182 aérien par exemple) et des perturbations physiques associées aux vibrations et aux chocs. La  
183 présentation préalable à la mise en marché doit comprendre les résultats des études sur le  
184 transport, ou un protocole détaillé de telles études, et peut comprendre des essais effectués avec  
185 des échantillons ayant véritablement été expédiés ou avec des échantillons exposés à des  
186 conditions de transport simulées. Les éléments à considérer sont entre autres :

- 187  
188 • la teneur et les produits de dégradation (tous les produits intermédiaires et les produits  
189 pharmaceutiques en vrac)  
190 • la précipitation des solutés dissous dans le cas des solutions  
191 • la séparation des phases dans le cas des systèmes à plusieurs phases (dispersés)  
192 • la sédimentation des particules fines d'une poudre ou des granules  
193 • la friabilité des comprimés ou des granules  
194 • l'intégrité des contenants/dispositifs de fermeture (p. ex. préparations liquides exposées à  
195 une pression réduite).  
196 • les résultats de tout autre essai de stabilité/comportement spécifique au type de produit  
197 pharmaceutique.

198  
199 Les études sur le transport doivent étayer adéquatement les conclusions quant au choix du  
200 matériel d'emballage en vrac, du ou des moyens de transport, des contrôles applicables aux  
201 conditions d'expédition et des durées de retenue maximales qui conviennent.  
202

203 **Registre des changements du document**

204

<b>Version</b>	ADDENDA : Qualité (chimie et fabrication) : Questions et réponses	<b>En remplacement de</b>	Sans objet. Nouvelle ligne directrice
<b>Date</b>	2016/08/31	<b>Date</b>	

205