



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8



9  
10  
11

# **ÉBAUCHE DE LA LIGNE DIRECTRICE**

Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN)

12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

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



20

Publication autorisée par la ministre de la Santé



21  
22  
23  
24

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

25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

Direction générale des produits de santé et des aliments

33  
34

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 des Services gouvernementaux du Canada, 2016

39

40

41 Also available in English under the title: *Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: New*  
42 *Drug Submissions (NDSs) and Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs)*

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

## Tables de matières

67		
68		
69	<b>G GÉNÉRAL</b> .....	<b>1</b>
70	<b>G.1 OBJECTIF</b> .....	<b>1</b>
71	<b>G.2 PORTÉE</b> .....	<b>1</b>
72	<b>G.3 PRÉAMBULE</b> .....	<b>2</b>
73	Contexte .....	2
74	Sommaire global de la qualité (SGQ) de l'ICH et modèle du Sommaire global de la qualité -	
75	Entités chimiques (SGQ-EC) de Santé Canada.....	3
76	<b>G.4 DIRECTIVES POUR LA PRÉPARATION DU SOMMAIRE GLOBAL DE LA</b>	
77	<b>QUALITÉ ET DU MODULE QUALITÉ</b> .....	<b>4</b>
78	Document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC) de	
79	Santé Canada .....	6
80	<b>MODULE 2.3 : SOMMAIRE GLOBAL DE LA QUALITÉ (SGQ)</b> .....	<b>7</b>
81	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
82	<b>S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE</b> .....	<b>7</b>
83	Fiches maîtresses (FM) .....	8
84	Certificats de conformité (CEP) des monographies de la Pharmacopée européenne .....	9
85	<b>S.1 INFORMATION GÉNÉRALE</b> .....	<b>9</b>
86	S.1.1 Nomenclature .....	9
87	S.1.2 Structure .....	10
88	S.1.3 Propriétés générales .....	10
89	<b>S.2 FABRICATION</b> .....	<b>11</b>
90	S.2.1 Fabricant(s) .....	11
91	S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes .....	12
92	S.2.3 Contrôle des matières.....	17

93	S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires.....	18
94	S.2.5 Validation et évaluation du procédé.....	19
95	S.2.6 Mise au point du procédé de fabrication.....	19
96	<b>S.3 CARACTÉRISATION.....</b>	<b>20</b>
97	S.3.1 Détermination de la structure et des autres caractéristiques .....	20
98	S.3.2 Impuretés.....	23
99	<b>S.4 CONTRÔLE DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE .....</b>	<b>27</b>
100	S.4.1 Spécification.....	27
101	S.4.2 Méthodes analytiques.....	30
102	S.4.3 Validation des méthodes analytiques.....	32
103	S.4.4 Analyses des lots.....	33
104	S.4.5 Justification des spécifications.....	35
105	<b>S.5 SUBSTANCES OU ÉTALONS DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>35</b>
106	<b>S.6 DISPOSITIF DE FERMETURE DES CONTENANTS .....</b>	<b>36</b>
107	<b>S.7 STABILITÉ.....</b>	<b>37</b>
108	S.7.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité.....	37
109	S.7.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité.....	41
110	S.7.3 Données sur la stabilité .....	42
111	<b>P PRODUITS MÉDICAMENTEUX .....</b>	<b>42</b>
112	<b>P.1 DESCRIPTION ET COMPOSITION DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX .....</b>	<b>42</b>
113	<b>P.2 MISE AU POINT PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>44</b>
114	P.2.1 Constituants du produit médicamenteux.....	46
115	P.2.2 Produits médicamenteux .....	48

---

116	P.2.3 Mise au point du procédé de fabrication .....	51
117	P.2.4 Dispositif de fermeture des contenants .....	55
118	P.2.5 Caractéristiques microbiologiques .....	58
119	P.2.6 Compatibilité.....	58
120	<b>P.3 FABRICATION.....</b>	<b>59</b>
121	P.3.1 Fabricant(s) .....	59
122	P.3.2 Formule des lots.....	60
123	P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes .....	60
124	P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires .....	63
125	P.3.5 Validation et évaluation du procédé.....	66
126	<b>P.4 CONTRÔLE DES EXCIPIENTS .....</b>	<b>68</b>
127	P.4.1 Spécifications .....	68
128	P.4.2 Méthodes analytiques.....	69
129	P.4.3 Validation des méthodes analytiques.....	69
130	P.4.4 Justification des spécifications.....	70
131	P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale.....	70
132	P.4.6 Excipients nouveaux .....	71
133	<b>P.5 CONTRÔLE DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX.....</b>	<b>71</b>
134	P.5.1 Spécifications .....	71
135	P.5.2 Méthodes analytiques.....	74
136	P.5.3 Validation des méthodes analytiques.....	75
137	P.5.4 Analyses des lots .....	76
138	P.5.5 Caractérisation des impuretés .....	78
139	P.5.6 Justification des spécifications.....	78

140	<b>P.6 SUBSTANCES OU ÉTALONS DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>81</b>
141	<b>P.7 DISPOSITIF DE FERMETURE DES CONTENANTS.....</b>	<b>81</b>
142	<b>P.8 STABILITÉ.....</b>	<b>83</b>
143	P.8.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité .....	83
144	P.8.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité .....	87
145	P.8.3 Données sur la stabilité .....	88
146	<b>A ANNEXES.....</b>	<b>89</b>
147	<b>A.1 INSTALLATIONS ET ÉQUIPEMENT .....</b>	<b>89</b>
148	<b>A.2 ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ DES AGENTS.....</b>	<b>89</b>
149	<b>A.3 EXCIPIENTS .....</b>	<b>89</b>
150	<b>R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX.....</b>	<b>90</b>
151	<b>R.1 DOCUMENTATION DE PRODUCTION.....</b>	<b>90</b>
152	R.1.1 Documents de production exécutés .....	90
153	<b>R. 2 DISPOSITIFS MÉDICAUX .....</b>	<b>92</b>
154	<b>R. 3 MONOGRAPHIES DE PHARMACOPÉES ACCEPTABLES.....</b>	<b>92</b>
155	<b>REGISTRE DES CHANGEMENTS DU DOCUMENT.....</b>	<b>94</b>
156		

## 157 **G GÉNÉRAL**

158

### 159 **G.1 Objectif**

160

161 Comme le prévoit l'article C.08.002 du *Règlement sur les aliments et drogues*, une présentation  
162 de drogue nouvelle (PDN) ou une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) doit contenir  
163 suffisamment de renseignements et de matériel pour permettre l'évaluation de l'innocuité et de  
164 l'efficacité de la drogue nouvelle. Le présent document vise à fournir des directives concernant  
165 la partie traitant de la qualité [c'est-à-dire (c.-à-d.) la chimie et la fabrication] des PDN et des  
166 PADN pour des substances médicamenteuses d'origine synthétique ou semi-synthétique et les  
167 produits médicamenteux correspondants qui ont été déposés auprès de Santé Canada en vertu du  
168 titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Il a pour but de présenter les  
169 exigences techniques en matière de qualité et d'aider les promoteurs à présenter leurs PDN et  
170 leurs PADN en vue de faciliter et d'accélérer le processus d'évaluation. On peut également  
171 l'utiliser comme document d'orientation portant sur les exigences pour les présentations de  
172 drogue qui y sont liées [par exemple (p. ex.), les suppléments à une présentation de drogue  
173 nouvelle (SPDN), les suppléments à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) et  
174 les changements survenus après l'avis de conformité (AC)].

175

### 176 **G.2 Portée**

177

178 La présente ligne directrice concerne les PDN et les PADN des substances médicamenteuses  
179 d'origine synthétique ou semi-synthétique et leurs produits correspondants, à l'exception des  
180 produits biotechnologiques, biologiques (annexe D) et radiopharmaceutiques (annexe C), qui ont  
181 été déposés auprès de Santé Canada en vertu du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les*  
182 *aliments et drogues*. Elle peut également être utilisée comme document d'orientation portant sur  
183 les exigences des présentations de drogue qui y sont liées (p. ex. les SPDN, les SPADN et les  
184 changements survenus après l'AC).

185

186 Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par  
187 d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique  
188 adéquate. On conseille aux promoteurs de discuter à l'avance de toute autre approche concernant  
189 leur présentation de drogue nouvelle afin d'éviter que cette dernière soit rejetée ou retirée.

190

191 La présente ligne directrice s'applique aux nouvelles substances actives et aux drogues existantes.  
192 Une « drogue existante » ne contient pas d'ingrédient médicinal nouveau (également connu  
193 comme nouvelle substance active), mais requiert le dépôt d'une présentation de drogue nouvelle  
194 (PDN), d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) (p. ex. une demande pour un  
195 produit générique) ou d'un supplément. Ceci peut également comprendre des présentations pour  
196 de nouvelles formes posologiques, de nouvelles concentrations ou tout autre changement apporté  
197 à des produits homologués, pour lesquels il faut fournir un SPDN ou un SPADN). Lorsqu'un tel  
198



199 supplément est déposé en raison d'un changement survenu après l'AC, il doit être accompagné  
200 des données correspondant aux sections de la ligne directrice qui s'appliquent au changement  
201 proposé.

202  
203 Il faut consulter la ligne directrice *Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue*  
204 *nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN)* pour déterminer le niveau  
205 de détail des données à produire pour étayer une présentation de drogue nouvelle et un SPDN ou  
206 SPADN. Il faut consulter le document *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) :*  
207 *Document sur la qualité* lorsqu'il s'agit de médicaments pour lesquels un AC a été délivré et que  
208 l'expérience de fabrication à grande échelle de la substance médicamenteuse ou du médicament  
209 est considérable (la validation de la mise à l'échelle est terminée). Dans le cas où une  
210 connaissance importante de la substance médicamenteuse ou du médicament n'est pas accessible  
211 au moment du dépôt du SPDN ou du SPADN en raison d'un changement survenu après l'AC, la  
212 demande doit tenir compte des exigences énumérées dans le présent document d'orientation  
213 *Ligne directrice - Qualité (chimie et fabrication) : PDN et PADN.*

214  
215 Les principes scientifiques et d'évaluation des risques décrits dans le présent document  
216 s'appliquent également à d'autres types de demandes (p. ex. pour les demandes d'identification  
217 numérique de drogues (DDIN)).

## 218 219 **G.3 Préambule**

### 220 221 **Contexte**

222  
223 Le *Common Technical Document-Quality (CTD-Q)* (Module 3) décrit le format de la partie sur  
224 la qualité des demandes pour les nouvelles entités chimiques (ou nouvelles substances actives)  
225 dans le *Common Technical Document (CTD)* de l'International Council for Harmonisation  
226 (l'ICH). De plus, dans le cadre de la ligne directrice du CTD, le procédé de l'ICH a permis de  
227 produire des recommandations regroupées dans un *Sommaire global de la qualité (SGQ)*  
228 (Module 2), qui est en fait un résumé respectant la portée et la description du *Module Qualité*  
229 (Module 3).

230  
231 La présente ligne directrice de Santé Canada respecte le format recommandé dans la ligne  
232 directrice CTD-Q de l'ICH. Le texte qui suit chaque titre de section provient directement de la  
233 ligne directrice CTD-Q de l'ICH.

234  
235 Le document fournit de l'information sur les données qui doivent être intégrées au Module 3 du  
236 CTD-Q. Au besoin, une orientation est également fournie sur la façon de résumer l'information  
237 devant figurer dans le SGQ.

238  
239

240 Les termes utilisés dans la ligne directrice sont définis dans au moins un des documents de  
241 référence énumérés, sauf s'ils sont définis explicitement dans le texte du présent document ou  
242 dans le glossaire qui accompagne la présente ligne directrice.

243  
244 La présente ligne directrice remplace la ligne directrice de Santé Canada intitulée *Chimie et*  
245 *fabrication-Drogues nouvelles* (1990) et l'ébauche *Ligne directrice en matière de qualité (chimie*  
246 *et fabrication) : présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue*  
247 *nouvelle (PADN)* (2001 et 2013).

### 248 249 **Sommaire global de la qualité (SGQ) de l'ICH et modèle du Sommaire global de la** 250 **qualité - Entités chimiques (SGQ-EC) de Santé Canada**

251  
252 L'alinéa C.08.005.1(1)c) du *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit que les présentations  
253 de drogue nouvelle (PDN), les présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN), les  
254 suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) et les suppléments à une  
255 présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) devraient comprendre une synthèse globale  
256 de chaque étude sur l'homme, sur l'animal et in vitro qui est comprise dans la présentation ou le  
257 supplément ou à laquelle il est fait renvoi. Par cette exigence, on veut faciliter l'évaluation des  
258 données expérimentales complètes et, ainsi, contribuer à un traitement plus efficace et plus  
259 rapide des présentations de drogue.

260  
261 Comme on l'a déjà mentionné, l'ICH a intégré un Sommaire global de la qualité (SGQ) dans sa  
262 ligne directrice CTD. On considère que le SGQ est une synthèse globale qui respecte la portée et  
263 la description du corps des données du Module 3. Le SGQ ne doit pas inclure de renseignements,  
264 de données ou de justifications qui ne sont pas déjà incorporés dans le Module 3 ou dans d'autres  
265 parties de la présentation de drogue.

266  
267 On peut accéder à un modèle intitulé *Sommaire global de la qualité - Entités chimiques*  
268 *(Présentations de drogue nouvelle/présentations abrégées de drogue nouvelle)* (SGQ-EC  
269 (PDN/PADN)) sur le site Web de Santé Canada afin de faciliter la préparation d'une synthèse  
270 des données en matière de qualité présentée au Ministère. Le modèle du SGQ-EC (PDN/PADN)  
271 est conforme aux directives contenues dans les lignes directrices de l'ICH, aux principes  
272 d'utilisation de données scientifiques et de gestion du risque concernant l'élaboration  
273 systématique de drogues et aux normes et à la terminologie en matière de qualité actuelles.

274  
275 Il n'est pas obligatoire d'utiliser le modèle du SGQ-EC (PDN/PADN), mais son utilisation peut  
276 faciliter la préparation du Sommaire global de la qualité et faire en sorte que l'examen soit plus  
277 efficace. On recommande de limiter le SGQ au nombre de pages minimales requis pour faire le  
278 résumé des principaux renseignements (de 40 à 100 pages).

279  
280

281 Santé Canada considère que le SGQ est un sommaire créé spécifiquement pour chaque  
282 présentation réglementaire et qu'il n'est pas nécessaire de le gérer pendant toute la durée du  
283 cycle de vie du produit visé.  
284

285 Le SGQ et le SGQ-EC (PDN/PADN) de Santé Canada sont collectivement appelés le *Sommaire*  
286 *global de la qualité* ou le SGQ dans tout le reste du présent document.

287

## 288 **G.4 Directives pour la préparation du Sommaire global de la qualité et du** 289 **Module Qualité**

290

291 On encourage les promoteurs à prendre le temps de préparer un SGQ précis, uniforme et concis  
292 basé sur les renseignements détaillés contenus dans le Module Qualité. La récupération,  
293 l'examen et la synthèse des renseignements demandent plus de temps à l'évaluateur lorsque le  
294 SGQ est rempli de manière inexacte ou incomplète.

295

296 Il convient d'utiliser les éléments essentiels de l'approche minimale et de l'approche de la qualité  
297 par la conception (telles que décrites dans la ligne directrice Q8 de l'ICH), de même que les  
298 termes connexes pour favoriser un processus d'évaluation efficace.  
299

300 On reconnaît que l'on devra peut-être modifier les tableaux présentés dans le modèle SGQ-EC  
301 (PDN/PADN) (p. ex. des cellules de données pourraient être fractionnées ou fusionnées, au  
302 besoin). Afin de permettre de mieux résumer les renseignements, il convient d'utiliser la  
303 structure du tableau chaque fois que cela est possible. On ne doit ni modifier ni ignorer les  
304 en-têtes qui figurent aux sections du CTD, même si l'on n'en voit pas la pertinence, à moins que  
305 le sujet d'une section ou d'un tableau entier ne s'applique pas à la substance ou au produit  
306 médicamenteux concerné.

307

308 Lorsqu'il est évident qu'une partie du SGQ (p. ex. des sections ou des tableaux) n'est clairement  
309 pas pertinente à la présentation de drogue en raison de la nature de la substance ou du produit  
310 médicamenteux, on doit indiquer la mention « sans objet » (p. ex. sous le titre du  
311 Module 2.3.P.4.5, si dans la fabrication du produit médicamenteux, on ne retrouve aucun  
312 excipient d'origine humaine ou animale). Les sections qui sont sans objet doivent être  
313 accompagnées d'une note explicative ou d'une justification.

314

315 Pour faciliter l'évaluation, lorsque l'information d'une section figurait déjà intégralement dans  
316 une précédente présentation de drogue (p. ex. supplément pour une nouvelle forme posologique  
317 présenté après l'approbation d'une PDN ou d'une PADN ou pendant l'évaluation d'une PDN ou  
318 d'une PADN) et que l'information n'a pas changé après le dépôt de cette présentation, il faudrait  
319 faire un renvoi à la section pertinente et une mention à cet égard devrait être ajoutée dans la  
320 section 1.0.7, Notes générales à l'intention de l'examinateur, dans l'Introduction du SGQ et dans  
321 le Module Qualité (p. ex. au point b) Autres renseignements préliminaires. L'Introduction devrait

322 comprendre les noms des produits médicamenteux et ceux des promoteurs accompagnés d'un  
323 renvoi, la date de l'avis de conformité (le cas échéant) et les numéros de contrôle et  
324 d'identification du dossier. Si l'on modifie l'une des sections qui font l'objet d'un renvoi, on doit  
325 la résumer de façon appropriée. La présentation de renseignements qui font l'objet d'un renvoi  
326 doit être conforme à la *Ligne directrice : Gestion des présentations de drogues* (p. ex. les  
327 sections 5.2, 5.5 et 5.7).

328  
329 Les éléments qui suivent visent à fournir des directives supplémentaires afin d'aider les  
330 promoteurs à préparer le SGQ et le Module Qualité :

- 331
- 332 a) Les exemples de lignes directrices qui s'appliquent sont indiqués sous différentes  
333 sections. Les lignes directrices élaborées par l'ICH sont identifiées par leur nom de code  
334 seulement (p. ex. Q1A, Q2). Lorsqu'on fait référence à une ligne directrice ou à une  
335 pharmacopée, on doit consulter la plus récente version (version actuelle).  
336
  - 337 b) Le SGQ ne doit pas contenir d'abréviations à moins qu'elles ne soient préalablement  
338 définies et qu'elles ne soient utilisées de façon uniforme (p. ex. s.o. = sans objet) ou qu'il  
339 ne s'agisse d'abréviations scientifiques courantes (p. ex. CLHP, UV).  
340
  - 341 c) Il est préférable de soumettre des copies des documents originaux (p. ex. les certificats  
342 d'analyse), étant donné que la transcription de documents entraîne fréquemment des  
343 erreurs et que leur disponibilité permet de vérifier les données d'analyse.  
344
  - 345 d) Pour les présentations de drogue nouvelle (p. ex. PDN, PADN, suppléments) concernant  
346 les substances médicamenteuses qui ne sont plus considérées comme étant des *drogues*  
347 *nouvelles* en vertu du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, on  
348 doit consulter le document de Santé Canada intitulé *Ligne directrice : Section Qualité des*  
349 *demandes d'identification numérique de drogues (DDIN) de produits pharmaceutiques*  
350 afin de trouver les renseignements qui devraient être fournis sur la **substance**  
351 **médicamenteuse**. Si la substance médicamenteuse ne figure pas dans une monographie  
352 d'une pharmacopée (p. ex. USP ou Ph.Eur.), il faudra ajouter de l'information  
353 supplémentaire sur la voie de synthèse et les impuretés (p. ex. impuretés mutagènes) pour  
354 justifier les spécifications. Les renseignements que l'on devrait fournir sur le produit  
355 médicamenteux devraient être identiques à ceux décrits dans le document *Section Qualité*  
356 *des PDN et PADN*.  
357
  - 358 e) Lorsqu'ils répondent à une demande de clarification ou d'envoi de renseignements  
359 supplémentaires formulée par Santé Canada (p. ex. une demande de renseignements  
360 manquants (Clarifax), un avis de non-conformité (AN-C), un avis d'insuffisance (ADI)),  
361 les promoteurs devraient résumer les nouvelles données ou les données mises à jour  
362 (p. ex. les spécifications, les procédures analytiques et les résultats de l'étude de stabilité)  
363 en les présentant sous forme de questions et de réponses et fournir de l'information

364 supplémentaire dans le Module 3 du CTD. De manière générale, il ne faut pas soumettre  
365 de mise à jour du SGQ, étant donné que Santé Canada utilise le premier SGQ fourni  
366 comme fondement du premier rapport d'évaluation de la qualité. Par contre, pour un ADI  
367 ou un AN-C étendu où l'importance des commentaires d'observation nécessite la  
368 présentation d'importants changements de l'information contenue dans la présentation  
369 originale de la drogue, on devra peut-être remplir de nouveau ou mettre à jour un SGQ.  
370 Au moment de présenter une mise à jour des documents, il convient d'utiliser des  
371 versions annotées et non annotées pour en accélérer l'évaluation (p. ex. le Document  
372 certifié d'information sur les produits - DCIP).  
373

374 *Références :*

375 Ligne directrice M4 de l'ICH (Common Technical Document)  
376 Ligne directrice M4Q (Common Technical Document - Quality)  
377 Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format CTD  
378 Gestion des présentations de drogue  
379

380 **Document certifié d'information sur les produits - Entités chimiques (DCIP-EC) de**  
381 **Santé Canada**  
382

383 Le *DCIP-EC* est un élément de la trousse d'avis de conformité (AC). Il fournit un résumé  
384 condensé des renseignements importants portant sur la qualité pour les PDN et les PADN. Il  
385 fournit des renseignements exacts sur la qualité de la substance et du produit médicamenteux au  
386 moment de la publication de l'AC. Le *DCIP-EC* est une version condensée du SGQ et représente  
387 les principales données définitives provenant de la présentation de drogue sur lesquelles on s'est  
388 entendu (p. ex. la liste des fabricants, la procédure de fabrication, la stratégie de contrôle, les  
389 spécifications, les dispositifs de fermeture des contenants, y compris les dispositifs  
390 d'administration, les conditions d'entreposage, la période de contre-essai ou la durée de  
391 conservation et les engagements). Le plus important, c'est qu'il sert d'outil de gestion des  
392 connaissances efficace et de document de référence pour effectuer le suivi des changements  
393 apportés aux renseignements en matière de qualité d'une substance médicamenteuse ou d'un  
394 produit médicamenteux au cours de son cycle de vie. C'est un document utile autant pour le  
395 promoteur que pour l'organisme de réglementation, puisqu'il constitue un document de référence  
396 officiel pour les activités postérieures à l'autorisation. Le modèle *DCIP-EC* est structuré de façon  
397 à permettre l'assemblage rapide du *DCIP-EC* étant donné que l'on peut copier les  
398 renseignements requis des parties correspondantes du SGQ déposé en même temps que la  
399 présentation de drogue originale.  
400

401 Dans le cas des PDN et des PADN, il faudrait joindre le *DCIP-EC* avec la présentation originale  
402 de la drogue, puisque cela aide la Division d'examen à planifier et à répartir les ressources  
403 requises et à assurer un processus d'évaluation efficace. Dans le cas des présentations de drogue  
404 qui sont offertes dans différentes formes posologiques, l'information relative aux différentes  
405 formes posologiques doit être présentée dans un *DCIP-EC* distinct. Lorsque la demande

406 concerne des changements survenus après l'AC (p. ex. suppléments), il faut remplir  
407 intégralement les DCIP-EC annotés ou non et les présenter en même temps. Un DCIP-EC n'est  
408 nécessaire que pour la forme posologique concernée. On reconnaît que lorsqu'on remplit une  
409 présentation pour un changement survenu après l'AC, la mise à jour du DCIP-EC peut  
410 comprendre des changements qui ne nécessitaient pas une autorisation préalable de Santé Canada  
411 (p. ex. Niveau III - déclarations annuelles ou Niveau IV - Dossier des changements). Une version  
412 annotée soulignant les changements devrait être présentée; elle doit distinguer les changements  
413 proposés dans un SPDN ou un SPADN des changements relatifs aux déclarations annuelles ou  
414 au dossier des changements. Santé Canada estime que l'entreprise a généré les données qui  
415 étayent ces changements et en a évalué l'acceptabilité avant de les mettre en œuvre et que le  
416 Ministère peut toujours avoir accès sur demande à ces données, aux fins d'évaluation, comme le  
417 précise la ligne directrice intitulée *Changements survenus après l'avis de conformité (AC)* :  
418 *Document sur la qualité.*  
419

## 420 **MODULE 2.3 : SOMMAIRE GLOBAL DE LA QUALITÉ (SGQ)**

421

### 422 **Introduction**

423

424 Cette section doit indiquer le nom du produit médicamenteux breveté, le nom de la substance  
425 médicamenteuse générique ou non brevetée, le nom du fabricant, les formes posologiques, la  
426 concentration, la voie d'administration et les indications proposées.

427

428 Les promoteurs devraient fournir d'autres renseignements préliminaires comme le nom, le  
429 numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique d'une  
430 personne-ressource afin de faciliter les communications. Les renseignements préliminaires du  
431 SGQ peuvent également comprendre d'autres points saillants de la présentation de drogue qui  
432 pourraient être utiles aux évaluateurs (p. ex. le statut de déposition d'une demande et celui sur le  
433 plan de la commercialisation ainsi que la marque nominative dans d'autres administrations, les  
434 certificats de conformité (CEP) des monographies de la Pharmacopée européenne, le produit  
435 médicamenteux faisant l'objet d'un renvoi, la présentation d'un résumé de la stratégie de  
436 contrôle et, le cas échéant, la date de l'avis de conformité, de l'avis de non-conformité/retrait  
437 (ANC/R) ou de l'avis d'insuffisance/retrait (ADI/R) et les numéros de contrôle et d'identification  
438 du dossier).

439

440 Lorsque cela est pertinent pour le produit proposé, il faut respecter les exigences énoncées dans  
441 les chapitres d'ordre général de l'USP et de la Pharmacopée européenne.

442

### 443 **S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE**

444

445 Dans la présente ligne directrice, le terme « ingrédients pharmaceutiques actifs » (IPA) (tel que  
446 défini au paragraphe C.01A.001(1) du *Règlement*) et le terme « substance médicamenteuse »  
447 doivent être considérés comme interchangeables et renvoient aux IPA utilisés comme matière

448 première dans la fabrication d'un produit médicamenteux. Dans certains cas, ces IPA pourraient  
449 subir une conversion *in situ* au cours de la fabrication du produit médicamenteux, menant ainsi à  
450 une forme chimique différente de la même fraction active (p. ex. acide libre ou de la forme de  
451 base à la forme de sel). Veuillez consulter le document *Avis : Politique provisoire sur*  
452 *l'interprétation du terme « ingrédient médicinal » par Santé Canada* (16 juin 2015) pour de plus  
453 amples informations.

454

#### 455 **Fiches maîtresses (FM)**

456

457 Il se peut que certains renseignements décrits dans les diverses sections, y compris la section « S  
458 Substance médicamenteuse », soient considérés comme exclusifs et ne soient pas accessibles aux  
459 promoteurs de la PDN ou de la PADN. Dans un tel cas, le fournisseur de la matière (p. ex. la  
460 substance médicamenteuse, l'excipient, l'élément du dispositif de fermeture du contenant) peut  
461 déposer une fiche maîtresse (FM) confidentielle directement auprès de Santé Canada, après quoi  
462 il sera reconnu à titre de détenteur. Santé Canada conservera la FM à titre essentiellement  
463 confidentiel et l'utilisera pour étayer une présentation de drogue seulement sur autorisation écrite  
464 du détenteur de la FM ou du représentant canadien (c.-à-d. au moyen d'une lettre d'autorisation  
465 d'accès). On doit fournir des copies des lettres d'autorisation d'accès au Module 1.

466

467 Le promoteur est responsable de la présentation des renseignements non exclusifs fournis par le  
468 détenteur de la FM (p. ex. la « Partie du demandeur » de la FM) et d'autres renseignements qui  
469 proviennent du domaine public (p. ex. publications à comité de lecture) ou qui ont été élaborés  
470 par le promoteur. Pour obtenir des recommandations sur le contenu de la FM, on doit consulter la  
471 ligne directrice de Santé Canada intitulée *Fiches maîtresses (FM)*. La source des renseignements  
472 reproduits doit être clairement indiquée, qu'il s'agisse de données obtenues du détenteur de la  
473 FM, tirées de la documentation scientifique publiée ou générées à l'interne. L'information  
474 figurant dans la Partie du demandeur de la FM doit être reproduite dans les différentes sections  
475 du CTD de la présentation de drogue et résumée dans le SGQ.

476

477 Le promoteur de la présentation de drogue doit s'assurer que les renseignements inclus dans la  
478 FM sont à jour et que Santé Canada a reçu la FM; il doit pour cela soumettre une lettre de  
479 confirmation du détenteur de la FM. Pour obtenir de plus amples renseignements, consultez la  
480 ligne directrice de Santé Canada sur les FM.

481

482 Peu importe l'information obtenue du fournisseur de la substance médicamenteuse, le fabricant  
483 de la forme posologique a la responsabilité de s'assurer que des spécifications acceptables et des  
484 méthodes d'analyse correctement validées sont mises au point pour la substance médicamenteuse  
485 et de fournir les résultats des analyses de lots. Les spécifications et méthodes en question doivent  
486 être communiquées par le site d'essai de mise en circulation de la substance médicamenteuse  
487 servant à la fabrication du médicament. L'acceptabilité du site d'essais est déterminée  
488 conformément aux règlements sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et relève de  
489 l'Inspectorat de la DGPSA.

490 Le renvoi à une fiche maîtresse n'est nécessaire que dans le cas où l'information requise  
491 conformément à la présente ligne directrice est une information de nature confidentielle détenue  
492 par un tiers et que ce tiers n'a pas transmis l'information au promoteur pour qu'il l'inclue dans la  
493 présentation.

494  
495 *Références :*

496 Fiches maîtresses

497 Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) (GUI-0001)

498

### 499 **Certificats de conformité (CEP) des monographies de la Pharmacopée européenne**

500

501 Santé Canada encourage la présentation de CEP lorsque ces derniers sont disponibles. C'est le  
502 fournisseur de la substance médicamenteuse qui doit remplir le CEP, soit à l'aide du Dossier  
503 permanent de la substance active (DPSA), soit en transmettant toute l'information qui concerne  
504 la substance médicamenteuse dans la présentation de drogue, avec les attestations appropriées.  
505 Un CEP cité de façon appropriée accélérera l'examen des renseignements liés à la méthode  
506 détaillée de synthèse et de contrôle des impuretés et, dans certains cas, aux conditions  
507 d'entreposage et à la période de contre-essais. Pour obtenir des renseignements actuels sur la  
508 façon dont on doit remplir les CEP dans le cadre d'une présentation et le type d'information qui  
509 doit être incorporée lorsqu'on cite un CEP, on doit consulter le document « Examen de Santé  
510 Canada concernant l'utilisation des certificats de conformité (CEP) de la Direction européenne  
511 de la qualité du médicament (DEQM) », accessible sur le site Web de Santé Canada.

512

## 513 **S.1 Information générale**

514

### 515 **S.1.1 Nomenclature**

516

517 Il faut fournir l'information sur la nomenclature de la substance médicamenteuse. Par exemple :

518

- 519 a) Nom générique international (NGI) recommandé;
- 520 b) Nom officiel (nom propre), si pertinent;
- 521 c) Appellation(s) chimique(s);
- 522 d) Code de la compagnie ou code de laboratoire;
- 523 e) Autre(s) nom(s) générique(s) (p. ex. nom national, dénomination commune américaine  
524 (USAN), dénomination commune japonaise (JAN), dénomination commune britannique  
525 (BAN));
- 526 f) Numéro de registre attribué par le Chemical Abstracts Service (CAS).

527

528 Les noms chimiques mentionnés doivent correspondre aux noms officiels et aux noms qui  
529 figurent dans la documentation scientifique (p. ex. la pharmacopée, l'USAN) et sur les étiquettes  
530 du produit (p. ex. la monographie du produit, l'étiquette du récipient). Le nom préféré doit être  
531 indiqué lorsqu'il en existe plusieurs.



532 Lorsqu'une conversion sur place de la substance médicamenteuse survient au cours de la  
533 fabrication du produit médicamenteux ou si, selon les principes de la chimie, elle est susceptible  
534 de survenir (p. ex. formation d'un sel ou d'un complexe), il faut également décrire le composé  
535 qui se trouve dans la forme posologique finale. Lorsque cela est impossible, il faut fournir une  
536 justification et des renseignements détaillés (p. ex. dans la section P.2, Mise au point  
537 pharmaceutique).

538

### 539 **S.1.2 Structure**

540

541 La formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et  
542 la masse moléculaire relative doivent être indiquées.

543

544 Ces renseignements devraient concorder avec ceux qui sont fournis dans la section S 1.1 et dans  
545 la monographie du produit. Dans le cas des substances médicamenteuses existant sous forme de  
546 sels, d'hydrates ou de solvates, on doit également indiquer la formule et la masse moléculaires de  
547 la base libre, de l'acide libre ou de la fraction non solvatée.

548

### 549 **S.1.3 Propriétés générales**

550

551 Il faut fournir une liste des propriétés physicochimiques et des autres propriétés pertinentes de la  
552 substance médicamenteuse.

553

554 On peut utiliser les renseignements pour élaborer les spécifications, pour formuler les formes  
555 posologiques et pour faire des essais aux fins de libération et de stabilité. On doit fournir les  
556 renseignements sur les propriétés physiques et chimiques pertinentes de la substance  
557 médicamenteuse, telles que la description physique, la solubilité dans des solvants (p. ex. y  
558 compris ceux utilisés dans le processus de fabrication de la substance ou du produit  
559 médicamenteux, dans les méthodes analytiques ou pour le nettoyage), le polymorphisme, les  
560 valeurs pH et pKa, les maximums d'absorption UV et l'absorptivité molaire, le point de fusion,  
561 l'ACD, l'ATG, l'indice de réfraction (dans le cas d'un liquide), l'hygroscopicité et le coefficient  
562 de distribution. Cette liste n'est nullement exhaustive et elle ne fait que donner une indication du  
563 type de renseignement que l'on peut inclure. Des expressions telles que « modérément soluble »  
564 ou « librement soluble » doivent respecter les définitions de l'USP.

565

566 Les données sur les propriétés générales qui n'ont pas été générées à l'interne doivent être  
567 accompagnées d'un renvoi clair.

568

569 Certaines propriétés plus importantes devant être prises en compte pour toutes les substances  
570 médicamenteuses sont traitées ci-dessous en plus grand détail.

571

572

573 *Description physique (p. ex. forme polymorphique, solvate, hydrate)*

574  
575 La description doit porter sur l'apparence, la couleur et l'état physique. Il y a lieu aussi  
576 d'indiquer si les formes solides sont cristallines ou amorphes. Si la substance médicamenteuse  
577 peut exister sous plus d'une forme physique, les renseignements inclus dans la section S.1.3  
578 devraient porter sur la forme (ou les formes) de la substance médicamenteuse qui sera utilisée  
579 dans la fabrication du produit médicamenteux ou qui se formera au terme d'une conversion *in*  
580 *situ*. On doit fournir des renseignements détaillés sur la caractérisation de cette forme et des  
581 autres formes physiques dans la section S.3.1.

582  
583 *Référence :*

584 Ligne directrice Q6A de l'ICH

585

## 586 **S.2 Fabrication**

587

### 588 **S.2.1 Fabricant(s)**

589

590 Il faut indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris de chaque  
591 sous-traitant, ainsi que de chaque centre ou installation de production devant participer à la  
592 fabrication et l'analyse.

593

594 On y inclut les installations participant à la fabrication, à l'emballage, à la manipulation physique  
595 (p. ex. pour le broyage), à la stérilisation, à la stérilisation de l'équipement ou de l'emballage  
596 (p. ex. irradiation gamma) et aux essais de la substance médicamenteuse ou des intermédiaires  
597 clés. On doit indiquer si certaines entreprises ne sont responsables que de certaines étapes  
598 précises du procédé (p. ex. broyage de la substance médicamenteuse). Il faut préciser sur la liste  
599 des fabricants les adresses des lieux où les opérations de fabrication et d'analyse seront  
600 effectuées, plutôt que celles des bureaux administratifs. Les sites de fabrication des substances  
601 médicamenteuses stériles et les sites responsables de la production des résultats des essais en vue  
602 de la mise en circulation de toutes les substances médicamenteuses doivent être inscrits sur la  
603 licence d'établissement de produits pharmaceutiques. Les exigences liées aux BPF pour les sites  
604 participant à la fabrication des substances médicamenteuses peuvent changer en fonction des  
605 modifications apportées au *Règlement sur les aliments et drogues*. Les exigences à jour relatives  
606 aux présentations figurent dans l'*Avis - Exigences relatives au dépôt de présentations - Bonnes*  
607 *pratiques de fabrication (BPF) et licence d'établissement*  
608 ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/notice\\_gmp\\_el\\_avis\\_bpf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/notice_gmp_el_avis_bpf_le-fra.php)  
609 [\\_le-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/notice_gmp_el_avis_bpf_le-fra.php)). Le cas échéant (p. ex. la fabrication de substances médicamenteuses stériles, les  
610 installations d'analyse), on doit fournir les renseignements liés aux cotes de conformité avec les  
611 BPF publiées par l'Inspectorat de Santé Canada dans le Module 1.

612

613 Si l'on dépose une FM auprès de Santé Canada et qu'on établit des renvois pour certains  
614 renseignements exclusifs (p. ex. ceux des sections S.2.2, S.2.3, S.2.4, S.2.5 et S.2.6), on doit

615 fournir le numéro de FM et d'identification du dossier assigné par Santé Canada. Il faut  
616 également inclure, s'il y a lieu, un renvoi vers un CEP.

617

618 *Références :*

619 Ligne directrice Q7A de l'ICH

620 Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) -  
621 (GUI-0104)

622 Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) (GUI-0001)

623 Fiches maîtresses (FM)

624

### 625 **S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes**

626

627 La description du procédé de fabrication de la substance médicamenteuse représente  
628 l'engagement du demandeur à l'égard de la fabrication de celle-ci. L'information fournie doit  
629 adéquatement décrire le procédé de fabrication et ses contrôles. Par exemple :

630

631 On doit fournir un organigramme des procédés synthétiques qui indique les structures chimiques  
632 (reflétant les propriétés stéréochimiques, s'il y a lieu) des produits de départ et des produits  
633 intermédiaires des IPA et de la substance médicamenteuse de même que les réactifs, les solvants  
634 et les paramètres de contrôle critiques. Cet organigramme peut être accompagné d'un texte, au  
635 besoin.

636

637 On doit soumettre une description des étapes, par ordre séquentiel, du procédé de fabrication. La  
638 description doit traiter, par exemple, des quantités de matières primaires, de solvants, de  
639 catalyseurs et de réactifs pour le lot représentatif de fabrication commerciale; on doit indiquer les  
640 étapes critiques, les contrôles de procédé, le rendement et les paramètres de procédé (p. ex.  
641 température, pression, pH et temps). Le niveau de détails nécessaire pour la description de la  
642 fabrication dépend du niveau critique des paramètres de procédé visant à déterminer la qualité du  
643 produit. La quantité de renseignements nécessaire sur les conditions de réaction et les contrôles  
644 va, en général, augmenter pour les dernières étapes de la synthèse et de la purification.

645

646 Les processus de rechange, qui auront été validés, doivent être expliqués et décrits dans le même  
647 niveau de détails que pour le procédé primaire. Toute donnée appuyant cette justification doit  
648 soit faire l'objet d'un renvoi, soit être présentée à la section 3.2.S.2.6.

649

650 Les procédures de reprise sont considérées comme étant des cas imprévus et elles ne sont pas  
651 approuvées au préalable dans le cadre de l'autorisation de mise en marché. En conséquence, il ne  
652 faut pas inclure les procédures de reprise dans la présentation réglementaire.

653

654 Les activités de retraitement sont considérées comme étant prévisibles et occasionnellement  
655 nécessaires et peuvent être incluses et décrites dans une présentation, dans la mesure où elles  
656 sont décrites au même niveau de détails que pour le procédé primaire. Cependant, si les activités

657 de retraitement proposées sont utilisées ou pourraient être utilisées pour la plus grande partie des  
658 lots, elles doivent être intégrées au procédé de fabrication standard.

659  
660 Toute activité de retraitement doit être effectuée conformément à l'article C.02.014 du  
661 *Règlement sur les aliments et drogues* du Canada, au document Bonnes pratiques de fabrication  
662 des ingrédients pharmaceutiques actifs (GUI-0104) de Santé Canada, dans la  
663 section Interprétation de l'article C.02.014 et à l'ICH Q7.

664  
665 Les renseignements sur le procédé de fabrication doivent s'appuyer sur des produits de départ  
666 des IPA adéquatement caractérisés. Le procédé de fabrication des lots utilisés dans les études  
667 cliniques ou de biodisponibilité comparative et dans les études de stabilité doit être représentatif  
668 du procédé commercial (c.-à-d. que les lots produits à l'échelle de laboratoire ne sont pas  
669 considérés comme étant acceptables).

670  
671 Si le procédé de fabrication comprend au moins un espace de conception, on doit l'indiquer  
672 clairement à la section S.2.2 et indiquer les données qui l'appuient à la section S.2.6. Si l'on a  
673 élaboré des écarts à des niveaux acceptables prouvés pour certains paramètres de procédé, on  
674 peut incorporer dans la description du processus à la section S.2.2 les plages de fonctionnement  
675 acceptables ou ciblées (PFA) pour tous les paramètres et les écarts pour lesquels on a fourni des  
676 données de soutien à la section S.2.6. Par contre, une combinaison des écarts à des niveaux  
677 acceptables prouvés ne constitue pas un espace de conception, et l'on s'attend à ce que le  
678 procédé de fabrication soit effectué en respectant les PFA pour tous les paramètres de procédé.  
679 On consultera l'écart à un niveau acceptable prouvé pour un seul paramètre à la fois.

680  
681 *Produits de départ d'un IPA :*

682  
683 Le demandeur propose un produit de départ d'un IPA, et Santé Canada l'évalue pour déterminer  
684 si les contrôles de la substance médicamenteuse (p. ex. les impuretés) et le processus de  
685 fabrication de la substance médicamenteuse (p. ex. les contrôles critiques du procédé, les essais  
686 intermédiaires) peuvent fournir un contrôle de qualité approprié. On doit justifier le choix d'un  
687 composé en particulier comme produit de départ d'un IPA pour la synthèse et ses spécifications.  
688 La ligne directrice Q7 de l'ICH définit le point à partir duquel les exigences liées aux BPF  
689 s'appliquent au procédé de synthèse.

690  
691 La ligne directrice Q11 de l'ICH décrit les principes généraux dont on doit tenir compte au  
692 moment de choisir et de justifier les produits de départ d'un IPA. Dans la plupart des cas,  
693 l'information touchant la préparation du produit de départ d'un IPA (p. ex. diagramme, réactifs,  
694 impuretés potentielles) doit être fournie (p. ex. dans la section S.2.2 et S.2.6, selon le cas. Mise  
695 au point du procédé de fabrication) afin de décrire entièrement le profil des impuretés et de  
696 justifier les spécifications du produit de départ d'un IPA et de la substance médicamenteuse.  
697 L'information fournie doit permettre une évaluation complète de l'innocuité et de la qualité de la  
698 substance médicamenteuse. Dans certains cas, cette information peut précéder l'information sur

699 le produit de départ de l'IPA de plusieurs étapes dans le procédé de synthèse. Le niveau de  
700 détails requis pour la description de la fabrication dépend d'un certain nombre de facteurs, entre  
701 autres le caractère critique des paramètres du procédé pour la détermination de la qualité du  
702 produit.

703  
704 L'information touchant la préparation et les données pertinentes relatives aux produits de départ  
705 d'un IPA doivent être présentées avec un niveau de détails suffisant pour étayer la justification  
706 du choix du produit de départ de l'IPA et confirmer que les spécifications du produit de départ de  
707 l'IPA sont appropriées (p. ex. en ce qui concerne le contrôle du profil des impuretés).

708  
709 Les acides, les bases, les sels, les esters et les dérivés similaires de la substance médicamenteuse  
710 ainsi que le racémate d'un seul énantiomère sont considérés comme des intermédiaires finaux.  
711 On ne doit pas les déclarer comme étant des produits de départ d'un IPA.

712  
713 Chaque partie de la synthèse d'une substance médicamenteuse convergente doit contenir un ou  
714 plusieurs matériaux de produit de départ de l'IPA, à moins que le point de convergence soit en  
715 amont (i.e., tout au début dans la synthèse) du produit de départ de l'IPA proposé.

716  
717 *Information sur le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse*

718  
719 On doit fournir de l'information sur la préparation et la purification de la substance  
720 médicamenteuse et du produit de départ de l'IPA (p. ex. dans la section S.2.2 et S.2.6, selon le  
721 cas) de façon à permettre l'évaluation du sort et de l'épuration de toutes les impuretés  
722 potentielles, y compris les impuretés théoriques, non identifiées et identifiées (les impuretés  
723 régio-isométriques et stéréo-isométriques, les impuretés toxiques [y compris les impuretés  
724 mutagènes], les solvants résiduels et les résidus de catalyseur), pouvant se trouver dans le produit  
725 de départ de l'IPA, les intermédiaires clés et la substance médicamenteuse. Il faut examiner les  
726 impuretés potentielles pour s'assurer que la structure ne fait l'objet d'aucune alerte. Au besoin, il  
727 faudra analyser et contrôler toutes les impuretés mutagènes potentielles conformément à la ligne  
728 directrice M7 de l'ICH.

729  
730 Le processus d'épuration des impuretés présentes dans le produit de départ de l'IPA et dans les  
731 intermédiaires doit être exposé en détail. Dans le cas d'impuretés non mutagènes présentes dans  
732 les intermédiaires à des niveaux supérieurs au seuil d'identification déterminé par l'ICH qui ne  
733 figurent pas dans les spécifications finales de la substance médicamenteuse, il faut montrer soit  
734 qu'elles sont épurées à des étapes précédentes afin que leur concentration soit inférieure à ce  
735 seuil, soit que les méthodes servant à analyser la présence de substances liées à un IPA  
736 permettent de déceler ces impuretés, qui sont donc contrôlées en tant qu'impuretés non spécifiées.  
737 Un concept semblable peut s'appliquer aux réactifs et aux catalyseurs qui ne sont pas décelés à  
738 l'aide de la méthode qui s'applique à la substance liée.

739  
740

741 On doit aborder l'efficacité des méthodes d'analyse des substances liées quant à la détection et  
742 au contrôle des impuretés potentielles (p. ex. des intermédiaires), notamment en incluant les  
743 impuretés potentielles qui pourraient être contrôlées en tant qu'impuretés non spécifiées dans les  
744 spécifications finales de la substance médicamenteuse.

745  
746 Les renseignements à fournir doivent comprendre ce qui suit :

- 747
- 748 - Le nom et l'adresse de toutes les installations de fabrication du produit de départ d'un  
749 IPA ainsi que la voie de fabrication utilisée dans chaque installation. Les données  
750 fournies doivent justifier les spécifications du produit de départ de l'IPA proposées, et le  
751 processus d'épuration des impuretés potentielles (y compris les impuretés mutagènes  
752 connues et potentielles) doit être exposé. Cette information peut être accompagnée d'un  
753 renvoi à une FM, mais, dans un tel cas, le détenteur de la FM doit présenter au fabricant  
754 du médicament une attestation indiquant, le cas échéant, qu'il y a eu des changements  
755 touchant le fournisseur du produit de départ de l'IPA ou la voie de synthèse du produit de  
756 départ de l'IPA.
  - 757
  - 758 - un diagramme et une brève description narrative de la synthèse en y précisant tous les  
759 réactifs, les solvants et les intermédiaires utilisés;
  - 760
  - 761 - la présence potentielle d'agents adventices, y compris des agents viraux et bactériens, des  
762 protéines résiduelles et des agents EST, doit être énoncée;
  - 763
  - 764 - à partir des produits de départ de l'IPA, on doit fournir tous les renseignements liés au  
765 procédé et ces derniers doivent comprendre les quantités de matières primaires (matières  
766 essentielles), une description de l'équipement (équipement essentiel à la qualité du  
767 produit), les conditions de réaction, les contrôles en cours de fabrication, le rendement en  
768 pourcentage, etc.

769  
770 *Substances médicamenteuses stériles*

771  
772 Si la substance médicamenteuse est stérile, on doit fournir une description complète de la  
773 méthode de stérilisation ainsi que des contrôles utilisés pour maintenir la stérilité de la substance  
774 médicamenteuse au cours de l'entreposage et du transport. On doit également inclure les résultats  
775 des études de validation du procédé de stérilisation.

776  
777 *Fabrication de substances médicamenteuses à l'aide d'un procédé de fermentation*

778  
779 Les données à fournir pour une substance médicamenteuse produite par fermentation doivent  
780 inclure, outre les renseignements ci-dessus :

- 781
- 782 a) la source et le type de microorganisme utilisé;

- 783 b) les procédures et les contrôles pour la préparation des banques de cellules et des  
784 semences primaires;  
785 c) la composition des milieux;  
786 d) le contrôle de la charge microbienne dans le procédé de fermentation;  
787 e) les précurseurs ou les substrats métaboliques, le cas échéant;  
788 f) les renseignements supplémentaires sur la façon dont les conditions de réaction sont  
789 contrôlées (p. ex. temps, températures, taux d'aération);  
790 g) le nom et la composition des agents de conservation;  
791 h) la présence potentielle d'agents adventices en raison du type de microorganisme utilisé  
792 (p. ex. mycotoxines, enzymes).  
793

794 *Substances médicamenteuses d'origine végétale (botanique)*  
795

796 Dans le cas des substances médicamenteuses d'origine végétale, il faut inclure une description  
797 des espèces végétales et des parties de végétaux utilisées, l'origine géographique et, s'il y a lieu,  
798 la période de récolte. La nature des engrais chimiques, pesticides, fongicides, etc., employés pour  
799 la culture des végétaux, doit être précisée. On doit documenter les sources de contamination  
800 potentielles en raison de l'origine (p. ex. la composition du sol). L'information à transmettre  
801 dépendra des contrôles et de la caractérisation du matériel botanique, mais, pour justifier les  
802 contrôles, il faudra peut-être documenter l'ensemble des étapes de transformation qui suivent la  
803 récolte (p. ex. équipement de séchage, temps de séchage, traitement du matériel végétal  
804 [p. ex. extraction au solvant, pesticides]). Les seuils appropriés dans le cas des résidus de ces  
805 traitements doivent être indiqués dans les spécifications de la substance médicamenteuse ou  
806 intégrés aux contrôles en cours de fabrication. Une analyse, étayée par des données, doit  
807 démontrer l'absence de métaux toxiques et de radioactivité.  
808

809 *Substances médicamenteuses micronisées ou broyées*  
810

811 La micronisation ou le broyage sont des étapes essentielles pour certaines substances  
812 médicamenteuses, par exemple les substances peu solubles utilisées dans un comprimé ou dans  
813 les inhalateurs à poudre, ou pour assurer la capacité du procédé. Dans ces cas, on doit décrire le  
814 type d'équipement (p. ex. marque et taille du tamis de broyage), les paramètres de procédé  
815 essentiels ou encore la procédure utilisée pour déterminer les paramètres d'un lot donné  
816 (montage de l'équipement et conditions de fonctionnement) requis pour produire des lots ayant  
817 une répartition uniforme selon la taille des particules.  
818

819 *Espace de conception*  
820

821 On peut décrire l'espace de conception dans cette section (et dans la section S.2.4, le cas  
822 échéant). La section sur l'élaboration du procédé de fabrication (S.2.6) est l'endroit approprié  
823 pour résumer et décrire les études qui fournissent les fondements de l'espace de conception.  
824

825 *Intermédiaires non isolés*

826  
827 Lorsqu'un intermédiaire n'est pas isolé, il faut inclure un contrôle en cours de fabrication qui  
828 permet d'assurer l'exhaustivité de la réaction avant de passer à l'étape suivante, sauf si une autre  
829 façon de faire est justifiée (p. ex. dans le cas où la réaction qui se produit dans un intermédiaire  
830 non isolé est constante et bien contrôlée). Les essais visant l'exhaustivité de la réaction sont  
831 jugés critiques et doivent être présentés dans la section S.2.4, sauf si des données indiquant que  
832 l'exhaustivité de la réaction n'est pas essentielle sont fournies.

833  
834 *Références :*

835 Lignes directrices Q7, Q8, Q11 et M7 de l'ICH

836

837 **S.2.3 Contrôle des matières**

838

839 On doit énumérer les matières utilisées dans la fabrication d'une substance médicamenteuse  
840 (p. ex. matières primaires, produits de départ d'un IPA, solvants, réactifs, catalyseurs), en  
841 indiquant à quelle étape du procédé chaque matière est utilisée.

842

843 On doit aussi fournir des renseignements sur la qualité et le contrôle de ces matières et fournir,  
844 s'il y a lieu, des renseignements démontrant que les matières répondent aux normes appropriées  
845 pour leur usage prévu.

846

847 On doit fournir les spécifications des matières essentielles et nouvelles utilisées au cours des  
848 étapes de synthèse, de fermentation, d'extraction, de séparation et de purification dans la  
849 présentation de drogue. Si l'on utilise des matières récupérées (c.-à-d. des solvants, des  
850 intermédiaires), on doit décrire brièvement le procédé de purification et les spécifications des  
851 matières récupérées ou confirmer que ces spécifications sont identiques à celles des matières  
852 fraîches en plus de fournir la justification de leur pertinence.

853

854 Les spécifications des produits de départ d'un IPA doivent comprendre des analyses et des  
855 critères d'acceptation concernant l'apparence, l'identité, la pureté (y compris les seuils  
856 acceptables pour les impuretés spécifiées et non spécifiées et la teneur totale en impuretés) et la  
857 puissance, s'il y a lieu. Le demandeur doit fournir une justification des essais faisant partie des  
858 spécifications ainsi que des critères d'acceptation (p. ex. les études d'épuration). Une attention  
859 particulière doit être accordée aux impuretés isométriques potentielles et aux impuretés  
860 mutagènes, en particulier celles qui peuvent demeurer présentes tout au long de la synthèse de la  
861 substance médicamenteuse.

862

863 Pour les substances médicamenteuses ou les substances médicamenteuses fabriquées avec des  
864 réactifs provenant de sources pouvant transmettre des agents de l'encéphalopathie spongiforme  
865 transmissible (EST) (provenant de ruminants), on doit fournir une lettre d'attestation  
866 (accompagnée des documents pertinents) confirmant que la matière ne provient pas d'un pays ou



867 d'une zone touchés par l'EST, ou l'on doit fournir des données démontrant que la matière ne  
868 risque pas de transmettre l'EST (p. ex. un certificat de conformité délivré par la DEQM). Il faut  
869 également présenter les documents d'attestation ou les données probantes indiquant que les  
870 matières à risque spécifiées sont exclues et que des méthodes de production appropriées sont  
871 utilisées pour assurer l'inactivation des agents de l'EST.

872

873 *Références :*

874 Lignes directrices Q6A, Q11 et M7 de l'ICH

875 Développement des médicaments chiraux, questions liées à la stéréo-isomérisation

876 Fiches maîtresses (FM)

877 Documents d'orientation de la DEQM sur la réduction du risque lié à l'EST

878 (<https://www.edqm.eu/fr/nouvelles-demandes-cep-DEQM-29.html>)

879 Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des  
880 encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire

881 (EMEA/410/01 Révision 3) (2011/C 73/01)

882 ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003700.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf))

883

#### 884 **S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires**

885

887 Étapes critiques : On doit indiquer les essais et les critères d'acceptation (avec justification,  
888 y compris les données expérimentales) aux étapes critiques recensées sous la section S.2.2 du  
889 procédé de fabrication pour s'assurer que le procédé est contrôlé.

890

891 On doit énumérer et justifier scientifiquement les paramètres de procédé considérés comme  
892 essentiels (p. ex. la température, les contrôles d'équipement au cours de la micronisation).

893

894 Intermédiaires : Il faut présenter des données détaillées sur la qualité et le contrôle des  
895 intermédiaires isolés durant le procédé.

896

897 En général, ces spécifications doivent comprendre des analyses et des critères d'acceptation  
898 concernant l'apparence, l'identité, la pureté et la puissance, s'il y a lieu. On doit inclure des  
899 contrôles des impuretés potentielles bien définis. Une attention particulière doit être accordée  
900 aux impuretés isomériques potentielles et aux impuretés mutagènes, en particulier celles qui  
901 peuvent demeurer présentes tout au long de la synthèse de la substance médicamenteuse.

902

903 *Intermédiaires non isolés*

904

905 Si les tests visant à établir l'exhaustivité de la réaction sont essentiels, ils doivent être indiqués  
906 dans cette section.

907

908

909 *Références :*

910 Lignes directrices Q6A et Q11 de l'ICH

911 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérisation

912

### 913 **S.2.5 Validation et évaluation du procédé**

914

915 Il faut inclure dans la présentation les études de validation et d'évaluation des procédés de  
916 traitement aseptique et de stérilisation (p. ex. un rapport de validation des étapes de la  
917 stérilisation).

918

919 On s'attend à ce que les procédés de fabrication de toutes les substances médicamenteuses soient  
920 contrôlés et validés de façon appropriée avant la distribution sur le marché du produit  
921 médicamenteux qui en résulte. Dans le cas des substances médicamenteuses **non stériles**, il n'est  
922 pas nécessaire d'intégrer dans la présentation réglementaire d'information touchant les études de  
923 validation ou d'évaluation du procédé.

924

925 *Références :*

926 Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

927 Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques

928 Lignes directrices Q7 et Q11 de l'ICH

929

### 930 **S.2.6 Mise au point du procédé de fabrication**

931

932 On doit fournir une description et une analyse des modifications importantes faites au procédé et  
933 au lieu de fabrication de la substance médicamenteuse utilisée au cours des essais non cliniques,  
934 pilotes, cliniques, de lots de mise à l'échelle de production et, si possible, de lots à l'échelle de la  
935 production.

936

937 Des renvois peuvent être faits aux données sur la substance médicamenteuse fournies dans la  
938 section S.4.4.

939

940 Cette section est l'endroit approprié pour résumer et décrire les études d'élaboration des  
941 procédés qui fournissent les fondements pour les espaces de conception ou qui sont utilisées pour  
942 justifier les spécifications, les paramètres de fabrication, etc.

943

944 Lorsqu'on utilise une approche de Qualité par la conception (QC) pour élaborer la synthèse  
945 d'une substance médicamenteuse, on doit faire attention aux points suivants :

946 a) utiliser la terminologie d'une manière qui va de pair avec les définitions de l'ICH (p. ex.  
947 les écarts à des niveaux acceptables prouvés par rapport à l'espace de conception);

948 b) être clair à propos des allégations et de la souplesse proposée appuyées par l'élaboration  
949 améliorée (p. ex. les espaces de conception, les écarts à des niveaux acceptables prouvés,  
950 les essais de mise en circulation en temps réel, l'omission des essais de spécification de

- 951 l'IPA pour les impuretés);  
952 c) discuter du rôle de la QC dans l'ensemble de la stratégie de contrôle (p. ex. décrire les  
953 études d'épuration afin de démontrer l'élimination des impuretés au cours du procédé de  
954 synthèse).

955  
956 Lorsqu'on allègue la présence d'écarts à des niveaux acceptables prouvés ou d'un espace de  
957 conception à la section S.2.2, on doit décrire les études qui soutiennent les écarts proposés à la  
958 section S.2.6. Les études effectuées afin d'évaluer la criticité des paramètres de procédé ou des  
959 caractéristiques des matières indiquées aux sections S.2.3 et S.2.4 doivent également être décrites  
960 à la section S.2.6.

961  
962 On doit discuter de toute différence dans la stéréo-isomérisation, dans la forme polymorphique ou  
963 dans la distribution de la taille des particules de la substance médicamenteuse utilisée au cours de  
964 l'élaboration du produit par rapport à celle utilisée dans le produit mis sur le marché, en  
965 soulignant l'incidence potentielle sur le rendement, l'innocuité et l'efficacité du produit  
966 médicamenteux. Au besoin, on fera un renvoi vers des sections spécifiques de la section P.2,  
967 Mise au point pharmaceutique.

968  
969 *Références :*

970 Lignes directrices Q3A, Q8 et Q11 de l'ICH

971

## 972 **S.3 Caractérisation**

973

### 974 **S.3.1 Détermination de la structure et des autres caractéristiques**

975

976 Il faut fournir une confirmation de la structure basée sur des analyses des voies de synthèse et  
977 spectrales. On doit également inclure des renseignements comme la possibilité d'isomérisation et  
978 l'identification de la stéréochimie ou la possibilité de former des polymorphes.

979

980 Le Module 3 doit comprendre des copies de l'analyse spectrale, indiquant les pics, et une  
981 interprétation détaillée des données.

982

983 Pour les substances médicamenteuses ayant une norme de référence de pharmacopée, il suffit  
984 généralement de fournir des copies des analyses du spectre infrarouge (IR) et ultraviolet (UV) de  
985 la substance médicamenteuse pour chacune des sources. L'échantillon doit être comparé à une  
986 norme de référence primaire appropriée. On peut choisir une telle norme dans une pharmacopée  
987 visée par l'annexe B (p. ex. USP, Ph.Eur., BP) ou à partir d'un lot de la substance  
988 médicamenteuse qui a été entièrement caractérisée (p. ex. IR, UV, résonance magnétique  
989 nucléaire [RMN], spectrographie de masse [SM]). Voir la section S.5 pour plus de détails sur les  
990 normes ou les matériels de référence.

991

992

- 993 S'il faut mener des études comparatives, par rapport au produit de référence canadien, pour  
994 établir l'équivalence pharmaceutique (p. ex. les IPA polymériques dans une PADN), le Module 3  
995 doit comprendre les données relatives aux études physico-chimiques réalisées.  
996
- 997 Les études effectuées pour déterminer et confirmer la structure chimique des nouvelles entités  
998 chimiques comprennent normalement une analyse élémentaire, une analyse du spectre IR ou UV,  
999 une RMN et une SM. D'autres tests peuvent inclure une diffraction aux rayons X (DRX), des  
1000 études de l'état solide ou la distribution du poids moléculaire, le cas échéant.  
1001
- 1002 Certaines substances médicamenteuses (p. ex. des antibiotiques, des enzymes et des peptides)  
1003 suscitent des difficultés en ce qui a trait aux analyses de structure. Dans de tels cas, une plus  
1004 grande importance doit être accordée à la purification et à la spécification de la substance  
1005 médicamenteuse afin de s'assurer que l'on peut la reproduire.  
1006
- 1007 Dans la mesure du possible, il faut mentionner les caractéristiques physico-chimiques des  
1008 composantes et leurs quantités relatives, si la substance médicamenteuse contient plus d'un  
1009 composant actif (p. ex. les œstrogènes conjugués). On doit fournir une justification lorsque  
1010 l'information n'est pas disponible en donnant la raison pour laquelle elle n'est pas disponible et  
1011 en soulignant que l'absence de l'information n'est ni pertinente, ni critique.  
1012
- 1013 *Résumé des données dans le SGQ :*  
1014
- 1015 Le SGQ doit comprendre une liste des études effectuées, un résumé des résultats et une  
1016 conclusion des études (p. ex. si les résultats appuient la structure proposée). De plus, il faut  
1017 inclure un résumé des études comparatives éventuelles pour déterminer l'équivalence  
1018 pharmaceutique.  
1019
- 1020 *Possibilité d'isoméries et identification de la stéréochimie*  
1021
- 1022 Lorsqu'une substance médicamenteuse contient au moins un centre asymétrique, on doit  
1023 confirmer l'élucidation de structure, peu importe si la substance en question est un  
1024 stéréo-isomère particulier, un mélange de stéréo-isomères ou un méso-isomère.  
1025
- 1026 Si, en raison de la structure de la substance médicamenteuse, il n'y a aucune possibilité  
1027 d'isoméries, il suffit d'inclure un énoncé à cet effet.  
1028
- 1029 *Polymorphes*  
1030
- 1031 La possibilité de polymorphisme doit être explorée et analysée quant à ses répercussions  
1032 potentielles sur le rendement, l'innocuité et l'efficacité du produit médicamenteux. Au besoin, on  
1033 doit ajouter un renvoi à des sections précises, dans la section P.2, Mise au point pharmaceutique.  
1034 Il faut fournir les résultats d'analyse de plusieurs lots de la substance médicamenteuse,

1035 recristallisée à l'aide de plusieurs solvants, afin de déterminer si cette dernière existe sous plus  
1036 d'une forme cristalline. Les analyses doivent porter sur la caractérisation des lots utilisés dans les  
1037 études cliniques et de biodisponibilité comparative, selon une méthode acceptable (p. ex.  
1038 diffraction aux rayons X (DRX), calorimétrie de balayage différentiel (CBD), spectroscopie  
1039 infrarouge à transformations de Fourier (SITF)). L'absence de possibilité de polymorphisme peut  
1040 être confirmée par la description de résultats obtenus à la suite de recherches documentaires.

1041  
1042 Les polymorphes comprennent aussi les produits obtenus par solvatation et hydratation (aussi  
1043 connus sous le nom de pseudopolymorphes), qui doivent être caractérisés de façon appropriée à  
1044 l'aide d'études à l'état solide.

1045  
1046 *Conversion in situ :*

1047  
1048 Lorsque l'analyse du produit médicamenteux révèle que la forme physique (p. ex. polymorphes,  
1049 pseudopolymorphes, distribution de la taille des particules) ou chimique (p. ex. acide libre ou de  
1050 la forme basique à la forme saline) de l'IPA s'est modifiée au cours du processus de fabrication  
1051 ou au cours de l'entreposage du produit médicamenteux, on doit inclure à la section S.3.1 les  
1052 renseignements pertinents (p. ex. la solubilité, la structure cristalline) qui concernent l'IPA et le  
1053 plus de renseignements possible concernant la forme chimique in situ que contient le produit  
1054 médicamenteux fini. Pour qu'il soit possible de prendre une décision fondée sur le risque quant à  
1055 l'acceptabilité de la transformation in situ, l'information sur la forme in situ doit comprendre  
1056 l'information sur la forme saline, dans le cas où elle est présente dans un composé isolé (p. ex. la  
1057 solubilité). Lorsqu'il n'est pas possible de présenter une caractérisation complète de la forme  
1058 originale ou de la forme in situ, il faudra l'expliquer.

1059  
1060 *Distribution de la taille des particules*

1061  
1062 La distribution de la taille des particules des substances médicamenteuses peut avoir un effet sur  
1063 le comportement du produit médicamenteux in vitro et in vivo (p. ex. l'absorption du  
1064 médicament dans le tube digestif), en particulier lorsqu'il s'agit de substances médicamenteuses  
1065 peu solubles. La taille des particules peut aussi déterminer le rendement de la forme posologique  
1066 (p. ex. la diffusion des produits administrés par inhalation dans les poumons), permettre  
1067 l'uniformité du contenu des comprimés à faible dose (p. ex. 5 milligrammes [mg] ou moins),  
1068 obtenir une suspension douce afin d'éviter que les préparations ophtalmiques provoquent des  
1069 irritations et assurer la stabilité et la redispersion des suspensions.

1070  
1071 Si la distribution de la taille des particules est importante (comme dans les cas ci-dessus, des  
1072 particules nanométriques), on doit produire les résultats d'analyse d'au moins trois lots (à  
1073 l'échelle préindustrielle ou à l'échelle de fabrication commerciale) de la substance  
1074 médicamenteuse, y compris la caractérisation des lots pivots (p. ex. les lots utilisés dans les  
1075 études cliniques pivots ou de biodisponibilité comparative). La justification des spécifications  
1076 doit être fournie dans la section S.4.5, conformément aux recommandations de l'ICH. S'il y a

1077 lieu, les critères d'acceptation doivent aussi comprendre des contrôles de la distribution de la  
1078 taille des particules pour assurer l'uniformité de la substance médicamenteuse dans les lots  
1079 utilisés au cours des études pivots (p. ex. limites à  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  et  $d_{90}$ ). On fournit les valeurs suivantes  
1080 à titre d'exemple de critères d'acceptation possibles des limites de taille des particules :

1081  
1082  $D(v, 0,9) \leq XXX \mu\text{m}$   
1083  $D(v, 0,5) XX\text{-}XX \mu\text{m}$   
1084  $D(v, 0,1) \geq XX \mu\text{m}$  (si le contrôle des fines est nécessaire)  
1085

1086 On doit discuter du choix des critères d'acceptation de la taille des particules (contrôles à point  
1087 unique et à points multiples) selon l'objectif désiré pour le contrôle de la taille des particules et la  
1088 distribution de la taille des particules observées (p. ex. la distribution bimode, la polydispersion  
1089 et la monodispersion). Il faut présenter des histogrammes pour montrer la distribution observée.  
1090

1091 Si la substance médicamenteuse est dissoute au cours du procédé de fabrication du produit  
1092 médicamenteux, le contrôle de la distribution de la taille des particules pourrait ne pas être  
1093 nécessaire.  
1094

#### 1095 *Renseignements sur le système de classification des produits biopharmaceutiques*

1096

1097 Si on les connaît, on doit fournir les renseignements pertinents conformément à la ligne  
1098 directrice *Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification*  
1099 *des produits biopharmaceutiques*.  
1100

#### 1101 *Références :*

1102 Ligne directrice Q6A de l'ICH  
1103 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérie  
1104

### 1105 **S.3.2 Impuretés**

1106

1107 On doit inclure des renseignements sur les impuretés.  
1108

#### 1109 *Détermination des impuretés potentielles et réelles*

1110

1111 L'étude des impuretés peut être considérée comme l'un des aspects les plus importants de la  
1112 partie sur la qualité des présentations de drogue. Le promoteur doit fournir une analyse des  
1113 impuretés potentielles et réelles qui sont introduites au cours de la synthèse, de la fabrication et  
1114 de la dégradation. On peut utiliser les tableaux du modèle SGQ-EC (PDN/PADN) de Santé  
1115 Canada pour présenter de façon succincte les renseignements concernant les impuretés (p. ex. les  
1116 noms, les structures, l'origine, les résultats). Par origine, on entend la façon dont l'impureté a été  
1117 introduite (p. ex. « intermédiaire de synthèse de l'étape 4 de la synthèse », « sous-produit  
1118 potentiel attribuable à un réarrangement à l'étape 6 de la synthèse »). Il faut de plus préciser si

1119 l'impureté est un métabolite ou un produit de dégradation de la substance médicamenteuse.  
1120 L'analyse sur le sort de ces impuretés doit mener à une conclusion claire concernant le besoin ou  
1121 l'absence de méthodes pour les contrôler dans les spécifications de la substance médicamenteuse.  
1122 On devra peut-être effectuer des études par ajouts dosés afin de démontrer l'épuration.

1123  
1124 Une analyse devrait être soumise concernant les isomères pouvant provenir du procédé de  
1125 fabrication. Celle-ci devrait contenir les étapes où ils ont été introduits ainsi qu'un sommaire des  
1126 résultats des études entreprises pour vérifier les propriétés physiques, chimiques et biologiques  
1127 de ces isomères. S'il existe un isomère ou un mélange d'isomères privilégié, il faut indiquer les  
1128 spécifications des substances médicamenteuses déterminées par une méthode d'analyse afin de  
1129 confirmer l'identité et la pureté de ces isomères.

1130  
1131 La liste des impuretés doit comprendre les impuretés liées à la drogue (p. ex. les produits de  
1132 départ d'un IPA, les sous-produits, les intermédiaires, les impuretés chirales, les produits de  
1133 dégradation) et les impuretés liées au procédé (p. ex. les solvants résiduels, les réactifs, les  
1134 catalyseurs). Pour les impuretés liées au procédé, on doit indiquer l'étape à laquelle le composé  
1135 est utilisé ou se forme dans la synthèse.

1136  
1137 *Justification des critères d'acceptation proposés*

1138  
1139 Cet aspect doit être analysé dans la section S.3.2 ou la section S.4.5. Les différentes lignes  
1140 directrices de l'ICH et de Santé Canada décrivent un certain nombre d'options pour justifier et  
1141 qualifier les critères d'acceptation des impuretés. Il est reconnu dans les pharmacopées que les  
1142 substances médicamenteuses peuvent être obtenues de multiples sources et il est par conséquent  
1143 possible qu'elles contiennent des impuretés qui n'ont pas été décelées au cours de l'élaboration  
1144 des monographies. De plus, un changement de production ou de source aurait pu causer  
1145 l'apparition d'impuretés mal contrôlées dans les substances médicamenteuses décrites dans les  
1146 procédés analytiques des pharmacopées. Il en découle que chaque présentation de drogue est  
1147 évaluée indépendamment pour tenir compte des impuretés éventuelles qui pourraient entrer dans  
1148 la voie proposée de synthèse. Peu importe qu'il y ait une limite générale plus élevée pour les  
1149 impuretés non spécifiées dans une monographie de pharmacopée, on doit indiquer et qualifier les  
1150 impuretés présentes dans les substances médicamenteuses synthétiques conformément aux seuils  
1151 de l'ICH. Cette exigence est conforme aux attentes exprimées dans les chapitres d'ordre général  
1152 de l'USP (Avis général 5.60.10) et de la Ph.Eur. (Texte général 2034). Santé Canada acceptera,  
1153 en général, les recommandations formulées dans le tableau 2034-2 de la Ph.Eur. en ce qui  
1154 concerne la détection, l'identification et la qualification des impuretés organiques dans les  
1155 peptides obtenus par synthèse chimique (c.-à-d. le seuil de détection de 0,1 %, le seuil  
1156 d'identification de 0,5 %, le seuil de qualification de 1 %), bien que différents seuils (qu'ils  
1157 soient plus élevés ou plus bas) puissent être utilisés dans certains cas, en fonction de l'indication  
1158 particulière, de la posologie et de la durée du traitement.

1159  
1160

1161 Si la méthode d'analyse de routine proposée dans la monographie d'une pharmacopée (p. ex. à la  
1162 section Transparence de la Ph.Eur.) ne permet pas de déceler des impuretés, on devra en justifier  
1163 l'exclusion (p. ex. les impuretés ne sont pas formées par la voie de synthèse). Par contre, si l'on  
1164 ne fournit pas une telle justification et que l'on utilise une méthode maison, on devra démontrer  
1165 que celle-ci pourra contrôler les impuretés décelées dans la monographie d'une pharmacopée à  
1166 un niveau acceptable comme pour les impuretés non spécifiées (p. ex. avec une limite  
1167 correspondant au seuil d'identification). Les données touchant la validation de la méthode  
1168 doivent être présentées dans la section S.4.3.

1169  
1170 Selon la nature de la substance médicamenteuse et l'ampleur des étapes de la modification  
1171 chimique, les principes généraux du contrôle des impuretés (p. ex. l'identification et la  
1172 qualification) peuvent également être étendus aux substances médicamenteuses  
1173 semi-synthétiques. À titre d'exemple, une substance médicamenteuse, dont la  
1174 molécule-précurseur est dérivée d'un processus de fermentation ou d'un produit naturel d'origine  
1175 végétale ou animale et qui a subséquemment subi plusieurs réactions chimiques modificatrices,  
1176 pourrait faire l'objet d'un tel contrôle, alors qu'un médicament dont l'étape chimique unique est  
1177 la formation d'un sel provenant d'un produit de fermentation en serait en général exempté. Il est  
1178 entendu qu'il existe une certaine latitude pour ces types de substances médicamenteuses (p. ex.  
1179 une limite  $\leq 0,20$  % pour des impuretés non spécifiées peut être plus appropriée qu'une limite  
1180 correspondant au seuil d'identification de l'ICH), dans la mesure où une justification acceptable,  
1181 étayée par des données et des fondements scientifiques, est fournie.

1182  
1183 Dans le cas des produits médicamenteux (génériques) de remplacement subséquents, il faudra  
1184 présenter les résultats de tests récents visant à déceler la présence d'impuretés ou de produits de  
1185 dégradation, effectués selon une méthode acceptable sur au moins un lot récent d'un échantillon  
1186 du produit de référence canadien entreposé adéquatement, lorsque les niveaux d'impuretés  
1187 dépassent les seuils de qualification déterminés par l'ICH. On acceptera un seuil équivalant au  
1188 niveau décelé dans le produit de référence canadien ou dans un produit générique approuvé par  
1189 Santé Canada.

1190  
1191 On doit indiquer les critères d'acceptation des impuretés établis d'après les seuils d'identification  
1192 et de qualification des impuretés associées à la drogue (p. ex. substances liées) et les limites de  
1193 concentration pour les impuretés liées au procédé (p. ex. les solvants résiduels) définies aux  
1194 lignes directrices applicables de l'ICH (p. ex. Q3A, Q3C). Ces seuils sont déterminés en fonction  
1195 de l'exposition possible à l'impureté, c.-à-d. par la prise de la dose maximale journalière (DMJ)  
1196 de la substance médicamenteuse et la durée du traitement (p. ex. aigu par rapport à chronique),  
1197 compte tenu de toutes les doses et de toutes les voies d'administration. Les études d'impuretés  
1198 utilisent donc généralement la DMJ la plus élevée possible au lieu de la dose d'entretien. Pour  
1199 les produits injectables, on doit aussi tenir compte de la dose maximale horaire de la substance  
1200 médicamenteuse afin de justifier le fait que la toxicité aiguë ne constitue pas un problème.

1201  
1202



1203 Les critères d'acceptation s'appliquant à la teneur totale en impuretés devraient être établis  
1204 compte tenu des niveaux réels d'impuretés décelés dans plusieurs lots de la substance  
1205 médicamenteuse provenant de chaque source, y compris les niveaux décelés dans les lots utilisés  
1206 pour les études cliniques, non cliniques, comparatives et de stabilité. Pour les analyses  
1207 quantitatives, on doit s'assurer de fournir les résultats numériques réels au lieu de vagues  
1208 énoncés comme « dans les limites » ou « conformes ». Dans les cas où l'on a analysé un grand  
1209 nombre de lots, il est acceptable de résumer le nombre total de lots analysés à l'aide d'un  
1210 intervalle de résultats analytiques.

1211  
1212 Lorsque la limite d'acceptation proposée pour une impureté ou un produit de dégradation  
1213 dépasse les seuils de qualification applicables selon les lignes directrices Q3A/B(R2) de l'ICH, le  
1214 promoteur doit s'assurer que **toutes** les études toxicologiques requises ou toute autre justification  
1215 scientifiquement acceptable, par exemple des études effectuées avec un métabolite et les données  
1216 connexes (conformément à l'ICH) qui appuient la limite proposée, sont intégrées à la  
1217 présentation (Module 4). Il est essentiel d'établir le lien entre le seuil d'admissibilité proposé  
1218 pour une impureté spécifique et les études qui ont établi cette admissibilité (p. ex. l'étude de la  
1219 toxicité). Il faut également intégrer dans le SGQ ainsi que dans le Module 3 un renvoi clair aux  
1220 études de qualification présentées au Module 4. On recommande fortement d'utiliser dans le  
1221 SGQ un résumé sous forme de tableau qui présente les numéros de lot, les teneurs en impuretés  
1222 et le numéro de référence des études de qualification.

1223  
1224 Il faudrait également intégrer au Module 4 les renseignements d'innocuité qui caractérisent les  
1225 limites s'appliquant aux solvants résiduels qui ne figurent pas dans la ligne directrice Q3C de  
1226 l'ICH (p. ex. calcul de la limite d'exposition journalière admissible (EJA) en fonction de la  
1227 DMENO/DMEO tirée de la littérature scientifique).

1228  
1229 *Impuretés mutagènes*

1230  
1231 On doit examiner les impuretés potentielles et réelles pour s'assurer que la structure ne fait  
1232 l'objet d'aucune alerte. Si l'on décèle une alerte structurelle, on doit procéder à des analyses  
1233 supplémentaires et, si la nature mutagène est confirmée, contrôler l'impureté conformément à la  
1234 ligne directrice M7 de l'ICH.

1235  
1236 *Résumé des données dans le SGQ*

1237  
1238 Le SGQ doit comprendre un résumé des données sur les impuretés potentielles et réelles qui sont  
1239 introduites au cours de la synthèse, de la fabrication et de la dégradation en plus des fondements  
1240 des critères d'acceptation pour les impuretés individuelles et totales. Il doit également résumer  
1241 les niveaux d'impuretés dans les lots de la substance médicamenteuse utilisés au cours des études  
1242 non cliniques et des essais cliniques et dans les lots typiques fabriqués à l'aide du procédé  
1243

1244 commercial proposé. Les résumés doivent être précis et comprendre des intervalles d'impuretés  
1245 plutôt que des données réelles sauf si le niveau d'impuretés réel est essentiel pour justifier la  
1246 position du promoteur (p. ex. pour les études de qualification).  
1247

1248 Le SGQ devrait comprendre de l'information sur la façon dont les limites proposées pour les  
1249 impuretés sont qualifiées. Toute impureté mutagène potentielle ou confirmée exige d'intégrer  
1250 dans la présentation une description détaillée de la stratégie de contrôle (étayée par des données)  
1251 visant à en maintenir le niveau en deçà du seuil de préoccupation toxicologique (SPT de  
1252 1,5 µg/jour ou seuil plus élevé, s'il y a lieu, conformément à la ligne directrice M7 de l'ICH)  
1253 dans la substance médicamenteuse et dans le médicament. Le promoteur doit s'assurer d'inclure  
1254 dans la présentation (Module 4) toutes les études toxicologiques et les données qui confirment  
1255 qu'une impureté n'est pas mutagène (p. ex. test d'Ames). Il doit également intégrer dans le SGQ  
1256 et le Module 3 un renvoi clair aux études de qualification présentées dans le Module 4. S'il  
1257 n'intègre pas dans cette section une description complète des impuretés, il devra intégrer au SGQ  
1258 des renvois aux sections où se trouve l'information pertinente concernant les impuretés  
1259 (p. ex. S.4.4, Analyses des lots, S.2.4, Contrôles, Module 4 pour l'information sur la toxicité).  
1260 Lorsque les données figurent dans plusieurs sections, il faut intégrer des renvois de façon que  
1261 l'évaluateur puisse consulter les sections pertinentes.  
1262

1263 *Références :*

1264 Lignes directrices Q3A, Q3C, Q3D, Q6A et M7 de l'ICH  
1265 Développement des médicaments chiraux, questions liées à la stéréo-isomérie  
1266

## 1267 **S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse**

1268

### 1269 **S.4.1 Spécification**

1270

1271 Il faut inclure dans cette section une spécification de la substance médicamenteuse.  
1272

1273 Comme on l'a défini dans la ligne directrice Q6A de l'ICH, une spécification est une liste  
1274 d'analyses, de renvois à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui sont  
1275 des seuils numériques, des intervalles de variation de valeur ou d'autres critères des analyses  
1276 décrites. Elle établit les critères qu'une substance médicamenteuse doit satisfaire pour être  
1277 acceptée aux fins de son utilisation projetée. La « conformité avec les spécifications » signifie  
1278 que la substance médicamenteuse, lorsqu'elle est testée selon les méthodes analytiques  
1279 énumérées, satisfait aux critères d'acceptation mentionnés. Une spécification est une norme de  
1280 qualité critique proposée et justifiée par le fabricant et constitue l'une des conditions de  
1281 l'autorisation que les organismes de réglementation doivent approuver.  
1282

1283 Les essais doivent comprendre la formule chimique afin que la façon dont on détermine la dose  
1284 soit indiquée clairement (c.-à-d. acide libre/forme basique par rapport à la forme saline).  
1285

1286 On doit utiliser les noms chimiques ou les noms non ambigus des impuretés (p. ex. les  
1287 conventions de nomenclature USP ou Ph.Eur.) dans le tableau ou les inclure comme note au bas  
1288 de page.

1289  
1290 *Spécifications*

1291  
1292 On doit fournir une copie de la spécification de la substance médicamenteuse élaborée par  
1293 l'entreprise responsable, en vertu de l'alinéa C.02.009(5)c) du *Règlement sur les aliments et*  
1294 *drogues*, qui autorise l'utilisation de la substance médicamenteuse pour la fabrication du  
1295 médicament. Les spécifications doivent comprendre les tests, les critères d'acceptation et des  
1296 renvois aux méthodes analytiques précisant clairement les méthodes utilisées. Le numéro de  
1297 référence, le numéro de version et la date d'élaboration des spécifications doivent être fournis de  
1298 manière à permettre le contrôle de la version. Dans le cas des substances médicamenteuses qui  
1299 figurent dans une monographie de pharmacopée, les spécifications peuvent inclure un renvoi aux  
1300 procédés analytiques de la pharmacopée, dans la version actuelle de la monographie, et des  
1301 renseignements détaillés concernant tout procédé analytique non lié à une pharmacopée qui est  
1302 utilisé.

1303  
1304 Les spécifications peuvent être conformes avec un des trois types de normes. Peu importe la  
1305 norme déclarée, le ministre doit accepter les spécifications.

- 1306
- 1307 • norme prescrite (p. ex. les Normes canadiennes des drogues à la partie C du titre 6 du  
1308 *Règlement sur les aliments et drogues*);
  - 1309 • norme de pharmacopée en vertu de l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* (p. ex.  
1310 USP, Ph.Eur., BP);
  - 1311 • norme du fabricant ou maison (p. ex. elle diffère à certains égards d'une norme de  
1312 pharmacopée existante, ou il n'existe pas de normes prescrites ou de normes de  
1313 pharmacopée).

1314  
1315 Les promoteurs peuvent choisir d'utiliser une norme de fabricant pour indiquer qu'un aspect du  
1316 matériel peut différer de la norme de pharmacopée lorsqu'une monographie dans une  
1317 pharmacopée listée à l'annexe B s'applique. Toutefois, en vertu du paragraphe C.01.011(4) du  
1318 *Règlement sur les aliments et drogues*, il est interdit d'utiliser pour une drogue une norme de  
1319 fabricant qui prévoit a) un degré de pureté inférieur au degré maximal de pureté et b) un écart de  
1320 puissance supérieur à l'écart minimal indiqué pour cette drogue dans les publications  
1321 mentionnées à l'annexe B de la *Loi*. Par conséquent, lorsqu'on utilise une norme de fabricant et  
1322 qu'une norme de pharmacopée s'applique, les contrôles de la pureté (p. ex. les limites des  
1323 impuretés spécifiquement identifiées et les impuretés totales) et de la puissance doivent être aussi  
1324 stricts que le contrôle le plus strict défini aux monographies des pharmacopées applicables  
1325 reconnues à l'annexe B. Si l'on utilise une forme solvatée de la substance médicamenteuse autre  
1326 que celle déclarée dans une monographie de pharmacopée, la norme sera celle du fabricant.

1327

1328 La ligne directrice Q6A de l'ICH décrit des recommandations pour de nombreux essais et  
1329 critères universels et spécifiques de la substance médicamenteuse. Si les résultats des études  
1330 d'analyse des propriétés physiques et chimiques des diverses formes cristallines indiquent  
1331 l'existence d'un polymorphe préféré, les critères doivent être inclus dans les spécifications de la  
1332 substance médicamenteuse pour assurer une équivalence polymorphique de la matière  
1333 commerciale des lots utilisés dans les études clinique et de biodisponibilité comparative. Si la  
1334 forme polymorphique est instable, les critères d'analyse doivent être en mesure de surveiller la  
1335 transformation de la forme polymorphique.

1336  
1337 En règle générale, il n'est pas indispensable d'effectuer des analyses de polymorphisme sur les  
1338 substances médicamenteuses très solubles (selon le volume dose/solubilité), mais il faut prendre  
1339 en considération les répercussions potentielles du polymorphisme sur la fabrication et la stabilité.  
1340 Une justification étayée par des données doit être fournie pour expliquer la présence ou  
1341 l'exclusion des contrôles de polymorphisme, en particulier pour les substances médicamenteuses  
1342 peu solubles. Lorsque la substance médicamenteuse est un solvate ou un hydrate, les  
1343 spécifications de la substance médicamenteuse solvatée doivent comprendre un intervalle pour le  
1344 contenu en pourcentage en fonction du poids du solvant et appuyé par des données.

1345  
1346 Un essai des endotoxines bactériennes avec une limite acceptable devrait être présent dans les  
1347 spécifications de substances médicamenteuses utilisées dans les produits injectables.

1348  
1349 Les spécifications doivent fournir le calendrier des analyses périodiques ou mentionner la  
1350 fréquence des analyses proposée, conformément à la ligne directrice Q6A de l'ICH, la fréquence  
1351 des analyses étant clairement mentionnée en note de bas de page. Les données requises lorsque  
1352 les analyses ne sont pas effectuées lot par lot vont varier. En général, pour justifier la réduction  
1353 ou la cessation des analyses, à partir d'un certain point, il faut fournir des données à l'appui  
1354 concernant les lots à l'échelle de fabrication commerciale produits selon la méthode de  
1355 fabrication actuelle. Le nombre de lots nécessaires pour justifier une réduction des analyses est  
1356 établi en fonction du risque de non-conformité d'un lot (p. ex. les analyses visant à déterminer  
1357 qu'une impureté théorique ne s'est pas formée sont moins nécessaires que celles visant à montrer  
1358 qu'un paramètre particulier répond toujours à une spécification). Toute proposition de  
1359 calendriers d'analyse périodique ou d'une autre fréquence d'analyse doit être clairement mise en  
1360 relief dans l'exposé des spécifications, et elle doit être entièrement justifiée et fondée sur des  
1361 données justificatives suffisantes, une justification scientifique et une évaluation du risque  
1362 convenable (p. ex. les données fournies concernent au moins trois lots à l'échelle de fabrication  
1363 commerciale). La réduction de la fréquence des analyses fera toujours l'objet d'une évaluation au  
1364 cas par cas et n'est envisagée que lorsque les données justificatives fournies concernent des lots à  
1365 l'échelle de fabrication commerciale.

1366  
1367

1368 *Résumé des spécifications dans le SGQ :*

1369  
1370 Les spécifications peuvent être résumées conformément au tableau du modèle SGQ-EC  
1371 (PDN/PADN) de Santé Canada comprenant les tests, les types de méthodes, les sources et le  
1372 numéro de code, la version et la date. On doit aussi fournir les critères d'acceptation dans le  
1373 résumé des spécifications. Pour ce qui est du type de méthode, il faut indiquer le genre de  
1374 méthode d'analyse employée (p. ex. visuelle, IR, UV, CLHP, diffraction laser) et sa source,  
1375 c.-à-d. l'origine de la méthode d'analyse (p. ex. USP, Ph.Eur., BP, interne), et le numéro de code,  
1376 la version et la date doivent être fournis aux fins de contrôle de la version.

1377  
1378 *Références :*

1379 Lignes directrices Q3A, Q3C, Q3D, Q6A et M7 de l'ICH  
1380 Développement des médicaments chiraux, questions liées à la stéréo-isomérisation

1381

#### 1382 **S.4.2 Méthodes analytiques**

1383

1384 Il faut décrire en détail les méthodes analytiques utilisées pour l'essai de la substance  
1385 médicamenteuse.

1386

1387 Il faut fournir les méthodes analytiques maison utilisées pour les analyses de routine. On peut  
1388 également fournir, dans cette section, l'historique de l'élaboration de ces méthodes et un résumé  
1389 des changements intervenus entre les procédés analytiques actuels et historiques utilisés au cours  
1390 de l'élaboration de la drogue, mais qui ne sont pas destinés à des fins d'analyse de routine;  
1391 toutefois, l'information concernant l'historique de l'élaboration des méthodes doit être  
1392 clairement exposée à la section S.4.4 (pour les analyses de lots) ou à la section S.7.3 (pour les  
1393 tests de stabilité), si cela s'applique. À moins qu'elles n'aient été modifiées, il n'est pas  
1394 nécessaire de fournir de copies des méthodes analytiques de pharmacopées visées par l'annexe B.  
1395 Pour les méthodes analytiques de pharmacopées visées par l'annexe B modifiées, on doit fournir  
1396 tous les renseignements concernant les révisions et les modifications effectuées. Il existe des  
1397 restrictions dans la pharmacopée concernant les modifications permises aux méthodes. Si l'on  
1398 modifie davantage la méthode que ce qui est permis par la pharmacopée, on doit la déclarer  
1399 comme étant une méthode maison et fournir tous les détails dans la présentation.

1400

1401 Bien que la CLHP soit normalement considérée comme la méthode préférée de détermination  
1402 des impuretés dans les drogues, d'autres méthodes chromatographiques, comme la CG et la  
1403 CCM peuvent être utilisées, au besoin, si elles sont justifiées. En général, pour les méthodes de  
1404 détermination des impuretés, il est nécessaire d'établir des normes de référence pour chaque  
1405 impureté décelée, surtout si elle est reconnue pour être toxique ou qu'on la soupçonne de l'être,  
1406 et d'en quantifier la concentration par rapport aux normes de référence établies. Il est jugé  
1407 acceptable d'utiliser la substance médicamenteuse comme norme externe afin d'estimer les  
1408 niveaux d'impuretés lorsque cela est justifié (les facteurs de réponse [FR] de ces impuretés sont  
1409 supérieurs à 80 % par rapport aux FR de la substance médicamenteuse). Si les facteurs de

1410 réponse ne sont pas proches, il est acceptable d'utiliser la substance médicamenteuse comme  
1411 norme externe, à condition d'appliquer un facteur de correction ou à moins que les impuretés ne  
1412 soient, en fait, surestimées. Les impuretés non spécifiées doivent être quantifiées à l'aide d'une  
1413 solution de la substance médicamenteuse servant de norme de référence à la concentration  
1414 correspondant au seuil établi pour chaque impureté non spécifiée (p. ex. le seuil d'identification  
1415 de l'ICH).

1416  
1417 Les tests de pertinence de système (TPS) font partie intégrante des procédures analytiques  
1418 chromatographiques. Au minimum, des méthodes CLHP et CCM doivent comprendre des TPS  
1419 pour déterminer la répétabilité des méthodes d'essai en plus de la répétabilité et de la résolution  
1420 pour les impuretés. La détermination de la répétabilité pour le contrôle des impuretés dans les  
1421 drogues est habituellement effectuée à l'aide d'une solution de la substance médicamenteuse  
1422 ayant une concentration correspondant à peu près au seuil pour les impuretés non spécifiées. Les  
1423 TPS servent à démontrer que le système chromatographique donne lieu à des résultats  
1424 reproductibles pour les concentrations visées par l'analyse. Conformément au chapitre d'ordre  
1425 général de l'USP sur la chromatographie, le test de répétabilité doit comporter un nombre  
1426 acceptable d'injections de contrôle (c.-à-d. cinq ou six). En général, on recommande la résolution  
1427 des deux pics d'éluion les plus rapprochés. Par contre, on peut choisir d'utiliser d'autres pics si  
1428 la situation le justifie (p. ex. choix d'une impureté toxique). On peut utiliser un nombre de  
1429 plaques théoriques et un facteur d'étalement en tant que TPS supplémentaires pour le rendement  
1430 de la colonne ou s'il n'y a pas d'impuretés acceptables pour déterminer la résolution. Pour les  
1431 méthodes CCM, les TPS doivent confirmer la sensibilité et la capacité de séparation des  
1432 impuretés du système (p. ex. en appliquant une tache correspondant à la substance  
1433 médicamenteuse dopée à une concentration correspondant à la limite des impuretés  
1434 non spécifiées).

1435  
1436 Le résumé des méthodes analytiques dans le SGQ doit fournir un niveau suffisant de  
1437 renseignements pour être précis et concis. Ce résumé comprendra des renseignements sur les  
1438 différents paramètres de la méthode (p. ex. comme dans le cas de la méthode de détection des  
1439 impuretés CLHP, d'un résumé de la colonne, de la phase mobile, de la détection, de la  
1440 préparation de la solution de référence ou de l'échantillon, des TPS). On recommande de créer  
1441 un bref tableau des données (là où le niveau des renseignements du résumé des méthodes  
1442 analytiques interrompra le flot du SGQ, on peut annexer les tableaux au SGQ). On doit prendre  
1443 soin de clarifier les données décrivant la concentration de la solution, en particulier lorsqu'elles  
1444 sont énumérées sous forme de pourcentages (p. ex. on peut ajouter une note de bas de page pour  
1445 clarifier si les pourcentages sont ceux de l'allégation sur l'étiquette de la substance  
1446 médicamenteuse ou les pourcentages de poids/poids ou de poids/volume).

1447  
1448 *Références :*  
1449 Ligne directrice Q2  
1450 Chapitres d'ordre général de l'USP et de la Ph.Eur.  
1451

### S.4.3 Validation des méthodes analytiques

Il faut présenter l'information sur la validation analytique, y compris les données expérimentales sur les méthodes analytiques utilisées pour l'essai de la substance médicamenteuse.

On doit fournir des copies des rapports de validation pour les méthodes analytiques employées pour les essais de routine à la section S.4.3. Il faut également fournir une validation des méthodes actuelles pour montrer l'équivalence avec les méthodes historiques, si les méthodes historiques ont été utilisées dans le cadre d'études cliniques pivots ou d'études de stabilité pivots. Ces renseignements doivent être fournis soit à la section S.4.4 (pour les analyses de lots), soit à la section S.7.3 (pour les tests de stabilité), selon ce qui est applicable.

Une même substance médicamenteuse provenant de sources différentes peut présenter des profils d'impuretés différents, qui n'ont peut-être pas été pris en compte au cours de l'élaboration de la monographie, et l'étendue des études à présenter est déterminée en fonction de la nouveauté des impuretés. Si l'on modifie les méthodes de pharmacopées pour inclure une limite des impuretés non spécifiées au seuil d'identification de l'ICH, on devrait valider les méthodes pour s'assurer qu'elles sont suffisamment sensibles et précises à cette limite moins élevée. Si l'on utilise une méthode de pharmacopée visée par l'annexe B pour contrôler les impuretés spécifiées qui ne sont pas énumérées dans la monographie, on s'attend à une validation complète de ces impuretés.

Si l'on déclare une norme d'une des pharmacopées mentionnées à l'annexe B et qu'on utilise une méthode maison plutôt qu'une méthode de pharmacopée (p. ex. pour la puissance ou pour des impuretés spécifiées), on doit démontrer l'équivalence entre les méthodes maison et de pharmacopée. On peut respecter cette exigence en effectuant des analyses de répétabilité sur deux échantillons à l'aide des deux méthodes et en fournissant les résultats comparatifs de l'étude. Les autres approches visant à démontrer l'équivalence des méthodes analytiques devraient être scientifiquement justifiées.

En ce qui concerne le contrôle des solvants résiduels, on reconnaît que les méthodes CCM visant à détecter la présence de solvants résiduels sont généralement sensibles, linéaires et reproductibles. Dans le passé, on a découvert qu'un promoteur pouvait essentiellement utiliser la même méthode CCM afin de détecter la présence de solvants résiduels dans un certain nombre de substances médicamenteuses. Par conséquent, même si l'on s'attend à ce qu'une entreprise effectue d'abord une validation complète des méthodes utilisées pour détecter la présence de solvants résiduels, on accepte que seulement une quantité limitée de données de validation soit présentée (p. ex. le recouvrement, la répétabilité, la limite de détection ou la limite de quantification et la sélection de la méthode). On doit déterminer le recouvrement et la répétabilité à l'aide d'un échantillon de la substance médicamenteuse à laquelle on a ajouté les solvants résiduels en fonction de leurs critères d'acceptation.

1494 On doit s'assurer que le résumé des rapports de validation pour les méthodes analytiques  
1495 comprises dans le SGQ fournit un niveau suffisant de renseignements en plus d'être exact et  
1496 concis. Ce résumé comprendra des renseignements sur les différents paramètres de validation  
1497 (p. ex. comme c'est le cas pour la validation d'une méthode de détection des impuretés CLHP,  
1498 un résumé des résultats pour la spécificité, la linéarité, l'intervalle, l'exactitude, la précision  
1499 (répétabilité, précision intermédiaire), la limite de détection (LD), la limite de quantification  
1500 (LQ), la robustesse, la stabilité des solutions). On recommande de créer un tableau des données  
1501 (là où le niveau des renseignements du résumé des méthodes analytiques interrompra le flot du  
1502 SGQ, on peut annexer les tableaux au SGQ). On recommande d'utiliser les tableaux pour  
1503 résumer les données de validation analytiques dans le SGQ. On doit prendre soin de clarifier les  
1504 données décrivant la concentration de la solution, en particulier lorsqu'elles sont énumérées sous  
1505 forme de pourcentages (p. ex. on peut ajouter une note de bas de page pour clarifier si les  
1506 pourcentages sont ceux de l'allégation sur l'étiquette de la substance médicamenteuse ou les  
1507 pourcentages de poids/poids ou de poids/volume). Des chromatogrammes représentatifs  
1508 devraient être fournis avec le rapport de validation.

1509  
1510 Si la validation des méthodes analytiques n'a pas été effectuée dans un établissement conforme  
1511 aux BPF, le protocole de transfert de la méthode devrait être communiqué. Ce protocole devrait  
1512 comprendre les études des impuretés, dans le cas où la concentration des impuretés présentes  
1513 s'approche des limites spécifiées ou lorsque les impuretés sont dopées à la limite.

1514  
1515 *Références :*  
1516 Ligne directrice Q2

#### 1517 1518 **S.4.4 Analyses des lots**

1519  
1520 Il faut présenter une description des lots et des données des analyses des lots.

1521  
1522 On s'attend à ce que les lots de substances médicamenteuses utilisés pour la fabrication de lots  
1523 de médicaments utilisés dans les études cliniques pivots et ceux proposés dans la présentation  
1524 réglementaire (p. ex. pour déterminer les spécifications relatives à la puissance, à la pureté et aux  
1525 périodes de contre-essais) soient fabriqués et testés conformément aux BPF de façon à garantir la  
1526 fiabilité des résultats des tests analytiques. Lorsque les résultats révèlent des écarts ou des cas de  
1527 non-conformité, une analyse doit être rapidement effectuée, et les résultats de cette analyse  
1528 doivent être résumés dans la présentation. Au besoin, il faut fournir des justifications et des  
1529 données à l'appui au regard de l'utilisation des lots identifiés pour l'établissement des  
1530 spécifications réglementaires en matière de libération et de stabilité.

1531  
1532 On doit produire dans le SGQ un tableau récapitulatif présentant le numéro des lots, la taille des  
1533 lots, la date, le lieu de production et l'utilisation spécifique, y compris l'information sur les  
1534 études cliniques et précliniques, le site d'analyse, etc., pour les lots utilisés pour appuyer la  
1535 présentation de drogue. Le site d'analyse, dans le cas des lots pivots, doit être précisé si plusieurs



1536 sites d'analyse sont possibles. Pour les lots inclus, il faut fournir les résultats des analyses des  
1537 lots utilisés dans des études non cliniques, cliniques, de biodisponibilité comparative,  
1538 comparatives in vitro et de stabilité, y compris les lots fabriqués à l'échelle préindustrielle  
1539 (1/10<sup>e</sup> de l'échelle de fabrication commerciale) ou dans un volume représentatif du procédé  
1540 commercial et, s'ils sont disponibles, à l'échelle industrielle. Si l'échelle du lot est de moins de  
1541 1/10<sup>e</sup> de l'échelle de fabrication commerciale, il faut fournir une justification de la raison pour  
1542 laquelle l'échelle moindre est représentative. Le nombre de lots doit être suffisant pour soutenir  
1543 les spécifications et évaluer l'uniformité de la fabrication. On doit fournir les résultats  
1544 analytiques provenant d'un laboratoire conforme aux BPF pour au moins deux lots de la  
1545 substance médicamenteuse provenant de chaque site de fabrication proposé.

1546  
1547 Il faut fournir des certificats d'analyse pour les lots pivots, mais ils peuvent être fournis avec les  
1548 renseignements régionaux. Dans le Module 3, il faut fournir un tableau récapitulatif des résultats  
1549 des analyses de lots suffisamment détaillé, portant entre autres sur l'intervalle, la moyenne et la  
1550 déviation normale relative, s'il y a lieu, des résultats individuels, ainsi que sur les résultats de  
1551 toutes les analyses réalisées, les résultats quantitatifs de toutes les analyses effectuées (le terme  
1552 « conforme » est insuffisant), le temps de rétention relatif (TRR) et la quantité de toutes les  
1553 impuretés non spécifiées lorsqu'elle est supérieure à la limite de déclaration établie par l'ICH ou  
1554 à la limite de quantification, dans la mesure où la limite de quantification est égale ou inférieure  
1555 aux limites de déclaration de l'ICH, et les limites de détection, s'il y a lieu (p. ex. lorsqu'on ne  
1556 détecte pas d'impuretés). Les résultats des tests supplémentaires peuvent être fournis ici ou dans  
1557 la section S.4.5 pour justifier les tests qui ne sont pas inclus dans les spécifications.

1558  
1559 La discussion sur les résultats doit porter sur les observations relevées au cours des divers tests  
1560 plutôt que de donner lieu à des commentaires tels que « Tous les tests satisfont aux  
1561 spécifications ». Cette discussion doit englober toute l'étendue des résultats analytiques obtenus  
1562 et toutes les tendances observées. En ce qui a trait aux tests quantitatifs (p. ex. tests d'impureté  
1563 spécifique ou totale, de puissance, de détection des solvants résiduels), il est nécessaire de  
1564 s'assurer que les résultats numériques réels sont fournis, plutôt que de vagues énoncés tels que  
1565 « à l'intérieur des limites » ou « conformes ». Lorsque les résultats indiquent qu'« aucune  
1566 impureté n'a été détectée », qu'elles sont « inférieures à la limite de détection » ou « inférieures à  
1567 la limite de qualification », il faut ajouter une note de bas de page précisant les valeurs de la LD  
1568 et de la LQ pour chaque méthode d'analyse ou chaque impureté, selon le cas. On doit fournir une  
1569 discussion et une justification pour toute analyse incomplète (p. ex. lots non testés selon la  
1570 spécification proposée).

1571  
1572 Si l'on a discuté des analyses de lots ailleurs dans la présentation de drogue (p. ex. à la  
1573 section S.3.2 Impuretés), il est recommandé de faire un renvoi à ces données plutôt que de les  
1574 répéter.

1575  
1576 *Références :*

1577 Lignes directrices Q3A, Q3C et Q6A de l'ICH

1578 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérie

1579

#### 1580 **S.4.5 Justification des spécifications**

1581

1582 Il faut présenter la justification des spécifications de la substance médicamenteuse.

1583

1584 Cela comprend une discussion sur l'inclusion ou l'exclusion de certains tests, des procédures  
1585 analytiques et des critères d'acceptation, compte tenu des normes officinales, etc., applicables.

1586 La discussion doit aussi traiter des méthodes de pharmacopée visées à l'annexe B qui ont été  
1587 modifiées ou remplacées. On considère les seuils pour les impuretés spécifiées dans une  
1588 monographie de pharmacopée comme étant qualifiés. Par contre, on considère que les seuils  
1589 généraux dans une monographie de pharmacopée pour les impuretés non spécifiées qui dépassent  
1590 le seuil d'identification de l'ICH applicable ne sont pas acceptables (p. ex. une limite  
1591 officinale  $\leq 0,2\%$  pour des impuretés non spécifiées n'est pas considérée comme étant  
1592 acceptable lorsque le seuil d'identification de l'ICH applicable est  $\leq 0,10\%$ ). De plus, on  
1593 considérera qu'une limite générale pour des impuretés non spécifiées n'est pas acceptable  
1594 comme qualification pour une nouvelle impureté décelée si la limite dépasse le seuil de  
1595 qualification de l'ICH applicable.

1596

1597 Si cette information est déjà exposée dans la section P.2, un renvoi à la section pertinente du  
1598 CTD, où cette information est fournie, suffira.

1599

1600 On doit utiliser cette section pour y incorporer des éléments de l'ensemble de la stratégie de  
1601 contrôle de la substance médicamenteuse. Idéalement, on doit fournir ces éléments sous forme de  
1602 tableau conformément aux exemples présentés à la ligne directrice Q11 de l'ICH. On devrait  
1603 aussi ajouter un renvoi au résumé de la stratégie de contrôle lorsqu'elle est présentée ailleurs  
1604 dans le Module 3 (p. ex. dans la section S.2.6).

1605

1606 Il n'est pas nécessaire de répéter ici la justification de certains tests, procédures analytiques et  
1607 critères d'acceptation fournis dans d'autres sections de la présentation de drogue (p. ex.  
1608 impuretés, taille des particules). Des renvois appropriés aux sections concernées suffisent.

1609

1610 *Références :*

1611 Lignes directrices Q3A, Q3C, Q3D, Q6A, Q11 et M7 de l'ICH

1612 Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréo-isomérie

1613

#### 1614 **S.5 Substances ou étalons de référence**

1615

1616 Il faut fournir des renseignements sur les substances ou étalons de référence utilisés pour  
1617 l'analyse de la substance médicamenteuse.

1618

1619

1620 On doit fournir les sources des substances ou des étalons de référence utilisés pour l'analyse de  
1621 la substance médicamenteuse (p. ex. pour les analyses d'identification, de pureté et de  
1622 puissance).

1623  
1624 On peut obtenir les étalons de référence primaires de sources officielles comme celles reconnues  
1625 dans les pharmacopées inscrites à l'annexe B. Les étalons de référence primaires provenant de  
1626 sources officielles ne nécessitent pas davantage d'élucidation de la structure.

1627  
1628 Un étalon de référence primaire autre qu'une norme de pharmacopée doit être hautement purifié  
1629 et entièrement caractérisé (p. ex. IR, UV, RMN, SM, etc.). On doit présenter toutes les données  
1630 étayant l'élucidation de la structure, la concentration et la pureté. Un certificat d'analyse doit  
1631 aussi être présenté et indiquer la pureté du produit calculée à partir du bilan de masse ou de la  
1632 détermination de la pureté absolue.

1633  
1634 Les étalons de référence secondaires (p. ex. les normes de travail) doivent être normalisés par  
1635 rapport à la norme de référence de pharmacopée ou à un autre étalon de référence primaire. On  
1636 doit entièrement caractériser l'étalon de référence secondaire pour confirmer son identité (les  
1637 spectrogrammes infrarouge et ultraviolet des étalons de référence primaire et secondaire obtenus  
1638 en parallèle doivent être présentés) et sa pureté et l'on doit fournir les données correspondantes  
1639 (p. ex. des chromatogrammes) ou des copies du certificat d'analyse.

1640  
1641 Dans tous les cas, on doit décrire les procédés de fabrication ou les étapes de purification  
1642 supplémentaires utilisés pour purifier davantage l'IPA afin d'établir un étalon de référence.

1643  
1644 *Références :*  
1645 Ligne directrice Q6A

## 1646 1647 **S.6 Dispositif de fermeture des contenants**

1648  
1649 On doit fournir la description du dispositif de fermeture du contenant, y compris le nom des  
1650 matériaux de fabrication de chaque composant de l'emballage primaire (en contact direct avec  
1651 l'IPA) et ses spécifications. Les spécifications doivent comprendre le nom et la description (p. ex.  
1652 IR). Les illustrations contenant les dimensions importantes devraient être fournies dans les cas  
1653 des substances médicamenteuses entreposées dans des contenants spéciaux ou exceptionnels afin  
1654 de garantir la stabilité de la substance médicamenteuse. On doit préciser les méthodes  
1655 non officinales (avec validation) s'il y a lieu.

1656  
1657 Pour les éléments fonctionnels de l'emballage secondaire, il faut fournir l'information pertinente  
1658 sur la fonction (p. ex. capacité à protéger de la lumière). Pour les éléments non fonctionnels de  
1659 l'emballage secondaire (p. ex. ceux qui ne procurent pas de protection additionnelle), il faut  
1660 fournir simplement un bref descriptif.

1661

1662 Le caractère adéquat doit faire l'objet d'une discussion concernant, par exemple, le choix des  
1663 matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de  
1664 construction avec la substance médicamenteuse, y compris l'adsorption sur le contenant et  
1665 l'absorption des composants du contenant ainsi que l'aspect sécuritaire des matériaux de  
1666 construction. Des exemples de ces caractéristiques comprendront la confirmation de la  
1667 conformité avec les normes de l'USP et de la Ph.Eur. ou le document CFR des États-Unis ou les  
1668 Règlements de la CEE sur les matières sécuritaires alimentaires. Des certificats de conformité  
1669 des fournisseurs peuvent être fournis pour confirmer que le dispositif de fermeture du contenant  
1670 peut être utilisé avec le médicament proposé.

1671  
1672 Il faut indiquer, s'il y a lieu, que le produit a été emballé dans une atmosphère inerte ou que des  
1673 dessiccants ont été ajoutés.

## 1674 1675 **S.7 Stabilité**

1676  
1677 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais de stabilité ont pour but de fournir  
1678 des données probantes sur la façon dont la qualité d'une substance médicamenteuse varie en  
1679 fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température,  
1680 l'humidité et la lumière, tout en permettant d'établir les périodes de contre-essais de la substance  
1681 médicamenteuse et les recommandations concernant ses conditions d'entreposage.

1682  
1683 Bien que les lignes directrices sur la stabilité aient été élaborées par l'ICH afin de fournir une  
1684 orientation concernant les renseignements devant être fournis dans les présentations de drogue  
1685 nouvelle afin d'assurer la stabilité des nouvelles substances médicamenteuses et des nouveaux  
1686 produits médicamenteux, les recommandations devraient s'appliquer aux présentations des  
1687 substances médicamenteuses existantes (p. ex. les médicaments génériques).

1688  
1689 *Références :*  
1690 Lignes directrices Q1A, Q1B, Q1C et Q1E de l'ICH

### 1691 1692 **S.7.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité**

1693  
1694 On doit résumer les types d'études effectuées, les protocoles utilisés et les résultats de ces études.  
1695 Le résumé doit contenir les résultats, p. ex. ceux des études de dégradation forcée et des  
1696 conditions de contraintes, ainsi que les conclusions concernant les conditions d'entreposage et la  
1697 date de nouvel essai ou de péremption selon le cas. Les données résumées dans le SGQ doivent  
1698 être présentées sous forme de tableau, et elles doivent clairement justifier la durée de  
1699 conservation proposée; elles doivent être condensées et représenter un aperçu général des  
1700 données pertinentes plutôt que des données ayant trait à des lots individuels (p. ex. intervalles,  
1701 mise en relief des tendances ou de la variabilité d'un lot à l'autre, selon le cas).

1702  
1703

1704 Les données sur les impuretés non identifiées déclarées conformément aux lignes directrices de  
1705 l'ICH devraient être présentées avec le temps de rétention relatif des pics de façon que l'on  
1706 puisse faire une comparaison appropriée entre les lots et entre les moments d'analyse.

1707  
1708 *Période de contre-essais*

1709  
1710 La période de contre-essais doit commencer à la date de fabrication de la substance  
1711 médicamenteuse. De plus, la période de contre-essais des lots mélangés doit être établie en  
1712 fonction de la date de fabrication du plus vieux produit de queue ou du plus vieux lot dans le  
1713 mélange. Le recours à des cristaux germes n'est pas considéré comme un mélange des lots en ce  
1714 qui concerne le début de la période de contre-essais.

1715  
1716 *Essais sous contraintes*

1717 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais sous contraintes peuvent aider à  
1718 déterminer les produits de dégradation de la molécule et par conséquent établir ses voies de  
1719 dégradation et la stabilité intrinsèque de la molécule et valider la capacité des méthodes  
1720 d'analyse à indiquer la stabilité. Les essais sous contraintes doivent également tenir compte des  
1721 changements potentiels des propriétés physiques comme le polymorphisme et la distribution de  
1722 la taille des particules. On choisit les essais sous contraintes en fonction de la nature de la  
1723 substance médicamenteuse et du type de produit médicamenteux. On effectue normalement les  
1724 essais sous contraintes (p. ex. la chaleur, l'humidité, l'oxydation, la photolyse, les solutions  
1725 acides ou basiques) dans des conditions plus rigoureuses que celles des essais de dégradation  
1726 accélérée.

1727  
1728 L'objectif des essais sous contraintes est non pas de complètement dégrader la substance  
1729 médicamenteuse, mais de générer une dégradation suffisante pour atteindre l'objectif prévu. Il  
1730 s'agit d'une perte habituelle de 10 % à 20 % d'éléments actifs par essai lorsqu'on les compare  
1731 aux composés non dégradés. On a choisi cette cible parce qu'une certaine dégradation survient,  
1732 mais elle n'est pas aussi importante au point de générer la dégradation secondaire des produits  
1733 (c.-à-d. les produits de dégradation des produits de dégradation). Il faut s'efforcer d'atteindre  
1734 cette cible de dégradation. Si la dégradation déborde cette plage, il faut que ce soit  
1735 scientifiquement justifié. On peut utiliser le bilan de masse pour démontrer que les méthodes  
1736 indiquent une stabilité et que l'on détecte tous les produits de dégradation à l'aide de la méthode.  
1737 On doit présenter le bilan de masse en comparant l'essai et le contenu en impuretés d'un même  
1738 échantillon qui a été soumis à des contraintes identiques.

1739  
1740 On peut utiliser des tableaux pour présenter de façon succincte les résultats des essais sous  
1741 contraintes dans le SGQ. Le résumé doit comprendre les conditions de traitement (p. ex. les  
1742 concentrations des solutions préparées, les températures et la durée d'entreposage) et les  
1743 observations des différents paramètres des essais (p. ex. la puissance, les produits de  
1744

1745 dégradation) ainsi qu'une analyse des résultats (p. ex. le bilan de masse, les répercussions  
1746 potentielles sur la fabrication de produits médicamenteux, les possibilités de formation  
1747 d'impuretés dans des conditions à long terme).

1748  
1749 Il faut présenter des chromatogrammes représentatifs des essais sous contraintes (p. ex. montrant  
1750 une dégradation de 10 à 20 % environ de l'IPA).

1751  
1752 *Essais de longue durée et accélérés*

1753  
1754 Les recommandations pour les essais de stabilité des nouvelles substances médicamenteuses sont  
1755 décrites dans diverses lignes directrices sur la stabilité de l'ICH.

1756  
1757 On doit présenter les données d'au moins trois lots à l'échelle préindustrielle (au moins 10 % de  
1758 l'échelle de fabrication commerciale, représentatifs du procédé commercial) ou de deux lots à  
1759 l'échelle préindustrielle et d'un lot à petite échelle (s'il est représentatif du procédé commercial)  
1760 pour les substances médicamenteuses existantes (p. ex. les médicaments génériques).

1761  
1762 Tableau 1 : Cas général des études de stabilité de la substance médicamenteuse  
1763

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR	12 mois (6 mois pour les substances médicamenteuses existantes)
Intermédiaire	30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	6 mois (le cas échéant, selon l'ICH)
Accélérée	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR	6 mois

1764  
1765 On peut proposer d'autres conditions d'entreposage en se fondant sur les conditions  
1766 d'entreposage indiquées sur l'étiquette. On recommande que les autres conditions d'entreposage  
1767 soient fondées sur une évaluation de la température cinétique moyenne au-delà de la plage  
1768 d'entreposage indiquée sur l'étiquette.

1769  
1770 Pour appuyer les autres sites de fabrication de la substance médicamenteuse qui conservent la  
1771 même voie de fabrication et les mêmes conditions d'exploitation, on doit incorporer un  
1772 engagement à l'égard des essais de stabilité afin de placer le premier lot commercial du produit  
1773 médicamenteux fabriqué à l'aide de la substance médicamenteuse provenant de l'autre site dans  
1774 le programme de stabilité de longue durée. Lorsque l'IPA est micronisé, les études de stabilité  
1775 doivent être effectuées avec l'IPA micronisé, sauf s'il existe une justification contraire. Si la voie  
1776 de synthèse change, il faut fournir les résultats pour au moins deux lots à l'échelle préindustrielle  
1777 ayant subi au moins trois mois d'essais de longue durée ou accélérés (ou intermédiaires, selon le

1778 cas) au moment du dépôt de la demande. Dans ces cas, on s'attend à ce que les données  
1779 originales portant sur la stabilité soient aussi disponibles pour Santé Canada, soit dans la même  
1780 présentation, soit dans le renvoi vers une présentation approuvée précédemment.

1781  
1782 Dans des cas exceptionnels, les renseignements disponibles du domaine public peuvent suffire  
1783 pour établir une période de contre-essais appropriée, par exemple lorsqu'il existe un vaste  
1784 ensemble de preuves qui montrent que la substance médicamenteuse est intrinsèquement stable.  
1785 On encourage les promoteurs à soumettre, dans tous les cas, l'ensemble des renseignements  
1786 pertinents disponibles sur la stabilité de la substance et à justifier pleinement en quoi cette  
1787 information appuie la période de contre-essais proposée.

1788  
1789 Les renseignements provenant d'études de stabilité doivent comprendre le numéro des lots, la  
1790 taille des lots, le lieu de fabrication, le dispositif de fermeture du contenant, les conditions  
1791 d'entreposage et les intervalles des tests effectués ou proposés. La discussion sur les résultats  
1792 doit porter sur les observations relevées au cours des divers tests plutôt que de donner lieu à des  
1793 commentaires tels que « Tous les tests satisfont aux spécifications ». Cette discussion doit  
1794 englober toute l'étendue des résultats analytiques obtenus et toutes les tendances observées. En  
1795 ce qui a trait aux tests quantitatifs (p. ex. produit de dégradation individuel et total, teneur en eau  
1796 et puissance), on doit s'assurer de fournir les *résultats numériques réels* plutôt que de vagues  
1797 énoncés tels que « à l'intérieur des limites » ou « conformes ». Lorsqu'on note des tendances  
1798 dans les données, on doit les souligner et en discuter. On doit utiliser l'analyse statistique des  
1799 données le cas échéant pour justifier les conclusions.

1800  
1801 *Conditions d'entreposage et période de contre-essais proposées*

1802  
1803 Les conditions d'entreposage proposées doivent normalement comprendre une échelle de  
1804 température (p. ex. les limites inférieure et supérieure de température) représentative des  
1805 conditions de température dans lesquelles les données fournies à l'appui ont été recueillies. La  
1806 période de contre-essais proposée pour la substance médicamenteuse doit être indiquée.

1807  
1808 En général, on considère que les recommandations d'entreposage suivantes sont acceptables  
1809 lorsqu'on a la preuve que la substance médicamenteuse est stable, sans tendance défavorable  
1810 (p. ex. conformément aux conditions de l'ICH pour les études de longue durée à  
1811 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR et pour les études accélérées à 40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 %  
1812 HR).

1813  
1814 « Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) »

1815  
1816 Selon l'évaluation des données sur la stabilité, il faut évaluer la nécessité d'ajouter des  
1817 précautions supplémentaires relativement à l'entreposage et d'ajouter un avis en ce sens sur  
1818 l'étiquette, s'il y a lieu (p. ex. « Conserver à l'abri de la lumière » et « Conserver à l'abri de  
1819

1820 l'humidité »). L'emploi de précautions d'entreposage n'est pas un substitut à l'utilisation d'un  
1821 dispositif de fermeture du contenant approprié.

1822  
1823 Après la fin de la période de contre-essais établie, on doit analyser de nouveau un lot de la  
1824 substance médicamenteuse destinée à la fabrication d'un produit médicamenteux aux fins de  
1825 conformité avec les spécifications, puis on doit immédiatement l'utiliser (c.-à-d. dans les 30 jours  
1826 suivant l'analyse). Il convient de déterminer la durée de conservation plutôt qu'une période de  
1827 contre-essais pour les substances médicamenteuses que l'on sait labiles (p. ex. certains  
1828 antibiotiques).

1829  
1830 *Surveillance du transport*

1831  
1832 Pour une substance médicamenteuse présentant un risque plus élevé (p. ex. une substance  
1833 médicamenteuse stérile), on recommande d'effectuer une étude sur le transport pour appuyer la  
1834 stratégie d'expédition et de manutention proposée jusqu'à ce que la substance médicamenteuse  
1835 soit prête à être utilisée pour la fabrication du produit médicamenteux. L'étude sur le transport  
1836 doit permettre de confirmer les conclusions touchant la sélection des matériaux d'emballage  
1837 appropriés, le ou les modes de transport, les contrôles nécessaires des conditions d'expédition  
1838 (p. ex. température et humidité), le maintien de la stérilité de la substance médicamenteuse et la  
1839 période de contre-essais. Les données à présenter sur le transport des substances  
1840 médicamenteuses varieront selon la nature de la substance médicamenteuse et le mode de  
1841 transport, mais les principes et les recommandations applicables restent les mêmes que ceux  
1842 décrits pour le transport du médicament et les produits en transit.

1843  
1844 *Référence :*  
1845 Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant  
1846 l'entreposage et le transport

1847  
1848 **S.7.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité**

1849  
1850 Il faut présenter le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la  
1851 stabilité.

1852  
1853 Lorsque les données de stabilité à long terme disponibles pour les lots à l'échelle de fabrication  
1854 commerciale ne couvrent pas les périodes de contre-essais ou de conservation (selon le cas)  
1855 accordées au moment de l'approbation, on doit prendre un engagement pour continuer les études  
1856 de stabilité post-homologation afin d'établir fermement les périodes de contre-essais et ou de  
1857 conservation. On doit effectuer les études de stabilité à long terme pour les lots d'engagement à  
1858 l'aide d'une durée de conservation ou d'une période de contre-essais proposée (et les études  
1859 accélérées sur six mois, le cas échéant) d'au moins trois lots de production (voir la section S.7.1).

1860  
1861



1862 Il faut intégrer au programme de contrôle de la stabilité au moins un lot par année de l'IPA  
1863 fabriqué dans chacun des sites de fabrication commerciale (sauf dans le cas où aucun lot n'est  
1864 produit une année donnée), et ce lot doit faire l'objet d'au moins un essai par année pour en  
1865 confirmer la stabilité.

1866  
1867 Le protocole de stabilité pour les lots d'engagement et les lots de fabrication permanents doit  
1868 comprendre, sans toutefois s'y limiter :

- 1869  
1870 (a) le nombre de lots et la taille des lots;  
1871 (b) les critères d'essais et d'acceptation;  
1872 (c) les dispositifs de fermeture des contenants;  
1873 (d) la fréquence des essais;  
1874 (e) les conditions d'entreposage (et de tolérance) des échantillons.

1875  
1876 Tous les écarts dans les protocoles de stabilité des lots primaires et ceux proposés pour les lots  
1877 d'engagement et les lots de fabrication permanents doivent être justifiés sur le plan scientifique.

### 1878 1879 **S.7.3 Données sur la stabilité**

1880  
1881 Il faut présenter les résultats des études de stabilité (p. ex. études de dégradation forcée et  
1882 conditions de contraintes) dans un format approprié (p. ex. tableau, graphique ou texte). Les  
1883 renseignements sur les méthodes analytiques utilisées pour produire les données et la validation  
1884 de ces méthodes doivent être inclus.

1885  
1886 On préfère les tableaux pour la présentation des données brutes provenant des études de stabilité  
1887 utilisées pour appuyer la période de contre-essais ou la durée de conservation proposée.

## 1888 1889 **P PRODUITS MÉDICAMENTEUX**

### 1890 1891 **P.1 Description et composition du produit médicamenteux**

1892  
1893 Il faut donner une description du produit médicamenteux et de sa composition. Les  
1894 renseignements fournis doivent inclure, par exemple :

- 1895  
1896 • Une description de la forme posologique;

1897  
1898 La description de la forme posologique doit inclure la description des caractéristiques physiques,  
1899 la concentration et le mécanisme de libération ainsi que toute autre caractéristique distinctive  
1900 (p. ex. « Le produit médicamenteux proposé se présente sous forme de comprimés ovales bleus  
1901 dans trois concentrations (5 mg, 10 mg et 20 mg) enrobés d'un véhicule pelliculaire aqueux à  
1902

- 1903 libération immédiate, chacun marqué en creux avec la mention "XXX". Les comprimés  
1904 présentant les deux concentrations les plus élevées comportent une rainure afin de permettre de  
1905 les briser plus facilement en deux. »)
- 1906
- 1907 • Une description de la composition, à savoir la liste de tous les constituants de la forme  
1908 posologique, la quantité de chaque constituant présent dans une unité posologique (y  
1909 compris les surtitrages, le cas échéant), la fonction de ces constituants et les normes de  
1910 qualité qui s'y appliquent (p. ex. les monographies de pharmacopées ou les spécifications  
1911 du fabricant);
- 1912
- 1913 La description de la composition doit indiquer la quantité de chacun des constituants présents  
1914 dans chaque unité posologique (p. ex. mg par comprimé, mg par millilitre (ml), mg par fiole) et  
1915 le pourcentage (calculé en fonction du noyau des comprimés (si l'on applique un enrobage  
1916 non fonctionnel) ou du poids du contenu de la gélule) que chacun représente, y compris la  
1917 mesure ou le poids total de l'unité posologique.
- 1918
- 1919 Tous les constituants utilisés dans la fabrication et intégrés dans le produit médicamenteux fini  
1920 (p. ex. les correcteurs d'acidité) doivent être indiqués.
- 1921
- 1922 Le fondement de la déclaration de la concentration doit être mis en évidence dans le résumé de la  
1923 composition du médicament.
- 1924
- 1925 Si la concentration est exprimée pour une forme de la substance médicamenteuse qui n'est pas la  
1926 forme utilisée dans la formulation (p. ex. lorsque le produit médicamenteux est formulé à partir  
1927 d'un sel ou d'un solvate et que la concentration est déclarée comme étant une fraction active),  
1928 alors la conversion de l'ingrédient actif doit être clairement indiquée (p. ex. « 1,075 mg  
1929 d'ingrédient actif sous forme de chlorhydrate = 1 mg d'ingrédient actif sous forme basique »).
- 1930
- 1931 Tout surtitrage doit être indiqué clairement (p. ex. « Contient un surtitrage de substance  
1932 médicamenteuse de 2 % afin de compenser les pertes validées en cours de fabrication. »).
- 1933 L'utilisation d'un surtitrage de substance médicamenteuse afin de compenser la dégradation  
1934 pendant la fabrication ou pendant la durée de conservation d'un produit ou de prolonger sa durée  
1935 de conservation est inacceptable.
- 1936
- 1937 Il faut déclarer les constituants au moyen de leur nom propre ou commun et indiquer les normes  
1938 de qualité qu'ils respectent (p. ex. USP, Ph.Eur., maison) et, le cas échéant, leur qualité  
1939 (p. ex. « Cellulose microcristalline NF (PH 102) »).
- 1940
- 1941 La composition qualitative et quantitative doit être indiquée pour tous les constituants ou  
1942 mélanges (p. ex. les enveloppes de gélules, les mélanges de colorants, les encres d'impression).  
1943 On peut fournir un renvoi à la fiche maîtresse pour la composition *quantitative* générique;  
1944 cependant, la composition qualitative doit être incluse dans la présentation.

1945 La fonction de chaque constituant doit être indiquée (p. ex. diluant excipient, liant, désintégrant,  
1946 lubrifiant, glissant, solvant de granulation, agent d'enrobage et agent antimicrobien). Lorsqu'un  
1947 excipient peut avoir de multiples fonctions, il faut indiquer la plus importante (selon le tableau 1  
1948 de la politique *Bioéquivalence des formulations proportionnelles*). Si l'on ne déclare pas la  
1949 fonction la plus importante, les données scientifiques doivent être fournies pour démontrer la  
1950 façon dont l'excipient fonctionne dans la formulation et pour montrer les preuves que l'excipient  
1951 n'a pas une fonction plus importante. Par exemple, la cellulose microcristalline doit être évaluée  
1952 en tant que liant et non en tant que diluant sauf si l'on fournit des données qui appuient le fait  
1953 que sa principale fonction n'est pas celle de liant (p. ex. présence d'autres liants). Si on utilise un  
1954 excipient à multiples fonctions et que la variation entre les concentrations est plus élevée que  
1955 celle permise dans la politique *Bioéquivalence des formulations proportionnelles*, on doit fournir  
1956 une justification pour la variation proposée (p. ex. la distribution de la taille des granules, la  
1957 dureté des comprimés, la dissolution).

1958  
1959 L'ajustement d'un diluant à l'étape de la libération d'un IPA afin de tenir compte de la solution  
1960 « telle quelle » de l'ingrédient pharmaceutique actif est acceptable et doit être clairement  
1961 documenté (p. ex. comme note de bas de page à un tableau de composition).

- 1962 • Une description des diluants de reconstitution vendus avec le produit médicamenteux;

1963  
1964 Lorsque le produit médicamenteux doit être vendu avec des diluants de reconstitution qui ne sont  
1965 pas offerts sur le marché canadien ou qui n'ont pas été homologués par Santé Canada à la suite  
1966 de l'examen d'une autre présentation de drogue, les renseignements sur les diluants doivent être  
1967 fournis dans une section distincte intitulée Produit médicamenteux (« P »), dans une  
1968 sous-section liée au médicament pertinent, au besoin.

- 1969 • Le type de contenant et de dispositif de fermeture utilisé pour la forme posologique et les  
1970 diluants de reconstitution vendus avec le produit, s'il y a lieu.

1971 La description du dispositif de fermeture du contenant utilisé pour la forme posologique (et les  
1972 diluants de reconstitution vendus avec le produit, s'il y a lieu) doit être brève. La description  
1973 détaillée doit être fournie à la section P7 Dispositif de fermeture du contenant et (p. ex. « Le  
1974 produit est offert en flacons de PEHD munis de capuchons de polypropylène et en dose unique  
1975 sous emballage-coque en PVC et papier d'aluminium. »).

## 1976 **P.2 Mise au point pharmaceutique**

1977 La section Mise au point pharmaceutique doit contenir l'information sur les études de mise au  
1978 point réalisées pour établir que la forme posologique, la formulation, le procédé de fabrication, le  
1979 dispositif de fermeture des contenants, les attributs microbiologiques et les instructions  
1980 d'utilisation sont appropriés pour l'usage spécifié dans la demande. Les études décrites ici sont  
1981 distinctes des essais de contrôle systématique effectués conformément aux spécifications. De

1987 plus, on doit préciser et décrire dans cette section la formulation et les attributs du procédé  
1988 (paramètres critiques) susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, le rendement du  
1989 produit et la qualité du produit médicamenteux. Les données d'appui et les résultats d'études  
1990 particulières ou les références documentaires peuvent être inclus dans la section Mise au point  
1991 pharmaceutique ou y être annexés. Les données d'appui supplémentaires peuvent être renvoyées  
1992 aux sections non cliniques ou cliniques pertinentes de la demande.

1993  
1994 La section sur la mise au point pharmaceutique doit comprendre des éléments qui définissent le  
1995 *profil de produit cible de qualité* (PPCQ) du produit médicamenteux en matière de qualité,  
1996 d'innocuité et d'efficacité. On doit indiquer les *caractéristiques de qualité essentielles* (CQE) du  
1997 produit médicamenteux.

1998  
1999 Les aspects qualitatifs et les paramètres de procédé habituels varient pour les différentes formes  
2000 posologiques. Certains des attributs peuvent être essentiels et doivent être établis au cas par cas  
2001 par l'entreprise en fonction de la complexité de la forme posologique et du procédé de  
2002 fabrication présentés par le produit.

2003  
2004 *Posologie et administration - Mode d'emploi*

2005  
2006 Les instructions d'utilisation se trouvant dans la section Posologie et administration de la  
2007 monographie du produit doivent être appuyées par les données acceptable (p. ex. les périodes  
2008 limites d'utilisation, la compatibilité avec les milieux énumérés (p. ex. jus, compote de pommes)  
2009 ou les diluants, l'uniformité des comprimés sécables, les études appuyant le saupoudrage du  
2010 contenu des comprimés sur la nourriture, la dissolution dans des liquides, l'utilisation d'une  
2011 sonde d'alimentation, l'entreposage des admixtions).

2012  
2013 Les essais visant à confirmer la période limite d'utilisation devraient être réalisés à la fin de la  
2014 période limite d'utilisation sur un lot qui arrive à la fin de la durée de conservation proposée du  
2015 médicament. Les essais doivent être réalisés de manière à imiter l'utilisation du médicament par  
2016 un consommateur (p. ex. les essais portent sur ce qui reste du produit après que le contenant a été  
2017 ouvert, pour que des produits en soient retirés, et refermé), comme l'indique la monographie du  
2018 produit.

2019  
2020 Si la monographie du produit dresse une liste de toute la gamme des concentrations de dilution,  
2021 les résultats des études effectuées doivent respecter cette gamme de concentrations.

2022  
2023 Dans le cas des médicaments existants (p. ex. médicaments génériques), la section Posologie et  
2024 administration de même que le mode d'emploi devraient refléter les renseignements figurant  
2025 dans la monographie du produit de référence canadien (p. ex. diluants et solutions de  
2026 reconstitution identiques, conditions et durée d'utilisation et d'entreposage identiques, types de  
2027 contenants (s'ils sont précisés) identiques).

2028

2029 *Références :*

2030 Lignes directrices Q6A et Q8 de l'ICH

2031 Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (y compris les lignes  
2032 directrices sur la validation spécifique du produit)

2033

2034 **P.2.1 Constituants du produit médicamenteux**

2035

2036 ***P.2.1.1 Substance médicamenteuse***

2037

2038 La compatibilité de la substance médicamenteuse avec les excipients énumérés à la section P.1  
2039 doit faire l'objet d'une analyse. Il en va de même pour les caractéristiques physico-chimiques  
2040 clés (p. ex. teneur en eau, solubilité, distribution de la taille des particules, forme polymorphique  
2041 ou à l'état solide) de la substance médicamenteuse susceptibles d'influencer le rendement du  
2042 produit. Pour les produits combinant plusieurs IPA, la compatibilité mutuelle des substances  
2043 médicamenteuses doit faire l'objet d'une analyse.

2044

2045 On doit mentionner les attributs particuliers (CQE) de la substance médicamenteuse qui peuvent  
2046 avoir des répercussions sur la fabricabilité (p. ex. distribution de la taille des particules). En outre,  
2047 il faut identifier les attributs particuliers (CQE) de la substance médicamenteuse qui peuvent être  
2048 affectés par les conditions de fabrication et, en conséquence, avoir une incidence sur les CQE du  
2049 médicament (p. ex. CQE des essais et des impuretés en raison du fait que la substance  
2050 médicamenteuse est sensible à la lumière, à la chaleur, à l'humidité ou à l'environnement).

2051

2052 *Solubilité/profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH*

2053

2054 On doit fournir les renseignements sur la solubilité de la substance médicamenteuse dans un  
2055 certain nombre de solvants communs (p. ex. l'eau, les alcools, les solutions tampons, les solvants  
2056 utilisés pour la fabrication du médicament). On doit également fournir les renseignements sur la  
2057 solubilité dans l'intervalle du pH physiologique (pH de 1,2 à 6,8) afin de déterminer le rapport  
2058 volume dose/solubilité, le cas échéant (p. ex. les formes posologiques orales solides). On doit  
2059 générer ces données à l'interne si elles ne sont pas disponibles dans les références documentaires  
2060 ou dans la FM.

2061

2062 On calcule le volume dose/solubilité en divisant la dose thérapeutique la plus élevée par la  
2063 solubilité de la substance (en mg/ml) à un pH et une température donnés. Le volume  
2064 dose/solubilité doit être déterminé pour l'étendue des limites physiologiques de pH (pH de 1,2 à  
2065 6,8) et de température ( $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ ). Les drogues très solubles sont celles qui ont un volume  
2066 dose/solubilité inférieur ou égal à 250 ml dans l'ensemble des limites physiologiques de pH.

2067

2068 *Par exemple, à  $37 \pm 0,5\text{ °C}$ , le composé A a une solubilité de 1,0 mg/ml à un pH de 6,8, ce qui*  
2069 *représente la plus faible solubilité dans les limites de pH de 1,2 à 6,8. Il est disponible à des*  
2070 *doses de 100 mg, 200 mg et 400 mg, et la dose thérapeutique la plus forte est de 800 mg (2x400*

2071 mg). On considérerait que cette drogue a une faible solubilité puisque son volume dose/solubilité  
2072 est de 800 ml (800 mg/1,0 mg/ml), ce qui est supérieur à 250 ml.

2073  
2074 Un IPA peut être converti en une forme chimique ou physique différente (p. ex. conversion *in*  
2075 *situ* de la base libre en sel, changement de la forme stéréo-isomérique ou polymorphique) au  
2076 cours du procédé de fabrication du produit médicamenteux. Ce genre de conversion peut  
2077 être intentionnelle ou fortuite (p. ex. les conditions de transformation du lot commercial).  
2078 Néanmoins, ce genre de conversion peut avoir des effets néfastes sur le rendement, l'innocuité et  
2079 l'efficacité du produit médicamenteux et de possibles répercussions sur l'évaluation de  
2080 l'équivalence pharmaceutique pour un médicament de remplacement subséquent. Dans les cas où  
2081 il peut y avoir un risque potentiel de conversion *in situ* en fonction des propriétés  
2082 physico-chimiques de l'IPA ou en raison de la formulation ou de la méthode de fabrication du  
2083 produit médicamenteux, on doit fournir une justification et des données de soutien afin d'établir  
2084 si une conversion se produit, menant à une forme physique ou chimique différente de la forme de  
2085 la substance médicamenteuse contenue dans la forme posologique finale.

2086  
2087 On peut aussi présenter les références documentaires publiées comme renseignements ou  
2088 données de soutien pour justifier la présence ou l'absence de conversion *in situ*.

2089  
2090 Dans le cas des produits de remplacement subséquents, si une conversion *in situ* se produit et que  
2091 la substance médicamenteuse est différente du produit de référence canadien, il faut présenter des  
2092 informations supplémentaires quant à l'innocuité et à l'efficacité de cette forme de la substance  
2093 médicamenteuse, selon la forme posologique finale du produit de remplacement subséquent.

2094  
2095 On doit discuter des incompatibilités connues ou potentielles (p. ex. le lactose avec une  
2096 substance médicamenteuse contenant des amines primaires) et on doit indiquer les contrôles  
2097 visant à réduire au minimum les effets de ces incompatibilités potentielles (p. ex. contrôle des  
2098 impuretés, séparation physique à l'aide de techniques de fabrication).

2099  
2100 *Références :*

2101 Politique intitulée *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »*  
2102 Avis relatif à la politique intitulée *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique*

2103  
2104 ***P.2.1.2 Excipients***

2105  
2106 Il faut exposer le choix des excipients énumérés à la section P.1, leur concentration et leurs  
2107 caractéristiques susceptibles d'influencer le rendement du produit médicamenteux, par rapport à  
2108 leur fonction respective.

2109  
2110 On doit fournir des renseignements détaillés afin d'identifier les excipients (p. ex. les catégories,  
2111 l'amidon de pomme de terre par rapport à celui de maïs, les excipients de nombreuses origines  
2112 comme le stéarate de magnésium). On doit discuter des CQE potentielles des excipients,

2113 y compris la sélection de leur type ou de leur catégorie et leur quantité ainsi que leurs effets sur  
2114 la libération du produit médicamenteux de la qualité désirée. Lorsque les monographies de  
2115 pharmacopées permettent l'adoption de différents critères d'acceptation pour les essais de  
2116 différentes catégories d'excipients, on doit discuter de la sélection de la catégorie appropriée. Il  
2117 pourrait être nécessaire de contrôler un excipient à l'aide de seuils plus stricts si la monographie  
2118 n'est pas appropriée pour le contrôle des propriétés critiques des excipients (p. ex. la viscosité  
2119 d'un excipient contrôlant la vitesse).

2120  
2121 On doit justifier l'utilisation de modificateurs d'absorption (p. ex. exhausteurs, inhibiteurs) et  
2122 d'agents d'aide à l'absorption comme les surfactifs puisqu'ils peuvent influencer de manière  
2123 importante la biodisponibilité.

2124  
2125 On doit fournir des documents établissant l'innocuité pour les patients d'excipients nouveaux ou  
2126 d'excipients à une concentration plus élevée qu'à l'ordinaire (inclure un renvoi à la section  
2127 pertinente du Module 4, s'il y a lieu).

2128  
2129 Aucun des excipients inclus dans le produit médicamenteux ne doit être un des colorants visés  
2130 par une interdiction d'utilisation par la *Loi sur les aliments et drogues* et son *Règlement*  
2131 *d'application*.

## 2132 2133 **P.2.2 Produits médicamenteux**

### 2134 2135 ***P.2.2.1 Mise au point de la formulation***

2136  
2137 Il faut présenter un résumé décrivant la mise au point du produit médicamenteux, compte tenu de  
2138 la voie d'administration et de l'usage proposé. On doit utiliser une approche systématique et  
2139 fondée sur le risque et la science pour la mise au point de la formulation, comme on l'indique  
2140 dans la ligne directrice Q8 de l'ICH. On doit justifier le choix du type particulier de mode  
2141 d'administration du médicament (p. ex. les modes d'administration contrôlés basés sur la matrice  
2142 ou la membrane, les timbres transdermiques, les injections liposomiques, les injections de  
2143 microémulsion, le retard injectable). Si on choisit un procédé de fabrication à risque plus élevé  
2144 (p. ex. traitement aseptique plutôt que stérilisation terminale, compression directe plutôt que  
2145 granulation), il faudra le justifier. La justification doit être liée au PPCQ. Il faut mentionner  
2146 toutes les CQE et tous les paramètres de procédé essentiels et proposer une stratégie de contrôle  
2147 visant à assurer que les lots respectent les spécifications prédéterminées.

2148  
2149 La formule-type et le procédé de fabrication qui ont servi pour les lots à l'échelle préindustrielle  
2150 et de fabrication commerciale doivent être les mêmes que ceux qui ont été utilisés pour les lots  
2151 cliniques pivots ou pour le lot qui a servi à l'étude de biodisponibilité. Les différences entre la  
2152 formulation des lots utilisés pour les essais cliniques et de biodisponibilité comparative et la  
2153

2154 formulation (c.-à-d. composition) décrite à la section P.1 doivent être motivées. Les résultats des  
2155 études comparatives in vitro (p. ex. dissolution, propriétés physico-chimiques) ou des études  
2156 comparatives in vivo (p. ex. bioéquivalence) doivent faire l'objet d'une discussion s'il y a lieu.

2157  
2158 Lorsqu'on évalue les éléments de données nécessaires aux multiples concentrations ou aux  
2159 variations de la composition pour les lots servant aux études cliniques ou de biodisponibilité  
2160 comparative et pour les formulations commerciales, on doit consulter la politique de  
2161 Santé Canada intitulée *Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes*  
2162 *pharmaceutiques orales solides*. Si l'on demande une dispense à l'égard des études de  
2163 bioéquivalence, les variations permises dans la formulation doivent être conformes à cette  
2164 politique. En général, une approche plus stricte de l'évaluation du rôle des excipients serait  
2165 adoptée au cours de l'évaluation puisqu'on ne peut ignorer certaines des fonctions des excipients  
2166 selon la concentration seulement. Par exemple, on évaluera la cellulose microcristalline en tant  
2167 que liant et non en tant que diluant, sauf si l'on fournit les données qui justifient son rôle en tant  
2168 que diluant.

2169  
2170 Pour les produits médicamenteux pour lesquels une dispense de la démonstration de  
2171 bioéquivalence est appuyée par une corrélation in vitro/in vivo (CIVIV), les rapports des études  
2172 de corrélation doivent être intégrés au Module 5 (section 5.3.1.3). Les demandes de dispense et  
2173 les énoncés de justification doivent être intégrés au Module 1.6.1, Renseignements sur la  
2174 biodisponibilité comparative.

2175  
2176 Pour les produits médicamenteux pour lesquels on demande une dispense de la démonstration  
2177 d'études comparatives in vivo pour une solution aqueuse, il faut fournir une comparaison des  
2178 caractéristiques pharmaceutiques pertinentes du produit faisant l'objet des essais et du produit de  
2179 référence canadien. En fonction de la forme posologique, la comparaison des caractéristiques  
2180 pharmaceutiques pertinentes portera sur les aspects suivants : (i) la formulation; (ii) les  
2181 propriétés physico-chimiques; (iii) les attributs du dispositif. Il faut consulter la ligne directrice  
2182 de Santé Canada intitulée « Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses ».

2183  
2184 Lorsqu'on inclut des antioxydants dans la formulation, on doit justifier l'efficacité de la  
2185 concentration proposée de l'antioxydant et la confirmer à l'aide des études appropriées.

#### 2186 2187 **P.2.2.2 Surtitrage**

2188  
2189 Tout surtitrage dans la formulation décrite à la section P.1 doit être justifié.

2190  
2191 Le surtitrage ayant pour but de prolonger la durée de conservation du produit médicamenteux  
2192 n'est pas acceptable. Par contre, si l'on a besoin d'un surtitrage pour combler les pertes validées  
2193 survenues au cours du procédé de fabrication (p. ex. pertes au cours du transfert sous vide) ou  
2194



2195 pour remplir des espaces vides (p. ex. excès de solution de revêtement pour remplir les tubes), on  
2196 doit l'indiquer et fournir également une justification de la nécessité du surtitrage et de la quantité  
2197 requises et les données à l'appui.

2198

### 2199 ***P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques***

2200

2201 Tous les paramètres touchant le rendement du produit médicamenteux (p. ex. pH, force ionique,  
2202 dissolution, redispersion, reconstitution, distribution de la taille des particules, agrégation,  
2203 polymorphisme, propriétés rhéologiques, activités biologiques ou puissance et activités  
2204 immunologiques) doivent être mentionnés.

2205

#### 2206 ***Comprimés sécables***

2207

2208 Si la forme posologique proposée correspond à des comprimés sécables, il faut fournir de  
2209 l'information supplémentaire touchant sa conception, par exemple sa configuration géométrique  
2210 et sa ligne de cassure, le choix du procédé de fabrication (p. ex. la dureté visant à favoriser la  
2211 cassure du comprimé). La conception du comprimé sécable doit être confirmée par des essais, et  
2212 on doit fournir les résultats d'un essai d'uniformité des unités posologiques, à savoir les moitiés  
2213 obtenues en séparant les comprimés manuellement ou à l'aide d'un dispositif facilement  
2214 accessible par le patient. Les présentations de drogue doivent inclure une description de la  
2215 méthode d'analyse, les valeurs individuelles, la moyenne ainsi que l'écart-type relatif (ETR). Les  
2216 essais d'uniformité (c.-à-d. l'uniformité du contenu ou la variation du poids selon la  
2217 concentration présente dans le comprimé séparé) doivent être réalisés sur chacune des moitiés  
2218 d'au moins 15 comprimés choisis au hasard. Ainsi, le nombre d'unités (c.-à-d. les fragments  
2219 obtenus en séparant les comprimés) serait de 30 moitiés de comprimés sécables en deux et de  
2220 30 quarts de comprimés sécables en quatre (choisis de façon aléatoire à partir de 10 comprimés)  
2221 (dans le cas où on utilise plus de 30 échantillons, on peut utiliser les tests statistiques équivalant  
2222 aux paramètres d'épreuves USP <905> ou aux exigences de la Ph.Eur. 2.9.40 qui s'appliquent à  
2223 des échantillons de grande taille). La perte de masse des comprimés, au moment de la cassure,  
2224 doit être documentée et ne doit pas être supérieure à 3,0 %. Il faut procéder à ces essais avec au  
2225 moins un lot de chacune des concentrations. Les essais doivent tenir compte d'un intervalle de  
2226 valeurs de dureté. Si cette étude n'est pas performée durant le développement, alors  
2227 l'acceptabilité de l'intervalle de valeurs de dureté doit être confirmé durant le processus de  
2228 validation, en incluant l'étude de sécabilité sur les comprimés tout en tenant en compte  
2229 l'intervalle de valeurs à basse et à faible dureté dans le protocole du processus de validation.

2230

2231 Au cours des essais, il faut casser les comprimés de la même manière que le feront les  
2232 consommateurs (p. ex. manuellement ou à l'aide d'un diviseur de comprimés). Les résultats de  
2233 l'essai d'uniformité des fragments obtenus en cassant les comprimés peuvent être fournis une  
2234 seule fois et n'ont pas à être inclus dans les spécifications du produit médicamenteux. Les  
2235 critères d'acceptation (intervalle et variation) doivent être décrits conformément aux chapitres  
2236 d'ordre général de la pharmacopée (p. ex. USP, Chapitre d'ordre général <905>, Ph.Eur. 2.9.40).

2237 Lorsque les comprimés à libération modifiée doivent présenter une rainure, la conception de la  
2238 formulation doit convenir (p. ex. le comprimé ne doit pas se désintégrer), et le fait de casser le  
2239 comprimé ne doit pas empêcher la libération du médicament des deux moitiés (p. ex. le profil de  
2240 libération prédéterminée doit être respecté). Pour les produits à libération modifiée présentant  
2241 une rainure, on doit démontrer, en plus de l'uniformité du contenu, des taux de libération  
2242 équivalents pour les moitiés de comprimés par rapport à ceux des comprimés entiers.

2243  
2244 Si l'on ne doit pas séparer les produits à libération immédiate ou modifiée, ou si la séparation du  
2245 comprimé n'est pas mentionnée dans les directives de la monographie du produit, il ne devrait  
2246 pas y avoir de rainure. Toute configuration de la rainure qui diffère de ce qui est indiqué pour le  
2247 produit de référence canadien doit être justifiée.

2248  
2249 Le cas échéant, la présence d'une rainure doit être indiquée dans la description des comprimés  
2250 qui figure dans les spécifications ainsi que dans la section sur la disponibilité de la monographie  
2251 du produit médicamenteux.

2252  
2253 *Références :*  
2254 Bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides  
2255 *Ligne directrice : Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de*  
2256 *classification des produits biopharmaceutiques*  
2257 *Ligne directrice : Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses*

### 2258 2259 **P.2.3 Mise au point du procédé de fabrication**

2260  
2261 Il faut expliquer le choix et l'optimisation du procédé de fabrication décrit sous la section P.3.3,  
2262 et notamment ses paramètres de procédé critiques. S'il y a lieu, on doit expliquer et justifier la  
2263 méthode de stérilisation (traitement aseptique ou stérilisation terminale). Il faut commenter toute  
2264 différence entre le procédé de fabrication utilisé pour obtenir les lots cliniques pivots et le  
2265 procédé décrit sous la section P.3.3 susceptible d'influencer le rendement du médicament.

2266  
2267 Conformément aux alinéas C.08.002(2)m) et C.08.002.1(2)d) du *Règlement sur les aliments et*  
2268 *drogues*, les renseignements fournis dans la présentation préalable à la mise en marché doivent  
2269 fournir des preuves que tous les lots d'essais de la drogue nouvelle utilisés dans toutes les études  
2270 effectuées en lien avec la présentation ont été fabriqués et contrôlés d'une manière qui est  
2271 représentative de la production commerciale.

2272  
2273 Le SGQ devrait brièvement documenter tous les changements du procédé de fabrication apportés  
2274 pendant le cycle de vie du médicament visé par la présentation. On recommande d'utiliser un  
2275 tableau comparatif présentant d'un côté le procédé de fabrication du produit ayant servi aux  
2276 études pivots et, de l'autre, le produit proposé (le procédé commercial proposé ou le procédé  
2277

2278 proposé dans un SPDN ou un SPADN). Une analyse de l'importance des différences doit  
2279 également être fournie, de même que toute donnée (p. ex. épreuves in vitro ou bioétudes) à  
2280 l'appui des changements proposés.

2281  
2282 On doit expliquer la justification scientifique à l'aide de principes de gestion du risque pour le  
2283 choix des procédés de fabrication, de remplissage, d'emballage et d'entreposage qui peuvent  
2284 influencer la qualité et le rendement du produit médicamenteux, et on doit la lier au PPCQ. Le  
2285 promoteur est responsable d'établir les aspects qualitatifs, les paramètres de procédé essentiels et  
2286 la façon de les contrôler de manière uniforme. On doit discuter des travaux de mise au point  
2287 effectués afin d'établir les contrôles appropriés pour éviter toute détérioration de l'IPA au cours  
2288 du procédé de fabrication et de l'entreposage (p. ex. protection contre la chaleur, la lumière (UV  
2289 ou visible), l'oxygène ou l'humidité).

2290  
2291 Pour les produits médicamenteux mis au point à l'aide d'une approche améliorée de qualité par  
2292 la conception (QC), on doit résumer les renseignements sur l'évaluation du risque et les résultats  
2293 de la conception des expériences dans cette section. Il faut veiller à :

- 2294 a) utiliser la terminologie d'une manière qui va de pair avec les définitions de l'ICH  
2295 (p. ex. les écarts à des niveaux acceptables prouvés par rapport à l'espace de conception);  
2296 b) exposer clairement les allégations et la souplesse proposée appuyées par l'élaboration  
2297 améliorée (p. ex. les espaces de conception, les écarts à des niveaux acceptables prouvés,  
2298 les essais de libération en temps réel, l'omission de certains essais de spécification du  
2299 produit médicamenteux);  
2300 c) discuter du rôle de la QC dans l'ensemble de la stratégie de contrôle (p. ex. pour soutenir  
2301 les essais de libération en temps réel (LTR) ou l'élimination de certains essais des  
2302 spécifications du produit fini).

2303  
2304 Lorsqu'on allègue la présence d'écarts à des niveaux acceptables prouvés ou d'un espace de  
2305 conception à la section P.3.3, les études qui soutiennent les écarts (espace) proposés devraient  
2306 être décrites à la section P.2.3. Les études effectuées afin d'évaluer la criticité des paramètres de  
2307 procédé ou des caractéristiques des matières, indiquées à la section P.3.4., doivent également être  
2308 décrites à la section P.2.3.

2309  
2310 Si des contrôles environnementaux supplémentaires aux contrôles de routine sont nécessaires  
2311 pour assurer la stabilité du médicament pendant le procédé de fabrication, les contrôles  
2312 supplémentaires, par exemple éclairage réduit, source d'éclairage différente, contrôle de la  
2313 température et de l'humidité ou création d'une atmosphère inerte, devront être expliqués et  
2314 justifiés dans la présentation.

2315  
2316 Les recommandations relatives au nombre de lots à fabriquer et à inclure dans la présentation de  
2317 drogues sont énoncées aux sections P.5.4 (Analyses des lots) et R.1.1 (Documents de production  
2318 exécutés) de la présente ligne directrice.

2319

2320 *Produit pharmaceutique intermédiaire*

2321

2322 Un produit pharmaceutique intermédiaire désigne la matière produite lorsqu'une substance  
2323 médicamenteuse fait l'objet d'au moins une étape de traitement en présence de toute autre  
2324 substance (utilisée pour la fabrication du médicament, qu'elle soit présente dans la forme  
2325 posologique finale ou non) et doit faire l'objet d'un traitement supplémentaire pour devenir la  
2326 forme posologique finale.

2327

2328 La première étape de traitement de la substance médicamenteuse en présence de toute autre  
2329 substance est considérée comme une activité de fabrication d'un médicament, qui est visée par le  
2330 titre 2, partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, et servirait à déterminer la date à partir  
2331 de laquelle on calcule la date d'expiration du médicament.

2332

2333 Un mélange de deux IPA est considéré comme un produit pharmaceutique intermédiaire, et la  
2334 date de fabrication doit être la date à laquelle les deux IPA ont à l'origine été mélangés. Si le  
2335 produit pharmaceutique intermédiaire n'est pas utilisé immédiatement et qu'une date  
2336 d'expiration ou de contre-essais est établie, les données relatives à la stabilité fournies à l'appui  
2337 de la date d'expiration de la forme posologique finale devraient être tirées des données relatives  
2338 aux lots de produits pharmaceutiques qui ont été fabriqués à partir du produit pharmaceutique  
2339 intermédiaire juste avant la date d'expiration proposée.

2340

2341 Les promoteurs se trouvant dans une situation où cette interprétation ne peut pas s'appliquer  
2342 (p. ex. impossibilité d'isoler la substance médicamenteuse dans une forme pure et stable ou  
2343 utilisation dans le mélange d'excipients visant à assurer l'innocuité ou la stabilité, comme la  
2344 nitroglycérine ou le cholécalférol) devraient fournir à l'avance une justification scientifique et  
2345 discuter de leur situation avec le bureau responsable de la présentation préalable à la mise en  
2346 marché.

2347

2348 *Mise à l'échelle pendant la mise au point du procédé de fabrication*

2349

2350 On doit expliquer la justification scientifique pour la sélection, l'optimisation et la mise à  
2351 l'échelle du procédé de fabrication décrit à la section P.3.3, surtout les paramètres de procédé  
2352 essentiels qui sont liés aux CQE du produit médicamenteux (p. ex le taux d'addition de fluide  
2353 assurant la formation de granules, le temps requis pour le rassemblement, les effets de  
2354 granulation et les effets de séchage et l'échelle des contrôles en cours de fabrication pour la  
2355 limite de détection (LD) qui détermine la qualité des granules). On doit nommer l'équipement  
2356 (p. ex. numéro du modèle et de la pièce) en fonction des principes de fonctionnement et de la  
2357 capacité de travail.

2358

2359 Au cours de la mise à l'échelle, si l'on propose un changement de l'équipement utilisé pour des  
2360 étapes essentielles dans une même classe SUPAC, mais d'une sous-classe différente (selon les  
2361 lignes directrices de la Food and Drug Administration des États-Unis), on doit fabriquer au

2362 moins un lot du produit à l'aide de l'équipement proposé. Il peut être nécessaire de fabriquer des  
2363 lots supplémentaires en fonction de la complexité du procédé et du produit.

2364  
2365 On doit exposer clairement la justification de la sélection des procédés de et on doit démontrer la  
2366 pertinence du procédé de fabrication et de la stratégie de contrôle choisis pour au moins un lot de  
2367 chaque concentration. Ce lot doit servir à prouver l'efficacité du concept et à démontrer  
2368 l'extensibilité et la commercialisation. Bien que l'on recommande de fabriquer un lot à l'échelle  
2369 commerciale pour tous les produits, on s'y attend pour les produits à risque élevé comme on le  
2370 décrit ci-dessous :

- 2371 1) lorsque la substance médicamenteuse est un médicament à dose critique (par exemple, a  
2372 un indice thérapeutique faible) et que le produit médicamenteux n'est pas une solution;  
2373 2) concentration (faible dose) : lorsque la concentration du médicament est de 5 mg ou  
2374 moins ou que la substance médicamenteuse forme 2 % p/p ou moins de la masse totale du  
2375 contenu du produit médicamenteux;  
2376 3) lorsque le procédé de fabrication choisi est :  
2377 - sujet à des variations (p. ex. procédé de compression directe pour la fabrication d'un  
2378 produit à faible dose);  
2379 - complexe (p. ex., recours à une technologie d'enrobage pour ajouter la substance  
2380 médicamenteuse ou une fonction de contrôle du taux de granules, recours à des procédés  
2381 qui comprennent la lyophilisation ou la microencapsulation).

2382  
2383 Un médicament à dose critique est tel que défini dans la ligne directrice - *Normes en matière*  
2384 *d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicament à effets*  
2385 *systémiques*  
2386 ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd\\_standards\\_ld\\_normes-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-fra.php))  
2387  
2388

2389 On doit présenter une étude de rapprochement pour les formes posologiques complexes comme  
2390 les produits à libération modifiée si le produit commercial proposé diffère de manière importante  
2391 du produit clinique pivot ou du produit utilisé au cours de l'étude de bioéquivalence. Les  
2392 exemples de différences importantes comprennent les changements touchant le site de  
2393 fabrication, les principes de fabrication et la classe ou les principes de fonctionnement de  
2394 l'équipement. Les promoteurs qui désirent présenter une demande de dispense de la  
2395 démonstration de bioéquivalence plutôt qu'une étude de rapprochement (p. ex. qui soumettront  
2396 une justification scientifique accompagnée de données à l'appui (données comparatives sur la  
2397 dissolution, produits de classe 1 selon le Système de classification des produits pharmaceutiques,  
2398 ou lorsqu'une CIVIV a été établie)) devraient communiquer avec le bureau d'examen avant de  
2399 soumettre leur présentation.

2400  
2401

2402 *Médicaments stériles*

2403  
2404 Pour les médicaments stériles, on considère que la stérilisation terminale est la méthode de choix  
2405 pour assurer la stérilité du produit médicamenteux fini. Donc, on ne doit fabriquer des  
2406 médicaments stériles à l'aide de la méthode du traitement aseptique que lorsque la méthode de  
2407 stérilisation terminale n'est pas possible. Les fabricants qui décident de fabriquer un produit  
2408 stérile sans utiliser la stérilisation terminale (c.-à-d. avec le traitement aseptique) doivent donc  
2409 fournir une justification scientifique adéquate et des données à l'appui de la technique de  
2410 stérilisation proposée.

2411  
2412 On doit fournir des preuves pour confirmer que le procédé de stérilisation engendrera un produit  
2413 stérile avec un très haut degré de fiabilité et que ni les propriétés physiques et chimiques ni  
2414 l'innocuité du produit médicamenteux ne seront affectées. Des détails tels que l'étendue de  $F_0$ ,  
2415 l'étendue de température et les temps d'imprégnation maximums pour le produit médicamenteux  
2416 et le dispositif de fermeture du contenant sont aussi requis. On doit justifier une exposition à une  
2417 température plus basse ou durant un laps de temps plus court que la norme. Par contre, les cycles  
2418 de stérilisation en autoclave normalisés à 121 °C et d'une durée de 15 minutes ou plus ne  
2419 nécessitent pas de justifications détaillées.

2420  
2421 Si l'on emploie de l'oxyde d'éthylène, on doit contrôler les niveaux de résidus d'oxyde  
2422 d'éthylène et de composés connexes à l'aide de tests et en fonction de critères d'acceptation.

2423  
2424 La pertinence des filtres utilisés pour la stérilisation doit être établie à l'aide d'études évaluant la  
2425 rétention et la viabilité bactériologiques, la compatibilité avec le produit pendant la durée  
2426 maximale du contact, la présence de produits extractibles et de composés lessivables et  
2427 l'adsorption de la substance médicamenteuse ou de tout autre composant de la formulation.

2428  
2429 Dans le cas des formes posologiques non solides, il faut démontrer le caractère adéquat et  
2430 compatible de l'équipement de fabrication (p. ex. produits extractibles et composés lessivables).

2431  
2432 On doit établir les volumes minimaux de rinçage du produit.

2433  
2434 *Références :*

2435 Lignes directrices Q8, Q9 et Q10 de l'ICH

2436  
2437 **P 2.4 Dispositif de fermeture des contenants**

2438  
2439 Le caractère adéquat du dispositif de fermeture des contenants (décrit à la section P.7) utilisé  
2440 pour l'entreposage, le transport (expédition) et l'utilisation du produit médicamenteux doit faire  
2441 l'objet d'une discussion; il faut notamment mentionner le choix des matériaux, la protection  
2442 contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la forme  
2443 posologique (y compris la sorption sur le contenant et le lessivage), la sécurité des matériaux de

2444 construction et le rendement (p. ex. la reproductibilité de la dose délivrée par le dispositif  
2445 lorsqu’il fait partie intégrante du produit médicamenteux).

2446  
2447 Les renseignements qui doivent être inclus pour la qualification du dispositif de fermeture des  
2448 contenants comprennent les matériaux d’emballage qui :

- 2449
- 2450 a) entrent en contact direct avec la forme posologique (contenant, dispositif de fermeture,
  - 2451 revêtement, dessiccant);
  - 2452 b) forment un écran en vue d’assurer la stabilité ou la stérilité;
  - 2453 c) servent à libérer la drogue;
  - 2454 d) sont nécessaires pour conserver la qualité du médicament durant son transport.

2455  
2456 Le tableau qui suit décrit les paramètres qui doivent être utilisés pour établir que les dispositifs  
2457 de fermeture des contenants sont adéquats.

2458  
2459 Tableau 2 : Paramètres de détermination du caractère adéquat des dispositifs de fermeture des  
2460 contenants

2461

Paramètre	Produits destinés à l’administration orale et produits topiques	Produits administrés par inhalation	Produits stériles (y compris les solutions ophtalmiques)
Nom, description physique, dimensions (p. ex. l’épaisseur, le volume, le diamètre)	√	√	√
Essais d’identification spécifiques (p. ex. IR) pour les composants qui entrent en contact direct avec la forme posologique	√	√	√
Essais pour la reproductibilité de la libération de doses (ou matériaux d’emballage responsables de la libération d’une dose)	√ (le cas échéant)	√	√ (le cas échéant)
Composition et illustration de tous les composants (dont le revêtement des capuchons, le revêtement des tubes de métal, les élastomères, les adhésifs, le silicium, etc.)	√	√	√
Description de tout traitement additionnel <sup>1</sup>	√	√	√ (stérilisation et dépyrogénéation)

Paramètre	Produits destinés à l'administration orale et produits topiques	Produits administrés par inhalation	Produits stériles (y compris les solutions ophtalmiques)
			des composants)
Contenants USP <661> – Plastiques	√	√	√ (inclut les essais <87>, <88> et <1031> de la pharmacopée USP)
Contenants USP <671> – Essais de rendement	√	√	√
Dispositifs de fermeture en élastomère pour les injections USP <381>	--	--	√ (inclut les essais <87> et <88> de la pharmacopée USP)
Essais supplémentaires	2	2	2
Compatibilité avec le médicament (p. ex. adsorption sur le contenant et substances liées)	√	√	√
Études sur les produits extractibles et sur les composés lessivables	√ (Produits liquides administrés oralement) <sup>3</sup>	√ <sup>3</sup>	√ <sup>3</sup>

- 2462 √ Les renseignements sont exigés.
- 2463 -- Les renseignements ne sont pas exigés.
- 2464 1 Par exemple, revêtement de tubes, revêtement en silicium des capuchons en caoutchouc, soufrage des ampoules et des fioles, recouvrement à l'aide de gaz inertes.
- 2465
- 2466
- 2467 2 Consulter la ligne directrice « Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses » pour obtenir de plus amples renseignements sur les essais supplémentaires requis (p. ex. présence de produits extractibles et de composés lessivables, essais de rendement pour la distribution des drogues par doses mesurées).
- 2468
- 2469
- 2470
- 2471
- 2472 3 Consulter la documentation de la pharmacopée USP, sections <1663> et <1664>, pour une orientation sur les tests portant sur les produits extractibles et les composés lessivables. Cette information peut être fournie dans une fiche maîtresse, s'il y a lieu.
- 2473
- 2474
- 2475
- 2476
- 2477 Santé Canada doit avoir accès aux renseignements sur la composition de l'emballage utilisé pour les produits parentéraux, liquides ou semi-solides, soit dans la présentation de drogue, soit dans
- 2478



2479 la fiche maîtresse. Consulter le document d'orientation *Fiches maîtresses de médicaments* de  
2480 Santé Canada pour connaître les exigences à l'égard de l'enregistrement de FM de type II  
2481 (Dispositifs de fermeture des contenants).

2482  
2483 *Références :*  
2484 Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses  
2485 Fiches maîtresses  
2486 USP <1663> Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery  
2487 Systems  
2488 USP <1664> Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical  
2489 Packaging/Delivery systems

2490

### 2491 **P.2.5 Caractéristiques microbiologiques**

2492

2493 S'il y a lieu, les caractéristiques microbiologiques de la forme posologique doivent faire l'objet  
2494 d'une analyse comprenant, par exemple, la justification de la non-réalisation d'essai des limites  
2495 microbiennes pour les produits non stériles et la sélection et l'efficacité des systèmes de  
2496 conservation dans les produits contenant des agents conservateurs antimicrobiens. Dans le cas  
2497 des produits stériles, on doit aborder la question de l'intégrité du dispositif de fermeture des  
2498 contenants pour prévenir la contamination microbienne.

2499

2500 Lorsqu'on incorpore un agent de conservation antimicrobien dans la formulation, on doit  
2501 démontrer son efficacité à l'aide d'un lot du produit médicamenteux auquel on a ajouté l'agent à  
2502 une concentration moins élevée que celle présentée dans les critères d'acceptation proposés pour  
2503 l'essai de l'agent de conservation. On considère que les analyses de pharmacopées présentées à  
2504 l'annexe B et destinées à l'analyse de l'efficacité antimicrobienne sont acceptables. On ne  
2505 recommande pas d'utiliser des agents de conservation antimicrobiens dans les préparations à  
2506 dose unique.

2507

2508 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais sur l'efficacité de l'agent  
2509 antimicrobien à titre d'agent de conservation (en plus de la teneur en agent de conservation)  
2510 doivent porter sur un seul lot de stabilité primaire du produit à la fin de la durée proposée de  
2511 conservation, à des fins de vérification, qu'il y ait ou non une différence entre les critères  
2512 d'acceptation relatifs à la libération et ceux liés à la durée de conservation pour la teneur en  
2513 agents de conservation. Si ces renseignements ne sont pas disponibles au moment de la  
2514 présentation, on doit s'engager à ce qu'un seul lot de stabilité primaire fasse l'objet d'essais  
2515 portant sur l'efficacité de l'agent antimicrobien à la fin de la durée proposée de conservation.

2516

### 2517 **P.2.6 Compatibilité**

2518

2519 Il faut préciser la compatibilité du produit médicamenteux avec les diluants de reconstitution ou  
2520 les dispositifs d'administration (p. ex. précipitation de la substance médicamenteuse en solution,

2521 sorption sur les dispositifs d'injection, stabilité) afin de fournir des renseignements à l'appui  
2522 appropriés pour l'étiquetage.

2523  
2524 Lorsque des produits stériles reconstitués doivent être dilués davantage, on doit démontrer la  
2525 compatibilité avec tous les diluants potentiels, pour toute la gamme de dilutions proposée sur  
2526 l'étiquette. Ces études devraient être effectuées sur de plus vieux échantillons. Lorsque  
2527 l'étiquette ne précise pas le type de contenant, il faut démontrer la compatibilité (en fonction des  
2528 paramètres comme l'apparence, le pH, les essais, les niveaux des produits de dégradation, pris  
2529 séparément ou globalement, la présence de matières particulaires non visibles et extractibles des  
2530 composants de l'emballage) pour les contenants indiqués (p. ex. de verre, de PVC et de  
2531 polyoléfine). Par contre, si un ou plusieurs types de contenants ont été spécifiés sur l'étiquette,  
2532 on doit démontrer la compatibilité des diluants dans ces contenants uniquement.

2533  
2534 Les études doivent couvrir la durée d'entreposage présentée sur l'étiquette (p. ex. 24 heures à  
2535 une température ambiante contrôlée et 72 heures au réfrigérateur).

2536  
2537 Lorsque les promoteurs qualifient les seuils des produits de dégradation, ils doivent tenir compte  
2538 du niveau maximal d'impuretés observé dans le produit reconstitué à la fin de la durée limite  
2539 d'utilisation. Pour les drogues existantes (p. ex. les médicaments génériques), si les niveaux  
2540 d'impuretés ou d'autres paramètres le justifient, on doit effectuer des études de reconstitution  
2541 parallèlement à celles menées sur le produit de référence canadien pour qualifier adéquatement  
2542 les impuretés et les autres limites proposées dans les spécifications du produit médicamenteux.

2543  
2544 Dans le cas des médicaments stériles, il faut présenter les résultats des études qui démontrent la  
2545 compatibilité avec l'équipement servant à la fabrication (p. ex. récipients avec revêtement, filtres  
2546 de stérilisation, tube de transfert).

### 2547 2548 **P.3 Fabrication**

2549  
2550 Si une fiche maîtresse (FM) est déposée auprès de Santé Canada et que des renvois sont établis  
2551 pour certains renseignements exclusifs, on doit fournir le numéro de FM assigné par  
2552 Santé Canada.

#### 2553 2554 **P.3.1 Fabricant(s)**

2555  
2556 Il faut indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les  
2557 sous-traitants, et répertorier chaque établissement ou chaque installation de production proposés  
2558 pour la fabrication, l'emballage et les essais.

2559  
2560 Cela comprend les installations participant à la fabrication, à l'emballage et aux tests de  
2561 libération et de stabilité du produit médicamenteux. Si certaines entreprises n'effectuent que  
2562 certaines étapes particulières du processus (p. ex. fabrication d'un produit intermédiaire), il faut

2563 l'indiquer. Les installations qui participent à la stérilisation des matériaux d'emballage (p. ex. par  
2564 irradiation gamma) qui ne font pas ensuite l'objet d'une stérilisation terminale doivent être  
2565 indiquées. Dans la liste des fabricants, on doit indiquer le ou les centres de production ou de  
2566 fabrication comme tels plutôt que les bureaux administratifs.

2567  
2568 L'Inspectorat de Santé Canada doit confirmer que les installations de fabrication, d'emballage,  
2569 d'étiquetage et d'analyse sont conformes aux BPF avant la présentation d'une demande.

2570

### 2571 **P.3.2 Formule des lots**

2572

2573 On doit produire une formule de lots comprenant la liste de tous les ingrédients de la forme  
2574 posologique devant être utilisés dans le procédé de fabrication, leur quantité par lot, y compris  
2575 les surtitrages. Un renvoi aux normes de qualité utilisées doit être fourni dans le SGQ (p. ex.  
2576 USP, Ph.Eur., maison).

2577

2578 La formule des lots doit exprimer la quantité de chaque composant par lot pour chaque taille de  
2579 lots commerciaux proposés de chaque concentration et comporter une indication de la mesure ou  
2580 du poids total du lot.

2581

2582 Le tableau doit comprendre tous les constituants utilisés dans la fabrication, qu'ils soient présents  
2583 ou non dans le produit médicamenteux fini (p. ex. les solvants, l'azote qui reste dans l'espace  
2584 libre et le silicium utilisés pour les opercules, s'il est appliqué pendant le traitement). Si l'on  
2585 ajuste la quantité d'ingrédients pharmaceutiques actifs (p. ex. en fonction de la puissance de la  
2586 fraction active), on doit indiquer clairement la correction effectuée dans une note de bas de page  
2587 (p. ex. x mg de chlorhydrate ajoutés = quantité ciblée comme base\* (HCl MW / à base de MW) /  
2588 essai)). S'il y a une étape de granulation faisant appel à des excipients intra- et extra-granuleux,  
2589 on doit l'indiquer séparément.

2590

2591 On doit rédiger la formule des lots de manière à fournir 100 % des allégations sur l'étiquette sauf  
2592 si l'on justifie adéquatement la présence des surtitrages. Tout surtitrage doit être indiqué  
2593 clairement (p. ex. « Contient un surtitrage de substance médicamenteuse de 5 kg pour compenser  
2594 les pertes en cours de fabrication. »).

2595

2596 Il faut déclarer les composants au moyen de leur nom propre ou commun et indiquer les normes  
2597 de qualité qu'ils respectent (p. ex. USP, Ph.Eur., maison) et, le cas échéant, leur qualité  
2598 (p. ex. « Cellulose microcristalline NF (PH 102) »).

2599

### 2600 **P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles connexes**

2601

2602 On doit produire un schéma des étapes du procédé en indiquant le point d'entrée des matériaux.  
2603 Les étapes critiques et les points où s'effectuent les contrôles du procédé, les essais  
2604 intermédiaires ou les contrôles du produit final doivent être mentionnés.

2605 On doit fournir également une description narrative du procédé de fabrication, y compris  
2606 l'emballage, représentant la séquence des étapes et l'échelle de production. La description  
2607 narrative doit être fondée sur les détails donnés dans les Documents Maîtres de Production pour  
2608 la taille des lots commerciaux proposés. Les technologies ou les procédés nouveaux et les  
2609 opérations d'emballage qui influent directement sur la qualité des produits doivent être décrits de  
2610 manière plus détaillée. L'équipement doit être identifié au moins par type (p. ex. mélangeur par  
2611 culbutage, homogénéisateur en ligne) et par capacité de travail, au besoin.

2612  
2613 Pour chaque étape du procédé, on doit mentionner les paramètres pertinents (temps, température  
2614 pH). Les valeurs numériques associées peuvent être présentées sous forme d'intervalles  
2615 théoriques. Les intervalles numériques pour les étapes critiques doivent être justifiés dans la  
2616 section P.3.4. Dans certains cas, on doit mentionner les conditions ambiantes (p. ex. faible  
2617 humidité pour un produit effervescent).

2618  
2619 On doit inclure les paramètres établis de procédé (p. ex. vitesse de mélange, effets de  
2620 granulation) et ils doivent correspondre aux plages de fonctionnement acceptables (PFA) et  
2621 ciblées incorporées dans les Documents Maîtres de Production pour les lots à l'échelle de  
2622 fabrication commerciale. Si l'on fournit des données qui appuient un espace de conception, à la  
2623 section P.2.3, on doit décrire clairement cet espace proposé à la section P.3.3. Un tableau  
2624 récapitulatif des paramètres de procédé et de l'espace de conception est souvent le moyen le plus  
2625 clair et concis de présenter les renseignements. Lorsque les écarts à des niveaux acceptables  
2626 prouvés pour les paramètres de procédé discrets sont appuyés par des données à la section P.2.3,  
2627 on peut décrire le procédé de fabrication au moyen de cibles et de PFA indiquées dans les  
2628 documents de lots types ainsi que les écarts à des niveaux acceptables prouvés pour lesquels on a  
2629 fourni les données de soutien. Par contre, une combinaison d'écarts à des niveaux acceptables  
2630 prouvés ne constitue pas un espace de conception et l'on s'attend à ce que le procédé de  
2631 fabrication soit effectué en respectant les PFA pour tous les paramètres de procédé, en se fiant à  
2632 l'écart à des niveaux acceptables prouvés pour un seul paramètre à la fois.

2633  
2634 Il faut indiquer la durée maximale validée du procédé de fabrication (y compris les temps de  
2635 rétention) dans les Documents Maîtres de Production.

2636  
2637 Sauf dans le cas où cela est clairement indiqué et autorisé, le début de la fabrication (aux fins de  
2638 l'établissement de la durée de conservation du médicament) est déterminé comme étant la date  
2639 de la première étape de traitement de la substance médicamenteuse en présence de toute autre  
2640 substance utilisée dans la fabrication du médicament.

2641  
2642 Sauf dans le cas où des données sont disponibles pour soutenir des délais de fabrication plus  
2643 longs, la durée de la fabrication, du début à la fin du procédé, ne doit pas excéder 30 jours et, du  
2644 début jusqu'à la fin de l'emballage dans le dispositif de fermeture du contenant final, ne doit pas  
2645 dépasser 60 jours dans le cas des médicaments solides.

2646

2647 Sauf si des données sont disponibles pour appuyer des temps de fabrication plus longs, la durée,  
2648 du début du procédé de fabrication jusqu'à la fin de l'emballage dans le dispositif de fermeture  
2649 du contenant final (c.-à-d. lorsque le contenant est scellé, ce qui comprend les procédures de  
2650 stérilisation ou le début du processus de lyophilisation, selon le cas), ne doit pas dépasser  
2651 24 heures dans le cas des médicaments liquides.

2652  
2653 On n'évaluera pas les propositions de reprise des lots rejetés au cours de l'examen précédant la  
2654 commercialisation et on ne doit pas présenter ce genre de demande. Seul l'inspecteur régional  
2655 autorise la reprise des lots au cas par cas.

2656  
2657 Les propositions de retraitement des matériaux doivent être justifiées. Les données présentées à  
2658 l'appui de cette justification doivent faire l'objet d'un renvoi ou être présentées dans cette  
2659 section (P.3.3). Le retraitement des matériaux n'est pas une étape attendue dans le cadre d'un  
2660 processus validé et ne sera envisagé que dans des circonstances exceptionnelles. Par conséquent,  
2661 si l'on s'attend à un retraitement de routine des matériaux (p. ex. recirculation des fines), on doit  
2662 le présenter comme étant une étape du procédé de fabrication accompagné des données de  
2663 soutien pertinentes. L'acceptabilité du retraitement des matériaux est déterminée au cas par cas  
2664 en fonction des données sur le contrôle du médicament.

2665  
2666 Pour les produits stériles, on doit fournir des renseignements détaillés sur les paramètres de  
2667 stérilisation validés (p. ex. charge, programmation de l'autoclave, dose de radiation gamma,  
2668 adjuvants de fabrication) et sur l'équipement (p. ex. récipients de mélangeage, filtres de  
2669 stérilisation, seringues) pour le produit médicamenteux et toutes les étapes pertinentes du  
2670 procédé de fabrication (p. ex. le lavage, la stérilisation et la dépyrogénéation des composés  
2671 d'emballage). On doit décrire le cycle de stérilisation lorsqu'on fait appel à des fabricants en  
2672 sous-traitance pour stériliser les composés d'emballage; cette information peut également être  
2673 fournie dans une fiche maîtresse (FM).

2674  
2675 Comme le mentionnent les chapitres d'ordre général de la pharmacopée, chaque contenant d'un  
2676 médicament injectable doit contenir un volume légèrement supérieur au contenu indiqué sur  
2677 l'étiquette. Ces volumes excédentaires (également appelés excédents de remplissage, à ne pas  
2678 confondre avec surtitrages) ont pour but d'assurer des volumes extractibles minimaux requis  
2679 pour l'administration d'une dose correcte. C'est pourquoi les fiches maîtresses de fabrication  
2680 doivent mentionner les cibles de remplissage de même que les limites de tolérance de manière  
2681 qu'au moins 100 % des allégations sur l'étiquette soient disponibles. Les excédents de  
2682 remplissage qui dépassent les volumes recommandés dans la ligne directrice USP <1151>  
2683 devront être justifiés et soutenus par des données.

2684  
2685

### P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires

2686  
2687  
2688  
2689  
2690  
2691  
2692  
2693  
2694  
2695  
2696  
2697  
2698  
2699  
2700  
2701  
2702  
2703  
2704  
2705  
2706  
2707  
2708  
2709  
2710  
2711  
2712  
2713  
2714  
2715  
2716  
2717  
2718  
2719  
2720  
2721  
2722  
2723  
2724  
2725  
2726  
2727

Étapes critiques : Il faut indiquer les essais et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) aux étapes critiques recensées à la section P.3.3 du procédé de fabrication, pour assurer que le procédé est contrôlé.

Intermédiaires : Il faut fournir des renseignements sur la qualité et le contrôle des intermédiaires pendant tout le procédé.

On doit énumérer dans cette section tous les contrôles de routine en cours de fabrication, qu'ils soient essentiels ou non. Si un contrôle en cours de fabrication n'est pas essentiel, il est acceptable de déclarer qu'il n'est que surveillé. Tous les paramètres de procédé (essentiels ou non) sont gérés conformément au système de gestion des changements touchant la qualité des produits. Le demandeur gère la plage des paramètres essentiels comme des engagements réglementaires et doit signaler tout changement de ces plages en vue d'une évaluation réglementaire, conformément à la ligne directrice sur les changements apportés après l'AC, actuellement en vigueur. Le demandeur gère également les paramètres de procédé non essentiels, à l'interne, selon le système Qualité, et les changements des paramètres de procédé non essentiels n'ont pas à être signalés aux organismes de réglementation. Dans les rares cas où la plage des paramètres non essentiels est modifiée et que le changement qui en résulte est considéré comme ayant une incidence sur les caractéristiques de qualité essentielles d'un médicament, le paramètre non essentiel doit être désigné comme paramètre essentiel, et les organismes de réglementation doivent être avisés conformément aux lignes directrices réglementaires en vigueur. On doit décrire à la section P.3.5 les contrôles en cours de fabrication surveillés au cours de la validation du procédé seulement. On doit également énumérer la fréquence d'échantillonnage et les critères d'acceptation. On recommande de les énumérer dans un tableau.

Les exemples de contrôles en cours de fabrication potentiels comprennent les suivants : (i) *granulation* : humidité, homogénéité du mélange, masse volumique et masse spécifique, distribution de la taille des particules de granules, effet de granulation; (ii) *produits solides destinés à l'administration orale* : poids moyen, variation de poids, dureté, épaisseur, friabilité, désintégration, gain de poids au cours de l'enrobage; (iii) *produits semi-solides* : viscosité, homogénéité, pH, évaluation de la séparation en phases; (iv) *timbres transdermiques* : essai d'un mélange médicamenteux adhésif, poids en fonction de la zone du timbre revêtue sans couche de support, force d'adhérence, tolérance et dimensions des timbres; (v) *aérosols-doseurs* : volume et poids de remplissage, essais d'étanchéité, mise en place de valvule; (vi) *inhalateurs à poudre sèche* : essai d'un mélange de médicament et d'excipient, humidité, variation de poids des doses emballées individuellement comme les gélules ou les plaquettes alvéolaires; (vii) *produits liquides* : pH, densité, clarté de la solution, charge microbienne; (viii) *préparations injectables* : charge microbienne avant stérilisation, inspection visuelle à 100 % (apparence, clarté), pH, masse volumique et masse spécifique, vérification de l'intégrité des filtres (déterminée avant et

2728 après la filtration à l'aide des méthodes appropriées (p. ex. point de bouillonnement ou flux  
2729 direct)), matières particulaires, test d'intégrité de fermeture du contenant.

2730  
2731 *Contrôles de la variation de poids en cours de fabrication*

2732  
2733 La norme généralement acceptée pour les limites en cours de fabrication pour les variations de  
2734 poids des comprimés-noyaux et la masse du contenu de la gélatine dure, qui sont atteignables  
2735 pour un produit à l'aide d'un procédé robuste qui fait appel à une machine à comprimer et à de  
2736 l'équipement de capsulage modernes, est considérée comme étant :

2737 – le poids moyen du comprimé : poids visé  $\pm$  de 3 % à 4 %

2738 – le poids de chaque comprimé : poids visé de  $\pm$  5 %

2739  
2740 Ces limites sont nécessaires si l'on veut que les résultats des essais soient de 95 % au moment de  
2741 la libération des lots. Le besoin d'une limite moins stricte révèle des problèmes touchant  
2742 l'écoulement des granules et l'incapacité du procédé à fabriquer des comprimés de qualité. La  
2743 stratégie de contrôle en cours de fabrication est distincte de l'essai d'uniformité du produit final,  
2744 qui est fondé sur un très petit échantillon. On considère qu'un seuil moins strict est acceptable  
2745 dans des cas exceptionnels seulement, lorsqu'il est difficile d'obtenir un contrôle plus serré, et il  
2746 faut fournir des données pour justifier les propositions d'élargissement des seuils (p. ex. une  
2747 forme posologique difficile à fabriquer, des comprimés très petits ou des comprimés à deux  
2748 couches). La dose d'IPA dans un comprimé ou une capsule est liée au poids du comprimé ou de  
2749 la capsule; c'est pourquoi l'acceptabilité des seuils de variation du poids qui vont au-delà des  
2750 limites de  $\pm$ 5 % pour chaque comprimé et de 3 à 4 % pour la moyenne des comprimés est  
2751 déterminée au cas par cas, en fonction des données sur le contrôle du médicament. La  
2752 justification de seuils moins stricts peut être présentée en fonction des critères énoncés  
2753 ci-dessous.

2754  
2755 *Catégorisation des médicaments selon le risque qu'ils ne soient pas conformes à l'étiquette*

- 2756  
2757 A. Les situations suivantes sont associées à un risque élevé :
- 2758 a. Médicament à dose critique (par exemple, médicament à index thérapeutique étroit)
  - 2759 ou autres considérations cliniques.
  - 2760 b. La norme de pharmacopée pour les essais est de 95 % (non pas de 90 %).
  - 2761 c. Les produits sont fabriqués selon un procédé qui peut varier.
- 2762  
2763 B. Les situations suivantes sont associées à un risque modéré :
- 2764 a. Médicaments n'entrant pas dans la catégorie des médicaments à risque élevé
  - 2765 ci-dessus (A).
  - 2766 b. Preuves matérielles du procédé robuste utilisé pour la fabrication des lots à l'échelle
  - 2767 commerciale avec les méthodes d'intervention internes plus strictes que les limites
  - 2768 réglementaires.
  - 2769 c. Capsules gélatineuses molles.

2770 C. Autres : Les formes posologiques uniques qui peuvent être difficiles à fabriquer (p. ex. les  
2771 pellicules) ne sont habituellement pas assujetties aux limites de variation de poids typiques  
2772 qui s'appliquent aux comprimés à libération immédiate. Les limites de variation de poids,  
2773 dans le cas de ces produits, sont associées à des vérifications ponctuelles (plutôt qu'à des  
2774 tests *en cours de fabrication* qu'il est possible de surveiller de façon périodique et de  
2775 contrôler). Les contrôles proposés pour ces formes posologiques doivent être décrits  
2776 intégralement et justifiés.

2777  
2778 Tableau 3 : Limites maximales recommandées pour la variation de poids en cours de fabrication

Catégorie en fonction du risque	Conditions et commentaires	Limites de la variation de poids en cours de fabrication
<b>Comprimés à libération immédiate ou modifiée</b>		
<b>1. Risque élevé</b>	a. Médicament à dose critique (par exemple, médicament à index thérapeute étroit). b. La norme de pharmacopée pour les essais est de 95 %. c. Le procédé de fabrication est propice à la variabilité (p. ex. compression directe avec un IPA micronisé). - Il n'y a pas eu d'étude de mise à l'échelle, et l'expérience des lots à l'échelle commerciale n'est pas fournie dans la présentation préalable à la mise en marché.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moyen : poids visé <math>\pm 3 - 4 \%</math>.</li> <li>• Poids unitaire : poids visé <math>\pm 5 \%</math>.</li> </ul>
<b>2. Risque modéré</b>	a. Médicaments n'entrant pas dans la catégorie des médicaments à risque élevé ci-dessus. b. Preuves matérielles du procédé robuste utilisé pour la fabrication des lots à l'échelle commerciale avec les <i>méthodes d'intervention internes</i> plus strictes que les limites <i>réglementaires</i> . c. On contrôle déjà la quantité d'IPA dans les granules/pastilles enrobées, par d'autres moyens (p. ex. essais en cours de fabrication).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moyen : poids visé <math>\pm 5 \%</math>.</li> <li>• Poids unitaire : poids visé <math>\pm 7,5 \%</math>.</li> </ul>
<b>Capsules</b>		
<b>3. Capsules de gélatine dures</b>	Le poids du contenu de la capsule (poudre ou granules) est assujetti à des limites plus strictes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moyen : poids visé <math>\pm 5 \%</math>.</li> <li>• Poids unitaire : poids visé <math>\pm 7,5 \%</math>.</li> </ul>



Catégorie en fonction du risque	Conditions et commentaires	Limites de la variation de poids en cours de fabrication
4. Capsules de gélatine molles	Le poids du contenu de la capsule est contrôlé et surveillé par d'autres moyens (p. ex. l'exactitude du volume de remplissage).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moyen : poids visé <math>\pm 5\%</math>.</li> <li>• Poids unitaire : poids visé <math>\pm 10\%</math>.</li> </ul>
<b>Formules posologiques uniques</b>		
5. Exemples : pellicules, cachets, etc.	Le poids de la forme galénique est contrôlé et surveillé par d'autres moyens, par exemple l'uniformité de l'enrobage.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moyen : poids visé <math>\pm 5\%</math>.</li> <li>• Poids unitaire : poids visé <math>\pm 10\%</math>.</li> </ul>

2779 \* Un médicament à dose critique est tel que défini dans la ligne directrice - Normes en matière  
2780 d'études de biodisponibilité comparatives: Formes pharmaceutiques de médicament à effets  
2781 systémiques  
2782 ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd\\_standards\\_ld\\_nor](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_nor)  
2783 mes-fra.php).

2784  
2785 Les limites énoncées à la section 2.9.5 de la Ph.Eur. sont jugées acceptables seulement dans le  
2786 cadre des vérifications ponctuelles (p. ex. au regard des spécifications finales).

2787  
2788 Il faut présenter les contrôles essentiels touchant l'emballage, par exemple les essais d'étanchéité  
2789 et les contrôles de la position et du remplissage adéquat des plaquettes alvéolaires.

2790  
2791 *Références :*  
2792 Lignes directrices Q2 et Q6A de l'ICH.

### 2793 **P.3.5 Validation et évaluation du procédé**

2794  
2795  
2796 Il faut donner la description, la documentation et les résultats des études de validation et  
2797 d'évaluation pour les essais critiques utilisés dans le procédé de fabrication (p. ex. validation du  
2798 procédé de stérilisation ou du traitement ou du remplissage aseptique). L'évaluation de la  
2799 sécurité virologique doit être fournie à la section A.2, au besoin.

2800  
2801 Conformément aux BPF de Santé Canada, on s'attend à ce qu'une validation prospective soit  
2802 menée avant la distribution soit d'un nouveau produit, soit d'un produit fabriqué selon un  
2803 procédé de fabrication modifié lorsque les modifications sont importantes et peuvent avoir une  
2804 incidence sur les caractéristiques du produit. Il s'agit d'une approche scientifique de planification  
2805 préliminaire qui englobe les premières étapes de la mise au point de la formulation, la mise au  
2806 point du procédé, l'établissement des spécifications du procédé, la mise au point d'essais en  
2807 cours de fabrication, les plans d'échantillonnage, la conception des dossiers de lots, la  
2808 détermination des spécifications des matières premières, l'exécution d'essais pilotes, le transfert  
2809 de technologies des lots de mise à l'échelle aux lots à l'échelle commerciale, l'établissement

2810 d'une liste des principales pièces d'équipement nécessaires au procédé et les contrôles  
2811 environnementaux. La validation du procédé se fait en général de façon prospective, à partir de  
2812 trois lots à l'échelle commerciale consécutifs. La vérification continue des procédés (VCP) est  
2813 une approche différente de l'approche traditionnelle de validation des procédés; selon la VCP, le  
2814 rendement du procédé de fabrication fait l'objet d'une surveillance et d'une évaluation continues.  
2815 Cette approche peut être utilisée pour les médicaments élaborés selon les principes de la qualité  
2816 par la conception (Ligne directrice Q8 de l'ICH).

2817  
2818 On doit fournir les renseignements suivants :

- 2819
- 2820 a) une copie du protocole de validation du procédé ou du rapport de validation (pour  
2821 trois lots à l'échelle commerciale consécutifs) propre au produit médicamenteux, qui  
2822 indique l'équipement critique et les paramètres critiques du procédé (PCP) qui  
2823 peuvent influencer les caractéristiques de qualité essentielles (CQE) du produit  
2824 médicamenteux et qui définit les paramètres d'essais, les plans d'échantillonnage, les  
2825 méthodes d'analyse et les critères d'acceptation (stratégie de contrôle);
  - 2826
  - 2827 b) la confirmation que trois lots de fabrication à l'échelle de la production consécutifs du  
2828 produit médicamenteux ont été ou seront soumis à une validation prospective  
2829 conformément aux documents *Directives sur la validation des formes posologiques*  
2830 *pharmaceutiques* et *Directive sur la validation des procédés de nettoyage* de Santé  
2831 Canada. Les autres approches de validation prospective doivent être accompagnées  
2832 d'une justification détaillée.
- 2833

2834 Pour les produits stériles, on doit effectuer la validation des procédés de stérilisation avant de  
2835 déposer la présentation et on doit également fournir un résumé de ces études de validation des  
2836 procédés. On doit inclure les données suivantes dans les rapports de validation :

- 2837
- 2838 a) les paramètres de procédé du cycle de stérilisation;
  - 2839 b) le lavage, le traitement, la stérilisation et la dépyrogénéation des contenants, des dispositifs  
de fermeture et de l'équipement;
  - 2840 c) la filtration des solutions;
  - 2841 d) le cycle de lyophilisation;
  - 2842 e) l'essai d'intégrité des dispositifs de fermeture des contenants remplis et scellés;
  - 2843 f) l'inspection finale du produit.
- 2844

2845 Dans le cas des produits stériles qui sont soumis à un traitement aseptique, il faut également  
2846 valider le procédé de fabrication aseptique. Il faut communiquer les résultats d'une étude de  
2847 répartition de milieu (aussi appelée étude de simulation du procédé aseptique) qui représente de  
2848 façon suffisante le procédé de fabrication commerciale proposé (en ce qui concerne le type de  
2849 procédé, la taille des lots, la configuration du contenant et du dispositif de fermeture, la taille du  
2850 contenant, le volume réparti par unité, la vitesse de remplissage, la durée du procédé, le nombre  
2851

2852 d'unités à remplir). Une justification scientifique doit être fournie pour tout écart entre les  
2853 paramètres du procédé de répartition de milieu et les paramètres proposés pour le procédé  
2854 commercial.

2855  
2856 *Références :*

2857  
2858 Bonnes pratiques de fabrication :  
2859 Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques et Directive sur la  
2860 validation des procédés de nettoyage  
2861 Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilité des  
2862 manufacturiers, des emballeurs-étiqueteurs, des laboratoires d'analyse, des distributeurs et des  
2863 importateurs de médicaments  
2864  
2865 Lignes directrices de stérilisation :  
2866 Validation de procédés : Procédés de stérilisation terminale  
2867 Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques, Formage - Remplissage - Scellage des  
2868 médicaments, Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques, Stérilisation par irradiation des  
2869 produits pharmaceutiques, Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques  
2870

## 2871 **P.4 Contrôle des excipients**

### 2872 2873 **P.4.1 Spécifications**

2874  
2875 On doit fournir les spécifications des excipients.

2876  
2877 Cela englobe tous les excipients, y compris ceux qui ne se retrouvent pas dans le produit  
2878 médicamenteux final (p. ex. solvants, azote et silicium pour les opercules).

2879  
2880 Si la norme déclarée pour un excipient est une monographie d'une pharmacopée listée à  
2881 l'annexe B, il suffit d'indiquer que l'excipient a été analysé conformément aux exigences de  
2882 cette norme. Il n'est pas nécessaire de reproduire les spécifications décrites dans cette  
2883 monographie. Si la norme déclarée pour un excipient n'est pas une des monographies de  
2884 pharmacopées listées à l'annexe B (p. ex. une norme maison) ou si elle comprend des essais  
2885 additionnels par rapport à ces monographies, il faut présenter une copie des spécifications et des  
2886 méthodes d'analyse qui ne sont pas décrites aux pharmacopées pour cet excipient.

2887  
2888 Si on déclare la norme du fabricant, le contrôle doit être au moins aussi strict que celui décrit  
2889 dans la monographie de la pharmacopée visée par l'annexe B, s'il en existe au moins un. Si on  
2890 déclare une norme d'une pharmacopée, cette norme doit seulement répondre aux exigences de la  
2891 monographie appropriée. Les excipients dérivés de sources naturelles doivent subir les tests  
2892 microbiens appropriés et se conformer aux seuils établis.

2893

2894 Dans le cas des excipients qui sont des mélanges fournis par des tiers fabricants, par exemple des  
2895 parfums, des colorants, des capsules et des enrobages non fonctionnels, il faut fournir avec les  
2896 spécifications une liste qualitative des ingrédients. Les renseignements exclusifs supplémentaires  
2897 concernant les capsules et les enrobages fonctionnels doivent être communiqués dans une FM  
2898 (p. ex. composition quantitative, qualité du matériel utilisé pour la fabrication).

2899  
2900 Des renseignements supplémentaires sur les spécifications sont fournis à la section S.4.1.

2901  
2902 *Caractéristiques liées à la fonctionnalité*

2903  
2904 On doit contrôler de façon appropriée les caractéristiques reconnues comme étant des paramètres  
2905 de contrôle pertinents pour au moins une fonction de l'excipient et fournir des renseignements  
2906 détaillés à ce sujet. Si les études sur le développement démontrent qu'une caractéristique  
2907 particulière est essentielle pour la fonctionnalité (p. ex. la viscosité ou la taille des particules des  
2908 excipients à libération contrôlée), il faut l'indiquer dans les spécifications.

2909  
2910 Pour les excipients nouveaux, on doit fournir les renseignements à la section P.4.6 ou faire un  
2911 renvoi au numéro de fiche maîtresse qui comprend l'ensemble des renseignements.

2912  
2913 *Référence :*

2914 Ligne directrice Q6A de l'ICH

#### 2915 **P.4.2 Méthodes analytiques**

2916  
2917 Il faut indiquer, s'il y a lieu, les méthodes analytiques utilisées pour l'essai des excipients.

2918  
2919 Il n'est pas nécessaire de joindre des copies de l'énoncé des méthodes analytiques d'une  
2920 monographie de pharmacopée visée à l'annexe B.

2921  
2922  
2923 *Référence :*

2924 Ligne directrice Q2 de l'ICH

#### 2925 **P.4.3 Validation des méthodes analytiques**

2926  
2927 Il faut fournir des renseignements sur la validation analytique, y compris les données  
2928 expérimentales, des méthodes analytiques utilisées pour l'essai des excipients, le cas échéant.

2929  
2930 On doit fournir des renseignements sur la validation analytique pour les nouvelles méthodes  
2931 d'essai (c.-à-d. les méthodes d'essai qui ne figurent pas dans une pharmacopée visée à  
2932 l'annexe B ou les méthodes non fondées sur des approches communes comme celles qui sont  
2933 décrites dans les pharmacopées (p. ex. UV, CLHP, diffraction laser)). Normalement, on ne  
2934 fournit pas les rapports de validation pour les méthodes d'essai couramment utilisées (p. ex. les  
2935

2936 méthodes décrites dans les pharmacopées, l'essai pour la taille des particules par diffraction  
2937 laser) pour les excipients. Par contre, on doit conserver les rapports à l'interne et les fournir sur  
2938 demande à Santé Canada.

2939  
2940 Si l'on présente un rapport de validation, on recommande d'utiliser des tableaux pour résumer  
2941 les données de validation analytique dans le SGQ. De l'information supplémentaire sur la façon  
2942 de présenter les renseignements sur la validation se trouve à la section S.4.3.

2943  
2944 *Lignes directrices de référence :*  
2945 Ligne directrice Q2 de l'ICH

#### 2946 **P.4.4 Justification des spécifications**

2947  
2948  
2949 Il faut fournir s'il y a lieu une justification des spécifications des excipients proposés.

2950  
2951 Cette justification comprendra les essais qui s'ajoutent à ceux énumérés à la monographie de  
2952 pharmacopée visée à l'annexe B.

2953  
2954 *Référence :*  
2955 Ligne directrice Q3C de l'ICH

#### 2956 **P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale**

2957  
2958  
2959 Pour les excipients d'origine humaine ou animale, il faut fournir des renseignements sur les  
2960 agents adventices (p. ex. sources, spécifications, description des essais effectués, données sur la  
2961 sécurité virologique). (Détails à la section 3.2.A.2).

2962  
2963 Ces renseignements doivent également inclure la source biologique, le pays d'origine, le  
2964 fabricant, les méthodes de production qui permettent d'assurer l'inactivation de l'EST et une  
2965 brève description de la pertinence de l'utilisation en fonction des contrôles proposés.

2966  
2967 Pour les excipients fabriqués à partir de matières primaires provenant de sources pouvant  
2968 transmettre des agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de l'encéphalopathie  
2969 spongiforme transmissible (EST) (p. ex. provenant de ruminants), on doit fournir une lettre  
2970 d'attestation (accompagnée des documents pertinents) démontrant que la matière ne risque pas  
2971 de transmettre l'ESB ou l'EST. On peut utiliser un certificat de conformité à jour délivré par la  
2972 DEQM en guise d'attestation. Par ailleurs, on doit fournir les renseignements pertinents étayant  
2973 l'innocuité de la source du fournisseur proposé (p. ex. au moyen d'une fiche maîtresse qui sera  
2974 déposée auprès de Santé Canada).

2975  
2976 Santé Canada interdit l'utilisation de la colonne vertébrale de bovins comme source de gélatine  
2977 pour la fabrication de produits pharmaceutiques.

2978 *Références :*

2979 Lignes directrices Q5A, Q5D et Q6B de l'ICH

2980 Documents d'orientation de la DEQM sur la réduction du risque lié à l'EST

2981 (<https://www.edqm.eu/fr/nouvelles-demandes-cep-DEQM-29.html>)

2982 Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des

2983 encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire

2984 (EMEA/410/01 Révision 3) (2011/C 73/01)

2985 ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500)

2986 003700.pdf)

2987

#### 2988 **P.4.6 Excipients nouveaux**

2989

2990 Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un produit médicamenteux ou par une  
2991 nouvelle voie d'administration, il faut fournir les renseignements complets sur la fabrication, la  
2992 caractérisation et les contrôles, avec renvois aux données d'appui sur l'innocuité (études  
2993 non cliniques et cliniques), conformément au format de la substance médicamenteuse et du  
2994 produit médicamenteux. (Détails à la section 3.2.A.3).

2995

2996 On base la décision de nommer un excipient nouveau sur l'usage antérieur de cet excipient dans  
2997 les produits commercialisés au Canada.

2998

2999 Pour les excipients nouveaux pour lesquels on présente une grande quantité de renseignements,  
3000 on doit fournir un résumé général de ces derniers dans cette section et on doit faire un renvoi à la  
3001 section 3.2.A.3 pour obtenir davantage de renseignements.

3002

3003 On doit fournir dans cette section les renseignements de soutien pour les excipients utilisés dans  
3004 les produits pédiatriques à des niveaux jamais utilisés auparavant.

3005

3006 Un sommaire des renseignements toxicologiques fournis au Module 4 en vue d'appuyer un  
3007 excipient nouveau ou une exposition quotidienne doit être mentionné ici.

3008

### 3009 **P.5 Contrôle du produit médicamenteux**

3010

#### 3011 **P.5.1 Spécifications**

3012

3013 Il faut présenter les spécifications du produit médicamenteux.

3014

3015 La différence entre les « spécifications relatives à la libération et à la durée de conservation » et  
3016 les « critères d'acceptation réglementaires » est décrite dans la ligne directrice Q6A de l'ICH.

3017 Santé Canada juge les deux approches acceptables. Des critères d'acceptation en matière de  
3018 libération plus rigoureux pour les essais devraient être proposés pour garantir que les critères

3019 d'acceptation relatifs à la durée de conservation sont respectés pendant la durée de conservation

3020 du produit médicamenteux indiquée sur l'étiquette. Par exemple, on s'attend à ce que les  
3021 allégations sur l'étiquette indiquent, pour les limites des essais de libération, une fourchette de 95  
3022 à 105 % lorsque les limites des essais sur la durée de conservation sont de 90 à 110 % et le  
3023 niveau de libération des produits de dégradation augmente de moins de 5 % à l'état stable.  
3024

3025 Pour obtenir des renseignements détaillés sur les types de normes qui peuvent être déclarées,  
3026 veuillez consulter la section S.4.1. Si une monographie de pharmacopée visée à l'annexe B  
3027 s'applique, le promoteur peut choisir d'utiliser une norme de fabricant qui indique que la matière  
3028 peut différer à certains égards de la norme de pharmacopée. Toutefois, en vertu de  
3029 l'article C.01.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*, personne ne peut utiliser de norme  
3030 de fabricant pour une drogue qui présente a) un degré de pureté moindre que le degré le plus  
3031 élevé et b) une plus grande variance de la puissance que la variation de puissance la plus petite  
3032 spécifiée pour cette drogue dans toute publication visée à l'annexe B de la *Loi*. Par conséquent, si  
3033 une norme de fabricant est utilisée, les contrôles de la pureté (p. ex. seuils des produits de  
3034 dégradation spécifiés et taux) et de la puissance doivent être aussi serrés que les contrôles les  
3035 plus rigoureux mentionnés dans les monographies de pharmacopées visées à l'annexe B  
3036 applicables.  
3037

3038 Le responsable des installations où sont effectués les essais de libération (p. ex. fabricant du  
3039 produit médicamenteux, importateur ou distributeur) doit fournir une copie des spécifications du  
3040 produit médicamenteux, conformément aux articles C.02.018 et C.02.019 du *Règlement sur les*  
3041 *aliments et drogues*.  
3042

3043 Les essais doivent comprendre la formule chimique afin que la façon dont on détermine la dose  
3044 soit indiquée clairement (c.-à-d. acide libre/forme basique par rapport à forme saline).  
3045

3046 Il faut fournir les paramètres de la méthode de dissolution dans une note accompagnant le  
3047 tableau ou directement dans la description de l'analyse.  
3048

3049 On doit utiliser les noms chimiques ou les noms non ambigus des impuretés (p. ex. les  
3050 conventions de nomenclature USP ou Ph.Eur.) dans le tableau ou les inclure comme note au bas  
3051 de la page.  
3052

3053 On doit clairement indiquer si les spécifications des poudres stériles diffèrent de leurs solutions  
3054 reconstituées.  
3055

3056 Les spécifications doivent fournir le calendrier des analyses périodiques (analyse de lots  
3057 non successifs) ou mentionner la fréquence des analyses proposées (essais prenant fin),  
3058 conformément à la ligne directrice Q6A de l'ICH, la fréquence des analyses étant clairement  
3059 mentionnée en note de bas de page. Les données requises lorsque les analyses ne sont pas  
3060 effectuées lot par lot vont varier. En général, pour justifier la réduction ou la cessation des  
3061 analyses, à partir d'un certain point, il faut fournir des données à l'appui concernant les lots à

3062 l'échelle de fabrication commerciale produits selon la méthode de fabrication actuelle. Le  
3063 nombre de lots nécessaires pour justifier une réduction des analyses est établi en fonction du  
3064 risque de non-conformité d'un lot (p. ex. la réduction des tests microbiens dans le cas de produits  
3065 oraux solides exige moins de justification que la réduction des analyses sur les solvants résiduels  
3066 dans le cas de produits granulés à l'aide d'un solvant). Toute proposition de calendriers  
3067 d'analyse périodique ou d'une autre fréquence d'analyse doit être clairement mise en relief dans  
3068 l'exposé des spécifications, et elle doit être entièrement justifiée et fondée sur des données  
3069 justificatives suffisantes, une justification scientifique et une évaluation du risque convenable. La  
3070 réduction de la fréquence des analyses fera toujours l'objet d'une évaluation au cas par cas et  
3071 n'est envisagée que lorsque les données justificatives fournies concernent des lots à l'échelle de  
3072 fabrication commerciale.

3073  
3074 La ligne directrice Q6A de l'ICH énonce des recommandations pour de nombreux essais et  
3075 critères universels et spécifiques pour les produits médicamenteux. Le tableau qui suit fournit des  
3076 suggestions d'essais et de critères spécifiques qui ne sont pas mentionnés dans la ligne  
3077 directrice Q6A de l'ICH.

3078  
3079 Tableau 4 : Analyses recommandées à inclure dans les spécifications  
3080

<b>Forme posologique</b>	<b>Essais spécifiques recommandés*</b>
Produits à libération modifiée	Une méthode de libération de la drogue qui s'est révélée discriminatoire au niveau des variables de formulation et de fabrication.
Produits administrés par voie nasale ou par inhalation	Constance de la dose délivrée* (à chaque utilisation du produit), profils de distribution de la taille des particules et des gouttelettes* (comparables aux produits utilisés dans les essais in vivo, s'il y a lieu) et, si cela s'applique à la forme posologique, teneur en eau, taux d'étanchéité, seuils microbiens, agents de conservation, stérilité et perte de poids.
Suppositoires	Uniformité des unités posologiques, point de fusion.
Produits destinés à l'administration transdermique	Force de cisaillement ou de décollement, poids moyen par unité de surface, libération de la drogue in vitro, surveillance de la croissance de cristaux.



Forme posologique	Essais spécifiques recommandés*
Solutions aqueuses	pH, uniformité des unités posologiques (dans le cas des emballages constitués de contenant unitaire), volume des agents antimicrobiens (le cas échéant), volume des agents antioxydants (le cas échéant), osmolalité/osmolarité (le cas échéant) et matière particulière.  Dans le cas des solutions stériles : stérilité, endotoxines bactériennes.

3081 \* Si les analyses sont davantage pertinentes à l'étape de la mise au point, elles doivent être  
3082 fournies dans la section P.2; si elles ne sont pas incluses en tant qu'analyses de routine, la  
3083 justification doit être fournie à la section P.5.6.

3084  
3085 Si les spécifications proposées en matière d'impuretés pour les produits reconstitués sont  
3086 différentes des spécifications relatives à la durée de conservation pour les produits  
3087 non reconstitués, il faut l'indiquer clairement.

3088  
3089 On s'attend également à ce que les produits finis respectent les exigences de l'USP <467> qui  
3090 s'appliquent aux solvants résiduels.

3091  
3092 Même si le contrôle microbien peut être explicitement mentionné dans la spécification d'une  
3093 forme posologique donnée (p. ex. formes posologiques orales liquides), on s'attend à ce que tous  
3094 les produits respectent les exigences minimales du contrôle microbien, conformément à  
3095 l'USP <1111>.

3096  
3097 *Références :*  
3098 Lignes directrices Q3B, Q3C et Q6A de l'ICH  
3099 Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses

3100  
3101 **P.5.2 Méthodes analytiques**

3102  
3103 Il faut décrire les méthodes analytiques utilisées pour l'essai du produit médicamenteux.

3104  
3105 *Méthodes décrites dans les pharmacopées*

3106  
3107 Les pharmacopées offrent une orientation quant au degré de variation acceptable dans une  
3108 méthode chromatographique. Il n'est pas nécessaire de présenter toutes les méthodes qui  
3109 respectent ces exigences.

3110  
3111

3112 *Méthodes maison*

3113  
3114 Les procédures analytiques maison proposées pour les analyses de routine doivent être fournies.  
3115 Il faut également fournir, à la section P.5.4 ou P.8, selon le cas, un résumé des méthodes utilisées  
3116 pour la mise au point du médicament ou des différences entre ces méthodes et les méthodes de  
3117 contrôle de la qualité de routine (c.-à-d. les méthodes utilisées pour étayer les résultats des  
3118 analyses dans la présentation).

3119  
3120 Les tests de pertinence de système (TPS) font partie intégrante des procédures analytiques  
3121 chromatographiques. À tout le moins, les méthodes d'analyse CLHP et CCM doivent  
3122 comprendre des TPS pour déterminer leur répétabilité. Pour que les méthodes CLHP contrôlent  
3123 les produits de dégradation, on doit également inclure un TPS pour déterminer la résolution et  
3124 d'autres indicateurs appropriés pour le rendement de la colonne. On démontre habituellement la  
3125 répétabilité à l'aide d'une solution de la substance médicamenteuse à une concentration  
3126 correspondant au seuil des produits de dégradation non spécifiés. En général, on recommande la  
3127 résolution des deux pics d'élution les plus rapprochés à titre de TPS. Par contre, on peut choisir  
3128 d'utiliser d'autres pics (p. ex. choisir une impureté toxique) ou un autre essai approprié pour  
3129 déterminer le rendement de la colonne si l'on justifie ce choix. Conformément au chapitre  
3130 d'ordre général de l'USP sur la chromatographie, le test de répétabilité doit comporter un  
3131 nombre acceptable d'injections de contrôle (c.-à-d. cinq ou six).

3132  
3133 *Référence :*

3134 Ligne directrice Q2 de l'ICH

3135  
3136 **P.5.3 Validation des méthodes analytiques**

3137  
3138 Il faut fournir des renseignements sur la validation analytique, y compris les données  
3139 expérimentales, des méthodes analytiques utilisées pour l'essai du produit médicamenteux.

3140  
3141 On doit confirmer le choix des méthodes décrites dans les pharmacopées en indiquant que l'on a  
3142 réussi à effectuer la validation ou la vérification de la méthode conformément aux exigences  
3143 contenues dans la pharmacopée pertinente.

3144  
3145 Si l'on déclare une norme de pharmacopée visée à l'annexe B et qu'on emploie une méthode  
3146 maison au lieu de la méthode de pharmacopée (p. ex. pour la puissance ou des produits de  
3147 dégradation spécifiés), on doit démontrer l'équivalence de la méthode maison et de la méthode  
3148 de pharmacopée. On peut respecter cette exigence en effectuant des analyses dédoublées sur un  
3149 échantillon traité selon les deux méthodes et en fournissant les résultats de ces analyses.

3150  
3151 Il faudra peut-être revalider partiellement les méthodes figurant dans une monographie de  
3152 pharmacopée visée à l'annexe B (p. ex. si les excipients peuvent compromettre l'essai). Les  
3153 méthodes de pharmacopées, telles que publiées, sont typiquement validées avec une substance ou

3154 un produit médicamenteux provenant d'un fabricant spécifique. Lorsque cette même substance  
3155 ou ce même produit médicamenteux proviennent d'une autre source, ils peuvent contenir des  
3156 impuretés et des produits de dégradation qui n'ont pas été pris en compte au cours de  
3157 l'élaboration de la monographie.

3158  
3159 Pour obtenir davantage d'information sur la façon de présenter les renseignements sur la  
3160 validation, veuillez vous reporter à la section S.4.3.

3161  
3162 *Référence :*

3163 Ligne directrice Q2 de l'ICH

3164

#### 3165 **P.5.4 Analyses des lots**

3166

3167 Il faut fournir une description des lots et les résultats des analyses des lots.

3168

3169 On s'attend à ce que les lots de médicaments utilisés dans les études cliniques pivots et ceux  
3170 proposés dans la présentation réglementaire (p. ex. pour déterminer les spécifications relatives à  
3171 la puissance, à la pureté, à la dissolution et à la durée de conservation) soient fabriqués et testés  
3172 conformément aux BPF de façon à garantir la fiabilité des résultats des tests analytiques. Lorsque  
3173 les résultats révèlent des écarts ou des cas de non-conformité, une analyse doit être rapidement  
3174 effectuée, et les résultats de cette analyse doivent être résumés dans la présentation. Au besoin, il  
3175 faut fournir des justifications et des données à l'appui au regard de l'utilisation des lots identifiés  
3176 pour l'établissement des spécifications réglementaires en matière de libération et de stabilité.

3177

3178 On doit fournir dans le SGQ un tableau récapitulatif des lots abordés dans la présentation afin de  
3179 soutenir l'innocuité, l'efficacité, l'élaboration du produit, la validation du procédé et la stabilité.  
3180 Ce tableau doit comprendre le numéro des lots, la concentration, le lieu de fabrication, le procédé  
3181 de fabrication, le lieu des essais, la taille des lots, la date de fabrication, le numéro de lot des IPA  
3182 et l'usage des lots. Il est particulièrement utile dans les situations où la formulation, la méthode  
3183 de fabrication ou le lieu de fabrication ont fait l'objet de révisions tout au long de l'élaboration  
3184 du produit ou de l'élaboration clinique. Les lots servant aux essais cliniques pivots doivent être  
3185 clairement identifiés. Dans le cas où un lot porte plusieurs numéros de lot (p. ex. lorsque les  
3186 différentes installations cliniques utilisent des systèmes de numérotation des lots différents ou  
3187 que le numéro de lot de fabrication diffère du numéro de lot de l'emballage), cette information  
3188 doit être fournie dans un tableau de façon qu'il soit possible de clairement identifier tous les lots  
3189 et tous leurs usages.

3190

3191 *Nombre de lots et taille des lots*

3192

3193 En général, on prévoit qu'au moins deux lots de chaque concentration seront fabriqués au moins  
3194 à l'échelle préindustrielle à chaque lieu de fabrication commerciale proposé; l'ensemble des  
3195 documents de production exécutés et des résultats analytiques pour ces lots doit être fourni.

3196 Un lot fabriqué à l'échelle préindustrielle doit suivre une procédure qui représente et reprend  
3197 intégralement la procédure qui sera appliquée à la fabrication du médicament à l'échelle de  
3198 production. De plus :

- 3199
- 3200 • dans le cas des formes posologiques orales solides, l'échelle préindustrielle correspond en  
3201 général au moins à un dixième de l'échelle de production ou à 100 000 comprimés ou  
3202 capsules, selon le volume le plus grand;
- 3203 • dans le cas des formes posologiques liquides (y compris les poudres lyophilisées servant  
3204 aux solutions reconstituées), l'échelle préindustrielle correspond généralement au  
3205 minimum à un dixième de l'échelle de production ou à 20 litres, selon le volume le plus  
3206 grand. Si le volume maximal du lot commercial proposé est inférieur à 20 litres, les lots  
3207 exécutés inclus dans la présentation de drogue devront être équivalents à la taille  
3208 maximale du lot commercial proposé.

3209

3210 De plus, on doit fournir les analyses de lots pour les lots utilisés dans les études cliniques pivots  
3211 ou de bioéquivalence et pour ceux utilisés pour la qualification des impuretés. On peut employer  
3212 la méthode des extrêmes ou la méthode de la matrice (p. ex. si les formulations consistent en un  
3213 mélange commun) et si cette utilisation est justifiée scientifiquement à l'aide de données  
3214 comparatives et de la compréhension du procédé. Si l'on utilise la méthode de la matrice, on doit  
3215 fournir les analyses d'au moins un lot de chaque concentration, en s'assurant que les lots  
3216 proviennent d'au moins deux lots d'un mélange commun.

3217

3218 Pour les produits pour lesquels on propose d'obtenir une dispense de démonstration de  
3219 bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques (SCB), il  
3220 faut consulter le document d'orientation dont le nom est donné en référence ci-dessous.

3221

3222 Il faut fournir les certificats d'analyse des lots pivots au Module 3, section P.5.4, ou dans la  
3223 section Renseignements régionaux. Si les certificats d'analyse des essais de libération des  
3224 trois lots exécutés pour chaque concentration ne sont pas fournis dans le Module 3, les  
3225 renseignements complets sur les certificats devront être présentés sous forme de tableau. Les  
3226 tableaux récapitulatifs intégrés au SGQ doivent être suffisamment détaillés et indiquer la date et  
3227 le lieu des analyses, la date de fabrication du lot, l'intervalle, la moyenne et la déviation normale  
3228 relative des résultats individuels aux fins d'uniformité et de dissolution du contenu, les résultats  
3229 de tous les tests effectués, peu importe s'ils font partie des spécifications proposées actuellement,  
3230 des résultats quantitatifs de toutes les analyses (le terme « conforme » est insuffisant), le temps  
3231 de rétention relatif (TRR) et la quantité de toutes les impuretés non spécifiées lorsqu'elle est  
3232 supérieure à la limite de déclaration établie par l'ICH ou à la limite de quantification, dans la  
3233 mesure où la limite de quantification est égale ou inférieure aux limites de déclaration de l'ICH,  
3234 et les limites de détection, le cas échéant (p. ex. lorsque les impuretés ne sont pas détectées). Les  
3235 résultats des tests supplémentaires peuvent être fournis ici ou dans la section P.5.6 pour justifier  
3236 les tests qui ne sont pas inclus dans les spécifications.

3237

3238 *Références :*

3239 Lignes directrices Q2, Q3B, Q3C, Q3D et Q6A de l'ICH

3240 Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des  
3241 produits biopharmaceutiques

3242

### 3243 **P.5.5 Caractérisation des impuretés**

3244

3245 Il faut fournir des renseignements sur la caractérisation des impuretés s'ils ne figurent pas sous la  
3246 section « S.3.2 Impuretés ».

3247

3248 Ces renseignements comprendront les produits de dégradation (p. ex. provenant de l'interaction  
3249 entre la substance médicamenteuse et les excipients ou le dispositif de fermeture des contenants),  
3250 les solvants utilisés dans le procédé de fabrication du produit médicamenteux, etc.

3251

3252 *Références :*

3253 Lignes directrices Q3B, Q3C, Q3D, Q6A et M7 de l'ICH

3254

### 3255 **P.5.6 Justification des spécifications**

3256

3257 Il faut fournir une justification des spécifications du produit médicamenteux proposé.

3258

3259 La stratégie de contrôle générale devrait idéalement être intégrée à la section P.5.6 et présentée  
3260 sous forme de tableau; elle devrait préciser les caractéristiques de qualité essentielles (CQE) du  
3261 médicament et les différents points de contrôle dans le procédé de fabrication (p. ex. les  
3262 caractéristiques des matières ou les paramètres du procédé) qui contribuent au contrôle efficace  
3263 de chaque CQE, y compris si elle est analysée dans les spécifications du produit final. On doit  
3264 justifier l'ajout d'essais qui ne sont pas considérés comme nécessaires dans les spécifications  
3265 (p. ex. les essais effectués au cours de l'élaboration ou des CQE dont le contrôle est assuré par un  
3266 espace de conception du procédé de fabrication). La stratégie générale de contrôle des impuretés  
3267 élémentaires doit être justifiée à l'aide de la ligne directrice Q3D.

3268

3269 *Dissolution in vitro ou libération de la drogue*

3270

3271 Un essai de dissolution est un important essai indicateur de rendement. On l'utilise souvent pour  
3272 lier les changements au produit à différentes étapes de son cycle de vie. Son utilité en tant  
3273 qu'essai important dans la prise de décisions essentielles dépend de sa pertinence par rapport au  
3274 rendement du produit et de ses propriétés discriminatoires éventuelles. Par conséquent, selon le  
3275 niveau des renseignements disponibles, l'essai de dissolution pourrait n'être qu'une simple  
3276 analyse du contrôle de la qualité visant à assurer la similarité entre les lots ou un substitut d'un  
3277 test de bioéquivalence lorsqu'on établit une CIVIV.

3278

3279

3280 On doit présenter les résultats des analyses de dissolution de tous les lots exécutés, y compris les  
3281 lots utilisés au cours des études pharmacocinétiques et de biodisponibilité (lots cliniques pivots).  
3282 On doit utiliser les résultats des lots cliniques pivots comme fondement pour établir les  
3283 spécifications et pour fournir un lien vers le PPCQ du produit. Dans les cas où le lot clinique  
3284 (pivot) est expiré (p. ex. pour justifier un changement survenu après l'AC), on peut utiliser  
3285 comme référence un lot commercial plus récent qui représente le lot pivot si l'on doit effectuer  
3286 des analyses simultanées avec le produit de référence. Une analyse de ce genre doit être appuyée  
3287 sur une justification indiquant que le lot de référence respecte le PPCQ. On doit également  
3288 expliquer toute modification progressive de la formulation ou du procédé de fabrication et  
3289 fournir des preuves que ces changements n'ont pas modifié la vitesse de dissolution.

3290  
3291 On doit présenter les résultats d'études justifiant le choix des conditions de la dissolution in vitro  
3292 ou de la libération du médicament (appareil, vitesse de rotation, milieu). Cette information peut  
3293 être fournie ailleurs dans le dossier, dans les sections P.5.6, P.5.3 et P.2, selon le cas. Des renvois  
3294 pertinents devraient également être faits vers ces autres sections. On doit également présenter les  
3295 données permettant de déterminer si la méthode est sensible ou non à tout changement qui  
3296 pourrait survenir au cours du procédé de fabrication et à toute modification de la qualité ou de la  
3297 quantité d'excipients essentiels. La méthode de dissolution doit être sensible à tout changement  
3298 du produit qui résulterait en une modification d'au moins un des paramètres pharmacocinétiques.  
3299 On doit justifier l'utilisation de paramètres de dissolution provenant d'une méthode de  
3300 dissolution comprise dans une monographie de pharmacopée du produit médicamenteux ou des  
3301 méthodes de dissolution recommandées par la FDA, et on doit démontrer que les conditions sont  
3302 pertinentes pour le médicament évalué.

3303  
3304 Par ailleurs, les spécifications peuvent être fondées sur les exigences énoncées dans la ligne  
3305 directrice « Dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de  
3306 classification des produits biopharmaceutiques » ou, lorsqu'on établit une CIVIV, on peut aussi  
3307 fonder les spécifications sur les données pharmacocinétiques de CIVIV simulée.

3308  
3309 Pour les produits médicamenteux à **libération immédiate**, on doit justifier l'utilisation d'un seul  
3310 test ponctuel ou d'une seule étendue de valeurs de dissolution en fonction de la solubilité et de la  
3311 classification biopharmaceutique de la drogue. Pour les médicaments à dissolution lente ou très  
3312 peu solubles, si le temps pour atteindre  $\geq 85\%$  (pas moins que  $80\%$  (Q) selon l'USP) dépasse  
3313 les 30 minutes, on doit examiner la possibilité d'effectuer deux tests ponctuels. Les essais de  
3314 dissolution et, par voie de conséquence, les spécifications touchant la dissolution du médicament,  
3315 sont des essais propres à une formulation et à un médicament. C'est pourquoi l'on s'attend à ce  
3316 que les spécifications soient représentatives des lots utilisés pour les études de bioéquivalence.  
3317 Les spécifications doivent être représentatives de la libération du biolot, et c'est pourquoi il peut  
3318 être nécessaire de définir des critères d'acceptation plus stricts que les critères énoncés dans les  
3319 monographies de pharmacopées.

3320  
3321

3322 Les formes **posologiques à libération modifiée** doivent faire l'objet d'un test significatif de  
3323 libération in vitro (dissolution) utilisé pour le contrôle de qualité de routine. Il est préférable que  
3324 ce test présente une corrélation in vivo/in vitro. Les résultats d'analyse des effets du pH sur le  
3325 profil de dissolution doivent aussi être donnés, s'il y a lieu, pour chaque type de forme  
3326 posologique. Idéalement, les conditions de test doivent couvrir la totalité de la période de  
3327 libération in vivo anticipée (p. ex. une libération sur 12 heures, deux fois par jour) sauf si un  
3328 délai plus court est justifié (p. ex. à l'aide d'études cliniques, de bioéquivalence ou  
3329 pharmacocinétiques). On doit inclure au moins trois points d'analyse dans les spécifications. Le  
3330 premier point doit se situer aux premières étapes de la libération de la drogue, lorsque de 20 % à  
3331 30 % environ du médicament est dissous, de façon à assurer qu'il n'y a pas de libération massive.  
3332 Le point médian doit être lorsqu'environ 50 % du médicament est libéré, et le point final, lorsque  
3333 de 80 % à 85 % environ du médicament est libéré afin de démontrer la libération de tout le  
3334 médicament contenu dans la forme posologique. À chaque période d'essai, on doit fixer les  
3335 seuils inférieur et supérieur pour chaque unité. Un seul seuil unilatéral (p. ex. pas moins que  
3336 85 %) est approprié au dernier point afin de démontrer la libération complète de la substance  
3337 médicamenteuse. En général, la fourchette des critères d'acceptation à chaque point  
3338 intermédiaire ne doit pas dépasser 20 % ou  $\pm 10$  % de la valeur ciblée.

3339  
3340 Dans le cas des **opioïdes et autres médicaments** (produits à libération modifiée) pour lesquels  
3341 une libération massive involontaire pourrait être mortelle pour le patient, on doit fournir les  
3342 renseignements sur la libération de la drogue en présence d'alcool afin de démontrer l'absence de  
3343 libération massive. Habituellement, cette situation nécessite une étude de dissolution unique dans  
3344 un milieu aqueux contenant de l'éthanol (p. ex. une libération dans des solutions d'éthanol à une  
3345 concentration de 5 %, de 20 % et de 40 % afin de représenter la consommation d'éthanol).

3346  
3347 L'élaboration et la validation de la méthode ne doivent pas se limiter à la validation de la  
3348 méthode utilisée pour la quantification (UV, CLHP, etc.), mais elles doivent comprendre la  
3349 capacité de la méthode à faire la différence entre les variables de formulation et celles de  
3350 fabrication ainsi que la justification du choix du type d'appareil de dissolution, la vitesse de  
3351 l'agitateur (tr/min), le volume et le pH du milieu de dissolution, etc. Si l'on utilise un surfactif,  
3352 on doit justifier le choix et la concentration du surfactif. Si l'utilisation d'un surfactif est justifiée,  
3353 il faut indiquer le niveau minimal de surfactif requis pour atteindre la condition de libre  
3354 saturation. L'écart-type résiduel, pour la dissolution aux points ultérieurs au premier point, doit  
3355 être inférieur à 10 %. Les données prouvant que la méthode est discriminatoire doivent aussi être  
3356 intégrées à la section P.4.3.

#### 3357 *Adhérence des timbres transdermiques*

3358  
3359  
3360 On doit évaluer la propriété adhésive des timbres transdermiques (test d'adhérence ou essai de  
3361 cisaillement). Ce test in vitro fournit une valeur numérique; il permet de détecter toute anomalie  
3362 de fabrication et sert d'index pour surveiller la stabilité. La méthode d'analyse in vitro de  
3363 l'adhérence du timbre ne présente en général qu'une faible corrélation avec sa propriété

3364 d'adhérence aux patients ou aux volontaires. Les valeurs d'adhérence proposées dans les  
3365 spécifications doivent donc faire l'objet d'un renvoi vers les valeurs observées au cours des  
3366 études cliniques sur des patients et des volontaires.

3367  
3368 *Références :*

3369 Lignes directrices Q3D et Q6A de l'ICH

3370 Dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des  
3371 produits biopharmaceutiques

3372

### 3373 **P.6 Substances ou étalons de référence**

3374

3375 Il faut fournir des renseignements sur les substances ou les étalons de référence utilisés pour  
3376 l'essai du produit médicamenteux, s'ils ne figurent pas dans la section « S.5 Substances ou  
3377 étalons de référence ».

3378

### 3379 **P.7 Dispositif de fermeture des contenants**

3380

3381 Il faut présenter une description des dispositifs de fermeture des contenants, comprenant la liste  
3382 des matériaux de construction de chaque constituant de l'emballage primaire et ses spécifications.

3383 Il faut fournir les spécifications présentées par le fournisseur et par le fabricant du médicament.

3384 Toutefois, si les deux documents sont identiques, il faut fournir les spécifications du fabricant du  
3385 médicament avec une lettre confirmant que les spécifications sont identiques à celles du  
3386 fournisseur. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (et les dimensions  
3387 critiques, avec des dessins s'il y a lieu). S'il y a lieu, il faut inclure les méthodes non officinales  
3388 (avec validation).

3389

3390 Les certificats de conformité pertinents peuvent être transmis soit par le fournisseur soit par le  
3391 fabricant du médicament.

3392

3393 Pour les composants fonctionnels de l'emballage secondaire, la quantité d'information  
3394 supplémentaire à fournir dépend de l'utilisation du contenant. Dans le cas des composants de  
3395 l'emballage secondaire qui ont une fonction mineure (p. ex. boîtes de carton protégeant le  
3396 produit de la lumière), une brève description suffit.

3397

3398 Des renseignements sur leur pertinence (p. ex. données sur la qualification) doivent être  
3399 présentés sous la section P.2.

3400

3401 On doit fournir la description et les spécifications des composants d'emballage qui :

3402

3403 a) entrent en contact direct avec la forme posologique (contenant, dispositif de  
3404 fermeture (opercule de caoutchouc), revêtement, dessiccant);

3405



- 3406 b) forment un écran en vue d’assurer la stabilité ou la stérilité (azote dans l’espace  
3407 libre);  
3408 c) servent à libérer la drogue (seringue, compte-gouttes, tasse à mesurer);  
3409 d) sont nécessaires pour conserver la qualité du produit médicamenteux durant son  
3410 transport.

3411  
3412 Si une fiche maîtresse (FM) est déposée auprès de Santé Canada et que des renvois sont établis  
3413 pour certains renseignements exclusifs, il faut fournir le numéro de FM assigné par  
3414 Santé Canada.

3415  
3416 Si le fournisseur utilise des agents de traitement (p. ex. du silicium pour les opercules), ils  
3417 devront être énumérés ici plutôt qu’à la section P.3.2 ou 3.3. On doit inclure tous les contenants  
3418 commerciaux proposés ainsi que les emballages-échantillons pour les médecins et les contenants  
3419 utilisés pour l’entreposage en vrac.

3420  
3421 Les renseignements à fournir sur les dispositifs de fermeture des contenants varient selon les  
3422 formes posologiques et les voies d’administration. Le tableau ci-dessous donne un aperçu des  
3423 recommandations générales à l’égard des essais de routine pour diverses formes posologiques.  
3424 Voir la section P.2 pour les analyses supplémentaires nécessaires à la qualification d’un  
3425 dispositif de fermeture des contenants.

3426  
3427 Tableau 5 : Recommandations générales pour les essais de routine  
3428

<b>Spécifications pour les essais de routine</b>	<b>Produits oraux et topiques</b>	<b>Produits destinés à l’administration par inhalation</b>	<b>Produits stériles (y compris les solutions ophtalmiques)</b>
Nom, description physique, dimensions (p. ex. épaisseur)	√	√	√
Essais d’identification spécifiques (p. ex. IR) pour les composants qui entrent en contact direct avec la forme posologique ou les composants de l’emballage primaire	√	√	√
Caractéristiques de rendement nécessaires pour la libération des produits	√ (le cas échéant)	√	√

3429 √ - Le crochet indique qu’il faut inclure des analyses de routine dans les spécifications des  
3430 composants de fermeture des contenants.

3431  
3432

3433 Il faut fournir les résultats d'étude sur les produits extractibles et les composés lessivables dans  
3434 le cas des composants qui entrent en contact avec des solutions aqueuses. Les essais devraient  
3435 permettre d'étudier l'extraction en milieu aqueux (ou dans d'autres solvants) des éléments en  
3436 plastique en vue de caractériser ou de repérer les impuretés ou les substances extractibles. Dans  
3437 la mesure du possible, le milieu d'extraction doit comprendre aussi les vecteurs du médicament.  
3438 Les essais doivent répondre aux exigences des chapitres d'ordre général sur la réactivité  
3439 biologique <87/88> de l'USP et des lignes directrices de Santé Canada intitulées *Qualité des*  
3440 *produits pharmaceutiques des solutions aqueuses* ou *Qualité des produits pharmaceutiques*  
3441 *administrés par inhalation et par voie nasale* si elles s'appliquent à la forme posologique visée.  
3442 Les résultats d'études supplémentaires sur les produits extractibles et les composés lessivables  
3443 peuvent être nécessaires, selon les caractéristiques du médicament et les composants primaires  
3444 du dispositif de fermeture du contenant (p. ex. risque de délamination du verre).

3445

3446 *Références :*

3447 Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses

3448 Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale

3449 USP <1663> Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery  
3450 Systems

3451 USP <1664> Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical

3452 Packaging/Delivery systems

3453

## 3454 **P.8 Stabilité**

3455

3456 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais de stabilité ont pour but de fournir  
3457 des données probantes sur la façon dont la qualité d'un produit médicamenteux varie en fonction  
3458 du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et  
3459 la lumière, tout en permettant d'établir la durée de conservation et les conditions d'entreposage  
3460 recommandées d'un produit médicamenteux.

3461

3462 *Références :*

3463 Lignes directrices Q1A, Q1B, Q1C, Q1D et Q1E de l'ICH

3464

### 3465 **P.8.1 Sommaire et conclusions sur la stabilité**

3466

3467 Il faut présenter un résumé des types d'études effectuées, des protocoles employés et des  
3468 résultats obtenus. Le résumé doit inclure, par exemple, les conclusions quant aux conditions  
3469 d'entreposage et à la durée de conservation et, au besoin, aux conditions d'entreposage et à la  
3470 durée de conservation durant l'utilisation.

3471

3472

3473 *Essais sous contraintes*

3474

3475 Comme le décrit la ligne directrice Q1A de l'ICH, les essais de photostabilité doivent être  
3476 réalisés sur au moins un lot primaire du produit médicamenteux, si cela est pertinent.

3477

3478 Les résultats des essais sous contraintes effectués pour montrer la dégradation du médicament  
3479 doivent établir que les procédures d'analyse utilisées pour les essais de pureté et de puissance  
3480 indiquent la stabilité et permettent d'évaluer le bilan de masse (méthode consistant à additionner  
3481 la valeur finale de l'essai et les concentrations des produits de dégradation pour vérifier si la  
3482 somme est égale ou presque égale à 100 %).

3483

3484 Il peut être approprié d'effectuer des essais sous contraintes supplémentaires pour certains types  
3485 de formes posologiques (p. ex. essais de gel/dégel cycliques pour les produits liquides,  
3486 semi-solides et les timbres transdermiques, orientation du dispositif de fermeture du contenant  
3487 (inversée)).

3488

3489 Il faut présenter des chromatogrammes représentatifs des études sous contraintes montrant une  
3490 dégradation de 10 à 20 % de l'IPA.

3491

3492 *Essais de longue durée et accélérés*

3493

3494 La ligne directrice Q1A de l'ICH décrit les conditions nécessaires pour les essais de stabilité des  
3495 produits médicamenteux. Cette ligne directrice recommande pour les lots primaires d'inclure les  
3496 conditions d'entreposage et les données minimales suivantes au moment de la présentation. On  
3497 peut proposer d'autres conditions d'entreposage en se fondant sur les conditions d'entreposage  
3498 indiquées sur l'étiquette. On recommande que les autres conditions d'entreposage soient fondées  
3499 sur une évaluation de la température cinétique moyenne au-delà de la plage d'entreposage  
3500 indiquée sur l'étiquette.

3501

3502 Il faut fournir les renseignements sur la stabilité provenant des essais de longue durée et  
3503 accélérés pour au moins trois lots primaires de chaque **concentration fabriqués et emballés** à  
3504 l'aide de chaque type de dispositif de fermeture des contenants proposé pour la  
3505 commercialisation. Deux des trois lots devraient être au moins des lots à l'échelle préindustrielle,  
3506 et le troisième peut être plus petit, si cela est justifié. Si on le justifie scientifiquement, on peut  
3507 appliquer la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice (en fournissant les données sur le  
3508 volume d'espace libre pour chaque taille de bouteille).

3509

3510 Dans le cas d'un lot plus petit qu'un lot à l'échelle préindustrielle, la réaction chimique produite  
3511 au cours des essais indicateurs de dégradation et de rendement (la dissolution) doit être  
3512 indépendante de l'échelle. Le lot à petite échelle peut être un lot fabriqué aux fins de la mise au  
3513 point dans une installation de recherche non assujettie aux BPF, mais il doit présenter un profil  
3514 d'impuretés et les caractéristiques fonctionnelles représentatifs des lots plus importants.

3515 Pour obtenir de l'information supplémentaire sur la façon de présenter les renseignements relatifs  
3516 à la stabilité, veuillez vous reporter à la section S.7.1.

3517

3518 Table 6 : Cas général des études de stabilité du médicament

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR	12 mois (6 mois pour les drogues existantes)
Intermédiaire	30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	6 mois (le cas échéant)
Accélérée	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR	6 mois

3519

3520 Si des « changements significatifs » surviennent à n'importe quel moment pendant la période de  
3521 six mois d'entreposage dans des conditions de dégradation accélérée, des essais supplémentaires  
3522 dans des conditions intermédiaires doivent être effectués et évalués au regard des critères qui ont  
3523 présenté des changements significatifs. La demande initiale doit comprendre les données portant  
3524 sur au moins six mois d'une étude de 12 mois effectuée dans des conditions d'entreposage  
3525 intermédiaires. Pour obtenir la définition du terme « changements significatifs », voir la ligne  
3526 directrice Q1A de l'ICH.

3527

3528 On doit évaluer les changements survenus à un produit après l'ouverture de son contenant dans  
3529 le cas des produits stériles à doses multiples et des produits dont l'étiquette précise la période  
3530 limite d'utilisation (cette information peut également être présentée à la section P.2.6). On doit  
3531 justifier les périodes limites d'utilisation à l'aide de données, le cas échéant, et elles doivent être  
3532 conformes aux renseignements donnés sur l'étiquette du produit (p. ex. pour les produits  
3533 ophtalmiques contenant un agent de conservation, on doit justifier les périodes limites  
3534 d'utilisation à l'aide de données expérimentales). Dans le cas des produits ophtalmiques à doses  
3535 multiples pour lesquels aucune période limite d'utilisation n'est précisée, on suppose que la  
3536 période limite est de 28 jours. Il faut fournir des données pour justifier cette période ou une qui  
3537 couvrirait l'utilisation du produit au complet.

3538

3539 Les renseignements provenant d'études de stabilité doivent comprendre des détails comme les  
3540 conditions d'entreposage, la concentration, le numéro des lots, la taille des lots, le type de  
3541 dispositif de fermeture des contenants (y compris l'utilisation de dessiccants) et leur orientation  
3542 (p. ex. position verticale ou inversée), et les intervalles des tests effectués (et proposés). On doit  
3543 résumer les données sous forme de tableau pour tous les lots, toutes les concentrations et tous les  
3544 dispositifs de fermeture des contenants qui présentent des profils de stabilité similaires. Ce  
3545 tableau doit comprendre les gammes de résultats analytiques et les résultats pertinents qui  
3546 justifient la durée de conservation proposée (p. ex. les valeurs maximales pour chaque moment  
3547 d'analyse si l'on observe une tendance à l'augmentation pour les impuretés).

3548

3549 La discussion sur les résultats doit porter sur les observations relevées au cours des divers tests  
3550 plutôt que de donner lieu à des commentaires tels que « Tous les tests satisfont aux  
3551 spécifications ». On doit discuter de toute tendance observée ou de toute analyse statistique  
3552 effectuée.

3553  
3554 *Surveillance du transport*  
3555

3556 Dans le cas des médicaments qui présentent un risque élevé (p. ex. des médicaments stériles ou  
3557 des médicaments transportés avec un produit intermédiaire sensible à l'humidité avant de  
3558 recevoir leur emballage final), on recommande d'effectuer une étude sur le transport pour étayer  
3559 la stratégie d'expédition et de manutention du médicament proposée. Cette étude sur le transport  
3560 devrait permettre de soutenir les conclusions touchant la sélection des matériaux d'emballage  
3561 appropriés, le ou les modes de transport, les contrôles nécessaires des conditions d'expédition  
3562 (température et humidité), la préservation de la stérilité et la durée de conservation. Le protocole  
3563 de l'étude doit être établi compte tenu de la nature du médicament, des conditions locales, des  
3564 modes de transport et des variations saisonnières vécues, et les instructions de manutention  
3565 particulières doivent être décrites. Si cela est justifié, il faudra fournir soit les résultats de l'étude  
3566 sur le transport, soit un protocole et un engagement à terminer l'étude avant la mise en marché  
3567 du médicament.

3568  
3569 *Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées*  
3570

3571 On doit fournir les conditions d'entreposage proposées accompagnées des seuils de tolérance  
3572 acceptables (p. ex. intervalle de températures indiquant les températures maximale et minimale)  
3573 représentatifs des conditions de température pour lesquelles les données à l'appui sont fournies  
3574 de même que la durée de conservation du produit médicamenteux. S'il y a plus d'un format  
3575 d'emballage disponible pour les différentes conditions d'entreposage et les durées de  
3576 conservation, on doit inclure le dispositif de fermeture des contenants.

3577  
3578 En général, on considère que les recommandations d'entreposage suivantes sont acceptables  
3579 lorsqu'on a la preuve que le produit médicamenteux est stable et qu'aucune tendance défavorable  
3580 n'a été observée (p. ex. conformément aux conditions de l'ICH pour les études de longue durée à  
3581 25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR et pour les études accélérées à 40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 %  
3582 HR).

3583  
3584 « Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) »  
3585

3586 Si des tendances défavorables ont été observées, d'autres recommandations d'entreposage  
3587 pourraient être justifiées (p. ex. « Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) »).

3588  
3589 On déconseille les conditions d'entreposage ouvertes comme la condition « Conserver à moins  
3590 de 30 °C » (c.-à-d. sans mentionner la condition de conserver à la température ambiante), sauf si

3591 l'on a fourni des données démontrant la stabilité du produit lorsqu'il est réfrigéré ou congelé. Les  
3592 données sur la stabilité tirées d'études menées à des températures inférieures à 15 °C devraient  
3593 être fournies pour les médicaments susceptibles de précipiter ou qui se modifient à faible  
3594 température (p. ex. les solutions, les suspensions et les dispersions solides).  
3595

3596 Selon l'évaluation des données sur la stabilité, on doit évaluer d'autres précautions d'entreposage  
3597 (p. ex. « Conserver à l'abri de la lumière », « Conserver à l'abri de l'humidité », « Conserver  
3598 dans le suremballage fourni ») L'emploi de mises en garde n'est pas un substitut à l'utilisation  
3599 d'un dispositif approprié de fermeture des contenants.  
3600

3601 Si la situation le justifie, au moment de faire la demande d'autorisation de commercialisation, on  
3602 peut extrapoler les données en temps réel générées dans des conditions d'entreposage de longue  
3603 durée conformément à la ligne directrice Q1E de l'ICH afin de prolonger la durée de  
3604 conservation.  
3605

3606 *Références :*

3607 Lignes directrices Q1B, Q1C, Q1D et Q1E de l'ICH

3608 Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant  
3609 l'entreposage et le transport  
3610

### 3611 **P.8.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité**

3612  
3613 Il faut produire le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la  
3614 stabilité.  
3615

3616 Lorsque les données de stabilité à long terme de lots primaires ne portent pas sur la durée de  
3617 conservation proposée accordée au moment de l'homologation, ou que les données de stabilité  
3618 présentées l'ont été sur des lots à l'échelle préindustrielle, on doit fournir un engagement à  
3619 poursuivre les études de stabilité pour les lots primaires afin d'établir fermement la durée de  
3620 conservation. Si les lots primaires ne sont pas à l'échelle commerciale, il faut présenter un  
3621 engagement indiquant que les lots commerciaux seront examinés après l'homologation. Ces lots  
3622 seraient normalement les lots de validation du procédé. On doit effectuer les études de stabilité à  
3623 long terme pour les lots d'engagement à l'aide de la durée de conservation proposée et sur  
3624 six mois dans des conditions accélérées pour au moins trois lots de production de chaque  
3625 concentration.  
3626

3627 Un *programme permanent de stabilité (c.-à-d. en cours)* est une exigence du titre 2 du *Règlement*  
3628 *sur les aliments et drogues* (BPF) et il est mis en œuvre pour assurer une conformité continue par  
3629 rapport aux spécifications approuvées sur la durée de conservation. Au moins un lot de chaque  
3630 concentration pour chaque type de dispositif de fermeture du contenant et provenant de chaque  
3631

3632 lieu de fabrication commerciale est placé dans le programme permanent de stabilité chaque  
3633 année s'il a été fabriqué au cours de l'année. Si aucun lot n'a été fabriqué au cours de l'année, le  
3634 premier lot qui sera fabriqué l'année suivante sera intégré à ce programme de stabilité.

3635  
3636 Le protocole de stabilité pour les *lots d'engagement* et les *lots de fabrication permanents* (c.-à-d.  
3637 *en cours*) doit comprendre, sans s'y limiter :

- 3638 a) le nombre et la taille des lots par concentration;
- 3639 b) les essais et les critères d'acceptation;
- 3640 c) les dispositifs de fermeture des contenants;
- 3641 d) la fréquence des essais;
- 3642 e) les conditions d'entreposage (et de tolérance) des échantillons.

3643  
3644 Si on le justifie, on peut appliquer la méthode des extrêmes et la méthode de la matrice. Tous les  
3645 écarts dans les protocoles d'études de stabilité des lots primaires et ceux proposés pour les *lots*  
3646 *d'engagement* ou les *lots de fabrication permanents* doivent être justifiés sur le plan scientifique.

### 3647 **P.8.3 Données sur la stabilité**

3648  
3649 Il faut présenter les résultats des études de stabilité dans un format approprié (p. ex. tableau,  
3650 graphique, texte). Il faut inclure les renseignements sur les méthodes analytiques utilisées pour  
3651 produire les données et la validation de ces méthodes.

3652  
3653 Le résumé présenté dans le SGQ doit inclure des données présentées de manière à illustrer les  
3654 conclusions relatives à la stabilité (p. ex. le résumé présente uniquement les valeurs minimales et  
3655 maximales enregistrées ou les valeurs qui représentent le mieux les données et les tendances, les  
3656 taux d'impuretés les plus élevés enregistrés pour tous les lots au dernier point) et une analyse des  
3657 tendances touchant la stabilité. S'il y a lieu, on peut combiner les données qui concernent  
3658 différents lots ou formats pour mieux illustrer les conclusions. Seules les données représentatives  
3659 de la stabilité du produit doivent être résumées.

3660  
3661 Les renseignements sur la caractérisation des impuretés se trouvent sous la section P.5.5.

3662  
3663 On doit joindre au Module 3 de la présentation de drogue les résultats de l'étude de stabilité  
3664 (c.-à-d. les données brutes) utilisés pour appuyer la durée de conservation proposée; ces résultats  
3665 doivent être présentés sous forme de tableau, par lot et par point. En ce qui concerne les essais  
3666 quantitatifs (p. ex. les essais sur les produits de dégradation individuels ou totaux et les essais  
3667 relatifs à la puissance), il est nécessaire de s'assurer que les résultats numériques réels sont  
3668 fournis, plutôt que de vagues énoncés tels que « à l'intérieur des limites » ou « conformes ».

3670  
3671 On doit signaler toutes les impuretés observées qui dépassent le seuil de déclaration en les  
3672 désignant par leur nom, si on le connaît, ou par le temps de rétention ou le code applicable si l'on  
3673 ne le connaît pas.

3674 **A ANNEXES**

3675

3676 **A.1 Installations et équipement**

3677

3678 Sans objet (c.-à-d. ce n'est pas un produit Biotech)

3679

3680 **A.2 Évaluation de l'innocuité des agents**

3681

3682 Il faut présenter dans cette section l'information qui permet d'évaluer le risque d'une  
3683 contamination potentielle par des agents adventices.

3684

3685 Pour les agents adventices non viraux :

3686

3687 Il faut fournir des renseignements détaillés sur les moyens utilisés pour éviter et contrôler les  
3688 agents adventices non viraux (p. ex. agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible,  
3689 bactéries, mycoplasmes, champignons). Cette information peut inclure, par exemple, la  
3690 certification et l'essai des matières premières et des excipients et le contrôle du procédé de  
3691 production selon les matériaux, le procédé et l'agent.

3692

3693 On doit tenir compte de la contamination potentielle par des mycotoxines pour les produits de  
3694 fermentation fabriqués à l'aide de champignons.

3695

3696 On doit fournir des renseignements sur les excipients d'origine humaine ou animale (p. ex. la  
3697 glycérine, la gélatine). Ces renseignements peuvent comprendre un certificat émis par un  
3698 organisme réglementaire (p. ex. certificat de conformité délivré par la DEQM) ou des  
3699 informations sur la source (p. ex. l'espèce, le pays d'origine, les tissus) et le traitement qui réduit  
3700 au minimum le risque de transmission.

3701

3702 **A.3 Excipients**

3703

3704 Pour les excipients utilisés pour la première fois au Canada (excipients nouveaux) dans un  
3705 produit médicamenteux ou supposant une nouvelle voie d'administration, il faut fournir, dans  
3706 cette section ou dans une FM avec renvoi selon le CTD, les détails complets sur la fabrication, la  
3707 caractérisation et les contrôles, avec renvois aux données d'appui sur l'innocuité (non cliniques  
3708 et cliniques).

3709

3710 Si l'on a utilisé l'excipient dans des produits commercialisés dans d'autres administrations, on  
3711 peut présenter ces renseignements comme étant une justification appuyant l'utilisation.

3712

3713



3714 **R RENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX**

3715

3716 **R.1 Documentation de production**

3717

3718 **R.1.1 Documents de production exécutés**

3719

3720 On doit joindre une copie des documents de production exécutés (originaux en anglais ou en  
3721 français ou traduction) pour les lots de médicaments ayant servi aux études cliniques pivots et  
3722 aux études de biodisponibilité comparative. Les notes consignées par les fabricants dans les  
3723 documents de production exécutés doivent toutes être lisibles. Lorsqu'il y a plusieurs lots pivots  
3724 (trois ou plus), les documents de production exécutés peuvent porter sur un seul lot pivot par  
3725 concentration. Toutefois, lorsque trois lots pivots ou plus ont été fabriqués et qu'une approche  
3726 des extrêmes ou de la matrice convenable est proposée, il faudra fournir au moins trois lots  
3727 pivots par produit et inclure les documents de production exécutés concernant au moins la  
3728 concentration la plus faible et la concentration la plus forte par site de fabrication.

3729

3730 La documentation présentée pour les lots exécutés doit concerner des produits fabriqués selon  
3731 une procédure qui représente entièrement et qui simule celle qui est utilisée pour un lot complet  
3732 de fabrication à l'échelle industrielle. Une échelle préindustrielle pour une forme posologique  
3733 solide destinée à l'administration orale correspond généralement à un dixième de l'échelle  
3734 industrielle ou à 100 000 comprimés ou gélules, selon la valeur la plus élevée.

3735

3736 En général, on doit fournir les documents de production exécutés pour un lot de chaque  
3737 concentration. On doit fournir la documentation représentative pour chaque lieu de fabrication  
3738 commerciale. La méthode des extrêmes ou celle de la matrice sont acceptables si elles sont  
3739 scientifiquement justifiées.

3740

3741 Il n'est pas nécessaire de transmettre les dossiers de conditionnement exécutés lorsqu'il s'agit de  
3742 produits non stériles. Dans le cas des produits stériles, seuls les dossiers de conditionnement  
3743 exécutés touchant l'emballage primaire sont exigés.

3744

3745 *Produits à risque élevé*

3746

3747 On doit fournir la documentation pour au moins un lot commercial (voir la section P.2.3).

3748

3749 *Changements survenus après l'AC*

3750

3751 Des renseignements sur les changements survenus après l'AC qui nécessitent la présentation de  
3752 documents de lots exécutés sont fournis dans la ligne directrice *Changements survenus après*  
3753 *l'AC*.

3754

3755

3756 R.1.2 Documents Maîtres de Production

3757

3758 On doit fournir des copies des Documents Maîtres de Production du produit médicamenteux  
3759 pour chaque concentration proposée, chaque taille de lot commercial et chaque lieu de  
3760 fabrication.

3761

3762 Les renseignements contenus dans ces Documents Maîtres de Production doivent porter, sans s'y  
3763 limiter, sur les éléments suivants :

3764 a) les dispositions spéciales relatives à la manipulation de la substance médicamenteuse  
3765 (p. ex. les antibiotiques, les substances tératogènes);

3766 b) les précautions nécessaires pour assurer la qualité du produit (p. ex. contrôle de la  
3767 température et de l'humidité, temps de rétention maximal, temps de traitement total);

3768 c) les sections sur la libération, le traitement et l'emballage avec les renseignements  
3769 pertinents sur les matières et les opérations;

3770 d) les calculs pertinents (p. ex. si la quantité de substance médicamenteuse est ajustée en  
3771 fonction des résultats de puissance ou en fonction de l'anhydre);

3772 e) l'identification de tout équipement par type et capacité de travail;

3773 f) les paramètres de procédé (p. ex. temps et vitesse de mélange, taille du tamis de broyage,  
3774 fourchette des températures de traitement, vitesse de la machine à comprimer, vitesse de  
3775 remplissage des fioles);

3776 g) la liste des essais en cours de procédé (p. ex. apparence, pH, puissance, homogénéité du  
3777 mélange, viscosité, distribution de la taille des particules, limite de détection, variation de  
3778 poids, dureté, temps de désintégration, gain de poids durant l'enrobage, test d'étanchéité,  
3779 remplissage minimum, limpidité, charge microbienne, vérification de l'intégrité des  
3780 filtres, inspection visuelle à 100 %);

3781 h) le plan d'échantillonnage en ce qui a trait aux étapes où doit se faire l'échantillonnage  
3782 (p. ex. séchage, lubrification, compression)

3783 i. le nombre d'échantillons à analyser (p. ex. prélèvement de mélange à l'aide d'un  
3784 échantillonneur à un nombre x de parties différentes du mélangeur);

3785 ii. la fréquence des essais (p. ex. mesure de la variation de poids toutes les x minutes  
3786 durant la compression ou le remplissage des gélules);

3787 i) le rendement théorique et la disposition pour le rendement réel.

3788

3789 Lorsque tous ces renseignements sont inclus dans une procédure opérationnelle normalisée  
3790 (PON), les documents de production types doivent clairement faire état du nom, du numéro ou  
3791 du code de la PON. Lorsqu'on met les documents à jour fréquemment, on peut faire un renvoi  
3792 vers la version actuelle du document au lieu d'inclure un numéro de version précis.

3793

3794 Pour les produits stériles, on doit fournir les instructions pour les procédures de nettoyage, de  
3795 stérilisation, et si nécessaire, de dépyrogénéation de l'équipement et des composants d'emballage  
3796 dans les Documents Maîtres de Production ou à l'aide de renvois vers les PON. Si les  
3797 instructions touchant la production ou les paramètres de contrôle critiques sont présentés dans la

3798 PON, il faut fournir la PON. On fournira par exemple les PON qui concernent les opérations  
3799 suivantes :

- 3800 • Procédures qui concernent les paramètres d'essai du point de bouillonnement (critères  
3801 d'acceptation)
- 3802 • Filtration aseptique de la solution principale (spécification de la vitesse de remplissage,  
3803 des filtres utilisés, etc.)
- 3804 • Procédures de remplissage aseptique, de bouchage, de lyophilisation ou de chargement de  
3805 l'autoclave, paramètres d'opération, déchargement, scellage
- 3806 • Procédures de distribution des matières premières (si ce document contient de  
3807 l'information sur la formulation)
- 3808 • Procédures touchant l'opération de pièces d'équipement critiques (p. ex. récipients de  
3809 mélange, vérification visuelle à 100 % lorsque les niveaux acceptables de qualité figurent  
3810 dans la PON).

3811  
3812 On doit fournir dans la présentation une courte liste des titres des PON mentionnés dans les  
3813 documents de production; les PON doivent être fournies sur demande à l'évaluateur.

3814

## 3815 **R. 2 Dispositifs médicaux**

3816

3817 Les produits mixtes sont classés soit comme dispositifs médicaux, soit comme drogues en  
3818 fonction du mécanisme d'action principal qui lui permet d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre  
3819 le but fixé. Les produits mixtes que l'on a classés comme dispositifs médicaux comprennent les  
3820 dispositifs enrobés de médicament tels que les cathéters, les sondes du stimulateur cardiaque et  
3821 les dispositifs imprégnés de médicament. Les produits mixtes qui ont été classés comme étant  
3822 des drogues comprennent les seringues préremplies, les timbres transdermiques, les solutions  
3823 pour une dialyse péritonéale et les implants dont le but premier est de libérer une drogue. On doit  
3824 fournir tous les renseignements sur un produit mixte qui a été classé comme étant une drogue  
3825 conformément à la présente ligne directrice. Lorsque le dispositif forme une partie de  
3826 l'emballage primaire (c.-à-d. qu'il est en contact avec le produit au cours de l'entreposage), il  
3827 doit être décrit à la section P.7.

3828

3829 Si c'est pertinent, pour les nouveaux dispositifs médicaux utilisés pour libérer la forme  
3830 posologique qui sont indépendants du médicament (p. ex. les inhalateurs), il faut fournir la  
3831 description, les renseignements touchant la composition et les spécifications. On devrait  
3832 également fournir les données démontrant la conformité du dispositif d'administration. Si le  
3833 dispositif est fourni avec le produit médicamenteux, on doit le décrire dans le DCIP-EC.

3834

## 3835 **R. 3 Monographies de pharmacopées acceptables**

3836

3837 Les monographies de pharmacopée énumérées dans la présente section sont reconnues comme  
3838 des pharmacopées officielles dans l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.

3839

- 3840 Les éditions les plus récentes, y compris l'ensemble des erratas, des suppléments, des révisions  
3841 et des addendas, des normes suivantes :  
3842  
3843 European Pharmacopoeia (Ph.Eur.)  
3844 Pharmacopée française (Ph.F.)  
3845 Pharmacopoeia Internationalis (Ph.I.)  
3846 The British Pharmacopoeia (B.P.)  
3847 The Canadian Formulary (C.F.)  
3848 The National Formulary (N.F.)  
3849 The Pharmaceutical Codex: Principles and Practices of Pharmaceuticals  
3850 The United States Pharmacopoeia (U.S.P.)  
3851

3852 **Registre des changements du document**

3853

<b>Version</b>	Ligne directrice - Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) (version provisoire, 2016)	<b>En remplacement de</b>	Ligne directrice - Qualité (chimie et fabrication) : Présentations de drogue nouvelle (PDN) et présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN) (version provisoire, 2001 et 2013)
<b>Date</b>	31 août 2016	<b>Date</b>	Septembre 19, 2013

<b>Changement</b>	31 août 2016 Quelques révisions dans l'ensemble du document
<b>Nature ou motif du changement</b>	Les changements qui concernent le contenu de la présente version provisoire visent : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. L'ajout d'un addenda à la section Questions et réponses.</li> <li>2. La mise à jour de la ligne directrice à la suite des consultations menées en 2014.</li> <li>3. L'ajout de la ligne directrice à jour sur les pratiques d'évaluation existantes.</li> <li>4. L'harmonisation avec la ligne directrice : Dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques (2014)</li> </ol>
<b>Changement</b>	19 septembre 2013 Mise à jour importante touchant la forme et le contenu
<b>Nature ou motif du changement</b>	Les changements du contenu de la version provisoire de 2014 concernent : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La mise à jour de la ligne directrice en fonction des documents d'orientation de la Conférence internationale sur l'harmonisation.</li> <li>2. Une interprétation à jour du <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> en ce qui a trait aux nouvelles drogues.</li> </ol>

- |  |  |
|--|--|
|  | 3. La clarification et l'expansion du type d'informations qui doivent être fournies dans le Module 3 du Common Technical Document (CTD). |
|--|--|

3854