



Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs



GUI-0104

10 février 2022

Date de publication : 10 février 2022

Date de mise en œuvre : 10 février 2022

Remplace : Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), version 1 (6 décembre 2013)

Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada est déterminé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:

Good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Santé Canada

Indice de l'adresse 0900C2, Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Numéro sans frais : 1-866-225-0709

Télécopieur : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

La présente publication peut être fournie dans différents formats sur demande.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2021

Date de publication : février 2022

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée dans sa totalité.

Cat. : H139-24/2021F-PDF

ISBN : 978-0-660-38532-7

Pub. : 210055

Avis de non-responsabilité

Le présent document ne constitue pas une partie de la *Loi sur les aliments et drogues* (la *Loi*) ou de ses règlements. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la *Loi* ou les règlements et le présent document, la *Loi* ou les règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la *Loi*, aux règlements et aux politiques administratives applicables.

Table des matières

À propos du présent document.....	7
1. But	7
2. Portée	7
3. Introduction	9
Liste de vérification – réglementation sur les BPF par activité liée à des IPA	10
Étapes de fabrication des IPA et exigences relatives aux BPF	11
À propos de la gestion de la qualité	14
4. Système de qualité pharmaceutique	14
Principes directeurs	14
Gestion des risques liés à la qualité	15
Responsabilités des unités de qualité.....	16
Responsabilités liées aux activités de production.....	17
Auto-inspection.....	18
Examen de la qualité des produits.....	18
Lignes directrices	19
5. Réglementation.....	19
C.02.002	19
C.02.002.1	20
Vente	20
C.02.003	20
C.02.003.1	20
C.02.003.2	21
Utilisation pour la manufacture	21
C.02.003.3	21
Locaux.....	22
C.02.004	22
Équipement.....	25
C.02.005	25
Personnel.....	29
C.02.006	29
Hygiène.....	33
C.02.007	33
C.02.008	37
Analyse des matières premières	38

C.02.009	38
C.02.010	42
Contrôle de la fabrication.....	46
C.02.011	46
C.02.012	59
Service du contrôle de la qualité.....	64
C.02.013	64
C.02.014	66
C.02.015	71
Analyse du matériel d’emballage.....	81
C.02.016	81
C.02.017	81
Analyse du produit fini.....	85
C.02.018	85
C.02.019	88
Dossiers	90
C.02.020	90
C.02.021	91
C.02.022	92
C.02.023	93
C.02.024	94
C.02.024.1	94
Échantillons	106
C.02.025	106
C.02.026	107
Stabilité.....	108
C.02.027	108
C.02.028	111
Annexes	113
Annexe A – Glossaire	113
Acronymes.....	113
Termes.....	115
Annexe B – Références.....	129
Lois et règlements.....	129
Annexes - GUI-0104.....	129
Bonnes pratiques de fabrication.....	129
Lignes directrices sur la validation	129
Autres documents connexes.....	130

Documents d'orientation internationaux..... 131
Annexe C – Tableau de concordance entre le GUI-0104 et les lignes directrices ICH thème 7
132

Le tableau suivant montre les trois types d'icônes utilisés dans ce document et la manière dont ils doivent être utilisés.



Important : Information essentielle ou mise en garde.



Information : Renseignements supplémentaires, comme des extraits ou des renvois à des documents juridiques.



Conseil : Choses à faire ou à comprendre.

À propos du présent document

1. But

Le présent document est destiné aux personnes qui travaillent avec des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et leurs produits intermédiaires afin de comprendre le Titre 2 de la Partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (ci-après désigné le Règlement), qui concerne les bonnes pratiques de fabrication (BPF), et de vous y conformer. Les définitions des termes utilisés dans le présent guide se trouvent à [l'annexe A](#). Le guide vise les entités suivantes :

- les fabricants
- les emballeurs/étiqueteurs (y compris les réemballeurs/réétiqueteurs)
- les analystes
- les importateurs
- les distributeurs
- les grossistes

2. Portée

Les présentes lignes directrices visent les IPA non stériles et leurs produits intermédiaires utilisés dans des médicaments humains et vétérinaires sous forme posologique :

- Produits pharmaceutiques
- Produits pharmaceutiques radioactifs

Le présent document couvre aussi les éléments suivants :

- la fabrication d'IPA stériles jusqu'au stade qui précède immédiatement leur stérilisation
- les IPA à base de plantes, comme les IPA du cannabis (p. ex. le cannabidiol, le tétrahydrocannabinol), qui sont destinés à être utilisés dans la fabrication d'un produit de santé contenant du cannabis
- les IPA qui sont produits avec du sang ou du plasma comme matière première, et qui sont destinés à être utilisés dans un produit pharmaceutique

- le traitement relatif à la taille des particules des IPA (p. ex. broyage, micronisation)
- les substances actives aux fins d'usage vétérinaire figurant sur la [Liste A : Liste de certains ingrédients actifs pharmaceutiques antimicrobiens](#) importées ou préparées par des professionnels de la santé



Les éléments suivants sont exclus de la portée de ce document :

- les IPA stériles et les produits intermédiaires d'IPA stériles (y compris la stérilisation d'IPA et le traitement aseptique des IPA stériles)
- les médicaments sous forme posologique, les produits intermédiaires sous forme posologique, les « mélanges » d'IPA hétérogènes, les gaz médicaux, les produits biologiques et les produits intermédiaires en vrac (annexe D de la [Loi](#)) et les produits pharmaceutiques radioactifs d'origine biologique (annexe C de la [Loi](#))
- les deux éléments ci-dessus sont visés par les exigences des BPF décrites dans le document [Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#) et les documents de référence applicables (annexe C)
- les produits de santé naturels
- les ectoparasitocides utilisés à des fins vétérinaires où d'autres normes que les présentes lignes directrices qui font en sorte que les matières respectent les normes appropriées relatives à la qualité sont suivies
- les matériaux aux étapes préalables à l'application de la définition d'un « produit de départ de l'IPA »
- les IPA pour utilisation dans le cadre d'essais cliniques – Les contrôles utilisés dans la fabrication des IPA pour l'utilisation dans le cadre d'essais cliniques doivent être cohérents avec le stade de développement du produit pharmaceutique intégrant l'IPA. Pour des informations concernant les IPA pour les essais cliniques, voir [Ligne directrice sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs \(ICH thème Q7\)](#)
- les traitements physiques comme la granulation, l'enrobage et le mélange d'IPA hétérogènes – des activités associées aux médicaments sous forme posologique et assujetties aux exigences des BPF décrites dans le document [Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)

3. Introduction

Les présentes lignes directrices décrivent les exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) énoncées au Titre 2 de la Partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (le Règlement). Elles ont été élaborées par Santé Canada en consultation avec des intervenants.

Les documents d'orientation comme celui-ci ont pour but d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à comprendre comment se conformer à la réglementation. Ils guident également le personnel de Santé Canada, afin que les règles soient appliquées de manière efficace, équitable et uniforme dans l'ensemble du Canada.

Les établissements sont inspectés par des inspecteurs de Santé Canada afin d'évaluer leur conformité à la [Loi sur les aliments et drogues](#) (la Loi) et aux règlements connexes. Lors de l'inspection d'un établissement, le présent document guidera les inspecteurs dans l'évaluation de la conformité aux BPF.



Pour comprendre comment les risques sont attribués aux observations découlant d'inspections, veuillez consulter le document [Guide de classification des observations liées aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque \(GUI-0023\)](#).

Ces lignes directrices ne sont pas la seule façon dont les règlements sur les BPF peuvent être interprétés et ne visent pas à couvrir tous les cas possibles. D'autres moyens de se conformer aux règlements concernant les BPF seront examinés ainsi que leurs justifications scientifiques associées. De plus, des approches différentes deviendront peut-être nécessaires avec l'apparition de nouvelles technologies.

Les lignes directrices énoncées dans le présent document ont été rédigées dans le but de s'harmoniser avec les normes des BPF de :

- la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH)
- la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH)
- le Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)

- d'autres organismes de réglementation internationaux

Liste de vérification – réglementation sur les BPF par activité liée à des IPA

Ce tableau illustre les articles du Règlement qui s'appliquent selon les activités liées à des IPA visées par une licence (par type).

Tableau 1.0 : Articles des BPF (conformément au Titre 2 de la Partie C du Règlement sur les aliments et drogues) applicables aux activités liées à des IPA visées par une licence

Article du Règlement	F	E-É	A	I	D	G ¹	
Locaux	C.02.004	✓	✓	n/a	✓	✓	✓
Équipement	C.02.005	✓	✓	✓	n/a	n/a	n/a
Personnel	C.02.006	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hygiène	C.02.007	✓	✓	n/a	n/a	n/a	n/a
	C.02.008	✓	✓	n/a	n/a	n/a	n/a
Analyse des matières premières	C.02.009	✓	n/a	²	n/a	n/a	n/a
	C.02.010	✓	n/a	²	n/a	n/a	n/a
Contrôle de la fabrication	C.02.011	✓	✓	n/a	✓	n/a	n/a
	C.02.012	✓	✓	n/a	✓	✓	✓
Contrôle de la qualité	C.02.013	✓	✓	n/a	✓	✓	✓
	C.02.014	✓	✓	n/a	✓	✓	✓
	C.02.015	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Analyse du matériel d'emballage	C.02.016	✓	✓	n/a	n/a	n/a	n/a
	C.02.017	✓	✓	n/a	n/a	n/a	n/a
Analyse du produit fini	C.02.018	✓	✓	²	✓	✓	✓
	C.02.019	n/a	✓	n/a	n/a	n/a	n/a
Dossiers	C.02.020	✓	✓	✓	✓	n/a	n/a
	C.02.021	✓	✓	✓	✓	✓	✓

	C.02.022	n/a	n/a	n/a	✓	✓	✓
	C.02.023	✓	✓	n/a	✓	✓	✓
	C.02.024	✓	✓	n/a	✓	✓	✓
Échantillons	C.02.025	✓	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	C.02.026	✓	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Stabilité	C.02.027	✓	2	2	✓	n/a	n/a
	C.02.028	✓	2	2	✓	n/a	n/a

¹ Bien que la vente en gros d'IPA ne soit pas définie comme une activité requérant une licence dans le [Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)](#), les agents et les courtiers sont considérés comme des grossistes et ils doivent respecter les exigences de Santé Canada relatives aux BPF.

² Le cas échéant, selon la nature des activités.

F : fabricant, E-É : emballer-étiqueteur, A : analyste, I : importateur, D : distributeur, G : grossiste

Étapes de fabrication des IPA et exigences relatives aux BPF

Le tableau ci-dessous indique divers types de procédés de fabrication des IPA et leurs étapes de fabrication respectives. Le stade auquel la production de l'IPA commence et à partir duquel la conformité aux BPF doit être appliquée est établi en fonction de la demande soumise à Santé Canada, s'il y a lieu, ou d'autres critères, y compris ceux indiqués au tableau 2.0. Le présent guide s'applique aux étapes de fabrication en bleu.

Tableau 2.0³ : Exigences relatives aux BPF applicables aux différentes étapes de fabrication des IPA

Type de fabrication	Étapes de fabrication				
	1	2	3	4	5
Synthèse chimique	Production du produit de départ de l'IPA	Introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé	Production de produit(s) intermédiaire(s)	Isolément et purification	Traitement physique et emballage
IPA issus de sources animales	Collecte d'organes, de fluides ou de tissus	Coupe, mélange ou transformation initiale	Introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé	Isolément et purification	Traitement physique et emballage

IPA extraits de sources végétales	Collecte de plantes	Coupe et extraction(s) initiale(s)	Introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé	Isolement et purification	Traitement physique et emballage
Extraits végétaux utilisés comme IPA	Collecte de plantes	Coupe et extraction initiale		Nouvelle extraction	Traitement physique et emballage
IPA consistant d'herbes triturées ou pulvérisées	Collecte ou culture et récolte de plantes	Coupe ou trituration			Traitement physique et emballage
Biotechnologie : fermentation ou culture de cellules	Établissement d'une banque cellulaire maîtresse et d'une banque cellulaire de travail	Maintien de la banque cellulaire de travail	Culture de cellules ou fermentation	Isolement et purification	Traitement physique et emballage
Fermentation « classique » pour produire un IPA	Établissement d'une banque cellulaire	Maintien de la banque cellulaire	Introduction des cellules à la fermentation	Isolement et purification	Traitement physique et emballage

Exigences relatives aux BPF de plus en plus strictes

³Source : [Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs \(ICH thème Q7\)](#)

Ce diagramme montre à quelles étapes au cours du processus de fabrication de l'IPA les bonnes pratiques de fabrication définies dans le document d'orientation seraient normalement appliquées.

Synthèse chimique : l'application des exigences des BPF commence normalement à l'introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé et se poursuit pendant la production des produits intermédiaires, l'isolement et la purification, ainsi que le traitement physique et l'emballage.

IPA issus de sources animales : l'application des exigences des BPF commence normalement à l'introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé et se poursuit pendant l'isolement et la purification ainsi que le traitement physique et l'emballage.

IPA extraits de sources végétales : l'application des exigences des BPF commence normalement à l'introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé et se poursuit pendant l'isolement et la purification ainsi que le traitement physique et l'emballage.

Extraits végétaux utilisés comme IPA : l'application des exigences des BPF commence normalement à la nouvelle extraction et se poursuit pendant le traitement physique et l'emballage.

IPA composés d'herbes triturées ou pulvérisées : l'application des exigences des BPF commence normalement au traitement physique et à l'emballage.

Biotechnologie : fermentation ou culture de cellules : l'application des exigences des BPF commence normalement au maintien de la banque cellulaire de travail et se poursuit pendant la culture cellulaire et/ou la fermentation, l'isolement et la purification, ainsi que le traitement physique et l'emballage.

Fermentation « classique » pour produire un IPA : l'application des exigences des BPF commence normalement à l'introduction des cellules à la fermentation et se poursuit pendant l'isolement et la purification, ainsi que le traitement physique et l'emballage.

Les exigences des BPF pour la fabrication des IPA devraient être plus rigoureuses à mesure que le processus avance, à partir des premières étapes de fabrication des IPA jusqu'aux étapes finales.



Le fabricant devrait préciser et documenter sa justification pour le stade à partir duquel la fabrication de l'IPA commence, puisqu'il s'agit du stade à partir duquel les exigences relatives aux BPF s'appliqueront. Pour les procédés de synthèse, il s'agit généralement du stade où le produit de départ de l'IPA est introduit dans le procédé, mais pour d'autres procédés (fermentation, extraction, etc.), une justification devrait être établie au cas par cas. [Le tableau 2.0](#) ci-dessus fournit des directives concernant le stade à partir duquel les BPF décrites dans ce guide s'appliquent.



Pour obtenir des renseignements sur les IPA fabriqués par fermentation ou culture cellulaire, voir la [Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs \(ICH thème Q7\)](#).

À propos de la gestion de la qualité

4. Système de qualité pharmaceutique

La section suivante a été adaptée pour Santé Canada à partir du [*PIC/S Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products Part II*](#) (en anglais seulement).

Principes directeurs

Détenez-vous une licence d'établissement ou exécutez-vous une activité régie par le Titre 2 de la Partie C du Règlement sur les aliments et drogues? Si c'est le cas, vous devez vous assurer de respecter ces exigences lorsque vous fabriquez, emballez, étiquetez, importez, distribuez, analysez et vendez en gros des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) ou des produits intermédiaires d'IPA. Vous ne devez pas exposer les consommateurs à des risques en raison de mécanismes déficients touchant la sécurité, la qualité et l'efficacité ou parce que vous ne vous conformez pas aux règlements.

Vous êtes responsable de satisfaire aux exigences décrites dans le Règlement et clarifiées dans ce guide. Vous aurez aussi besoin de l'aide et de l'engagement de vos fournisseurs et de votre personnel, et ce, à tous les paliers de votre établissement.

Pour satisfaire aux exigences, vous devriez considérer les principes suivants :

- La qualité devrait être la responsabilité de toutes les personnes impliquées dans la fabrication,
- Vous devriez posséder un système de qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre (aussi connu sous l'appellation « système de gestion de la qualité ») qui intègre les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) ainsi que la gestion des risques à la qualité.
- Chaque fabricant devrait établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité qui implique la participation active de la direction et du personnel de production.
- Le système de gestion de la qualité devrait comprendre la structure organisationnelle, les procédures, les procédés, les ressources et les activités nécessaires pour donner l'assurance que l'IPA sera conforme à ses spécifications en terme de qualité et de pureté. Toutes les activités touchant la qualité devraient être définies et documentées.

- Il devrait y avoir une unité de qualité indépendante de la production, responsable à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Il peut s'agir de deux unités distinctes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité ou d'une seule unité, voire même d'une seule personne, selon la taille et la structure de l'organisation.
- Le personnel autorisé à libérer les IPA et les produits intermédiaires d'IPA devrait être précisé.
- Toutes les activités touchant la qualité devraient être consignées au moment de leur exécution.
- Tout écart par rapport aux procédures établies devrait être documenté et expliqué; les écarts critiques devraient faire l'objet d'une enquête et l'enquête et ses conclusions devraient être documentées.
- Aucune matière ne devrait être libérée ou utilisée avant d'avoir été évaluée de manière satisfaisante par l'unité de qualité, à moins que des systèmes appropriés ne soient en place pour permettre une telle utilisation (p. ex. libération sous quarantaine ou utilisation de matières premières ou de produits intermédiaires en attendant la fin de l'évaluation).
- Il devrait y avoir des procédures afin que les gestionnaires responsables soient avisés rapidement des inspections réglementaires, des manquements graves aux BPF, des défauts de produits et des mesures connexes (p. ex. plaintes liées à la qualité, rappels, mesures réglementaires).



Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion des risques liés à la qualité sont interdépendants. Leur description dans le présent document vise à souligner les liens qui les unissent et à mettre l'accent sur leur importance fondamentale pour la production et le contrôle des IPA.

Gestion des risques liés à la qualité

La gestion des risques liés à la qualité est un procédé systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques liés à la qualité d'un IPA tout au long de son cycle de vie. Elle peut être appliquée à la fois de façon proactive et rétrospective.

Les principes de la gestion des risques liés à la qualité devrait assurer de ce qui suit :

- L'évaluation du risque lié à la qualité est fondée sur les connaissances scientifiques et sur l'expérience avec le procédé, et, est ultimement liée à la protection du patient par la communication avec l'utilisateur de la substance active.
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du processus de gestion des risques liés à la qualité est proportionnel au niveau du risque.



Des renseignements sur les processus et les applications de la gestion des risques liés à la qualité figurent dans le document [*ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité.*](#)

Responsabilités des unités de qualité

Les unités de qualité devraient être impliquées dans toutes les questions touchant la qualité. Elles devraient examiner et approuver tous les documents pertinents ayant trait à la qualité.

Les principales responsabilités des unités de qualité indépendantes ne devraient pas être déléguées. Ces responsabilités devraient être énoncées par écrit et devraient inclure, sans toutefois s'y limiter, les éléments suivants :

- libérer ou rejeter tous les IPA
- libérer ou rejeter les produits intermédiaires d'IPA aux fins d'utilisation hors du contrôle de l'entreprise qui les fabrique
- établir un système pour libérer ou rejeter les matières premières, les produits intermédiaires d'IPA et le matériel d'emballage-étiquetage
- examiner les dossiers complets de contrôle en laboratoire et de production des lots pour les étapes critiques du procédé avant la libération de l'IPA aux fins de distribution
- veiller à ce que les écarts critiques fassent l'objet d'une enquête et soient réglés;
- approuver toutes les spécifications et toutes les formules types de production
- approuver toutes les procédures ayant une incidence sur la qualité des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA
- s'assurer que les auto-inspections sont effectuées
- approuver les fabricants en sous-traitance des IPA et des produits intermédiaires des IPA

- approuver les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité des IPA et des produits intermédiaires d'IPA
- examiner et approuver les protocoles et les rapports de validation
- veiller à ce que les plaintes portant sur la qualité fassent l'objet d'une enquête et soient réglées
- veiller à ce que l'on utilise des systèmes efficaces pour l'entretien et l'étalonnage de l'équipement critique
- veiller à ce que les matières soient soumises à des analyses appropriées et à ce que les résultats de ces dernières soient communiqués
- s'assurer de l'existence de données sur la stabilité pour appuyer les dates de réanalyse ou les dates limites d'utilisation ainsi que les conditions d'entreposage applicables aux IPA ou aux produits intermédiaires d'IPA, le cas échéant
- effectuer des examens de la qualité des produits

Responsabilités liées aux activités de production

Les responsabilités liées aux activités de production devraient être énoncées par écrit et devraient inclure, sans toutefois s'y limiter, les éléments suivants :

- préparer, examiner, approuver et distribuer les instructions pour la production des IPA et des produits intermédiaires d'IPA conformément à des procédures écrites
- produire des IPA et, au besoin, des produits intermédiaires d'IPA, conformément aux instructions préalablement approuvées
- examiner tous les dossiers de production des lots de fabrication et s'assurer qu'ils ont été dûment remplis et signés
- veiller à ce que tous les écarts de production soient signalés et évalués et que les écarts critiques fassent l'objet d'une enquête dont les conclusions sont consignées par écrit
- veiller à la propreté des installations de production et, au besoin, à leur désinfection
- veiller à ce que les étalonnages nécessaires soient effectués et à ce que des dossiers soient tenus à cet égard
- s'assurer que les lieux et l'équipement sont bien entretenus et que des dossiers sont tenus à cet égard

- veiller à ce que les protocoles et les rapports de validation soient examinés et approuvés
- évaluer les changements proposés touchant les produits, les procédés ou l'équipement
- veiller à la qualification des locaux et de l'équipement neufs ou modifiés, le cas échéant

Auto-inspection

Afin de vérifier la conformité aux BPF pour les IPA, des auto-inspections régulières (c.-à.-d. des audits internes) doivent avoir lieu selon un calendrier approuvé. Les conclusions des auto-inspections et les mesures correctives doivent être notées et portées à l'attention des gestionnaires responsables de l'établissement. Les mesures correctives convenues devraient être mises en œuvre rapidement et efficacement.

Examen de la qualité des produits

Des examens périodiques de la qualité des IPA devraient être effectués afin de vérifier l'uniformité du procédé. Un examen devrait généralement être effectué et consigné à chaque année et devrait comprendre au minimum la vérification des éléments suivants :

- les contrôles critiques en cours de fabrication et les résultats des analyses critiques d'IPA
- tous les lots qui ne respectent pas les spécifications établies
- tout autre lot qui pourrait avoir été associé à la défaillance ou à l'écart observé
- tous les écarts ou non-conformités critiques et les enquêtes connexes
- toute modification apportée aux procédés ou aux méthodes analytiques
- les résultats du programme de surveillance de la stabilité
- tous les retours, plaintes et retraits de marché liés à la qualité
- la pertinence des mesures correctives

Les résultats de cet examen devraient être évalués et la nécessité de prendre des mesures correctives ou de procéder à une revalidation devrait être déterminée. Les raisons de ces mesures correctives devraient être documentées. Les mesures correctives convenues devraient être mises en œuvre rapidement et efficacement.

Lignes directrices

5. Réglementation

Pour chaque article ci-dessous, le texte exact du Titre 2 de la Partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (le Règlement) est indiqué en premier, suivi de la justification (pourquoi la réglementation est importante) et de l'interprétation de Santé Canada (ce que vous devriez faire pour vous y conformer), le cas échéant.

C.02.002



Dans le présent titre:

- « gaz médical » désigne tout gaz ou mélange de gaz fabriqué ou vendu pour servir de drogue ou présenté comme pouvant servir de drogue;
- « matériel d'emballage » comprend une étiquette;
- « spécifications » s'entend de la description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisée dans cette drogue ou du matériel d'emballage de la drogue, y compris :
 - a) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,
 - b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage;
 - c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage.

C.02.002.1



Le présent titre ne s'applique pas aux activités visant à manufacturer, à emballer-étiqueter, à analyser, à entreposer ou à importer un agent antimicrobien.



Les lignes directrices sur les agents antimicrobiens peuvent être consultées dans le document [Norme concernant la fabrication, le contrôle et la distribution d'agents antimicrobiens utilisés sur des surfaces environnementales et sur certains instruments médicaux \(GUI-0049\)](#).

Vente

C.02.003



Il est interdit au distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et à l'importateur de vendre une drogue qui n'a pas été manufacturée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée conformément aux exigences du présent titre.

C.02.003.1



Il est interdit à la personne qui manufacture, emballe-étiquette, analyse ou entrepose une drogue de la vendre à moins d'avoir effectué l'activité conformément aux exigences du présent titre.

C.02.003.2



- (1) Il est interdit d'importer un ingrédient actif en vue de le vendre à moins qu'une personne ne soit responsable au Canada de sa vente.
- (2) Il est interdit à toute personne qui importe un ingrédient actif d'en vendre un lot ou un lot de fabrication, à moins que les renseignements suivants ne figurent sur l'étiquette :
 - a) les nom et adresse municipale de cette personne;
 - b) les nom et adresse du principal établissement au Canada de la personne responsable de la vente.



L'étiquetage ne devrait pas être placé sur une étiquette existante ni l'obstruer de quelque façon que ce soit. L'étiquetage approprié est requis pour se conformer à la *Loi* et au Titre 2 du Règlement.



Bien que l'étiquetage de renseignements soit décrit au paragraphe [C.02.003.2\(2\)](#), l'importateur est responsable des renseignements sur l'étiquette requis à ce paragraphe.

Utilisation pour la manufacture

C.02.003.3



Il est interdit d'utiliser dans la manufacture d'une drogue tout ingrédient actif qui n'a pas été manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé conformément aux exigences du présent titre.

Locaux

C.02.004



Les locaux dans lesquels un lot ou un lot de fabrication d'une drogue est manufacturé, emballé-étiqueté ou entreposé sont conçus, construits et entretenus de manière :

- a) à permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée;
- b) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent; et
- c) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue.

Justification

Votre établissement devrait être conçu et construit d'une manière qui assure la propreté et l'ordre et qui prévient la contamination. Un entretien régulier est requis pour prévenir la détérioration des locaux. Ces efforts ont pour principal objectif d'assurer la qualité du produit.

Interprétation

1. Les bâtiments et les installations utilisés pour la fabrication des IPA et des produits intermédiaires d'IPA devraient être localisés, conçus et construits pour faciliter le nettoyage, l'entretien et les opérations, selon le type et l'étape de fabrication. Les installations devraient également être conçues pour minimiser la contamination potentielle, y compris la contamination croisée. Lorsque des spécifications microbiologiques ont été établies pour l'IPA ou pour un produit intermédiaire de l'IPA, les installations devraient également être conçues pour limiter l'exposition aux contaminants microbiologiques indésirables, le cas échéant.
2. L'espace disponible dans les bâtiments et les installations devrait permettre la disposition ordonnée de l'équipement et des matières afin de prévenir les mélanges et la contamination.
3. Lorsque l'équipement (p. ex. systèmes fermés ou confinés) fournit une protection convenable des matières, il peut être placé à l'extérieur.

4. La circulation des matières et du personnel dans les bâtiments ou les installations devrait être organisée de manière à prévenir les mélanges et la contamination.
5. Il devrait y avoir des zones définies ou d'autres systèmes de contrôle pour les activités suivantes :
 - a. réception, identification, échantillonnage et mise en quarantaine des matières entrantes avant leur libération ou leur rejet
 - b. mise en quarantaine des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA avant leur libération ou leur rejet
 - c. échantillonnage des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA
 - d. entreposage des matières rejetées avant qu'elles ne soient retournées au fournisseur, retraitées ou détruites
 - e. entreposage des matières libérées
 - f. production
 - g. emballage et étiquetage
 - h. opérations des laboratoires
6. Fournir des installations sanitaires ainsi que des toilettes propres aux employés, ainsi que des endroits où ils peuvent prendre une douche et changer de vêtements, au besoin. S'assurer que ces installations ont de l'eau chaude et de l'eau froide, du savon ou du détergent et des sècheurs ou des serviettes à usage unique. Garder les toilettes, les douches et les vestiaires séparés des zones de production, mais facilement accessibles à partir de celles-ci.
7. Dans la mesure du possible, séparer les zones et les opérations du laboratoire des zones de production. Certaines zones de laboratoire, notamment celles servant au contrôle en cours de fabrication, peuvent être situées dans les zones de production, pourvu que cela ne nuise pas aux mesures de laboratoire et que les activités du laboratoire ne nuisent ni aux procédés de production, ni aux IPA, ni aux produits intermédiaires d'IPA.
8. Qualifier et surveiller tous services publics qui ont une incidence sur la qualité du produit (p. ex. eau, vapeur, gaz, air comprimé et chauffage, ventilation et climatisation). Des mesures devraient être prises lorsque les limites sont dépassées. Un ensemble de schémas de l'équipement et des installations critiques (p. ex. instruments et réseau de services publics) devrait être tenu à jour et être fourni sur demande.
9. Fournir des systèmes appropriés de ventilation, de filtration et d'évacuation de l'air. Concevoir et construire ces systèmes pour minimiser la contamination et la contamination croisée. Accorder une attention particulière aux zones où les IPA sont

exposés à l'environnement. Selon le stade de la production, inclure l'équipement pour contrôler :

- a. la pression d'air
- b. les micro-organismes
- c. la poussière
- d. l'humidité
- e. la température

Si l'air est remis en circulation dans les zones de production, prendre des mesures appropriées pour limiter les risques de contamination et de contamination croisée.

10. Identifier les conduites permanentes et s'assurer qu'elles sont situées dans une zone où il n'y a pas de risque de contamination. Étiqueter les conduites fixes clairement pour indiquer le contenu et (le cas échéant) la direction du débit. Cela peut être fait notamment en identifiant les conduites individuelles, la documentation ou les systèmes de contrôle informatisés ou par des moyens alternatifs.
11. Veiller à ce que les drains soient d'une taille adéquate et qu'ils soient munis d'un dispositif anti-refoulement ou d'un dispositif anti-siphonnement.
12. Valider et surveiller le système lorsque l'eau utilisée dans le procédé est traitée pour atteindre un niveau de qualité défini avec des limites d'intervention.
13. Utiliser des zones de production dédiées – qui peuvent inclure des installations, de l'équipement de traitement de l'air et/ou de l'équipement de production – pour la production de produits hautement sensibilisants tels que les pénicillines ou les céphalosporines.
14. Vous devez démontrer que les locaux sont conçus de manière à réduire au minimum le risque de contamination croisée entre les produits. Pour ce faire, il faut tenir compte notamment des facteurs suivants :
 - a. la conception et l'utilisation des installations et de l'équipement
 - b. la circulation du personnel et des matières
 - c. les contrôles microbiologiques
 - d. les propriétés physiques, chimiques et toxicologiques des matières utilisées
 - e. les caractéristiques des procédés
 - f. les procédés de nettoyage
 - g. les capacités d'analyse

Il peut être acceptable de confiner les activités de fabrication dans une aire de production distincte et autonome à l'intérieur d'une installation multiproduits si vous êtes en mesure de fournir une justification à ce sujet.

- a. Utiliser des zones de production dédiées et confinées pour travailler avec des substances de nature infectieuse, cytotoxique ou présentant une activité pharmacologique élevée, sauf si des procédures validées d'inactivation et de nettoyage fondées sur une évaluation des risques ont été mises en place et sont respectées.
 - b. Veiller à ce qu'aucune activité de production (y compris la pesée, le broyage ou l'emballage) de matières non pharmaceutiques hautement toxiques (comme les pesticides et les herbicides) ne soit effectuée dans les installations ou avec de l'équipement servant à la production des IPA.
 - c. Manipuler et entreposer les matières non pharmaceutiques hautement toxiques (comme les pesticides et les herbicides) séparément des IPA.
15. Assurer un éclairage suffisant des installations de fabrication afin de faciliter le déroulement des opérations, l'entretien et le nettoyage.
16. Entretien et réparer les bâtiments servant à la production des IPA. Assurer la propreté des bâtiments.

Équipement

C.02.005



L'équipement servant à manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit être conçu, fabriqué, entretenu, utilisé et disposé de façon :

- a) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue; et
- c) à fonctionner selon son usage voulu.

Justification

Pour fabriquer des IPA d'un niveau de qualité soutenu vous devez vous assurer que votre équipement convient à l'usage prévu et qu'il fonctionne comme prévu.

Ces exigences visent à prévenir la contamination des IPA par :

- a. d'autres IPA
- b. la poussière et d'autres contaminants transportés par l'air
- c. des matières étrangères comme :
 - la rouille
 - les lubrifiants
 - les particules que libère l'équipement
 - les produits nettoyants

La contamination peut aussi découler d'un mauvais entretien, d'une utilisation inadéquate de l'équipement, d'une surutilisation de l'équipement et de l'utilisation d'appareils usés.

La disposition ordonnée de l'équipement facilite le nettoyage des aires contiguës et permet de ne pas nuire aux autres opérations de traitement. Elle minimise également la circulation du personnel et optimise le déplacement des matières.

Interprétation

1. Utiliser de l'équipement dont la conception et la taille sont convenables. L'équipement devrait être situé dans un endroit approprié où il peut être utilisé comme prévu, facilement nettoyer, désinfecté(au besoin) et entretenu.
2. S'assurer que toute surface d'équipement touchant les matières premières, les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA ne modifie pas la qualité au-delà des spécifications officielles ou d'autres spécifications établies.
3. Nettoyer, entreposer et, au besoin, désinfecter ou stériliser l'équipement et les ustensiles de manière à prévenir la contamination ou la recirculation d'une matière qui altérerait la qualité des produits intermédiaires ou des IPA.
4. Veiller à ce que les registres d'utilisation de l'équipement, de désinfection et/ou de stérilisation, d'entretien et de nettoyage précisent ce qui suit :
 - a. la date et l'heure de l'utilisation ou la date et l'heure de l'activité
 - b. le produit et le numéro de lot

- c. le nom de la personne ayant effectué le nettoyage et l'entretien de l'équipement utilisé pour fabriquer le lot
5. Si l'équipement est dédié à la fabrication d'un produit intermédiaire ou d'un IPA, des registres d'équipement individuels ne sont pas nécessaires si les lots du produit intermédiaire ou de l'IPA suivent une séquence traçable. Dans les cas où l'équipement dédié est utilisé, les registres de nettoyage, d'entretien et d'utilisation peuvent faire partie du dossier de lot ou être conservés séparément.
 6. Conserver les substances comme des lubrifiants, des fluides de chauffage ou des liquides de refroidissement loin des IPA et des produits intermédiaires d'IPA afin de ne pas altérer leur qualité au-delà des spécifications officielles ou autres spécifications établies. Toute dérogation à cette règle devrait faire l'objet d'une évaluation visant à s'assurer qu'elle n'a aucun effet négatif sur l'adéquation du produit à son utilisation prévue. Dans la mesure du possible, utiliser des lubrifiants et des huiles de qualité alimentaire.
 7. Utiliser de l'équipement fermé ou confiné lorsque possible. En cas d'utilisation d'équipement ouvert, prendre des mesures pour réduire le risque de contamination.
 8. Veiller à ce que des procédures et des contrôles soient en place pour prévenir les mélanges. En cas d'utilisation d'équipement non dédié, des procédures de nettoyage validées doivent être en place afin de prévenir la contamination croisée.
 9. Identifier les équipements principaux (p. ex. les réacteurs et les contenants d'entreposage) et les chaînes de traitement installées de façon permanente pour la production.
 10. Tenir à jour les horaires, les procédures et les registres pour l'entretien préventif de l'équipement. Le personnel responsable de l'entretien de l'équipement devrait aussi être déterminé.
 11. Retirer des aires de production tout équipement qui n'est pas adapté à son utilisation prévue. Si l'équipement ne peut pas être retiré, étiqueter clairement l'équipement en question pour empêcher son utilisation.
 12. Étalonner l'équipement de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et d'analyse critique pour assurer la qualité des produits intermédiaires ou des IPA conformément à des procédures écrites et à un calendrier établi. Tenir des registres.
 13. Étalonner l'équipement à l'aide d'étalons traçables à des étalons certifiés, s'ils existent. Tenir des registres.
 14. L'état actuel d'étalonnage de l'équipement critique devrait être connu et vérifiable.
 15. Identifier et ne pas utiliser l'équipement qui ne respecte pas les critères d'étalonnage.

16. Mener une enquête sur tout écart par rapport aux normes d'étalonnage pour déterminer si celui-ci pourrait avoir eu une incidence sur la qualité des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA fabriqués à l'aide du même équipement depuis le dernier étalonnage réussi.
17. Veiller à ce que les instruments de pesée et de mesure des IPA aient une précision appropriée pour leur utilisation prévue.
18. Utiliser uniquement l'équipement de production à l'intérieur de sa plage de fonctionnement qualifiée.
19. Valider les systèmes informatisés liés aux BPF. L'ampleur et la portée de la validation dépendent de la diversité, de la complexité et de la criticité du système informatisé.
20. Conserver des procédures écrites pour l'exploitation et l'entretien des systèmes informatiques.
21. Utiliser la qualification de l'installation (QI) et la qualification opérationnelle (QO) pour démontrer que le matériel informatique et les logiciels sont capables d'exécuter les tâches prévues.
22. Un logiciel offert sur le marché qui a été qualifié ne nécessite pas le même niveau d'essai. Si un système existant n'a pas été validé au moment de l'installation, il est possible d'effectuer une validation rétrospective pourvu que l'on dispose de la documentation appropriée. La documentation doit être disponible à chaque installation ou validation d'un logiciel.
23. L'équipement critique et les systèmes auxiliaires devraient être qualifiés. Cette qualification s'effectue habituellement par la réalisation des activités suivantes, individuellement ou combinés :
 - qualification de la conception (QC)
 - qualification de l'installation (QI)
 - qualification opérationnelle (QO)
 - qualification du rendement (QR)



Les dossiers conservés dans un système informatique doivent se conformer à l'article [C.02.015](#) ainsi qu'aux articles [C.02.020](#) à [C.02.024.1](#)



Pour des directives supplémentaires facultatives sur les activités de validation pour les IPA, veuillez consulter les documents [*Directives sur la validation des formes posologiques \(GUI-0029\)*](#) et [*PIC/S Annex 11: Computerised Systems*](#).

Personnel

C.02.006



Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue doit être manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé sous la surveillance d'un personnel qui, sur le plan des fonctions et des responsabilités en cause, a reçu une formation technique, une formation théorique de même qu'un autre type de formation que le ministre juge satisfaisantes dans l'intérêt de la santé du consommateur ou de l'acheteur.

Justification

Votre haute direction est responsable de fournir des ressources appropriées (matières, personnel, installations et équipement). Elle doit continuellement surveiller et améliorer l'efficacité de votre système de qualité des IPA.

Le personnel que vous embauchez est l'un des éléments les plus importants dans toute opération liée aux IPA. Sans un personnel adéquat ayant reçu une formation convenable et faisant preuve d'un esprit qualité, il est difficile de fabriquer, d'emballer-étiqueter, d'analyser, d'importer, de distribuer ou d'entreposer des IPA de bonne qualité.

Il est essentiel que seul le personnel qualifié supervise la fabrication des IPA. Ces opérations sont de nature très technique et nécessitent une vigilance constante, un souci du détail et un degré élevé de compétence des employés. La raison pour laquelle les produits ne satisfont souvent pas aux normes requises est un personnel mal formé ou un manque de compréhension de l'importance du contrôle de la production.

Interprétation

1. Il devrait y avoir un nombre adéquat de membres du personnel qualifiés possédant les études, la formation et/ou l'expérience appropriées pour exécuter et superviser la manufacture, l'emballage-étiquetage, l'analyse, l'importation, la distribution et l'entreposage des IPA et des produits intermédiaires d'IPA.

- a. Ne pas confier trop de responsabilités à une seule personne afin d'éviter que la qualité en souffre.
 - b. Consigner les tâches particulières de tout le personnel responsable dans une description de travail écrite.
 - c. S'assurer que le personnel a le pouvoir d'assumer ses responsabilités.
 - d. Nommer des remplaçants qualifiés pour effectuer les tâches et les fonctions des membres du personnel clé, en l'absence de ces derniers.
 - e. Veiller à ce que tout le personnel menant des activités liées aux BPF comprenne les procédures écrites en lien avec ces activités.
2. La personne responsable de votre service du contrôle de la qualité (si vous êtes un fabricant, un emballer-étiqueteur, un analyste, un importateur ou un distributeur) et la personne responsable de votre service de fabrication (si vous êtes un fabricant ou un emballer-étiqueteur) :
- a. Doivent être titulaires d'un diplôme universitaire ; au Canada, ce diplôme doit avoir été obtenu d'une université canadienne ou un diplôme reconnu par une université canadienne ou par un organisme d'accréditation canadien comme étant de niveau équivalent dans un domaine scientifique connexe au travail effectué.
 - b. Doivent posséder une expérience pratique dans leur domaine de responsabilité.
 - c. Contrôlent directement et supervisent personnellement, sur place, chaque quart de travail pendant lequel sont menées des activités dont elles sont responsables (pour les importateurs et les distributeurs, la personne responsable doit être localisée au Canada mais peut être basée à l'extérieur de l'établissement si elle peut être jointe en tout temps par le service du contrôle de la qualité et si elle possède suffisamment de connaissances des opérations sur place pour s'acquitter des responsabilités du poste).
 - d. Peuvent déléguer leurs tâches et responsabilités (p. ex. pour couvrir tous les quarts de travail) à une personne qualifiée ayant des études, une formation et une expérience pertinentes pour le travail effectué, mais elles demeurent responsables de ces mêmes tâches et responsabilités.



En ce qui a trait aux services du contrôle de la qualité à l'étranger, la personne responsable doit détenir un diplôme, un certificat ou d'autres preuves de qualifications officielles accordées après l'achèvement d'un programme d'étude d'une université, d'un collège ou d'un institut technique dans une science liée au travail réalisé, combiné à au moins deux ans d'expérience pratique pertinente.

3. Les membres de votre personnel doivent connaître les principes des BPF qui les concernent. Ils doivent recevoir une formation initiale et continue en rapport avec les responsabilités de leur poste.
 - a. Suivre un programme écrit et faire appel à des formateurs qualifiés pour former le personnel (y compris le personnel technique et celui affecté à l'entretien et au nettoyage).
 - b. Évaluer périodiquement l'efficacité de la formation continue.
 - c. Donner une formation avant la mise en œuvre de nouvelles procédures opératoires normalisées (PON) ou de PON révisées.
 - d. Tenir des dossiers des activités de formation.
 - e. Donner une formation spécifique au personnel travaillant dans les zones où sont manipulés des produits très actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants. Assurer l'accès aux renseignements pertinents (p. ex. fiches de données de sécurité)
 - f. Évaluer périodiquement le rendement de tout le personnel.
4. Les consultants et les entrepreneurs doivent posséder les qualifications, la formation et l'expérience nécessaires pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus.

Responsabilités liées aux activités de production

5. La responsabilité pour les activités devraient être énoncée par écrit et devrait inclure, sans s'y limiter :
 - a. préparer, examiner, approuver et distribuer les procédures pour la production des IPA
 - b. produire des IPA et leurs produits intermédiaires conformément aux procédures écrites
 - c. examiner tous les dossiers de lots de fabrication et s'assurer qu'ils ont été dûment remplis et signés

- d. signaler et évaluer tous les écarts de production, enquêter sur les écarts et consigner les conclusions des enquêtes
- e. nettoyer et désinfecter les installations de production
- f. effectuer l'étalonnage et tenir des registres à cet égard
- g. entretenir les lieux et l'équipement et tenir des registres d'entretien
- h. examiner et approuver les protocoles et les rapports de validation
- i. évaluer les changements proposés touchant aux produits, aux procédés ou à l'équipement
- j. veiller à la qualification des locaux et de l'équipement neufs ou modifiés

Responsabilités liées au contrôle de la qualité

6. Ne pas déléguer les responsabilités principales des unités de qualité. Énoncer ces responsabilités par écrit, Ces responsabilités devraient inclure, sans s'y limiter :
 - libérer ou rejeter les IPA; dans certains cas, les unités de qualité peuvent déléguer à l'unité de production la responsabilité de libérer les produits intermédiaires, sauf pour ceux expédiés hors du contrôle de l'entreprise de fabrication
 - établir un système pour la libération ou le rejet des matières premières, des produits intermédiaires et du matériel d'emballage-étiquetage
 - examiner les dossiers complets d'analyses et de production des lots pour les étapes critiques du procédé avant la libération de l'IPA
 - veiller à ce que les écarts critiques fassent l'objet d'une enquête et soient réglés
 - approuver toutes les spécifications et tous les documents types de production
 - approuver toutes les procédures ayant une incidence sur la qualité des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA
 - s'assurer que les auto-inspections sont effectuées
 - approuver les fabricants en sous-traitance des IPA et des produits intermédiaires d'IPA
 - approuver les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité des IPA
 - examiner et approuver les protocoles et les rapports de validation
 - veiller à ce que les plaintes portant sur la qualité fassent l'objet d'une enquête et soient réglées

- veiller à ce que l'on utilise des systèmes efficaces pour l'entretien et l'étalonnage de l'équipement critique
- veiller à ce que les matières soient soumises à des analyses appropriées et à ce que les résultats de ces dernières soient communiqués
- s'assurer de l'existence de données sur la stabilité pour appuyer les dates de réanalyse ou les dates limites d'utilisation ainsi que les conditions d'entreposage applicables aux IPA et/ou aux produits intermédiaires d'IPA
- procéder à des examens annuels de la qualité des produits
- s'assurer que l'équipement de contrôle de la qualité soit adéquat pour l'exécution des activités d'analyse entreprises

Hygiène

C.02.007



- (1) La personne qui manufacture ou emballe-étiquette une drogue doit avoir un programme d'hygiène, par écrit, qui est appliqué sous la surveillance d'un personnel compétent.
- (2) Le programme d'hygiène visé au paragraphe (1) doit comprendre :
 - a) les méthodes de nettoyage des locaux où la drogue est manufacturée ou emballée-étiquetée et de l'équipement servant à ces fins;
 - b) des instructions pour manufacturer et emballer-étiqueter les drogues dans des conditions hygiéniques et pour manutentionner le matériel utilisé à ces fins.

Justification

L'hygiène dans une usine de production d'IPA a une incidence sur la qualité des IPA. Les IPA doivent être fabriqués et emballés dans une aire non contaminée par le milieu ambiant ou par d'autres IPA.

Un programme d'hygiène écrit confère une certaine assurance à l'égard du niveau de propreté maintenu dans l'installation et du respect des dispositions des articles 8 « Drogues » et 11 « Conditions non hygiéniques » de la [Loi](#).

Les systèmes de production ouverts (p. ex. contenants sans couvercle) ou les procédés vers la fin de la production (p. ex. purification) requièrent des contrôles environnementaux plus rigoureux pour réduire au minimum la contamination. Le programme d'hygiène en place doit prévenir les conditions insalubres.

Il y a une différence considérable entre l'environnement de production d'un produit fini (procédé physique) et l'environnement de production d'un IPA (procédé chimique), où des réactifs forts et corrosifs peuvent être employés pour produire des IPA. Le degré de propreté nécessaire dans l'installation varie :

- selon qu'il s'agit d'un système de production ouvert ou fermé
- selon le stade de production de l'IPA

Interprétation

1. Rédiger des procédures pour le nettoyage de l'équipement et pour sa libération subséquente aux fins d'utilisation dans la fabrication des IPA et des produits intermédiaires d'IPA. Inclure des renseignements assez détaillés pour permettre au personnel de nettoyer chaque type d'équipement de manière reproductible et efficace. La documentation devrait préciser :
 - a. les personnes responsables du nettoyage de l'équipement
 - b. les calendriers de nettoyage et, au besoin, de les calendriers de désinfection
 - c. une description complète des méthodes et des matières, y compris la dilution des agents de nettoyage utilisés pour nettoyer l'équipement
 - d. des instructions pour le démontage et le remontage de chaque pièce d'équipement afin de pouvoir les nettoyer convenablement, lorsque nécessaire
 - e. les instructions pour retirer ou détruire l'identification du lot précédent
 - f. les instructions pour protéger l'équipement propre de toute contamination avant son utilisation
 - g. l'inspection de la propreté de l'équipement immédiatement avant son utilisation
 - h. le délai maximal pouvant s'écouler entre la fin du traitement et le nettoyage de l'équipement, s'il y a lieu
2. Concevoir le programme d'hygiène en utilisant les principes de gestion des risques liés à la qualité. Cerner et réduire les risques de contamination dans la conception et le

fonctionnement de votre usine. Votre programme d'hygiène doit comprendre des procédures qui décrivent les points suivants :

- a. les exigences de nettoyage visant toutes les aires de production de l'installation, en particulier les aires de fabrication qui exigent une attention particulière
 - b. les exigences visant l'équipement de traitement
 - c. les intervalles de nettoyage
 - d. les agents de nettoyage et de désinfection, leur dilution et l'équipement à utiliser
 - e. les responsabilités de tout entrepreneur externe
 - f. les procédures d'élimination des déchets et des débris
 - g. les mesures de lutte antiparasitaire
 - h. les précautions à prendre pour prévenir la contamination de l'équipement, des IPA, des produits intermédiaires d'IPA, des matières premières et du matériel d'emballage-étiquetage lors de l'utilisation de rodenticides, d'insecticides, de fongicides et d'agents de fumigation
 - i. les procédures de contrôle microbien et environnemental (établies en fonction des principes de gestion des risques liés à la qualité) qui :
 - définissent des limites dans les aires où l'on fabrique ou emballe des produits vulnérables et prévoient des mesures d'intervention lorsque les limites sont dépassées
 - décrivent les activités de contrôle pour s'assurer que les conditions environnementales sont respectées durant les activités de production
 - j. le personnel responsable de l'exécution des procédures de nettoyage
3. S'assurer que le programme d'hygiène est mis en application et contribue efficacement à prévenir les conditions non salubres.
- a. S'assurer d'enlever les résidus des procédés de nettoyage déposés sur l'équipement (p. ex. détergents, solvants). Définir des procédures de nettoyage et les agents de nettoyage, y compris les critères d'acceptation pour les résidus.
 - b. Les études de nettoyage et de décontamination de l'équipement doivent aborder la contamination par les micro-organismes et les endotoxines dans le cas des procédés où il est nécessaire de réduire :
 - la numération microbiologique

- les endotoxines dans l'IPA
 - d'autres procédés pour lesquels une contamination pourrait être préoccupante (p. ex. IPA non stériles utilisés pour fabriquer des produits stériles)
- c. Lorsque nécessaire, filtrer les agents d'assainissement et les désinfectants, comme l'isopropanol, pour éliminer les spores.
 - d. La production consécutive ou continue est acceptable dans le cas où, selon le produit, une telle méthode est justifiée de manière satisfaisante, est validée et des mesures rigoureuses de contrôle et de surveillance validées sont en place afin de démontrer que tous les risques de contamination croisée sont réduits au minimum.
 - e. Nettoyer l'équipement non dédié entre la production de deux matières différentes afin de prévenir la contamination croisée.
 - f. Éliminer de façon sécuritaire, rapide et hygiénique les eaux usées, les rejets et autres déchets (p. ex. sous-produits solides, liquides ou gazeux). Identifier clairement les contenants et les conduites utilisés pour les déchets.
4. Valider vos procédures de nettoyage. En général, les validations du nettoyage doivent porter principalement sur les situations ou sur les étapes du procédé où la contamination ou la recirculation des matières pose le plus grand risque pour la qualité de l'IPA. Par exemple, au début du procédé, il n'est peut-être pas nécessaire de valider les procédures de nettoyage de l'équipement si les résidus sont éliminés lors des étapes subséquentes de purification.
 5. Valider les méthodes d'analyse utilisées pour détecter les résidus ou les contaminants. La limite de détection de chaque méthode d'analyse devrait être suffisamment sensible pour détecter le niveau acceptable établi de résidu ou de contaminant. Établir le niveau de récupération pour chaque méthode. Veiller à ce que les limites de résidus soient pratiques, réalisables, vérifiables et fondées sur les résidus les plus nuisibles. Établir des limites raisonnables en s'appuyant sur l'activité pharmacologique, toxicologique ou physiologique minimale de l'IPA ou de son élément le plus nocif.



Pour mieux comprendre comment limiter les résidus et la contamination provenant des IPA, consulter la [Directive sur la validation des procédés de nettoyage \(GUI-0028\)](#).

6. Surveiller les procédures de nettoyage afin de confirmer qu'elles sont efficaces. Faire des essais analytiques et des inspections visuelles pour vérifier la propreté de l'équipement. L'inspection visuelle peut permettre de déceler la contamination apparente concentrée

dans des surfaces réduites, qui passerait inaperçue lors d'un échantillonnage et/ou d'une analyse.

7. Veiller à ce que les dossiers concernant l'utilisation, le nettoyage, la décontamination ou la stérilisation et l'entretien de l'équipement indiquent :
 - a. la date et l'heure d'utilisation ou la date et l'heure de l'activité
 - b. le produit et le numéro de lot
 - c. le nom de la personne ayant effectué le nettoyage et l'entretien de l'équipement utilisé pour fabriquer le lot
8. Pour les opérations qui dégagent de la poussière, éviter d'utiliser des collecteurs de poussières portatifs dans les aires de fabrication, surtout dans les salles de remplissage, à moins que l'efficacité de leur système de filtration d'échappement ait été démontrée et que leur entretien se fasse régulièrement conformément à des procédures écrites approuvées.

C.02.008



- (1) Le fabricant et l'emballleur-étiqueteur d'une drogue doivent avoir, par écrit, les exigences minimales relatives à la santé ainsi qu'au comportement et aux vêtements du personnel afin que la drogue soit manufacturée et emballée-étiquetée dans des conditions hygiéniques.
- (2) L'accès à une zone où est exposée une drogue à l'étape où elle est manufacturée ou emballée-étiquetée est interdit à la personne :
 - a) qui est atteinte ou porteuse d'une maladie transmissible, ou
 - b) qui présente une plaie ouverte sur une surface exposée de son corps.

Justification

La santé des employés, leur comportement et leur habillement peuvent contribuer à la contamination du produit. Une mauvaise hygiène personnelle réduira à néant le meilleur programme d'hygiène et augmentera considérablement le risque de contamination du produit.

Interprétation

1. Fournir par écrit les exigences minimales en matière de santé.

2. Veiller à ce que le personnel et les visiteurs adoptent de bonnes habitudes en matière de santé et d'hygiène.
3. S'assurer que les employés observent les règles concernant les cosmétiques et le port de bijoux.
4. Éviter de confier des activités susceptibles de compromettre la qualité des IPA à un membre du personnel atteint d'une maladie transmissible ou ayant une plaie ouverte sur une surface exposée du corps. S'il est démontré (soit par un examen médical, soit par l'observation d'un superviseur) qu'un employé souffre d'une maladie ou présente une lésion ouverte, celui-ci devrait être exclu des activités pour lesquelles sa condition est susceptible de nuire à la qualité des IPA, et ce, jusqu'à ce qu'il soit rétabli ou jusqu'à ce qu'un membre du personnel médical qualifié détermine que sa participation ne pose aucun risque pour la sûreté ou la qualité des IPA.
5. S'assurer que le personnel porte des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication et change de vêtements lorsque nécessaire. Au besoin, les employés devraient aussi porter des vêtements destinés à recouvrir la tête, le visage, les mains et les bras afin de protéger les IPA et les produits intermédiaires des IPA.
6. Conserver les vêtements de travail sales réutilisables dans les récipients prévus à cet effet en attendant qu'ils soient lavés, désinfectés ou stérilisés, selon une procédure écrite. C'est inacceptable de laver des vêtements protecteurs sales à domicile.
7. Le personnel devrait éviter tout contact direct avec des IPA.
8. Il est interdit de fumer, de manger, de boire ou de mâcher de la gomme dans les zones de fabrication. Les aliments doivent être conservés dans des zones distinctes des zones de fabrication.

Analyse des matières premières

C.02.009



- (1) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première doit être analysé en fonction des spécifications de cette matière première, avant d'être utilisé pour manufacturer une drogue.
- (2) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première ne peut être utilisé pour manufacturer une drogue que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.
- (3) Nonobstant le paragraphe (1), l'eau peut, avant la fin de l'analyse visée à ce paragraphe, être utilisée pour manufacturer une drogue.

- (4) Si une propriété d'une matière première est susceptible de s'altérer au cours de l'entreposage, aucun lot ni lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, pour manifester une drogue, à moins que la propriété n'ait été à nouveau analysée après un intervalle approprié et trouvée conforme aux spécifications établies à son égard.
- (5) Si les spécifications visées aux paragraphes (1), (2) et (4) ne sont pas prescrites, elles doivent :
 - a) être par écrit;
 - b) être jugées acceptables par le ministre, qui tiendra compte des spécifications énoncées dans les publications visées à l'annexe B de la [Loi](#); et
 - c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

Justification

L'analyse des matières premières, avant leur utilisation, vise trois objectifs :

1. Confirmer l'identité des matières premières.
2. Empêcher les matières premières altérées de nuire à la qualité des IPA (les matières premières ne respectant pas les spécifications ne devraient pas être utilisées dans la fabrication des IPA).
3. Confirmer que les matières premières possèdent les propriétés qui fourniront la qualité, la quantité ou le rendement escompté au cours d'un procédé de fabrication donné.



Santé Canada vous invite à identifier et à qualifier d'autres fournisseurs substituts de matières premières critiques, avec l'approbation réglementaire appropriée, le cas échéant

Interprétation

1. Vous devriez établir et consigner par écrit des spécifications pour :
 - a. les matières premières
 - b. les produits intermédiaires

- c. les IPA, au besoin
- d. les adjuvants de procédé
- e. les autres matières utilisées durant la production des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA susceptibles d'impacter gravement leur qualité

Établir et consigner par écrit les critères que vous utilisez pour accepter les contrôles en cours de fabrication.



La personne responsable du service du contrôle de la qualité devrait approuver et dater ces spécifications. Elle peut demander à une autre personne d'approuver et de dater les spécifications des matières premières. La personne désignée doit satisfaire aux exigences décrites à l'interprétation 1 de l'article [C.02.006](#).

2. Définir des spécifications pour les matières premières en fonction de la conception du procédé et de la stratégie de contrôle globale. Cela garantit que votre produit final atteint les objectifs de qualité.
3. Acheter les matières premières selon les spécifications convenues auprès de fournisseurs approuvés par les unités de qualité.
4. S'assurer que l'eau utilisée dans la fabrication des IPA est adaptée à son utilisation prévue.
5. S'assurer que l'eau de procédé est, au minimum, conforme aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur la qualité de l'eau (potable).
6. Si la qualité de l'eau (potable) ne suffit pas à garantir la qualité de l'IPA et que des spécifications chimique ou microbiologique plus rigoureuses de l'eau s'imposent, vous devriez établir des spécifications appropriées en ce qui concerne :
 - a. les propriétés physiques et chimiques
 - b. les numérations microbiennes totales
 - c. les organismes indésirables et/ou les endotoxines
7. Lorsque le fabricant d'un IPA non stérile destine l'IPA qu'il fabrique à un autre procédé conduisant à la fabrication d'une drogue stérile ou allègue qu'il peut servir à cette fin, il devrait surveiller et contrôler l'eau utilisée dans les étapes finales d'isolement et de purification. Surveiller et contrôler la numération microbienne totale, la présence d'organismes indésirables et d'endotoxines.
8. Valider les méthodes d'analyse et consigner les résultats des études de validation. Une validation intégrale n'est pas nécessaire pour les méthodes incluses dans toute norme

figurant à l'annexe B de la [Loi](#). Par contre, si l'une de ces méthodes est utilisée, vous devez en vérifier la convenance dans des conditions d'utilisation réelles. Cela pourrait inclure l'utilisation de la méthode de surveillance d'impuretés spécifiées supplémentaires qui ne sont pas énumérées dans la monographie officinale. Procéder à des études de transfert de méthodes, au besoin.



Vous trouverez des directives sur la validation des méthodes d'analyse dans les documents [Q2\(R1\) : Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie](#) et [Validation des procédures analytiques : Méthodologie VICH GL2](#) le cas échéant, ou toute norme figurant à l'annexe B de la [Loi](#).

9. Valider les méthodes en tenant compte des caractéristiques décrites dans les lignes directrices de l'ICH sur la manière de valider les méthodes d'analyse. Le degré de validation analytique effectuée devrait refléter le but de l'analyse et le stade du procédé de production de l'IPA.



Pour obtenir des directives sur la validation de différents types de méthodes, consulter le document [Q2\(R1\) : Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie](#). Vous pouvez aussi consulter n'importe quelle norme figurant à l'annexe B de la [Loi](#).

10. Réévaluer les matières premières lorsqu'approprié pour déterminer si elles peuvent toujours être utilisées (p. ex. après un entreposage prolongé ou une exposition à la chaleur ou à l'humidité).



Il est important de bien comprendre et de contrôler les impuretés dans les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA afin d'éviter toute contamination (p. ex. nitrosamines). Pour obtenir de plus amples renseignements sur le contrôle des impuretés, veuillez consulter :

- [ICH Q3A\(R2\) : Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses](#) (en anglais seulement)
- [ICH M7\(R1\) : Évaluation et contrôle des impuretés réactives de l'ADN \(mutagènes\) dans les produits pharmaceutiques pour limiter les risques de cancérogénicité](#)
- [VICH GL10\(R\) - Impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses vétérinaires](#)



- (1) Les analyses visées à l'article [C.02.009](#) doivent être effectuées sur un échantillon prélevé
 - a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier; ou
 - b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier,
 - (i) si ce manufacturier
 - (A) prouve, à la satisfaction du ministre, que les matières premières qui lui ont été vendues par le vendeur du lot ou du lot de fabrication sont fabriquées d'une façon constante selon les spécifications établies pour ces matières et qu'elles s'y conforment de manière constante, et
 - (B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le ministre; et
 - (ii) si les matières premières n'ont pas été transportées ni entreposées dans des conditions pouvant modifier leur conformité aux spécifications établies à leur égard.
- (2) Chaque lot ou lot de fabrication de matières premières reçu dans les locaux du manufacturier doit être soumis à une analyse d'identité.

Justification

L'article [C.02.010](#) décrit à quel moment effectuer les analyses décrites à l'article [C.02.009](#). L'approvisionnement en matières premières est une opération importante qui nécessite une connaissance particulière et approfondie des matières premières et de leur fabricant afin d'assurer l'uniformité et la qualité lors de la fabrication des IPA. Les matières premières devraient provenir de fabricants fiables.

Interprétation

1. Les fabricants d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA doivent avoir un système pour évaluer les fournisseurs de matières critiques.

2. Des analyses d'identité spécifiques doivent être effectuées pour chaque lot de matière première reçu dans les locaux du fabricant d'IPA, à l'exception des matières décrites ci-dessous à l'interprétation 4. Un certificat d'analyse (CA) du fournisseur peut remplacer la réalisation d'autres analyses, dans la mesure où le fabricant dispose d'un système pour évaluer les fournisseurs.
 - a. Pourvu que l'analyse d'identité à laquelle l'interprétation 2 fait référence soit effectuée, le lot de matière première sélectionné pour une analyse de confirmation peut être utilisé pour la fabrication avant que toutes les analyses n'aient été complétées, avec l'approbation du service de contrôle de la qualité.



Advenant l'émission de nouveaux certificats par des réemballeurs ou des entreprises de retraitement, des agents ou des courtiers, ou en leur nom, ces certificats devraient indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire ayant effectué l'analyse de la matière première.

3. L'approbation du vendeur devrait inclure une évaluation écrite fournissant des preuves que les matières que vous obtenez d'un fabricant sont conformes aux spécifications de manière constante. Des analyses de confirmation complètes devraient être effectuées sur au moins trois lots de matières premières avant de réduire les analyses réalisées à l'interne. Continuer à effectuer ces analyses à intervalles réguliers et comparer les résultats obtenus avec le CA. Vérifier régulièrement la fiabilité des CA. Veiller également à ce que des analyses complètes soient effectuées chaque fois que des changements significatifs sont apportés.
 - a. Produire un document indiquant que le fournisseur respecte les critères d'accréditation. Demander à votre service de contrôle de la qualité d'approuver le document et de le mettre à jour périodiquement.
 - b. Utiliser un système écrit pour faire le suivi de tous les résultats insatisfaisants des analyses et de toute requalification du fournisseur qui aura été nécessaire.



En général, étant donné la nature de leurs activités, un courtier ou un grossiste de matières premières ne peut pas être directement accrédité. Toutefois, lorsque le courtier ou le grossiste fournit des matières reçues du vendeur initial sans que des changements aient été apportés aux étiquettes, à l'emballage, au certificat d'analyse et aux renseignements généraux, l'accréditation de la source originale demeure acceptable.

4. Si vous avez un CA du fabricant démontrant que les matières conformes aux spécifications établies, les matières suivantes n'ont pas besoin d'être analysées :

- a. les adjuvants de procédé
- b. les matières premières dangereuses ou hautement toxiques
- c. les autres matières spéciales
- d. les matières transférées à une autre unité sous le contrôle de votre entreprise

Examiner visuellement les contenants, les étiquettes et les numéros de lots afin d'établir l'identité de ces matières. Sachez que vous devez justifier et consigner par écrit chaque absence d'analyse complète sur place pour une matière première.

5. Les échantillons devraient être représentatifs du lot de matière duquel ils ont été prélevés. Les méthodes d'échantillonnage devraient préciser :
 - a. le nombre de contenants visés par l'échantillonnage
 - b. la partie du contenant visée par l'échantillonnage
 - c. la quantité de matière devant être prélevée dans chaque contenant
6. Le plan d'échantillonnage devrait prendre en compte :
 - a. la criticité de la matière
 - b. la variabilité de la matière
 - c. le passé historique de la qualité du fournisseur
 - d. la quantité de matière requise pour l'analyse
7. Tenir des procédures écrites décrivant comment les matières sont identifiées et analysées.
8. Le fabricant d'IPA devrait toujours connaître le nom et l'adresse du fabricant de la matière première critique, et ce même si le fournisseur n'est pas le fabricant.
9. Pour tout changement de source d'approvisionnement de matières premières critiques, vous devez suivre votre procédure de contrôle des changements (se reporter à l'article [C.02.015](#)).
10. S'il y a lieu, obtenir une copie du profil des solvants résiduels de la matière. De plus, pour les IPA, obtenir une copie du profil d'impureté.
11. Transporter et entreposer les matières premières de manière à ne pas impacter leur qualité.
12. Lorsqu'une livraison ou un chargement de matière première est constitué de différents lots de fabrication, chaque lot devrait être considéré séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et la libération.

13. Des matières premières provenant du même lot de fabrication, mais reçues séparément, devraient être considérées de façon distincte pour l'échantillonnage, l'analyse et la libération. Toutefois, vous pourriez ne pas avoir à effectuer une analyse complète si toutes les conditions suivantes sont satisfaites :
- a. vous avez effectué une analyse d'identité discriminante spécifique
 - b. la matière première n'a pas été réemballée ou réétiquetée
 - c. la date de réanalyse de la matière première, fixée par le vendeur, n'est pas dépassée
 - d. vous avez des preuves indiquant que toutes les conditions préétablies de transport et d'entreposage ont été respectées lors du transport et de l'entreposage de la matière

Contrôle de la fabrication

C.02.011



- (1) Le fabricant, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur doivent avoir, par écrit, les méthodes établies par un personnel compétent qui garantissent que la drogue est conforme à ses spécifications.
- (2) Toute personne tenue d'avoir par écrit les méthodes visées au paragraphe (1) doit veiller à ce que chaque lot ou lot de fabrication soit fabriqué, emballé-étiqueté et analysé selon ces méthodes.

Justification

Vous devez maintenir l'intégrité des IPA que vous produisez. Cela commence à partir du moment où les matières premières entrent dans votre usine jusqu'au moment où vous libérez l'IPA pour une fabrication ultérieure. Ces mesures devraient être documentées pour garantir que tous vos procédés sont clairement définis, surveillés et systématiquement examinés. Elles démontrent aussi que vos procédés de fabrication peuvent produire, de manière constante, des IPA qui sont conformes aux normes de qualité fixées par leurs spécifications établies.



Voir le [tableau 2.0](#) de ce guide pour savoir à quel stade la production d'un IPA commence et à partir de quel moment du procédé vous devez appliquer certaines BPF.

Interprétation

1. Restreindre l'accès aux aires de production au personnel désigné.
2. Manipuler les matières premières, les produits et le matériel d'emballage conformément à des procédures écrites et tenir des registres à cet égard. Les activités de manutention incluent ce qui suit :
 - a. la réception
 - b. l'identification
 - c. la mise en quarantaine
 - d. l'entreposage

- e. l'échantillonnage
- f. l'approbation ou le rejet
- g. la traçabilité
- h. l'étiquetage
- i. l'emballage
- j. le remplissage
- k. le traitement
- l. la distribution

3. Valider les opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de l'IPA.

- a. Si vous proposez un changement à vos opérations, vous devez d'abord en évaluer l'incidence sur la qualité de l'IPA. Créer une procédure de classification pour faciliter la détermination du niveau d'analyse, de validation et de documentation requis pour justifier les changements à un procédé validé.



Les changements peuvent être classifiés comme majeurs ou mineurs selon leur nature et leur étendue, car cela pourrait avoir une incidence sur le procédé. Le niveau d'analyse, de validation et de documentation dont vous avez besoin avant d'apporter les changements devrait être scientifiquement justifié.

Si aucun changement significatif n'a été apporté et qu'un examen de la qualité confirme que le système ou le procédé produit, de façon constante, des matières conformes à leurs spécifications, il n'est habituellement pas nécessaire de procéder à une revalidation.

4. Établir un protocole de validation écrit précisant de quelle manière la validation de chaque procédé sera effectuée. Les unités de qualité et toute autre unité désignée devraient l'examiner et l'approuver avant sa mise en œuvre.

- a. Votre protocole de validation devrait :
 - définir les étapes critiques du procédé
 - préciser les critères d'acceptation
 - indiquer le type de validation effectué (p. ex. rétrospective, prospective, concomitante)
 - préciser le nombre de cycles du procédé



Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet des protocoles de validation, voir la section 12 de la [Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs \(ICH thème Q7A\)](#).

- b. Préparer un rapport de validation renvoyant au protocole de validation. Ce rapport devrait contenir les éléments suivants :
- un résumé des résultats;
 - tous les écarts observés et les conclusions que vous avez tirées à propos de ce qui les a causés;
 - les changements au procédé recommandés pour corriger les lacunes.

Justifier et documenter tout écart par rapport au protocole de validation.

5. Qualifier l'équipement critique et les systèmes auxiliaires avant d'entamer vos études de validation de procédé.
6. Documenter et justifier tous les écarts. Les écarts critiques (c.-à-d. susceptibles d'impacter la qualité et/ou la pureté de l'IPA) doivent faire l'objet d'une enquête.
7. Si des limites de temps sont indiquées dans les documents types de production, ces limites devraient être respectées pour assurer la qualité des IPA et des produits intermédiaires des IPA. Les écarts devraient être consignés et évalués. Les limites de temps peuvent être inappropriées lors du traitement jusqu'à une valeur cible (p. ex. ajustement du pH, hydrogénation, séchage jusqu'à une spécification prédéterminée), car l'achèvement des réactions ou des étapes de traitement est déterminé par l'échantillonnage et l'analyse en cours de procédé.
8. Comparer les rendements escomptés et les rendements réels à des étapes spécifiques de votre procédé de production. Les rendements escomptés, avec les plages appropriées, doivent être établis d'après les données antérieures obtenues en laboratoire, durant la phase pilote ou lors de la fabrication. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé devraient faire l'objet d'enquêtes visant à déterminer leur incidence ou leur incidence possible sur la qualité des lots de fabrication visés.
9. Des matières résiduelles peuvent être transférées aux lots successifs du même IPA tant qu'il existe des contrôles adéquats, p. ex. dans les cas où des résidus adhèrent à la paroi d'un microniseur, ou s'il subsiste une couche résiduelle de cristaux humides au fond de la centrifugeuse après évacuation de son contenu ou lorsque l'évacuation de liquides ou de cristaux d'un récipient de fabrication est incomplète lors du transfert de la matière à l'étape suivante du procédé. Cette recirculation ne doit pas provoquer celle de produits

dégradants (impuretés) ou d'une contamination microbienne susceptibles de nuire au profil d'impuretés établi pour l'IPA visé.

10. Vous pouvez fabriquer ou emballer-étiqueter des produits non pharmaceutiques dans des zones ou avec de l'équipement qui est aussi utilisé pour la production d'IPA si vous utilisez des procédures de conversion validées.
11. Inspecter votre installation immédiatement avant chaque utilisation pour vous assurer que toutes les matières qui ne sont pas nécessaires à l'opération suivante ont été enlevées. Documenter cette inspection dans les dossiers de production du lot, dans le registre de l'installation ou dans d'autres dossiers.
12. Les opérations de production devraient être menées de manière à prévenir la contamination des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA par d'autres matières.
13. Effectuer l'échantillonnage en cours de fabrication de manière à prévenir la contamination du matériel prélevé et des autres IPA. Il doit y avoir des procédures permettant d'assurer l'intégrité des échantillons après leur prélèvement.
14. Documenter l'avancement et contrôler le rendement des étapes de traitement qui pourraient causer une variabilité des caractéristiques de qualité des IPA. Définir les contrôles en cours de fabrication et leurs critères d'acceptation en fonction de l'information recueillie au stade de développement ou des données historiques.
15. Lorsque vous choisissez les critères d'acceptation ainsi que le type et l'étendue des analyses, prenez en considération les éléments suivants :
 - a. la nature de l'IPA fabriqué
 - b. la réaction ou l'étape du procédé effectuée
 - c. la mesure dans laquelle le procédé introduit de la variabilité dans la qualité de l'IPA

Des contrôles en cours de fabrication moins rigoureux pourraient être justifiés dans les premières étapes du procédé, mais des contrôles plus serrés peuvent être appropriés lors des étapes ultérieures (p. ex. l'isolement et la purification).

16. Les contrôles critiques en cours de fabrication et la surveillance critique du procédé, y compris vos points et méthodes de contrôle, doivent être énoncés par écrit et être approuvés par l'unité de qualité.
17. Le personnel de production qualifié peut apporter des ajustements aux activités de contrôle en cours de fabrication, et le procédé peut être changé sans l'approbation de l'unité de qualité si les changements respectent les limites établies approuvées par l'unité de qualité. Toutes les analyses et leurs résultats doivent être consignés et faire partie de la fiche du lot de fabrication.

18. S'assurer que les contrôles en cours de fabrication réalisés dans les zones de production ne présentent aucun risque pour la qualité des IPA ou des produits intermédiaires de l'IPA. Établir des procédures pour assurer l'intégrité des échantillons après la collecte.
19. Décrire dans des procédures écrites de quelle manière vous échantillonnez les matières, produits intermédiaires et IPA en cours de fabrication. Vos plans et procédures d'échantillonnage doivent être scientifiquement valables.
20. Prendre des précautions pour éviter la contamination lors de la manutention des IPA après leur purification.
21. Vous pouvez produire différents produits dans la même zone si des contrôles sont en place pour prévenir les mélanges ou la contamination croisée.
 - a. Prendre des mesures pour prévenir la contamination croisée imputable à la circulation du personnel et du matériel d'une zone à l'autre.
 - b. Vérifier les lignes de transfert amovibles et interchangeables ou tout équipement servant à transférer le matériel d'une zone à l'autre. Veiller à ce qu'ils soient correctement reliés.
22. Chaque équipement et zone de traitement distincte devrait être correctement identifiée quant à son contenu, y compris le nom du produit et le numéro de lot et son statut de propreté.
23. Indiquer le statut de traitement des principales pièces d'équipement, soit sur chacune des pièces, soit par des systèmes de contrôle informatisés, par une documentation appropriée ou par d'autres moyens.
24. Identifier les matières rejetées et les mettre en quarantaine. Cela les empêche d'être utilisées par erreur pour la fabrication.
25. Contrôler adéquatement les matières qui seront retraitées ou retravaillées pour prévenir leur utilisation non autorisée.
26. Sur réception (et avant l'acceptation), chaque contenant ou groupe de contenants de matières doit être inspecté visuellement pour vérifier :
 - a. un étiquetage correct (vérifier la corrélation entre le nom utilisé par le fournisseur et celui donné à l'interne, s'ils sont différents)
 - b. des dommages
 - c. des sceaux brisés
 - d. des signes d'altération ou de contamination

Vous devriez conserver les matières en quarantaine jusqu'à ce qu'elles soient échantillonnées, examinées ou analysées, selon le cas, et libérées pour utilisation.

27. Avant de mélanger de nouvelles matières aux réserves existantes (p. ex. solvants ou substances entreposées dans des silos), identifiez-les comme correctes, analysées, le cas échéant, et libérées. Des procédures devraient être disponibles pour éviter de décharger par erreur des matières reçues dans les réserves existantes.
28. Si vous recevez des livraisons de vrac de réservoirs non dédiés, vous devez vous assurer que le réservoir n'a pas contaminé vos matières. Pour ce faire, vous pouvez effectuer un ou plusieurs des éléments suivants :
 - a. obtenir un certificat de nettoyage
 - b. analyser les impuretés à l'état de traces
 - c. auditer le fournisseur
29. Entreposer les produits intermédiaires conservés aux fins de traitement ultérieur dans les conditions appropriées pour s'assurer qu'ils conviennent à l'utilisation prévue.
30. Transporter les matières critiques de manière à ne pas avoir de répercussions négatives sur leur qualité.
31. Spécifier toute condition d'entreposage ou de transport spéciale d'un IPA sur son étiquette.
32. Effectuer l'échantillonnage à des endroits définis et conformément à des procédures qui préviennent la contamination de votre échantillon et d'autres matières.
33. Lorsque vous prélevez un échantillon d'un contenant, ouvrez-le et refermez-le avec précaution. Marquez le contenant pour montrer que vous y avez prélevé un échantillon.
34. Identifier les gros contenants d'entreposage, leurs collecteurs ainsi que leurs conduites de remplissage et d'évacuation.
35. Assigner un code, lot ou numéro de réception distinct à chaque contenant ou groupement de contenants (lots) de matières. Ce numéro devrait être utilisé pour consigner la disposition de chaque lot de fabrication. Vous devriez avoir un système en place pour permettre de connaître le statut de chaque lot.
36. Manipuler et entreposer toutes les matières de manière à prévenir la dégradation, la contamination et la contamination croisée.
37. Veiller à ce que tous les fûts, sacs ou boîtes en fibres servant à l'entreposage des matières ne soient pas posés sur le sol. Il faut les espacer suffisamment pour permettre leur nettoyage et leur inspection.
38. Veillez à ce que les matières soient entreposées dans des conditions et pendant une période n'ayant pas d'effets défavorables sur leur qualité. Vous devriez normalement utiliser les stocks les plus anciens en premier.

39. Vous pouvez entreposer certaines matières à l'extérieur à condition que vous utilisez des contenants appropriés, que les étiquettes d'identification demeurent lisibles et que les contenants soient bien nettoyés avant leur ouverture et leur utilisation.
40. Peser ou mesurer les matières premières dans des conditions appropriées pour qu'elles demeurent conformes à leur utilisation prévue.
41. S'assurer qu'un témoin est présent (ou un contrôle équivalent) lorsque vous pesez, mesurez ou fractionnez des matières critiques. Avant utilisation, le personnel devrait vérifier que les matières sont spécifiées dans le dossier du lot de fabrication de l'IPA visé.
42. S'assurer qu'un témoin est présent (ou un contrôle équivalent) pour toutes les opérations critiques.
43. Consigner toutes les activités liées à la qualité au moment où elles sont effectuées.
44. Préparer, examiner, approuver et distribuer tous vos documents liés à la fabrication des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA conformément à des procédures écrites.
45. Pour assurer l'uniformité d'un lot de fabrication à l'autre, préparer, dater et signer les formules type de production pour chaque IPA ou produit intermédiaire de l'IPA, puis demander à un membre de l'unité de qualité de les vérifier, de les dater et de les signer de manière indépendante.

Opérations de fabrication

46. S'assurer que les formules types de production sont complètes. Elles devraient comprendre :
 - a. le nom de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA fabriqué, la taille du lot de fabrication et le code de référence identifiant le document, s'il y a lieu
 - b. une liste de toutes les matières premières et de tous les produits intermédiaires désignés par des noms ou des codes suffisamment précis pour identifier toute caractéristique particulière
 - c. la quantité ou la proportion de chaque matière première ou de chaque produit intermédiaire, y compris son unité de mesure.
 - Lorsque la quantité n'est pas fixe, le calcul pour chaque taille de lot ou taux de production devrait être indiqué.
 - Les variations de quantités devraient être indiquées lorsqu'elles sont justifiées.
 - d. le lieu de production et l'équipement de production principal utilisé
 - e. les procédures à utiliser pour la production ou des références à ces procédures
 - f. les instructions de production détaillées, y compris :

- les séquences que vous suivrez
 - les plages des paramètres de procédé
 - les instructions d'échantillonnage et les contrôles en cours de fabrication ainsi que leurs critères d'acceptation
 - les limites de temps pour compléter individuellement chaque étape de traitement et/ou pour le procédé total, s'il y a lieu
 - les plages de rendement attendues pour un moment ou une phase donnée
- g. le cas échéant, toute note ou précaution particulière à suivre, ou des renvois à celles-ci
- h. les instructions d'entreposage des produits intermédiaires ou des IPA pour assurer leur adéquation à l'utilisation prévue, incluant le matériel d'étiquetage et d'emballage ou leurs conditions d'entreposage particulières (et leur durée limite d'entreposage), le cas échéant
47. Créer des dossiers de production de lots de fabrication pour chaque IPA et produit intermédiaire de l'IPA qui comprennent des renseignements complets sur la production et le contrôle de chaque lot. Avant l'émission d'un dossier de production pour utilisation, s'assurer qu'il s'agit de la bonne version, qu'il est lisible et qu'il reproduit fidèlement la formule type de production appropriée. Si votre dossier de production de lot de fabrication est constitué d'une partie séparée de la formule type, ce document devrait inclure une référence à la formule type de production que vous utilisez.
48. Numéroter les dossiers de production de lot à l'aide d'un numéro d'identification ou de lot unique. Il faut les dater et les signer. En production continue, vous pouvez utiliser le code de produit, la date et l'heure à titre d'identificateur unique du lot jusqu'à l'obtention d'un numéro de lot final.
49. Documenter chaque étape importante de production complétée dans les dossiers de production de lots de fabrication (dossiers de contrôle et de production de lots de fabrication). Inclure les éléments suivants :
- a. date et heure du début et de la fin des étapes intermédiaires importantes de la production (p. ex. mélange et chauffage)
 - b. identification de l'équipement principal utilisé (p. ex. réacteurs, séchoirs, broyeurs)
 - c. identifications spécifiques de chaque lot de fabrication, y compris les poids, les mesures et les numéros de lot des matières premières, des produits intermédiaires ou de toute matière retraitée utilisée durant la fabrication
 - d. résultats réels pour les paramètres de procédé critiques

- e. tout échantillonnage effectué
- f. signatures des personnes ayant effectué et supervisé ou vérifié chaque étape critique
- g. résultats des analyses en cours de fabrication et des analyses de laboratoire
- h. rendements réels à certaines phases ou à certains moments
- i. description de l'emballage et de l'étiquette de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA
- j. étiquette représentative de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA s'il est commercialisé
- k. tout écart que vous avez noté, l'évaluation, l'enquête effectuée (ou la référence à cette enquête s'il s'agit d'un dossier séparé)
- l. résultats des analyses de libération
- m. une fois le traitement complété, signature de la personne responsable de cette opération de traitement



S'assurer que toutes les données de fabrication sont créées, tenues à jour, traitées et examinées conformément au système de gouvernance des données de votre établissement.

50. Si vous fractionnez une matière aux fins d'utilisation ultérieure, veillez à ce que le contenant recevant la matière soit adéquat. Identifier le contenant avec les éléments suivants :

- a. nom de la matière et/ou code d'article
- b. numéro de réception ou de contrôle ou son propre code
- c. poids ou mesure de la matière dans le nouveau contenant
- d. date de réévaluation ou de réanalyse, le cas échéant

Mélange



Pour les besoins du présent document, le mélange est défini comme étant le procédé consistant à combiner des matières ayant les mêmes spécifications pour produire un IPA ou un produit intermédiaire de l'IPA homogène.

Le mélange en cours de fabrication de fractions provenant d'un même lot (p. ex. recueil de plusieurs charges de centrifugation à partir d'un seul lot de cristallisation) ou la combinaison de fractions provenant de plusieurs lots pour

traitement ultérieur est considéré comme faisant partie du procédé de production et n'est pas considéré comme étant un mélange.

51. Des lots non conformes ne devraient pas être mélangés à d'autres lots pour les rendre conformes aux spécifications. Chaque lot incorporé au mélange doit avoir été fabriqué selon votre procédé établi et devrait avoir fait l'objet d'analyses individuelles et avoir été jugé conforme aux spécifications avant le mélange.
52. Les opérations de mélange acceptables incluent notamment les suivantes :
 - a. mélange de lots de faible volume pour accroître la taille du lot
 - b. mélange des résidus (c.-à-d. des quantités relativement faibles de matière isolée) à partir de lots du même IPA pour former un seul lot
53. Contrôler et documenter les procédés de mélange. Analyser le lot mélangé afin d'assurer sa conformité aux spécifications établies, le cas échéant.
54. Veiller à ce que le dossier de production de lot montre les lots individuels qui constituent le mélange de manière à assurer leur traçabilité.
55. Valider le mélange lorsque les caractéristiques physiques de l'IPA sont critiques (p. ex. IPA destinés à entrer dans la composition de suspensions ou de formes posologiques orales solides). Vous devez montrer l'homogénéité du lot obtenu. Montrer également comment vous avez analysé des qualités clés (p. ex. répartition de la taille des particules, masse volumique en vrac et masse volumique après tassement) susceptibles d'être altérées par le mélange.
56. Si le mélange risque de nuire à la stabilité, effectuer une analyse de stabilité des lots finaux après mélange.
57. La date limite d'utilisation ou la date de réanalyse de votre lot après mélange doit être basée sur la date de fabrication du lot ou du résidu le plus ancien présent dans le mélange.

Récupération

58. Il est permis de récupérer des réactifs, des produits intermédiaires ou même des IPA, p. ex. à partir de la liqueur mère ou des filtrats. S'assurer qu'il existe des procédures approuvées et qu'elles sont suivies. Les matières récupérées doivent satisfaire à des spécifications adaptées à leur utilisation prévue.
59. Vous pouvez récupérer des solvants et les réutiliser si les procédures de récupération sont contrôlées et surveillées. Les solvants doivent respecter les normes appropriées avant d'être réutilisés ou mélangés à d'autres matières approuvées.

60. Vous pouvez combiner des solvants et des réactifs nouveaux et récupérés si des analyses adéquates ont démontré leur adéquation à tous les procédés de fabrication dans lesquels vous pourriez les utiliser.
61. Documenter l'utilisation de solvants récupérés, de liqueurs mères et d'autres matières récupérées.



En chimie organique, un « réactif » est défini comme un composé ou un mélange. Les réactifs sont habituellement ajoutés à un système pour créer une réaction chimique ou pour voir si une réaction se produit. Ils sont parfois également appelés « réactants ».

Opérations et contrôle de l'emballage et de l'étiquetage

62. Vous devriez numéroter individuellement chaque fiche d'emballage .
63. Concevoir des opérations d'emballage et d'étiquetage de manière à prévenir les mélanges et la contamination croisée entre différents IPA ou produits intermédiaires d'IPA. Il devrait y avoir une séparation physique ou spatiale des opérations impliquant d'autres IPA ou produits intermédiaires d'IPA.
64. Veiller à ce que seul le personnel autorisé ait accès aux zones d'entreposage des étiquettes.
65. Inspecter les installations d'emballage et d'étiquetage immédiatement avant leur utilisation pour s'assurer que toutes les matières qui ne sont pas nécessaires à l'opération d'emballage suivante ont été enlevées. Documenter votre inspection dans les dossiers de production du lot, dans le registre de l'installation ou dans un autre système de documentation.
66. Établir des procédures visant à garantir l'utilisation des étiquettes et du matériel d'emballage appropriés.
67. Les dispositifs d'impression utilisés pour imprimer les étiquettes destinées aux opérations d'emballage devraient être contrôlés afin de s'assurer que l'information imprimée est conforme aux impressions spécifiées dans le dossier de production du lot de fabrication.
68. Examiner les étiquettes imprimées délivrées pour un lot de fabrication donné afin de vérifier leur identité et leur conformité aux spécifications dans la formule type de production. Les résultats de cet examen devraient être documentés.
69. Inclure dans la fiche de lot de fabrication une étiquette imprimée représentative des étiquettes utilisées.

70. Nettoyer les contenants et les stériliser, lorsque requis, pour s'assurer qu'ils sont adaptés à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas être chimiquement réactifs, additifs ou absorbants (cela pourrait altérer la qualité des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA au-delà des limites établies).
71. Si vous réutilisez les contenants, nettoyez-les conformément aux procédures écrites, et assurez-vous que toutes les étiquettes antérieures sont enlevées ou oblitérées pour éviter les mélanges.
72. S'assurer que les étiquettes utilisées sur les contenants indiquent le nom ou le code d'identification, le numéro du lot de fabrication et les conditions d'entreposage du produit, lorsque de tels renseignements sont essentiels pour assurer la qualité de l'IPA ou du produit intermédiaire.
73. Si vous avez l'intention de transférer un IPA ou un produit intermédiaire de l'IPA hors du contrôle du système de gestion du matériel du fabricant :
- a. Indiquer ce qui suit sur l'étiquette du contenant :
 - le nom et l'adresse du fabricant
 - la quantité contenue
 - toute exigence légale particulière
 - toute condition de transport particulière
- Si l'IPA a une date de péremption, inclure celle-ci sur l'étiquette et sur le CA. Si l'IPA a une date de réanalyse, celle-ci devrait aussi être indiquée sur l'étiquette et/ou le CA.
- b. Veiller à ce que les contenants soient scellés de manière à ce que, si le sceau est brisé ou manquant, le destinataire soit alerté de la possibilité que la qualité du contenu ait été altérée.
74. Examiner les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA emballés et étiquetés pour s'assurer que les contenants et les emballages portent la bonne étiquette. Cet examen devrait faire partie de la procédure d'emballage et les résultats devraient être consignés dans la fiche de contrôle ou de production du lot.
75. Veiller à ce que des procédures soient mises en place afin d'effectuer le suivi des quantités d'étiquettes émises, utilisées, détruites et retournées pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écarts. Tout écart observé entre le nombre de contenants étiquetés et le nombre d'étiquettes émises doit faire l'objet d'une enquête. Votre unité de qualité devrait approuver cette enquête et les dossiers conservés.
76. Détruire toutes les étiquettes surnuméraires portant des numéros de lot de fabrication ou d'autres indications liées à un lot. Les étiquettes retournées devraient être conservées

et entreposées de manière à prévenir les mélanges et à permettre une identification appropriée

77. Détruire les étiquettes désuètes et périmées.
78. Mettre en quarantaine les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA qui ont été emballés et étiquetés jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère.
79. Vos fiches d'emballage devraient inclure les informations suivantes (consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations) :
 - a. date(s) et heure(s) de l'emballage
 - b. identité des personnes qui supervisent ou vérifient les opérations d'emballage et le retrait des matières en vrac
 - c. identité des personnes qui réalisent des étapes d'emballage importantes
 - d. utilisation des bons produits et du bon matériel d'emballage
 - e. exactitude des données imprimées au cours de l'emballage
 - f. dans la mesure du possible, des échantillons d'articles d'emballage imprimés portant le numéro de lot, la date de péremption et toute surimpression sont joints aux fiches d'emballage
 - g. fonctionnement correct des contrôles de ligne
 - h. précautions de manutention s'appliquant à un produit partiellement emballé
 - i. notes portant sur tout problème particulier, incluant l'explication détaillée de tout écart par rapport aux instructions d'emballage, avec l'approbation écrite d'un membre du personnel qualifié

Examen de la qualité des produits

80. Le fabricant devrait effectuer des examens réguliers périodiques ou continus de la qualité des IPA. Ces examens devraient être effectués chaque année, mais un intervalle plus long est acceptable si cela est justifié convenablement. Effectuer et documenter ces examens pour tous les produits et lots produits à l'aide d'un procédé commun, en tenant compte des examens antérieurs. Inclure au minimum un examen de ce qui suit :
 - a. les contrôles critiques en cours de fabrication et les résultats des analyses critiques des IPA
 - b. tous les lots non conformes aux spécifications établies
 - c. autres lots qui peuvent avoir été associés à la défaillance ou à l'écart observé
 - d. tous les écarts critiques ou cas de non-conformité et les enquêtes connexes
 - e. toute modification apportée aux processus ou aux méthodes analytiques

- f. les résultats du programme de surveillance de la stabilité
 - g. tous les retours, plaintes et retraits du marché liés à la qualité
 - h. l'aquédation des mesures correctives
81. Votre service du contrôle de la qualité devrait évaluer les résultats de cet examen et déterminer si des mesures correctives devraient être prises ou si une revalidation devrait être effectuée. Documenter les motifs de toute mesure corrective. Mettre en oeuvre rapidement et efficacement des mesures correctives et préventives. Vous devriez posséder des procédures pour la gestion continue et l'examen de ces mesures et vérifier leur efficacité au cours d'une auto-inspection.

C.02.012



- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent tenir :
 - a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue qui se trouve sur le marché;
 - b) un programme d'auto-inspection.
- (2) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur et, sous réserve des paragraphes (3) et (4), le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur d'une drogue tiennent un système garantissant que tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue manufacturé et emballé-étiqueté ailleurs que dans leurs locaux l'est conformément aux exigences du présent titre.
- (3) Le paragraphe (2) ne s'applique pas au distributeur si la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de celle-ci.
- (4) Le paragraphe (2) ne s'applique pas au distributeur ou à l'importateur si la drogue est manufacturée ou emballée-étiquetée dans un bâtiment reconnu d'un pays participant et si les conditions ci-après sont réunies :
 - a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans la licence d'établissement du distributeur ou de l'importateur;

- b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'il reçoit, le distributeur ou l'importateur conserve une copie du certificat de lot.

Justification

Un retrait permet de retirer du marché un IPA qui :

- n'est pas conforme à la *Loi* ou au *Règlement*
- présente un risque pour la santé du consommateur

Les IPA qui ont quitté les locaux d'un fabricant, d'un emballeur-étiqueteur, d'un distributeur, d'un grossiste ou d'un importateur peuvent se retrouver dans une variété d'endroits. En fonction de la non-conformité et de la gravité du risque pour la santé, vous pourriez avoir à retirer un produit du marché. Si vous êtes un fabricant, un emballeur-étiqueteur, un distributeur, un grossiste ou un importateur, vous êtes tenu de pouvoir le faire de vos clients directs tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

L'alinéa [C.02.012\(1\)b](#) du Règlement exige aussi que les fabricants, les emballeurs-étiqueteurs, les distributeurs, les grossistes et les importateurs aient un programme d'auto-inspection. Ce programme a pour but d'établir si tous les aspects de la production et du contrôle de la qualité sont conformes aux BPF. Un programme d'auto-inspection est conçu pour déceler toute faiblesse dans la mise en œuvre des BPF et pour recommander les mesures correctives ou préventives nécessaires.

Les IPA vendus, qu'ils soient fabriqués au Canada ou importés, doivent satisfaire aux dispositions énoncées dans le Titre 2 de la Partie C du Règlement. Si la production et les analyses sont données en sous-traitance, elles doivent être clairement définies et faire l'objet d'une entente et d'un suivi afin d'éviter tout malentendu susceptible de se traduire par un produit, un travail ou une analyse d'une qualité insatisfaisante. Il devrait y avoir une entente écrite entre les parties en cause décrivant clairement les responsabilités de chaque partie.



Vous trouverez de plus amples renseignements sur les ententes écrites entre les parties dans le guide [Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](#).

Interprétation

1. Sauf s'il existe un autre système pour prévenir l'utilisation non intentionnelle ou non autorisée de matières en quarantaine, rejetées, retournées ou retirées du marché, des aires d'entreposage distinctes devaient avoir été prévues pour leur entreposage temporaire, jusqu'à ce qu'une décision sur leur utilisation future ait été prise.

Retrait du marché

2. Vous devez avoir un système écrit de retrait du marché en place afin de vous conformer au Règlement.
3. Aviser Santé Canada du retrait du marché. Cet avis peut comprendre une évaluation de l'impact que toute mesure de retrait peut avoir sur la disponibilité de l'IPA sur le marché.
4. Aviser tous les établissements canadiens et étrangers concernés par la fabrication, la distribution ou l'importation de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA retiré.
5. Prendre rapidement des mesures pour retirer du marché un IPA ou un produit intermédiaire de l'IPA en violation, ou soupçonné de l'être, conformément à un plan prédéterminé. Les procédures à suivre doivent être écrites et connues de toutes les parties concernées.
6. Identifier la ou les personne(s) responsable(s) d'amorcer et de coordonner toutes les activités de retrait.
7. Vous devez être capable de mettre en branle les opérations de retrait en tout temps, et ce, pendant ou en dehors des heures normales de travail. Vous pouvez utiliser un système de messagerie vocale ou un dispositif électronique dans le cadre de vos dispositions relatives à l'activation du retrait d'un produit en dehors des heures de bureau. Il devrait indiquer les coordonnées appropriées. Inclure l'utilisation de tout système de messagerie ou de tout autre dispositif électronique, de ses fonctions et les exigences de suivi dans vos procédures écrites.
8. Votre procédure de retrait doit faire état des moyens employés pour communiquer un retrait et le mettre en œuvre et pour déterminer sa portée.
9. Vos registres de distribution doivent permettre de retracer chaque produit d'IPA, y compris tous les produits en transit et tous les échantillons qui ont été prélevés par le service du contrôle de la qualité.
10. Si vous êtes un grossiste, vous devez vous procurer les produits d'IPA auprès de sociétés titulaires d'une licence d'établissement comme l'exige le Titre 1A de la Partie C du Règlement. Cela favorise un système de contrôle qui permet un retrait complet et rapide. Cette exigence de licence d'établissement ne s'applique pas aux grossistes qui reçoivent des produits d'IPA d'autres grossistes.

11. Une entente écrite doit décrire clairement les responsabilités de chaque partie en matière de rappel. L'entente qualité doit fournir des renseignements sur la chaîne d'approvisionnement en IPA ou en produit intermédiaire d'IPA du grossiste.
12. Identifier les produits retirés et les entreposer à part dans un endroit d'accès restreint jusqu'à ce que l'on ait déterminé le moyen d'en disposer.
13. Évaluer et consigner l'avancement et l'efficacité du retrait à intervalles réguliers. Rédiger un rapport final (incluant un bilan comparatif final).
14. Vérifier périodiquement le bien-fondé des procédures de retrait du marché. Si aucun retrait n'a eu lieu, cela peut être accompli en effectuant une simulation de retrait. Votre service du contrôle de la qualité devrait examiner et approuver les rapports de ces simulations de retraits.



Pour obtenir de plus amples renseignements sur les procédures de retrait du marché et sur les pénuries de médicaments, consulter :

- [Pénuries de médicaments Canada](#)
- [Guide pour le retrait de drogues et de produits de santé naturels \(GUI-0120\)](#)
- [Politique sur les retraits/rappels de produits de santé \(POL-0016\)](#)
- [Guide pour le retrait de drogues et de produits de santé naturels \(GUI-0039\)](#)

Auto-inspection

15. Vous devez disposer d'une procédure écrite détaillée qui décrit les fonctions de votre programme d'auto-inspection. Documentez vos conclusions, y compris toute mesure corrective ou préventive, et portez-les à l'attention de la direction. Les mesures devraient être complétées de manière rapide et efficace en adoptant une approche axée sur les risques.
16. Afin de vous assurer que vous vous conformez au Titre 2 de la Partie C du Règlement, des auto-inspections régulières devraient être effectuées selon un calendrier approuvé. Votre équipe d'auto-inspection devrait comprendre du personnel formé et qualifié adéquatement en matière de BPF.

Activités exécutées en sous-traitance

17. Évaluer tous les fabricants en sous-traitance (y compris les laboratoires) avec qui vous faites affaire afin de vous assurer de la conformité aux BPF sur ces sites. Une attention

particulière devrait être portée à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.

18. Pour assurer la conformité des fabricants en sous-traitance (y compris des laboratoires) :

- a. Prendre toutes les dispositions contractuelles pour s'assurer que chaque lot ou lot de fabrication a été fabriqué de manière à ce qu'il soit conforme aux dossiers réglementaires actuels de l'IPA.
- b. Établir une entente écrite et approuvée qui couvre l'arrangement pris entre les parties pour la fabrication (y compris les laboratoires). Préciser les responsabilités relatives aux BPF qui se rapportent à la fabrication ou à l'emballage-étiquetage et au contrôle de la qualité de l'IPA.
 - Le personnel qualifié, qui connaît bien la technologie pharmaceutique et les BPF, devrait rédiger les parties techniques de l'entente.
 - L'entente devrait permettre au donneur d'ordre d'auditer les installations du contractant pour vérifier la conformité aux BPF.
 - L'entente devrait préciser clairement qui est responsable de :
 - i. l'achat, l'échantillonnage, l'analyse et la libération des matières
 - ii. la production, le contrôle de la qualité et les contrôles en cours de fabrication
 - iii. la validation des procédés
 - Ne pas sous-traiter de travail sans une autorisation écrite et un accord mutuel.
 - L'entente devrait décrire la façon dont les matières premières, le matériel d'emballage, les produits intermédiaires et les IPA sont traités s'ils sont rejetés.
 - Les procédures de plainte et de rappel du contractant devrait préciser que le distributeur ou l'importateur devrait avoir accès aux dossiers de du contractant pertinents pour évaluer la qualité d'une drogue en cas de plainte ou de défectuosité soupçonnée.
- c. Le fabricant, l'emballer-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur devrait fournir au contractant toute l'information nécessaire à l'exécution des tâches prévues au contrat, conformément aux dossiers réglementaires actuels de l'IPA et autres exigences juridiques. Le fabricant, l'emballer-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur devrait s'assurer que le contractant est pleinement conscient de tous les problèmes liés au produit, au travail ou aux analyses, qui pourraient

présenter un risque pour les locaux, l'équipement, le personnel, d'autres matières ou d'autres produits.

- d. Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur est responsable de s'assurer que le contractant continue de satisfaire aux exigences du Titre 2.
- Si vous êtes un contractant, ne modifiez pas le procédé, l'équipement, les méthodes d'analyse, les spécifications ou les autres exigences contractuelles à moins que le responsable de l'émission du contrat ne les approuve.
 - Si vous distribuez des IPA fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans des établissements canadiens, vous n'êtes seulement tenus d'avoir une copie de la licence d'établissement détenue par votre fabricant, emballleur-étiqueteur ou laboratoire canadien.

Service du contrôle de la qualité

C.02.013



- (1) Le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'article C.01A.003 et l'importateur d'une drogue ont dans leurs locaux au Canada un service du contrôle de la qualité qui est sous la surveillance du personnel visé à l'article [C.02.006](#).
- (2) Sauf dans le cas du grossiste ou du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003a), le service du contrôle de la qualité est un service organisationnel distinct qui relève de la direction et fonctionne indépendamment des autres services fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, d'emballage ou des ventes.

Justification

Le Règlement et le présent document utilisent le terme « contrôle de la qualité » pour faire référence à un service de contrôle de la qualité qui remplit ce rôle. Un service de contrôle de la qualité indépendant de la production remplit à la fois les responsabilités d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité. Il peut s'agir d'unités distinctes, d'une seule personne ou d'un groupe, selon la taille et la structure de l'organisation. Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et les analyses. Il englobe aussi les procédures liées à l'organisation, à la documentation et à la libération.

Ce règlement prévoit un service de contrôle de la qualité qui aide à garantir que les étapes de production et les analyses de produits appropriées sont effectuées. Il aide aussi à garantir que les matières premières et le matériel d'emballage ne sont pas libérés en vue de leur utilisation et que les produits finis ne sont pas mis en circulation aux fins de vente, tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante.

Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux opérations de laboratoire. Il doit être intégré à toutes les activités et décisions touchant la qualité du produit.

Le personnel de la fabrication et du contrôle de la qualité partagent le même objectif, qui est de s'assurer que des IPA de haute qualité sont fabriqués. En revanche, leurs intérêts peuvent parfois être incompatibles à court terme lorsque des décisions qui influenceront sur le rendement d'une entreprise sont prises. Pour cette raison, vous pouvez mieux assurer l'objectivité et l'imputabilité du processus de contrôle de la qualité, en mettant en place un service indépendant du contrôle de la qualité. Il est considéré fondamental que le service du contrôle de la qualité soit indépendant de la fabrication.

Le principe voulant que le service du contrôle de la qualité soit sous la responsabilité d'un membre du personnel qualifié est décrit à l'article [C.02.006](#) « Personnel ».

Interprétation

1. Les unités de qualité devraient être mises à contribution pour toutes les questions touchant la qualité.
2. Si vous êtes un fabricant, un emballer-étiqueteur, un distributeur, un importateur ou un grossiste, vous devez avoir une personne sur place, ou entièrement accessible au personnel du contrôle de la qualité sur place, responsable de la prise des décisions relatives au contrôle de la qualité. Cette personne doit posséder une connaissance adéquate des opérations effectuées sur place pour s'acquitter des responsabilités du poste.
3. L'unité de qualité du fabricant doit être indépendante de la production. L'unité doit s'acquitter de ses responsabilités en matière d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité. Selon la taille et la structure de l'établissement, l'unité peut être composée d'unités distinctes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité, d'une seule personne ou d'un groupe.
4. L'unité de qualité devrait avoir accès aux installations, y compris à un laboratoire, à du personnel formé et à de l'équipement, pour s'acquitter de ses tâches et responsabilités.
5. Votre service du contrôle de la qualité doit avoir accès à des espaces de travail adéquats, à du personnel formé, à des matières et à de l'équipement afin de s'acquitter de ses

fonctions et de ses responsabilités. Votre haute direction devrait déterminer et fournir les ressources adéquates et appropriées afin de mettre en œuvre et maintenir le système de qualité pharmaceutique et d'améliorer continuellement son efficacité.

C.02.014



- (1) Sauf dans le cas du grossiste et du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003a), il est interdit de rendre disponible pour utilisation ultérieure, dans le cadre d'un processus de manufacture, tout lot ou lot de fabrication d'une drogue, ou de mettre en vente un tel lot ou lot de fabrication, sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.
- (2) Il est interdit au manufacturier, à l'emballeur-étiqueteur, au grossiste, au distributeur visé à l'article C.01A.003 ou à l'importateur de rendre disponible pour utilisation ultérieure, dans le cadre d'un processus de manufacture, toute drogue qui lui est retournée, ou de remettre en vente une telle drogue, sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.
- (3) Il est interdit d'utiliser tout lot ou lot de fabrication de matières premières ou de matériaux d'emballage-étiquetage pour manufacturer ou emballer-étiqueter une drogue sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.
- (4) Il est interdit de traiter de nouveau tout lot ou lot de fabrication d'une drogue sans l'approbation du responsable du service de contrôle de la qualité.

Justification

Votre service du contrôle de la qualité a la responsabilité d'approuver toutes les matières premières, tout le matériel d'emballage et tous les produits intermédiaires et IPA finis. Il est très important que ce service procède à des contrôles adéquats de manière à garantir la qualité du produit final.

Pour maintenir ce niveau de qualité, il est également important d'examiner tous les IPA et produits intermédiaires d'IPA retournés et d'accorder une attention particulière aux IPA et aux produits intermédiaires d'IPA qui ont été retraités.

Interprétation

1. La personne responsable de votre service du contrôle de la qualité (ou son remplaçant désigné qui satisfait aux exigences décrites à la section [C.02.006](#) « Personnel ») doit signer et dater toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité.
2. Ne pas libérer ou utiliser une matière avant qu'elle ait été évaluée de manière satisfaisante par l'unité de qualité, à moins que des systèmes appropriés ne soient en place pour permettre une telle utilisation (p. ex. libération sous quarantaine ou utilisation de matières premières ou de produits intermédiaires en attendant la fin de l'évaluation);
3. Lorsque l'unité de qualité évalue un IPA ou un produit intermédiaire de l'IPA en vue de sa libération, tenir compte de tous les facteurs pertinents, notamment les suivants :
 - a. conditions de production
 - b. résultats des analyses en cours de fabrication
 - c. documents de fabrication et d'emballage
 - d. conformité aux spécifications de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA
 - e. inspection visuelle de l'emballage final
 - f. examen de son entreposage et de son transport (le cas échéant)
 - g. tous les rapports d'écart, d'enquête et de non-conformité aux spécifications



Examiner les dossiers électroniques (le cas échéant) et les pistes de vérification pertinentes lors de l'examen des dossiers qui appuient la libération du produit.

4. Les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA ne doivent être libérés aux fins de distribution à des tiers qu'après avoir été approuvés par l'unité de qualité. Les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA peuvent être transférés en quarantaine dans un autre bâtiment de l'entreprise lorsque l'unité de qualité approuve le transfert, et si les contrôles et la documentation appropriés sont en place.
5. Votre service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les matières premières et le matériel d'emballage sont mis en quarantaine, échantillonnés, analysés et libérés avant d'être utilisés dans la fabrication ou l'emballage-étiquetage d'un IPA ou d'un produit intermédiaire de l'IPA.
6. Évaluer tous les cas de non-conformité, de défektivité, d'alarme ou d'erreur (y compris ceux liés aux locaux, à l'équipement, à l'hygiène et aux analyses) susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité et l'innocuité des lots libérés ou en attente de libération. Enquêter sur les écarts critiques et consigner l'enquête et les conclusions.

7. Identifier et mettre en quarantaine les matières rejetées (p. ex. les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA qui ne répondent pas aux spécifications). Ces IPA ou produits intermédiaires peuvent être retraités ou repris comme décrit dans le présent document. L'élimination finale des matières rejetées doit être consignée.
8. Tenir des dossiers pour les IPA ou des produits intermédiaires d'IPA retournés. Pour chaque retour, les documents devraient inclure :
 - a. le nom et l'adresse du destinataire
 - b. le produit intermédiaire ou l'IPA, le numéro de lot de fabrication et la quantité retournée
 - c. la raison du retour
 - d. l'utilisation ou l'élimination du produit intermédiaire ou de l'IPA retourné
9. Détruire les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA ayant fait l'objet d'un retour du marché à moins que vous sachiez que leur qualité est acceptable. Identifier et mettre en quarantaine les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA si vous soupçonnez qu'ils ont été entreposés, expédiés ou conservés d'une manière susceptible de nuire à leur qualité. Consigner toutes les mesures prises. En cas de doute sur la qualité découlant des conditions dans lesquelles les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA retournés ont été entreposés ou expédiés avant ou pendant leur retour ou de l'état de leurs contenants, les produits retournés doivent être retraités, repris ou détruits selon le cas. Documenter les raisons pour lesquelles des produits retournés ont été placés dans l'inventaire des produits destiné à la revente.
10. Vous ne pouvez envisager la revente d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA retournés qu'après leur évaluation selon une procédure écrite. Lors de l'évaluation, documenter les renseignements suivants :
 - a. le nom et l'adresse du destinataire
 - b. l'IPA, le numéro de lot ou de lot de fabrication et la quantité retournée
 - c. la raison du retour
 - d. la nature du produit
 - e. les conditions d'entreposage et de transport
 - f. l'état de l'IPA et son historique
 - g. le temps écoulé depuis qu'il a été vendu à l'origine
 - h. la stabilité et la date d'expiration
 - i. l'utilisation ou l'élimination de l'IPA retourné

Reprise

11. Avant de décider de reprendre des lots de fabrication non conformes aux normes ou aux spécifications établies, enquêter sur la raison pour laquelle ils ne sont pas conformes.
12. Soumettre les lots repris à une évaluation, à des analyses (y compris des analyses de stabilité, le cas échéant) et produire des documents démontrant que le produit repris est de qualité équivalente à celle du produit obtenu par le procédé original. La validation concomitante est souvent l'approche de validation la plus appropriée pour la reprise. On dispose ainsi d'un protocole pour définir la procédure de reprise, la manière dont elle sera suivie et les résultats escomptés. Si un seul lot doit être repris, alors un rapport peut être écrit et le lot peut être libéré une fois qu'il est jugé acceptable.
13. Avoir des procédures en place pour comparer le profil d'impuretés de chaque lot repris par rapport aux lots fabriqués selon le procédé établi. Lorsque les méthodes analytiques courantes sont inadéquates pour caractériser le lot de fabrication repris, des méthodes supplémentaires devraient être utilisées.

Retraitement

14. Il est généralement acceptable de réintroduire un IPA ou un produit intermédiaire de l'IPA, y compris un produit qui n'est pas conforme aux normes ou aux spécifications, dans le procédé de fabrication établi. Vous pouvez retraiter le produit en répétant une étape de cristallisation ou d'autres étapes de manipulation chimique ou physique, telles que :
 - a. la distillation
 - b. la filtration
 - c. la chromatographie
 - d. le broyage

Toutefois, si vous utilisez ce type de retraitement pour la plupart de vos lots, il doit être intégré au procédé de fabrication standard.



La poursuite d'une étape du procédé après qu'une analyse de contrôle en cours de fabrication ait montré que l'étape n'a pas été réalisée au complet est considérée comme faisant partie du procédé normal. Il ne s'agit pas de retraitement.

Le retraitement comprend la réintroduction d'une matière chimique qui n'a pas encore réagi, c'est-à-dire une « matière inaltérée », dans un procédé (sauf si vous effectuez cette étape dans le cadre de votre procédé de fabrication standard). Si vous ajoutez des matières n'ayant pas réagi, faites

extrêmement attention à ce que la qualité du produit ne soit pas affectée par des sous-produits ou des matières ayant trop réagi.



Votre service de contrôle de la qualité doit approuver toutes les étapes de retraitement et de reprise.



La récupération n'est pas considérée comme une opération de retraitement ou de reprise. Des directives sur la récupération peuvent être consultées à la section [C.02.011](#) du présent document.



- (1) Les méthodes et pratiques utilisées pour manufacturer, emballer-étiqueter, analyser, entreposer ou transporter une drogue qui peuvent avoir un effet sur sa qualité doivent être examinées et approuvées par le responsable du service de contrôle de la qualité avant d'être appliquées.
- (2) Le responsable du service du contrôle de la qualité veille à ce que la plainte ou le renseignement reçu au sujet de la qualité d'une drogue – ou des défauts ou dangers qu'elle comporte – fasse l'objet d'une enquête et à ce que les mesures correctives nécessaires soient prises, dans le cas où la plainte ou le renseignement concerne une activité sur laquelle le service exerce un contrôle de la qualité.
 - (2.1) Dans le cas contraire, il l'achemine au responsable du service du contrôle de la qualité qui exerce un contrôle de la qualité sur l'activité en cause.
- (3) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les analyses et les examens exigés dans le présent titre sont effectués par un laboratoire compétent.

Justification

Les procédés et les produits pharmaceutiques doivent être conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF. Les procédures de production et autres activités de contrôle doivent être examinées indépendamment par votre service du contrôle de la qualité. S'assurer d'avoir des conditions appropriées d'entreposage, de transport et de distribution des matières et des produits réduit au minimum les risques de dégradation de leur qualité.

Les plaintes peuvent révéler un problème lié à la qualité des produits. En retraçant la cause du problème, vous pouvez déterminer les mesures correctives qui s'imposent afin de le prévenir. Les analyses effectuées par un laboratoire compétent permettent d'obtenir l'assurance que les résultats sont authentiques et exacts.

Vous devez avoir des ententes écrites pour les consultants et les tiers entrepreneurs (y compris les laboratoires d'analyses externes), qui décrivent les études, la formation et l'expérience de leur personnel et la nature de leurs services. Ces ententes doivent être approuvées par la personne responsable de votre service du contrôle de la qualité et être disponibles à des fins

d'examen et d'inspection. Vous devez également tenir des dossiers des activités exécutées en sous-traitance.

Interprétation

1. Des procédures devraient exister afin d'aviser rapidement les gestionnaires responsables des inspections réglementaires, des manquements graves aux BPF, des défauts de produit et de mesures connexes (p. ex. plaintes liées à la qualité, retrait du marché, mesures réglementaires).
2. L'unité de qualité devrait examiner et approuver les documents ayant trait à la qualité. Vous devez avoir des procédures écrites sur la façon d'effectuer ce qui suit avec les matières premières, les matériaux d'emballage, les produits intermédiaires d'IPA et les IPA :
 - a. réception
 - b. identification
 - c. mise en quarantaine
 - d. entreposage
 - e. manipulation
 - f. échantillonnage
 - g. étiquetage
 - h. remplissage
 - i. traitement
 - j. distribution
 - k. inspection
 - l. analyse
 - m. approbation
 - n. rejet
3. Créer un système officiel de contrôle des changements. Évaluer tous les changements susceptibles d'altérer la production et le contrôle des IPA et des produits intermédiaires d'IPA.
4. Créer des procédures écrites sur la façon d'identifier, de documenter, d'examiner et d'approuver les changements dans ce qui suit :
 - a. les matières premières

- b. les spécifications
 - c. les méthodes d'analyse
 - d. les installations
 - e. les systèmes auxiliaires
 - f. l'équipement (y compris le matériel informatique)
 - g. les étapes de traitement
 - h. l'étiquetage et les matériaux d'emballage
 - i. les logiciels
5. Les unités appropriées doivent rédiger, examiner et approuver toute proposition de changement relatif aux BPF. Votre unité de qualité devrait ensuite examiner, puis approuver ou refuser le changement.
 6. Évaluer l'incidence potentielle du changement proposé sur la qualité de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA.
 7. Une procédure de classification peut aider à déterminer le niveau d'analyse, de validation et de documentation nécessaire pour justifier les changements. Les changements peuvent être classifiés (p. ex. mineurs ou majeurs) selon leur nature, leur portée et leurs effets possibles. Faire preuve de jugement scientifique : quelles analyses et études de validation supplémentaires sont nécessaires pour justifier de changer un procédé validé?
 8. Lors de la mise en œuvre de changements approuvés, s'assurer que tous les documents touchés par les changements soient révisés.
 9. Évaluer si des changements importants peuvent avoir une incidence sur les dates de réanalyse ou d'expiration. Au besoin, placer les échantillons de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA produits par le procédé modifié sous un programme de stabilité accéléré ou les ajouter à votre programme de surveillance de la stabilité.
 10. Après la mise en œuvre du changement, évaluer les premiers lots produits ou analysés dans les conditions modifiées.
 11. Lorsque des changements ont été apportés aux procédés établis qui peuvent avoir une incidence sur la qualité de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA, vous devriez aviser tous les clients qui utilisent l'IPA ou le produit intermédiaire de l'IPA.
 12. Si votre établissement participe à la production, à la distribution et à l'importation d'IPA, y compris si vous êtes un agent, un courtier, un réemballeur ou un réétiqueteur, vous devriez avoir un système pour enregistrer et enquêter toutes les plaintes liées à la qualité.

- a. Les importateurs, les distributeurs, les grossistes, les emballeurs et les étiqueteurs (y compris les réemballeurs et réétiqueteurs) devraient examiner la plainte avec le fabricant d'origine de l'IPA pour déterminer si d'autres mesures devraient être initiées, que ce soit auprès d'autres clients qui pourraient avoir reçu cet IPA ou auprès des autorités réglementaires, ou les deux. L'enquête visant à déterminer la cause de la plainte ou du retrait du marché devrait être menée et documentée par la partie appropriée.
 - b. Si une plainte est référée au fabricant d'origine, les dossiers des importateurs, des distributeurs, des grossistes, des emballeurs et des étiqueteurs (y compris des réemballeurs et réétiqueteurs) devraient inclure toute réponse reçue du fabricant, y compris la date à laquelle la réponse a été reçue.
 - c. Tenir un registre des plaintes afin d'évaluer les tendances, la fréquence pour chaque produit et la gravité des plaintes dans le but de prendre des mesures correctives supplémentaires et, si nécessaire, immédiates. Consigner toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une plainte.
13. Veiller à ce que toutes les spécifications, tous les plans d'échantillonnage et toutes les analyses soient scientifiquement valides et appropriés pour assurer la conformité des matières premières, des IPA, des produits intermédiaires d'IPA, des étiquettes et des emballages aux normes établies de qualité ou de pureté. S'assurer que les spécifications et les procédures d'analyse sont conformes à celles qui figurent dans l'homologation ou le dossier réglementaire soumis. L'unité organisationnelle appropriée devrait rédiger des plans d'échantillonnage et des procédures d'analyse, en tenant compte de tout changement apporté. Votre unité de qualité doit examiner et approuver les changements.
14. Mettre en place des procédures écrites pour l'enregistrement et le stockage des données de laboratoire. Toutes les données de laboratoire devraient être créées, tenues à jour, traitées et examinées conformément au système de gouvernance des données de l'entreprise.



Le système de gouvernance des données (qui s'applique aux données de laboratoire) doit inclure suffisamment de détails pour permettre de rapporter et d'interpréter de façon exacte et complète toutes les données d'analyse de laboratoire et assurer l'intégrité des données.

L'intégrité des données est un facteur important. Pour d'autres exigences relatives au système de gouvernance des données, voir les articles [C.02.020](#) à [C.02.024](#) « Dossiers ».

15. Le système de gouvernance des données (qui s'applique aux données de laboratoire) doit inclure suffisamment de détails pour permettre de rapporter et d'interpréter de façon exacte et complète toutes les données d'analyse de laboratoire et assurer l'intégrité des données. Ce système devrait inclure (sans toutefois s'y limiter) les éléments suivants :
- a. Valider les systèmes informatisés selon leur utilisation prévue, en portant une attention particulière à ceux qui sont utilisés pour créer, traiter et stocker des données de laboratoire. Qualifier les tableurs utilisés dans le laboratoire.
 - b. Disposer de systèmes et de procédures pour s'assurer que les dossiers de laboratoire sont fiables, complets et exacts. Ces systèmes/ procédures exigent aussi que tous les résultats d'analyse qui pourraient avoir une incidence sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité d'un IPA soient signalés, examinés et évalués de façon appropriée.
 - c. Organiser et stocker les données de manière à ce qu'elles puissent être interprétées et retracées jusqu'à l'exécution et l'objectif des méthodes d'analyse (c'est-à-dire l'utilisation de conventions d'appellation définies et compréhensives pour les échantillons, les séquences d'analyse et les emplacements/dossiers de stockage des données).
 - d. Mettre en place des contrôles pour s'assurer que les données ne sont pas supprimées et que les modifications aux dossiers d'analyse sont documentées et justifiées, le cas échéant (p. ex. des pistes de vérification doivent être activées et examinées). Mettre également des contrôles sur vos systèmes informatiques pour empêcher tout accès non autorisé ou toute modification des données.
 - e. Conserver les données dans leur format d'origine. Les dossiers d'origine (ou une copie authentique), y compris les dossiers électroniques, peuvent font l'objet d'un examen par des personnes qualifiées.
 - f. Protéger et sauvegarder les données de tous les systèmes informatisés.
 - g. Conserver des procédures écrites pour l'exploitation et l'entretien des systèmes informatiques.
16. Apporter des modifications à votre système informatique selon une procédure de changement, et autoriser, documenter et analyser officiellement les modifications apportées. Cela comprend les modifications ou améliorations apportées au matériel, au logiciel ou à toute autre partie clé du système. Tenir des dossiers pour montrer que le système est maintenu dans un état validé.
17. Lorsque vous saisissez manuellement des données critiques dans un système informatique, effectuez une vérification supplémentaire de l'exactitude de l'information saisie à l'aide d'un deuxième opérateur ou du système lui-même.

18. Consigner et enquêter les incidents liés aux systèmes informatiques qui pourraient altérer la qualité des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA ou la fiabilité des dossiers ou des résultats analytiques.
19. Suivre les procédures de laboratoire et documenter les résultats pendant le déroulement des analyses. Tout écart par rapport à une procédure approuvée devrait être expliqué et documenté.
20. Vous devriez inclure les données complètes de toutes les analyses dans les dossiers de contrôle du laboratoire pour assurer la conformité aux normes et spécifications établies, y compris pour les examens et les essais. Inclure les renseignements suivants :
 - a. une description des échantillons que vous recevez pour les analyses :
 - le nom ou la source de l'échantillon
 - son numéro de lot ou autre code d'identification
 - la date à laquelle l'échantillon a été prélevé
 - la quantité de l'échantillon (le cas échéant)
 - la date à laquelle l'échantillon a été reçu pour l'analyse
 - b. une référence à toutes les méthodes d'analyse utilisées
 - c. le poids ou la mesure de l'échantillon utilisé pour chaque analyse décrite par une méthode approuvée
 - d. des données ou renvois à des données concernant la préparation et l'analyse d'étalons de référence, de réactifs et de solutions étalons
 - e. la consignation de toutes les données brutes produites durant chaque analyse, en plus des graphiques, des courbes et des spectres obtenus des instruments de laboratoire, correctement identifiés pour indiquer la matière et le lot de fabrication visés par l'analyse
 - f. la consignation de tous les calculs effectués relativement à l'analyse (incluant, par exemple, les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence)
 - g. les résultats de l'analyse et une description de leur comparaison avec les critères établis
 - h. la signature de la personne ayant effectué chaque analyse et la date à laquelle chacune a été effectuée, le cas échéant
 - i. la date et la signature d'une deuxième personne attestant qu'elle a examiné les dossiers originaux pour en vérifier l'exactitude, l'exhaustivité et la conformité aux spécifications établies

21. Des dossiers complets devraient également être tenus pour :
- a. tous les changements apportés à une méthode analytique établie
 - b. l'étalonnage des instruments de laboratoire, des appareils, des jauges et des dispositifs d'enregistrement
 - c. toutes les analyses de stabilité effectuées sur les IPA
 - d. les enquêtes sur les résultats non conformes aux spécifications (hors spécifications) ou s'écartant des résultats habituels (hors tendance)
22. Préparer et étiqueter les réactifs et les solutions étalons en suivant vos procédures écrites. Appliquer les dates limites d'utilisation pour les réactifs analytiques ou les solutions étalons. Les données devraient être disponibles pour corroborer les dates d'expiration ou de réanalyse.
23. Effectuer les analyses dans un laboratoire qui respecte toutes les exigences pertinentes des BPF.
- a. Les installations de laboratoire devraient être conçues, équipées et entretenues de façon à ce qu'on puisse y réaliser les analyses requises :
 - Dans un laboratoire de microbiologie, la surveillance environnementale devrait être effectuée périodiquement. Manipuler les cultures microbiologiques et analyser les échantillons dans un environnement empêchant la contamination.
 - b. La personne responsable du laboratoire doit répondre aux exigences présentées à la section [C.02.006](#) du présent document ou relever d'une personne ayant ces qualifications.
 - c. Il y a suffisamment de personnel de laboratoire qualifié pour effectuer le travail qu'il entreprend.
 - d. Les appareils et instruments de contrôle du laboratoire sont adaptés aux procédures d'analyse suivies. L'équipement et les registres sont tenus conformément à l'interprétation fournie à la section [C.02.005](#) du présent document.
 - e. S'assurer que l'eau utilisée pour les analyses microbiennes et analytiques répond aux exigences du test ou de l'essai dans lequel elle est utilisée.
 - f. Consigner tous les réactifs et les milieux de culture dans un registre lors de leur réception ou de leur préparation. Les réactifs préparés au laboratoire devraient l'être selon des procédures écrites et devraient être étiquetés correctement.
 - Stériliser les milieux préparés en suivant des procédures validées et les conserver à des températures contrôlées.

- Étiqueter correctement les milieux préparés avec les numéros de lot, les dates d'expiration et les renseignements d'identification des milieux. Confirmer la date limite d'utilisation du milieu à l'aide des résultats d'un essai de stimulation de la croissance qui montrent que le comportement du milieu répond toujours aux critères d'acceptation jusqu'à la date limite d'utilisation.
 - Effectuer des tests de stérilité et des essais de stimulation de la croissance pour vérifier que le milieu de culture est approprié.
 - S'assurer que tous les milieux de culture achetés et prêts à utiliser sont accompagnés d'un CA. Le CA doit indiquer la date d'expiration du milieu, les conditions d'entreposage recommandées ainsi que tout organisme de contrôle de la qualité utilisé dans les essais de la stimulation de la croissance et les tests de sélectivité.
 - Mettre en place des procédures pour s'assurer que les milieux sont transportés dans des conditions permettant de réduire au minimum la perte d'humidité et de contrôler la température.
 - Entreposer les milieux selon les directives du fournisseur.
 - Effectuer des tests de stérilité et des essais de stimulation de la croissance sur les lots reçus, à moins que le fournisseur ne soit accrédité. Procéder périodiquement à des analyses de confirmation sur les milieux prêts à utiliser reçus de chaque fournisseur accrédité.
 - Tenir des registres.
- g. S'assurer que les résultats non conformes et les résultats hors tendance font l'objet d'une enquête selon une procédure définie :
- La première phase de l'enquête devrait consister à déterminer si les résultats qui ne répondent pas aux spécifications ont été causés par une erreur de laboratoire clairement identifiable.
 - Dans le cas d'une erreur de laboratoire clairement identifiée, vous pouvez invalider les résultats initiaux, reprendre l'analyse et rapporter les résultats. Tenir des dossiers des résultats d'origine et consigner une explication. La source de l'erreur devrait être déterminée et des mesures correctives devraient être mises en œuvre pour éviter qu'elle ne se reproduise.
 - En l'absence d'une erreur de laboratoire clairement identifiable, une deuxième phase d'enquête devrait être effectuée. Cette phase devrait

inclure un examen du procédé de fabrication et de tout autre facteur qui aurait pu avoir une incidence sur les analyses. Cela peut inclure de nouvelles analyses de laboratoire.

- Toute réanalyse doit être spécifiée et approuvée à l'avance, de même que le nombre de nouvelles analyses à effectuer sur l'échantillon d'origine et/ou sur un nouvel échantillon, ainsi que le traitement statistique des données qui en résultent.
 - Des vérifications d'hypothèse peuvent être nécessaires pour démontrer la cause fondamentale présumptive dans l'une ou l'autre des phases.
 - Rapporter tous les résultats d'analyse valides (conformes ou suspects) et bien en tenir compte dans la décision de libérer le lot de fabrication.
- h. La cause fondamentale des résultats hors spécifications confirmés devrait être étudiée. L'enquête devrait être effectuée selon des procédures écrites. Elle devrait comporter une évaluation de la cause fondamentale, une description des mesures correctives et préventives mises en œuvre ainsi que des conclusions. Vous n'avez habituellement pas besoin d'enquêtes sur les cas de non-conformité pour les analyses en cours de fabrication qui sont effectuées pour surveiller ou ajuster votre procédé.
24. Les étalons de référence primaires devraient être obtenus, au besoin, pour la fabrication des IPA. La source de chaque étalon de référence primaire devrait être documentée. Des dossiers sur l'entreposage et l'utilisation de chaque étalon de référence primaire conformément aux recommandations du fournisseur devraient être tenus à jour. Les étalons de référence primaires provenant d'une source officiellement reconnue sont habituellement utilisés sans analyse s'ils ont été entreposés dans les conditions recommandées par le fournisseur.
25. Préparer, identifier, analyser, approuver et entreposer les étalons de référence secondaires de façon appropriée. Pour savoir si chaque lot d'étalon de référence secondaire convient avant la première utilisation, le comparer à un étalon de référence primaire. Requalifier périodiquement chaque lot d'étalon de référence secondaire selon un protocole écrit.
26. Si un étalon de référence primaire n'est pas disponible auprès d'une source officiellement reconnue, établir un « étalon primaire interne ». Effectuer les analyses appropriées pour établir avec certitude l'identité et la pureté de l'étalon primaire interne. Documenter ces analyses.
27. Afin de s'assurer que les entrepreneurs qui effectuent les analyses requises se conforment aux exigences du Titre 2 de la Partie C du Règlement :

- a. Un laboratoire sous-traitant canadien doit être titulaire d'une licence d'établissement valable et valide. Tout bâtiment étranger fournissant des services d'analyses doit figurer sur une licence d'établissement canadienne, tel que décrit dans les documents [*Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)*](#) et [*Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)*](#).
- b. Toutes les dispositions relatives aux analyses effectuées par un laboratoire externe doivent être conformes à l'autorisation de mise en marché de l'IPA concerné (y compris l'analyse de produits intermédiaires d'IPA, de matières premières et de matériel d'emballage ainsi que toute autre analyse exigée en vertu du Titre 2 de la Partie C du Règlement).
- c. Il doit y avoir une entente écrite couvrant toutes les activités d'analyse entre le laboratoire sous-traitant et les parties concernées. L'entente doit préciser les responsabilités de chacun relativement à tous les aspects de l'analyse. L'entente devrait préciser que les installations où les analyses sont sous-traitées sont assujetties à une évaluation et à un audit par le service du contrôle de la qualité.
- d. Les aspects techniques de l'entente doivent être rédigés par du personnel qualifié possédant des connaissances appropriées en matière d'analyses de laboratoire et de BPF. L'entente doit :
 - permettre la vérification des installations et des opérations du laboratoire externe;
 - décrire clairement (au minimum) qui est responsable de :
 - superviser la collecte, le transport et les conditions d'entreposage des échantillons avant l'analyse;
 - conserver les échantillons des études de stabilité à une température et à un taux d'humidité prédéterminés, le cas échéant;
 - les méthodes d'analyse à utiliser, leurs limites et leur validation;
 - conserver les résultats d'analyse et la documentation à l'appui (voir les directives supplémentaires à l'article [C.02.021](#));
- e. S'assurer qu'aucune tâche n'est confiée en sous-traitance sans autorisation écrite.



Pour en savoir davantage sur la façon de tenir de bons registres des résultats d'analyse, consulter la section C.02.021 du présent document.

28. Le fabricant devrait s'assurer que l'entrepreneur sous-traitant le transport connaît et respecte les conditions de transport et d'entreposage appropriées.



Pour des directives supplémentaires sur l'entreposage et le transport, consulter les [*Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport \(GUI-0069\)*](#).

Analyse du matériel d'emballage

C.02.016



- (1) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage doit, avant d'être utilisé pour l'emballage d'une drogue, faire l'objet d'examen ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce matériel.
- (2) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage ne peut être utilisé pour l'emballage d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications établies pour ce matériel.
- (3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent
 - a) être par écrit;
 - b) être jugées acceptables par le ministre, qui tiendra compte des spécifications prévues dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et
 - c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

C.02.017



- (1) Les examens ou les analyses visés à l'article [C.02.016](#) doivent être effectués sur un échantillon prélevé

- a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe-étiquette une drogue; ou
 - b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe une drogue :
 - (i) si cette personne
 - (A) prouve, à la satisfaction du ministre, que le matériel d'emballage qui lui a été vendu par le vendeur du lot ou du lot de fabrication est fabriqué d'une façon constante selon les spécifications établies pour ce matériel et qu'il s'y conforme de manière constante; et
 - (B) effectue des examens ou des analyses de vérification complets à une fréquence satisfaisant le ministre, et
 - (ii) si le matériel d'emballage n'a pas été transporté ni entreposé dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.
- (2) Sur réception d'un lot ou d'un lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe-étiquette la drogue,
- a) le lot ou lot de fabrication de matériel d'emballage doit être soumis à un examen ou à une analyse d'identité; et
 - b) les étiquettes doivent être examinées ou analysées pour assurer leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

Justification

L'adéquation des IPA à l'usage auquel ils sont destinés dépend non seulement du procédé de production, mais aussi de leur protection contre la contamination ou la dégradation. Les matériaux d'emballage d'IPA doivent être testés ou examinés avant d'être utilisés. Puisque le remplissage des IPA solides est souvent une opération qui soulève de la poussière, vous devriez choisir le contenant avec soin, car la façon de remplir et de fermer les contenants influera sur la qualité de l'IPA et des produits intermédiaires de l'IPA.

L'étiquetage, l'entreposage et la distribution contribuent à l'adéquation finale à l'utilisation dans la fabrication des IPA et des produits intermédiaires d'IPA. Pour garantir l'identité et la traçabilité, l'emballage primaire devrait être contrôlé par l'établissement.

L'article [C.02.017](#) décrit les options relatives au moment où vous pouvez effectuer les analyses ou les examens décrits à l'article [C.02.016](#). Tout comme pour les matières premières, l'achat du matériel d'emballage est une opération importante qui doit impliquer du personnel possédant une connaissance approfondie du matériel d'emballage et des fournisseurs. Le matériel d'emballage doit provenir exclusivement des fournisseurs cités dans les spécifications correspondantes. Tous les aspects de la production et du contrôle du matériel d'emballage devraient faire l'objet de discussions entre le fabricant et le fournisseur. Une attention particulière devrait être accordée au matériel d'emballage imprimé. Les étiquettes doivent être examinées ou analysées après réception dans les locaux de l'emballer des IPA.

Interprétation

1. Vous devez avoir des procédures écrites décrivant comment recevoir, identifier, mettre en quarantaine, échantillonner, examiner et/ou analyser et libérer ainsi que manipuler l'emballage et les étiquettes.
2. S'assurer que chaque matériel d'emballage servant à l'emballage-étiquetage d'un IPA est assujéti à des spécifications (tel que décrit à l'article [C.02.002](#)). Ces spécifications doivent être approuvées et datées par la personne responsable du service du contrôle de la qualité (ou par un remplaçant désigné qui répond aux exigences décrites à l'interprétation 2d) de l'article [C.02.006](#) « Personnel ».
 - a. Les matériaux d'emballage et d'étiquetage qui ne sont pas conformes à ces spécifications sont rejetés pour prévenir leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils sont inadéquats.
 - b. S'il y a lieu, vous devriez utiliser les spécifications d'une pharmacopée ou un équivalent scientifiquement justifié et respecter les spécifications dans l'autorisation de mise en marché du médicament sous sa forme posologique finie.
 - c. Les méthodes d'analyse qui ne sont pas considérées comme pharmacopées ou équivalentes devraient être démontrées comme étant scientifiquement adéquates. Documenter la pertinence de la méthode d'analyse.
 - d. N'utiliser du matériel d'emballage primaire recyclé ou retraité qu'après avoir évalué tous les risques encourus, y compris toute incidence sur la qualité du produit. Les spécifications devraient tenir compte de ces situations.
 - e. S'assurer que les contenants ne sont pas réactifs, additifs ou absorbants, car cela pourrait modifier la qualité de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA au-delà des limites spécifiées.
 - f. Veiller à ce que tout matériel d'emballage en contact direct avec l'IPA soit, au minimum, de qualité alimentaire et approprié à l'IPA à emballer.

3. Échantillonner dans un environnement approprié et prendre des mesures pour prévenir la contamination.
4. Effectuer une identification positive de tout matériel d'emballage, étiquettes et matériel d'emballage imprimé après leur réception sur place. Un test d'identité peut être effectué sur les matériaux d'emballage primaires à l'aide d'une inspection visuelle, à condition que le fournisseur soit certifié et qu'un CA soit disponible. Conserver les étiquettes typiques aux fins de comparaison avec les étiquettes délivrées.
5. N'utiliser que des composantes d'emballage libérées par le service du contrôle de la qualité pour les opérations d'emballage-étiquetage.
6. S'assurer que les contenants offrent une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination pouvant survenir pendant le transport et l'entreposage de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA.
7. Nettoyer et, lorsque cela est indiqué par la nature de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA, décontaminer les contenants pour s'assurer qu'ils conviennent à l'utilisation prévue.
8. Identifier clairement tout emballage périmé ou obsolète. Le conserver à l'écart des autres emballages jusqu'à ce qu'il soit éliminé.
9. Les analyses ou examens du matériel d'emballage devraient être effectués sur un échantillon prélevé après leur réception dans les locaux de la personne qui emballe la drogue, à moins que le fournisseur ne soit accrédité. Si un programme de certification du fournisseur de matériel d'emballage est en place, il devrait être consigné dans une procédure opératoire normalisée. Un tel programme devrait inclure les renseignements suivants :
 - a. une évaluation écrite fournissant la preuve (p. ex. antécédents en matière de qualité ou preuve de l'existence d'un système qualité) que le fabricant peut, de manière constante, fournir du matériel qui est conforme aux spécifications
 - b. la réalisation d'analyses de confirmation sur au moins trois lots avant de réduire vos analyses internes
 - c. au minimum, des analyses de confirmation devraient être effectuées à des intervalles appropriés, sur au moins un lot par année, et être comparées avec les certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers

Analyse du produit fini

C.02.018



- (1) Tout lot ou lot de fabrication d'une drogue doit, avant d'être rendu disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre d'un processus de manufacture ou mis en vente, être analysé en fonction des spécifications établies pour cette drogue.
- (2) Il est interdit de rendre disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre d'un processus de manufacture, ou de mettre en vente, tout lot ou lot de fabrication d'une drogue qui n'est pas conforme aux spécifications établies pour cette drogue.
- (3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent
 - a) être par écrit;
 - b) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité; et
 - c) être conformes à la Loi et au présent règlement.

Justification

Les analyses d'IPA finis complètent les contrôles utilisés au cours du procédé de fabrication. Chaque fabricant, emballer-étiqueteur, distributeur et importateur doit disposer de spécifications et de méthodes d'analyse appropriées pour s'assurer que chaque IPA vendu est sécuritaire et répond à la norme prescrite.

Interprétation

1. Pour chaque lot d'IPA ou de produit intermédiaire d'IPA, effectuer les analyses de laboratoire appropriées pour déterminer si l'IPA est conforme aux spécifications.
2. Les spécifications et les analyses doivent être conformes à celles de l'homologation ou du dossier réglementaire soumis (mais vous pouvez avoir des spécifications en plus de celles-ci). Documenter les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures d'analyse, et les faire approuver par l'unité organisationnelle pertinente. Ils doivent également être examinés et approuvés par votre unité de qualité. Tous les plans d'échantillonnage et toutes les analyses et les spécifications doivent être scientifiquement valides et conçus pour s'assurer que les IPA respectent les normes de qualité/ ou de pureté.

- a. Les spécifications devraient être équivalentes ou supérieures à une norme reconnue (figurant à l'annexe B de la [Loi](#)) et doivent être conformes à l'autorisation de mise en marché.
 - b. Lorsqu'une pharmacopée reconnue (annexe B de la [Loi](#)) contient une spécification relative à la teneur microbienne, inclure cette exigence. Fixer et respecter des limites pour les numérations microbiennes totales et les organismes indésirables.
 - c. Vos spécifications de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA doivent être conformes aux normes acceptables et à votre procédé de fabrication. Les spécifications doivent inclure une limite pour les impuretés, p. ex. les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels. De plus, fixer et respecter des limites pour les endotoxines, si elles s'appliquent à l'IPA ou au produit intermédiaire de l'IPA.
3. Valider vos méthodes d'analyse à moins qu'elles ne soient incluses dans une pharmacopée ou une autre norme de référence reconnue. Vous devriez vérifier, dans les conditions réelles d'utilisation, et confirmer par écrit que les méthodes d'analyse conviennent à leur utilisation.



Pour en savoir plus sur la validation de types particuliers de méthodes, voir les lignes directrices de l'ICH et de la VICH, y compris [Q2\(R1\) : Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie](#) et [Validation des procédures analytiques : Méthodologie VICH GL2](#) (en anglais seulement).

4. Le degré de validation de la méthode d'analyse que vous effectuez devrait être fonction de l'objectif de l'analyse et du stade du procédé de production de l'IPA.
5. Effectuer toutes les analyses en fonction des spécifications approuvées. Ces analyses peuvent être effectuées par le fabricant ou par son laboratoire d'analyse sous-traitant lorsqu'une entente écrite précise la responsabilité de chaque partie.
6. Établir pour chaque IPA un profil d'impuretés décrivant les impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un lot typique produit selon un procédé de production contrôlé donné. Le profil d'impuretés doit inclure :
 - a. l'identité ou une mesure qualitative telle que le temps de rétention
 - b. la classification de chaque impureté identifiée (p. ex. inorganique, organique, solvant)
 - c. l'intervalle de concentration de chaque impureté observée

Le profil d'impuretés dépend normalement de votre procédé de fabrication et de l'origine de l'IPA.



Pour obtenir des directives additionnelles sur les impuretés, consulter le document [ICH Q3A \(R\): Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses.](#)

7. À intervalles réguliers, comparer le profil d'impuretés de l'IPA avec le profil figurant dans le dossier réglementaire soumis ou les données historiques. Cela permet de détecter les changements de l'IPA résultant de modifications apportées aux matières premières, aux paramètres de fonctionnement de l'équipement ou au procédé de production.
8. Émettre des CA authentiques pour chaque lot d'IPA ou de produit intermédiaire d'IPA, contenant les renseignements suivants :
 - a. le grade, s'il y a lieu
 - b. le numéro de lot de fabrication
 - c. la date de libération

Indiquer la date d'expiration sur l'étiquette et le CA. Indiquer la date de réanalyse sur l'étiquette et/ou sur le CA, le cas échéant.
9. Les CA devraient énumérer chaque analyse effectuée conformément aux exigences de la pharmacopée ou du client, y compris les limites d'acceptation et les résultats numériques obtenus (si les résultats des analyses sont numériques).
10. Les CA devraient indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine. Si un réemballeur ou une entreprise de retraitement a effectué l'analyse, le CA devrait indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du réemballeur ou de l'entreprise de retraitement, ainsi qu'une référence au nom et à l'adresse du fabricant d'origine. Les CA doivent être datés et signés par le personnel de l'unité de qualité.
11. Si de nouveaux CA sont délivrés par des réemballeurs ou des entreprises de retraitement, des agents ou des courtiers, ou en leur nom, indiquer sur le CA le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire qui a effectué l'analyse. Faire également référence au nom et à l'adresse du fabricant d'origine et au CA d'origine du lot de fabrication. Joindre une copie du certificat original.
12. Mettre en quarantaine tout lot ou lot de fabrication d'IPA non conforme aux spécifications jusqu'à son élimination finale. Vous devriez :
 - a. enquêter et documenter la problématique selon une procédure
 - b. ne pas rendre disponible pour la vente le lot ou le lot de fabrication



- (1) L'emballeur-étiqueteur d'une drogue, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) ou l'importateur d'une drogue autre qu'un ingrédient actif fait l'analyse du produit fini sur un échantillon de la drogue prélevé :
 - a) soit après la réception au Canada, dans ses locaux, du lot ou lot de fabrication de la drogue;
 - b) soit avant la réception du lot ou lot de fabrication dans ses locaux, si les conditions ci-après sont réunies :
 - (i) l'emballeur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur :
 - (A) établit à la satisfaction du ministre que la drogue qui lui a été vendue par le vendeur du lot ou lot de fabrication a été fabriquée d'une façon constante selon les spécifications établies pour celle-ci et qu'elle est invariablement conforme à ces spécifications,
 - (B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence acceptable selon le ministre;
 - (ii) la drogue n'a pas été transportée ni entreposée dans des conditions pouvant faire en sorte qu'elle ne soit plus conforme aux spécifications établies à son égard.
- (2) Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue reçu au Canada dans les locaux de l'emballeur-étiqueteur, du distributeur ou de l'importateur doit, lorsque la période de vie utile de cette drogue est de plus de 30 jours, être soumis à une analyse d'identité, celle-ci devant être confirmée par l'emballeur-étiqueteur après l'emballage-étiquetage.
- (3) Les paragraphes (1) et (2) ne s'appliquent pas au distributeur si la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de cette drogue.
- (4) Les paragraphes (1) et (2) ne s'appliquent ni au distributeur ni à l'importateur si la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée et analysée dans un bâtiment reconnu d'un pays participant et si les conditions ci-après sont réunies :

- a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans la licence d'établissement du distributeur ou de l'importateur;
- b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'il reçoit, le distributeur ou l'importateur conserve une copie du certificat de lot.

Justification

L'article [C.02.019](#) décrit les conditions et les exemptions relatives au moment où les analyses des produits finis (IPA ou produit intermédiaire de l'IPA) doivent être effectuées. L'alinéa [C.02.019\(1\)b](#) décrit les exigences que vous devez respecter si l'analyse des produits finis (IPA ou produit intermédiaire de l'IPA) est effectuée avant que les produits finis n'arrivent dans les locaux de l'emballer-étiqueteur de la drogue. Les paragraphes [C.02.019\(3\)](#) et [C.02.019\(4\)](#) précisent quand une analyse du produit fini (IPA ou produit intermédiaire de l'IPA) n'est pas nécessaire.

Interprétation

1. Si vous êtes un emballer-étiqueteur, vous devez confirmer l'identité sur un échantillon prélevé après que le lot ou lot de fabrication ait été emballé.



Il n'est pas nécessaire de mener une analyse de l'identité pour plusieurs envois du même lot d'IPA ou de produit intermédiaire de l'IPA dans la mesure où l'emballage-étiquetage primaire et l'emballage-étiquetage secondaire du lot entier a été entièrement traité en tant que lot unique et non pas comme des emballages partiels du même vrac. Les conditions d'entreposage et de transport doivent être évaluées pour chaque expédition.

2. Les emballers/étiqueteurs qui ne fabriquent pas eux-mêmes des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA (c'est-à-dire les réemballers/réétiqueteurs) doivent confirmer l'identité de l'IPA de l'une des façons suivantes :
 - a. Analyser chaque lot ou lot de fabrication à la réception afin d'identifier positivement l'IPA ou le produit intermédiaire de l'IPA d'un envoi et utiliser un procédé d'emballage avec des contrôles adéquats pour éviter tout mélange et pour fournir l'assurance que le bon lot d'IPA ou de produit intermédiaire d'IPA a été emballé.
 - b. Analyser un échantillon prélevé dans chaque lot d'emballage pour identifier positivement l'IPA ou le produit intermédiaire de l'IPA emballé.

3. S'assurer que chaque lot dispose d'un certificat d'analyse authentique (ou d'une copie électronique avec une signature électronique). Le CA devrait indiquer les résultats numériques réels et faire référence aux spécifications du produit et aux méthodes d'analyse validées.
4. S'assurer de l'existence de preuves corroborant que chaque lot ou lot de fabrication reçu a été transporté et entreposé de manière à ne pas altérer la qualité de l'IPA.



Pour en savoir davantage sur le transport et l'entreposage des IPA, voir les [Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport \(GUI-0069\)](#).

Dossiers

C.02.020



- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur conservent dans leurs locaux au Canada, pour chaque drogue qu'ils fabriquent, emballent-étiquettent, distribuent ou importent :
 - a) sauf dans le cas de l'importateur d'un ingrédient actif pharmaceutique ou d'un ingrédient actif utilisé dans la manufacture d'une drogue d'origine non biologique visée à l'annexe C de la Loi, des documents-types de production de la drogue;
 - b) une preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été fabriqué, emballé-étiqueté, analysé et entreposé conformément aux méthodes énoncées dans les documents-types de production;
 - c) une preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été fabriquée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée sont conformes aux exigences du présent titre;
 - d) une preuve attestant la période pendant laquelle la drogue demeurera conforme aux spécifications établies à son égard dans le contenant dans lequel elle est mise en vente ou rendue disponible pour utilisation ultérieure dans le cadre du processus de manufacture;

- e) une preuve attestant que les analyses du produit fini prévues à l'article [C.02.018](#) ont été faites, accompagnée des résultats de celles-ci.
- (2) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur fournissent au ministre, sur demande, les résultats des analyses des matières premières et des matériaux d'emballage-étiquetage effectuées pour chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue qu'ils distribuent ou importent.
 - (3) Le manufacturier conserve dans ses locaux les spécifications écrites relatives à ces matières ainsi qu'une preuve satisfaisante des analyses prévues à l'article [C.02.009](#) et les résultats de celles-ci.
 - (4) La personne qui emballe une drogue conserve dans ses locaux les spécifications écrites relatives au matériel d'emballage ainsi qu'une preuve satisfaisante des examens ou analyses prévus à l'article [C.02.016](#) et les résultats de ceux-ci.
 - (5) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur et l'analyste conservent dans leurs locaux au Canada les plans et devis détaillés de chacun des bâtiments au Canada où la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée ou analysée ainsi qu'une description de la conception et de la construction de ces bâtiments.
 - (6) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur et l'analyste conservent dans leurs locaux au Canada un dossier sur chaque membre de son personnel qui supervise les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser la drogue, notamment son titre, ses responsabilités, ses qualifications, son expérience et sa formation.

C.02.021



- (1) Les dossiers et les preuves exigés par le présent titre qui portent sur les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter, analyser le produit fini aux termes de l'article [C.02.018](#) et entreposer une drogue sous forme posologique doivent être conservés pendant un an après la date limite d'utilisation de la drogue, à moins que la licence d'établissement de l'intéressé ne prévoie une autre période.
- (2) Sous réserve du paragraphe (4), les dossiers et les preuves exigés par le présent titre qui portent sur les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter, analyser le produit fini aux termes de

l'article [C.02.018](#) et entreposer un ingrédient actif doivent être conservés, pour chaque lot ou lot de fabrication de l'ingrédient actif, pendant celle des périodes ci-après qui s'applique, à moins que la licence d'établissement de l'intéressé ne prévoise une autre période :

- (a) dans le cas d'un ingrédient actif ayant une date de nouvelle analyse, trois ans après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication;
 - (b) dans les autres cas, un an après la date limite d'utilisation du lot ou lot de fabrication.
- (3) Sous réserve du paragraphe (4), les dossiers et les preuves exigés par le présent titre au sujet de l'analyse des matières premières visée à l'article [C.02.009](#) et des matériaux d'emballage-étiquetage doivent être conservés pendant cinq ans après leur dernière utilisation au cours des opérations visant à manufacturer ou à emballer-étiqueter la drogue à moins que la licence d'établissement de l'intéressé ne prévoise une autre période.
- (4) Si le manufacturier doit conserver des dossiers et des preuves à l'égard d'un même ingrédient actif aux termes des paragraphes (2) et (3), il les conserve pour la plus longue période applicable.

C.02.022



- (1) Le grossiste, le distributeur visé à l'article C.01A.003 et l'importateur d'une drogue sous forme posologique conservent les dossiers sur la vente de chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qui leur permettent de retirer du marché le lot ou lot de fabrication, pendant un an après sa date limite d'utilisation, à moins que la licence d'établissement de l'intéressé ne prévoise une autre période.
- (2) Le distributeur d'un ingrédient actif visé à l'alinéa C.01A.003a) et le grossiste et l'importateur d'un ingrédient actif conservent les dossiers sur la vente de chaque lot ou lot de fabrication de l'ingrédient actif qui leur permettent de retirer du marché le lot ou lot de fabrication pendant celle des périodes ci-après qui s'applique, à moins que l'intéressé ne détienne une licence d'établissement qui prévoit une autre période :

- a) dans le cas d'un ingrédient actif ayant une date de nouvelle analyse, trois ans après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication;
- b) dans les autres cas, un an après la date limite d'utilisation du lot ou lot de fabrication.

C.02.023



- (1) Sur réception d'une plainte ou de renseignements sur la qualité d'une drogue – ou sur des défauts ou dangers qu'elle comporte –, le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'article C.01A.003 et l'importateur de la drogue ouvrent un dossier dans lequel ils font état de la plainte ou des renseignements et consignent, selon le cas :
 - a) les résultats des enquêtes qu'ils ont menées à cet égard aux termes du paragraphe [C.02.015\(2\)](#) et, le cas échéant, les mesures correctives prises;
 - b) le nom et l'adresse du lieu de travail du responsable du service du contrôle de la qualité à qui la plainte ou le renseignement a été acheminé aux termes du paragraphe [C.02.015\(2.1\)](#) et la date de l'acheminement.
- (2) Les dossiers visés au paragraphe (1) sont conservés pendant celle des périodes ci-après qui s'applique, à moins que l'intéressé ne détienne une licence d'établissement qui prévoit une autre période :
 - a) dans le cas d'une drogue sous forme posologique, un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue;
 - b) dans le cas d'un ingrédient actif :
 - (i) s'il a une date de nouvelle analyse, trois ans après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication;
 - (ii) dans les autres cas, un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de l'ingrédient actif.

C.02.024



- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent :
 - a) tenir des dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection exigé à l'article [C.02.012](#) et les mesures prises relativement à ce programme; et
 - b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.
- (2) La personne qui fabrique ou emballe-étiquette une drogue doit
 - a) tenir des dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé à l'article [C.02.007](#); et
 - b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

C.02.024.1



Le distributeur d'un ingrédient actif visé à l'alinéa C.01A.003a) et le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le grossiste et l'importateur d'un ingrédient actif inscrivent ce qui suit dans la documentation qui accompagne l'ingrédient actif, et ce, immédiatement après les renseignements de cette nature que toute autre personne y a déjà inscrits, le cas échéant :

- a) le numéro de sa licence d'établissement, s'il y a lieu, ou son nom, adresse, numéro de téléphone ainsi que son numéro de télécopieur et son adresse électronique;
- b) le fait qu'il a fabriqué, emballé-étiqueté, distribué, vendu en gros ou importé l'ingrédient actif, selon le cas, et la date à laquelle il a accompli cette activité;
- c) la date limite d'utilisation;
- d) le numéro de lot.

Justification

Une bonne documentation est un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité pharmaceutique en plus de favoriser la conformité aux exigences des BPF. La documentation peut exister sous diverses formes, y compris sur supports papier, électronique ou photographique.

Les divers types de documents et de supports utilisés devraient être entièrement définis dans le système de qualité pharmaceutique. L'objectif premier du système de documentation doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et de consigner toutes les activités qui influent directement ou indirectement sur tous les aspects de la qualité des IPA et des produits intermédiaires d'IPA.

Les dossiers doivent être fiables, complets, cohérents et exacts.

Vous devez établir un système de gouvernance des données pour vous assurer que des contrôles sont en place pour prévenir et détecter tout problème d'intégrité des données. Cela comprend :

- la mise en place de politiques et de procédures opératoires normalisées qui indiquent clairement les attentes de la direction sur la façon dont les données devraient être acquises, modifiées, examinées et conservées;
- la validation et l'entretien de l'équipement et des systèmes informatiques connexes;
- la vérification périodique des mesures préventives mises en place pour vérifier leur mise en œuvre et leur efficacité.

Ce sont des principes normalisés d'un système de qualité pharmaceutique, peu importe le support utilisé (p. ex. dossiers papier ou dossiers électroniques).

Interprétation

1. Si Santé Canada exige des documents aux fins d'évaluation, vous devez les fournir dans l'une des langues officielles du Canada (français ou anglais).
2. Si vous fabriquez, emballez-étiquetez, analysez, importez, distribuez ou vendez en gros des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA, vous êtes responsable d'obtenir tous les renseignements sur la qualité ou la réglementation concernant la production d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA de toute partie qui fournit des services connexes, à savoir :
 - a. les agents
 - b. les courtiers
 - c. les distributeurs
 - d. les réemballeurs
 - e. les réétiqueteurs
3. Vous devez établir un système de gouvernance des données afin d'assurer que l'intégrité des données est maintenue pour tous les dossiers requis aux termes des BPF. Les principes généraux des bonnes pratiques de documentation s'appliquent à la gestion des documents, indépendamment des supports utilisés (p. ex. dossiers papier ou dossiers

électroniques), tout au long de leur cycle de vie, du moment où les données sont initialement générées ainsi que pour toute modification qui leur sont apportées par la suite.

- a. Les dossiers devraient pouvoir être retracés jusqu'à la source à partir de laquelle le dossier a été généré. Cela peut être accompli en utilisant des techniques, telles que les initiales/signatures, l'identification sécurisée de l'utilisateur et la piste de vérification/l'historique des modifications afin de saisir les renseignements pertinents (p. ex. les paramètres de traitement, les paramètres des méthodes, les détails d'acquisition, ou les raisons derrière les modifications/le retraitement).
- b. Les dossiers devraient être lisibles et aucune partie des données ne devrait être obscurcie ou supprimée. S'ils sont archivés, ils doivent pouvoir être récupérés rapidement. Toute modification aux dossiers doit aussi être documentée et pouvoir être retracée.
- c. Les données devraient être consignées, documentées ou sauvegardées au moment de leur production, et accompagnées de preuves fiables indiquant que cela a bel et bien été fait.
- d. Les dossiers doivent être conservés dans un format d'origine en tant que dossier d'origine, ou en tant que copie authentique ayant fait l'objet d'un processus de conversion qualifié qui maintient l'intégrité des données.
- e. Les dossiers doivent être générés et conservés sous la supervision d'un système de qualité pharmaceutique qui garantit leur exactitude.



Les services infonuagiques doivent être traités comme un service contractuel, et les responsabilités doivent être clairement définies dans un contrat ou une entente de service.

4. Si vous utilisez un système électronique pour créer, modifier ou stocker les registres à tenir conformément au Règlement, ce système doit être qualifié et testé quant à sa sécurité, sa validité et sa fiabilité, et les dossiers de ces qualifications et tests doivent être conservés.
 - a. S'assurer que tous les droits d'accès et d'usage des systèmes électroniques sont bien contrôlés afin d'éviter que l'intégrité des données soit compromise par les utilisateurs.
 - b. Contrôler les dossiers électroniques de sorte que les dossiers :
 - ne puissent être créés et modifiés que par des personnes autorisées
 - soient protégés contre toute suppression intentionnelle ou accidentelle

- soient nommés et organisés de façon à permettre une traçabilité facile
 - soient suivis par une piste de vérification lors de la création ou de la modification (la piste de vérification devrait inclure les modifications apportées au dossier, la personne qui a apporté la modification, l'heure et la date à laquelle le dossier a été modifié et, le cas échéant, la raison pour laquelle le dossier a été modifié)
 - soient sauvegardés à intervalles réguliers pour qu'ils soient protégés contre la perte potentielle de données en raison de problèmes du système ou de la corruption de données
 - soient disponibles aux fins d'examen durant une inspection et soient facilement récupérables dans un format approprié
 - comprennent toutes les métadonnées nécessaires
5. Une signature électronique est acceptable comme solution de rechange à la signature manuscrite. S'assurer que les contrôles appropriés sont en place pour les signatures électroniques, y compris :
- a. la validation des systèmes de signature électronique pour démontrer que les systèmes sont convenablement sécurisés et fiables (et documenter cette validation).
 - b. Vous devriez avoir une procédure pour la création de signatures électroniques. Mettre en place des contrôles pour assurer le caractère unique de toutes les signatures électroniques.
 - c. S'assurer que toutes les signatures électroniques comprennent un timbre horodateur et qu'elles sont assujetties aux exigences relatives à la piste de vérification.
 - d. Informer les utilisateurs que les signatures électroniques sont considérées comme équivalentes aux signatures manuscrites. Tenir des dossiers pour montrer que les utilisateurs sont conscients de leurs responsabilités relatives à l'utilisation des signatures électroniques.
6. Établir et conserver des procédures opératoires normalisées (PON) pour toutes les exigences relatives aux BPF décrites dans le présent document. Examiner régulièrement ces PON et les tenir à jour. Elles sont importantes en tant que documents de référence et aux fins d'inspection. Consigner toute révision et s'assurer que seules les PON en vigueur sont utilisées.
- a. Disposer d'un système pour contrôler le cycle de vie des documents (c.-à-d. lorsque vous les publiez, les révisez, les remplacez ou cessez de les utiliser). Conserver l'historique des révisions.

- b. S'assurer d'avoir en place des procédures pour déterminer quels types de documents doivent être conservés et pendant combien de temps ils doivent l'être. Vous devriez conserver :
- les rapports d'historique de développement
 - les rapports de mise à l'échelle
 - les rapports de transfert technique
 - les rapports de validation de procédés
 - les registres de formation
 - les registres de production
 - les registres de contrôle
 - les registres de distribution
7. Vous pouvez conserver des documents tels que les spécifications, les instructions, les procédures et les dossiers sous forme d'originaux ou de copies conformes (p. ex. photocopies). Vous pouvez également conserver ces documents en format électronique, mais assurez-vous d'avoir des copies de sauvegarde. Lorsque des techniques de réduction sont utilisées, comme des microfilms ou des documents électroniques, l'équipement de récupération approprié et un moyen de produire une copie papier doivent être facilement accessibles (p. ex. les documents électroniques sont faciles à récupérer en format papier). Pendant la période où vous conservez ces dossiers, le fabricant, l'emballleur-étiqueteur ou l'importateur devrait pouvoir y accéder à la demande d'un inspecteur. Les dossiers qui peuvent être récupérés rapidement d'un autre endroit par des moyens électroniques ou par d'autres moyens sont acceptables.
- a. Les dossiers de fabrication et de laboratoire devraient être conservés sur les lieux où les activités se déroulent et devraient être facilement accessibles.
8. Lorsque vous faites des entrées dans vos dossiers, vous devriez :
- a. les documenter clairement dans l'espace prévu à cette fin
 - b. les faire immédiatement après la fin d'une activité
 - c. Identifier la personne ayant fait les entrées
 - d. Signer et dater tout changement aux documents et s'assurer que l'information originale soit lisible
- Le cas échéant, consigner la raison du changement.
9. Si vous fabriquez et/ou emballez-étiquetez des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA, vous devriez conserver les documents types de production de chaque IPA ou produit

intermédiaire d'IPA. Une personne qualifiée doit signer et dater ces documents, après quoi ils devraient être vérifiés, datés et signés de manière indépendante par une personne de l'unité de qualité. Ils devraient comprendre :

- a. le nom de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA et un code de référence de document, s'il y a lieu
- b. la liste des matières premières utilisées, désignées par des noms ou des codes suffisamment précis pour identifier toute caractéristique de qualité particulière
- c. la quantité précise, ainsi que son unité de mesure ou un rapport, de chaque matière première utilisée, y compris toute variation (et, si la quantité n'est pas établie, le calcul pour chaque taille de lot de fabrication ou taux de production)
- d. l'emplacement et l'équipement utilisé
- e. des instructions de production détaillées : séquences, plages des paramètres de procédés, instructions d'échantillonnage, contrôles en cours de fabrication ainsi que leurs critères d'acceptation, limites de temps et plages de rendement prévues
- f. toute note ou précaution particulière, ou tout renvoi à celle-ci
- g. les instructions d'entreposage de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA, y compris tout matériel d'emballage-étiquetage, ainsi que les conditions spéciales d'entreposage et les limites de temps

10. Si vous fabriquez, emballez-étiquetez ou importez un IPA ou un produit intermédiaire d'un IPA :

- a. Conserver une preuve attestant que chaque lot ou lot de fabrication a été fabriqué, emballé-étiqueté, analysé et entreposé selon les documents types de production. Cette preuve doit comprendre, sans s'y limiter :
 - Tout document créé en vertu du paragraphe [C.02.012\(2\)](#) du Règlement et la preuve que les procédés de fabrication et d'emballage ainsi que les méthodes d'analyse sont validés.
 - Les procédures écrites que vous avez suivies pour examiner et approuver les dossiers de production de lots et de contrôle de laboratoire, y compris l'emballage et l'étiquetage, pour confirmer que l'IPA ou le produit intermédiaire de l'IPA est conforme aux spécifications.
 - Les dossiers de fabrication, les dossiers d'emballage, les méthodes d'analyse et les résultats d'analyse pour les matières premières, le matériel d'emballage et les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA.

- Les dossiers sur les conditions d'entreposage de tous les matériaux utilisés dans la fabrication et l'emballage-étiquetage des IPA ou des produits intermédiaires d'IPA (p. ex. température et humidité contrôlées), lorsque nécessaire.



Pour les importateurs d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA, les résultats d'analyse des matières premières et du matériel d'emballage doivent uniquement pouvoir être communiqués rapidement à Santé Canada, sur demande.

- b. Garder une preuve attestant que les conditions dans lesquelles l'IPA ou le produit intermédiaire de l'IPA a été fabriqué, emballé-étiqueté, analysé et entreposé sont conformes au Règlement.
- c. Vous devriez avoir des preuves établissant la période de temps pendant laquelle l'IPA ou le produit intermédiaire de l'IPA répond aux spécifications requises, le cas échéant. Cette période de temps est propre au contenant et aux conditions dans lesquelles il est entreposé ou vendu. La documentation à conserver devrait inclure :
 - le programme de stabilité écrit
 - les données générées dans le cadre de ce programme
 - les conclusions du programme de stabilité à l'appui de la date d'expiration ou de réanalyse
 - les données générées dans le cadre du programme permanent de stabilité



Les études de stabilité requises pour justifier l'attribution des dates limites d'utilisation ou des dates de réanalyse devraient être effectuées si l'IPA est réemballé dans un type de contenant différent de celui utilisé par le fabricant de l'IPA.

11. Si vous fabriquez un IPA ou un produit intermédiaire d'un IPA, vous devez conserver les documents suivants :
 - a. les spécifications écrites relatives aux matières premières
 - b. les résultats des analyses des matières premières
 - la façon dont les matières ont été examinées et/ou analysées pour s'assurer qu'elles sont conformes aux spécifications établies
 - si les lots ont été acceptés ou refusés

- les dossiers montrant comment les matières ont été utilisées
- c. l'origine des matières premières fournies, incluant ce qui suit :
- le nom du fabricant
 - la date de réception et le numéro attribué à la réception
 - l'identification et la quantité de chaque lot expédié
 - le nom du fournisseur
 - le ou les numéros de contrôle du fournisseur, si vous connaissez cette information, ou un autre numéro d'identification
- d. les dossiers sur le fonctionnement du programme d'hygiène, conformément à l'article [C.02.007](#) « Hygiène », pendant une période d'au moins trois ans
12. Si vous emballez ou étiquetez un IPA ou un produit intermédiaire d'un IPA, vous devez conserver les documents suivants :
- a. les spécifications écrites s'appliquant au matériel d'emballage
- b. les résultats des examens ou des analyses liés au matériel d'emballage
- la façon dont les matières ont été examinées et/ou analysées pour s'assurer qu'elles sont conformes aux spécifications établies
 - si les lots ont été acceptés ou refusés
 - les dossiers montrant comment les matières ont été utilisées
- c. l'origine du matériel d'emballage fourni, incluant ce qui suit :
- le nom du fabricant
 - la date de réception et le numéro attribué à la réception
 - l'identification et la quantité de chaque lot expédié
 - le nom du fournisseur
 - le ou les numéros de contrôle du fournisseur, si vous connaissez cette information, ou un autre numéro d'identification.
- d. les dossiers sur le fonctionnement du programme d'hygiène, conformément à l'article [C.02.007](#) « Hygiène », pendant une période d'au moins trois ans



Conserver tous les dossiers et toutes les preuves de l'analyse des matières premières et du matériel d'emballage-étiquetage, le cas échéant, pendant au moins **cinq ans** après la dernière utilisation du matériel pour fabriquer ou

emballer-étiqueter un IPA, sauf si votre licence d'établissement prévoit une autre période.

13. Si vous fabriquez, emballez-étiquetez ou analysez un IPA ou un produit intermédiaire d'un IPA, vous devez tenir les documents suivants :

- a. Des plans détaillés de chaque bâtiment au Canada où les IPA ou les produits intermédiaires d'IPA sont fabriqués, emballés-étiquetés ou analysés. Conserver ces dossiers sur chaque site. Inclure une description de la conception et de la construction de ces bâtiments.
- b. Les dossiers de chaque personne qui supervise la fabrication, l'emballage-étiquetage et l'analyse des IPA ou produits intermédiaires d'IPA, y compris :
 - les organigrammes
 - les titres
 - les descriptions de postes
 - les responsabilités
 - les qualifications
 - l'expérience
 - la formation
 - les noms des remplaçants désignés de chaque personne
- c. Les documents indiquant les noms, les qualifications et l'expérience de tous les consultants embauchés dans le but d'appliquer les BPF ainsi que le type de services fournis par chacun.



Si vous fabriquez, emballez-étiquetez, analysez, importez ou entreposez des IPA, ce qui suit s'applique à vous, sauf si vous détenez une licence d'établissement qui précise une autre période :

- si l'IPA a une date de réanalyse, conserver ces dossiers pendant **trois ans** après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication. Dans tout autre cas, conserver ces dossiers pendant **un an** après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication.

14. Si vous êtes un fabricant, un emballer-étiqueteur, un grossiste (y compris les agents, les courtiers et les commerçants), un distributeur ou un importateur d'IPA ou de produits

intermédiaires d'IPA, vous devez conserver les documents suivants (qui se rapportent à toutes les opérations au Canada) :

- a. Registres de distribution de toutes les ventes d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA :
 - Tenir des dossiers de toutes les ventes de manière à ce qu'ils soient facilement accessibles et à permettre un retrait du marché complet et rapide de tout lot ou lot de fabrication d'une drogue.
- b. Conserver des dossiers indiquant que tous les clients ayant reçu un IPA ayant fait l'objet d'un retrait du marché en ont été avisés.



Si vous êtes un grossiste (y compris les agents, les courtiers et les commerçants), un distributeur ou un importateur d'IPA, ce qui suit s'applique à vous, sauf si vous détenez une licence d'établissement qui précise une autre période :

- si l'IPA a une date de réanalyse, conserver ces dossiers pendant **trois ans** après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication. Dans tout autre cas, conserver ces dossiers pendant **un an** après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication.

15. Si vous êtes un fabricant, un emballer-étiqueteur, un grossiste (y compris les agents, les courtiers et les commerçants), un distributeur ou un importateur d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA, vous devez conserver les documents suivants (que se rapportent à toutes les opérations au Canada) :

- a. Les dossiers de toute plainte – verbale ou écrite – concernant les défauts ou les dangers d'un IPA (y compris la façon dont vous avez enquêté et pris les mesures nécessaires pour résoudre le problème). Les dossiers de plainte devraient inclure :
 - le nom et l'adresse du plaignant (s'ils sont disponibles)
 - le nom et le numéro de téléphone de la personne soumettant la plainte (s'ils sont disponibles)
 - la nature de la plainte (y compris le nom et le numéro de lot de l'IPA)
 - la date à laquelle la plainte a été reçue
 - la mesure initiale prise (y compris la date et l'identité de la personne ayant pris la mesure)
 - les mesures prises, le cas échéant

- la réponse fournie au plaignant, lorsque possible (y compris la date à laquelle la réponse a été envoyée)
- la décision finale concernant le lot ou le lot de fabrication de l'IPA



Si vous êtes un fabricant, un emballer-étiqueteur, un grossiste (y compris les agents, les courtiers et les commerçants), un distributeur ou un importateur d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA, ce qui suit s'applique à vous, sauf si vous détenez une licence d'établissement qui précise une autre période :

- si l'IPA ou le produit intermédiaire de l'IPA a une date de réanalyse, conserver ces dossiers pendant **trois ans** après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication. Dans tout autre cas, conserver ces dossiers pendant **un an** après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication.

- b. Les dossiers des résultats de votre programme d'auto-inspection, y compris l'évaluation, les conclusions et les mesures correctives mises en œuvre. Ces dossiers doivent être conservés pendant au moins **trois ans**.

16. Si vous êtes un fabricant, un emballer-étiqueteur, un grossiste, un distributeur visé par le paragraphe C.01A.003a) du Règlement ou un importateur d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA (cela inclut toute partie autre que le fabricant d'origine qui pourrait échanger ou posséder, réemballer, réétiqueter, manipuler ou entreposer un IPA ou un produit intermédiaire d'un IPA) vous devriez ajouter l'information suivante aux documents qui accompagnent l'IPA ou produit intermédiaire de l'IPA :

- a. le numéro de la licence d'établissement (ou, si vous ne détenez pas de licence d'établissement, votre nom, adresse, numéro de téléphone, numéro de télécopieur et adresse de courriel)
- b. l'activité (fabrication, emballage-étiquetage, vente en gros, distribution ou importation) et la date de sa réalisation
- c. la date limite d'utilisation ou de réanalyse
- d. le numéro de lot de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA

17. Si vous êtes un emballer-étiqueteur, un réemballer-réétiqueteur, un importateur, un agent, un courtier, un commerçant, un distributeur ou un grossiste, vous devriez être en mesure de retracer complètement tout IPA ou produit intermédiaire d'IPA que vous distribuez. Pour ce faire, consigner ce qui suit :

- a. le nom et l'identité du fabricant et de l'emballer-étiqueteur d'origine
- b. l'adresse du fabricant et de l'emballer-étiqueteur d'origine

- c. les bons de commande
- d. les connaissements (documents de transport)
- e. les documents de réception
- f. le nom de l'IPA ou du produit intermédiaire de l'IPA
- g. le numéro de lot du fabricant ou de l'emballeur-étiqueteur
- h. les registres de transport et de distribution
- i. tous les certificats d'analyse (CA), y compris ceux du fabricant d'origine
- j. la date de réanalyse ou la date limite d'utilisation



Aux termes du paragraphe [C.02.020 \(5\)](#), chaque fabricant, emballeur-étiqueteur et analyste doit posséder des plans et des devis détaillés de chacun des bâtiments au Canada où la drogue est fabriquée, emballée-étiquetée ou analysée ainsi qu'une description de la conception et de la construction de ces bâtiments. Vous devriez disposer du dossier d'établissement sur place afin de vous conformer à ces exigences et aux autres exigences en matière de conservation de documents. Pour en apprendre davantage sur la préparation d'un dossier d'établissement, consultez le document de Santé Canada [Notes explicatives à l'intention de l'industrie sur la présentation d'un dossier d'établissement \(GUI-0005\)](#).

Documents de validation requis

Les documents de validation requis devraient être disponibles aux fins d'inspection et d'évaluation. Les renseignements requis dépendent de votre rôle dans le procédé de fabrication et sont expliqués ci-dessous.

18. Les fabricants, les emballeurs-étiqueteurs et les analystes doivent avoir sur place les dossiers complets suivants indiquant que leurs procédés de fabrication, d'emballage et d'analyse respectifs ont été validés. Cela inclut (mais sans s'y limiter):
 - a. le plan maître de validation
 - b. la validation du nettoyage
 - c. la validation des méthodes d'analyse
 - d. la qualification des systèmes auxiliaires (p.ex. systèmes de soutien et équipement)

19. Les importateurs d'IPA ou de produits intermédiaires d'IPA fabriqués, emballés-étiquetés et analysés à l'extérieur du Canada doivent avoir ce qui suit :
- a. un certificat de fabrication accompagné d'un certificat d'analyse
 - b. la licence d'établissement valide de l'importateur identifiant le bâtiment étranger
20. Sur demande, des copies des protocoles complets et des études connexes touchant toutes les activités de validation doivent être disponibles aux fins d'examen.
- a. les documents de validation de procédé spécifique au produit indiquant :
 - l'approche de validation utilisée par le fabricant (prospective, concomitante ou rétrospective)
 - les numéros de référence et les dates d'approbation de :
 - la formule type, y compris l'emballage
 - le protocole de validation du procédé
 - les études de validation du procédé
 - la validation des méthodes d'analyse
 - les numéros de lots en cause et les dates d'achèvement de ces études
 - une copie certifiée des conclusions approuvées tirées des études de validation du produit

Sur demande, des copies des protocoles complets et des études connexes touchant toutes les activités de validation doivent être disponibles aux fins d'examen sur le site de l'importateur.

Échantillons

C.02.025



- (1) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur d'une drogue sous forme posologique conservent au Canada un échantillon de chaque lot ou lot de fabrication de la drogue emballée-étiquetée, et ce, pendant un an après la date limite d'utilisation de la drogue, à moins que leur licence d'établissement ne prévoie une autre période.
- (2) Sous réserve du paragraphe (4), le fabricant d'une drogue sous forme posologique conserve un échantillon de tout lot ou lot de fabrication des matières premières utilisées pour fabriquer la

drogue, et ce, pendant deux ans après la dernière date d'utilisation de ces matières pour manufacturer la drogue, à moins que sa licence d'établissement ne prévoise une autre période.

- (3) Sous réserve du paragraphe (4), le fabricant d'un ingrédient actif conserve les échantillons de chaque lot ou lot de fabrication pendant celles des périodes ci-après qui s'applique, à moins que l'intéressé ne détienne une licence d'établissement qui prévoit une autre période :
 - a) dans le cas d'un ingrédient actif ayant une date de nouvelle analyse, trois ans après la distribution complète du lot ou du lot de fabrication;
 - b) dans les autres cas, un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication.
- (4) Si le fabricant doit conserver les échantillons à l'égard d'un même ingrédient actif aux termes des paragraphes (2) et (3), il les conserve pendant la plus longue période applicable.

C.02.026



Les échantillons visés à l'article [C.02.025](#) doivent être en quantité suffisante pour permettre de déterminer si la drogue ou les matières premières sont conformes à leurs spécifications respectives.

Justification

Ces exigences contribuent à garantir que votre établissement et Santé Canada auront, en cas de problèmes concernant la qualité des produits, facilement accès aux échantillons nécessaires à un réexamen.

Les échantillons de réserve peuvent être évalués dans le cas où un lot d'IPA soulève des préoccupations pendant la durée de conservation d'un produit (p. ex. une plainte concernant la qualité ou une requête relative à l'emballage-étiquetage).

Interprétation

1. Prélever un échantillon représentatif pour effectuer une réanalyse.

2. Emballer et conserver les échantillons de réserve pour toute évaluation future de la qualité des lots d'IPA – pas pour de futures analyses de stabilité.
3. Conserver les échantillons de chaque lot d'IPA pendant un an après la date limite d'utilisation du lot de fabrication ou pendant trois ans après la distribution du lot, si cette période est plus longue que la précédente. Pour les IPA présentant une date de réanalyse, des échantillons similaires doivent être conservés pendant trois ans après la date de distribution complète du lot par le fabricant.
4. Vous pouvez entreposer les échantillons de réserve dans un autre site si vous disposez d'une entente écrite décrivant clairement les responsabilités respectives de chaque partie.



Pour obtenir de plus amples renseignements sur les sites alternatifs pour la conservation des échantillons, consulter les [*Lignes directrices concernant les sites alternatifs pour la rétention d'échantillons \(GUI-0014\)*](#).

5. Entreposer l'échantillon dans le même système d'emballage que celui dans lequel l'IPA est entreposé ou dans un système équivalent ou plus protecteur que le système d'emballage commercial de l'IPA. Prélever des quantités suffisantes d'échantillons de réserve pour permettre une analyse en duplicata conformément aux spécifications de l'IPA.
6. Entreposer les échantillons de réserve selon les conditions indiquées sur l'étiquette, s'il y a lieu.

Stabilité

C.02.027



- (1) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur d'une drogue sous forme posologique déterminent la période durant laquelle la drogue demeurera conforme à ses spécifications dans l'emballage dans lequel elle est mise en vente.
- (2) Le manufacturier et l'importateur d'un ingrédient actif déterminent la période durant laquelle la drogue demeurera conforme à ses spécifications dans l'emballage dans lequel elle est mise en vente.

Justification

Un programme de stabilité écrit détermine la date de réanalyse ou la date limite d'utilisation établie pour un IPA conformément aux conditions d'entreposage recommandées. Chacun des IPA emballés doit être couvert par des données pertinentes appuyant sa date de réanalyse ou sa date limite d'utilisation dans des types de matériel d'emballage approuvés. La date limite d'utilisation ou de réanalyse d'un IPA doit être fondée sur des études de stabilité bien conçues.



Les exigences relatives aux études de stabilité (lots de fabrication primaires et lots de fabrication prévus dans le cadre de l'engagement relatif à l'autorisation de mise en marché) sont décrites dans diverses lignes directrices de Santé Canada, de l'ICH et de la VICH. Les conditions d'entreposage accélérées et à long terme sont décrites dans les documents suivants :

- [Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux : ICH thème Q1A\(R2\)](#)
- [Évaluation des données de stabilité : ICH thème Q1E](#)
- [VICH GL3\(R\) Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products](#) (disponible uniquement en version anglaise)
- [VICH GL51 Statistical evaluation of stability data](#) (disponible uniquement en version anglaise)

Interprétation

1. S'assurer que l'information à l'appui de la stabilité est disponible (p. ex. données publiées et résultats d'analyse) lorsqu'un produit intermédiaire est transféré hors du contrôle du système de gestion du matériel du fabricant et qu'une date limite d'utilisation ou de réanalyse est attribuée.
2. Fonder les dates limites d'utilisation ou de réanalyse de l'IPA sur les données des études de stabilité. La pratique courante consiste à utiliser une date de réanalyse au lieu d'une date limite d'utilisation.
3. Vous pouvez fonder les dates limites d'utilisation ou de réanalyse préliminaires de l'IPA sur des lots obtenus à l'échelle pilote si :
 - a. Les lots obtenus à l'échelle pilote sont fabriqués de manière à simuler le procédé final de fabrication commerciale (p. ex. mise à l'échelle linéaire en utilisant des matières et des équipements similaires).
 - b. La qualité de l'IPA est représentative de celle du produit qui sera fabriqué à une échelle commerciale.

4. Vous pouvez obtenir des renseignements préliminaires à partir des études de stabilité accélérées. La date de réanalyse ou la date limite d'utilisation peut initialement être fondée sur des données accélérées et des données extrapolées à long terme. Dans un tel cas, cette date devrait être vérifiée à l'aide des données sur la stabilité à long terme au fur et à mesure qu'elles sont disponibles.
5. Entreposer les échantillons de stabilité dans des contenants simulant les caractéristiques du contenant commercial. Par exemple, si l'IPA est commercialisé dans des sacs contenus dans des fûts en fibres, vous pouvez emballer les échantillons de stabilité dans des sacs faits du même matériel et dans des fûts plus petits de composition matérielle similaire ou identique à celle des fûts commercialisés.
6. Inscrire ou continuer de surveiller au moins trois lots de fabrication commerciale dans le cadre du programme de stabilité pour confirmer la date de réanalyse ou la date limite d'utilisation. Toutefois, lorsque les données d'études antérieures montrent que l'IPA devrait conserver sa stabilité pendant au moins deux ans, vous pouvez utiliser moins de trois lots.
7. Dans le cas d'IPA importés, les études de stabilité provenant de bâtiments étrangers sont acceptables à condition que les données satisfassent aux exigences des diverses lignes directrices de Santé Canada, de l'ICH et de la VICH à propos de la stabilité et que le site puisse prouver qu'il se conforme aux BPF. L'unité de qualité de l'importateur ou du distributeur devrait examiner et conserver les données sur la stabilité.
8. S'assurer que les procédures d'analyse utilisées pour évaluer la stabilité (y compris les études de stabilité accélérées) sont validées conformément au document [Q2\(R1\)](#) : [Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie](#) ou [Validation des procédures analytiques : Méthodologie VICH GL2](#), le cas échéant. Les essais doivent indiquer la stabilité (c.-à-d. suffisamment spécifiques détecter et quantifier des produits de dégradation et pour distinguer les substances dégradées et les substances non dégradées). Inclure des limites pour chaque produit de dégradation spécifié et non spécifié et pour l'ensemble des produits de dégradation.



« Dégradation » désigne la dégradation chimique d'un produit pharmaceutique. La dégradation peut être affectée par divers facteurs, tels que l'exposition à la lumière, à l'oxygène ou à l'humidité.



- (1) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) et l'importateur d'une drogue sous forme posologique surveillent, dans le cadre d'un programme permanent, la stabilité de la drogue dans l'emballage dans lequel elle est mise en vente.
- (2) Le fabricant et l'importateur d'un ingrédient actif surveillent, dans le cadre d'un programme permanent, la stabilité de la drogue dans l'emballage dans lequel elle est mise en vente.

Justification

Un programme d'analyse permanent et consigné devrait être conçu pour surveiller les caractéristiques de stabilité des IPA, et les résultats devraient être utilisés pour confirmer les conditions d'entreposage appropriées et les dates de réanalyse ou les dates limites d'utilisation.

Interprétation

1. Concevoir et documenter un programme d'analyse permanent pour vérifier la stabilité des IPA dans les conditions d'entreposage précisées.
2. Entreposer les échantillons de stabilité dans des contenants simulant les caractéristiques du contenant commercial. Par exemple, si l'IPA est commercialisé dans des sacs contenus dans des fûts en fibres, vous pouvez emballer les échantillons de stabilité dans des sacs faits du même matériel et dans des fûts plus petits de composition matérielle similaire ou identique à celle des fûts commercialisés.
3. Après l'inscription des trois premiers lots commerciaux, au moins un lot par année de tout IPA que vous fabriquez devrait être ajouté au programme de surveillance de la stabilité et analysé annuellement pour confirmer la stabilité.
4. Effectuer des analyses plus souvent pour les IPA dont la durée de conservation est courte. Par exemple, les IPA ayant une durée de conservation d'un an ou moins nécessitent que des échantillons de stabilité soient prélevés et analysés à chaque mois pendant les trois premiers mois, puis à intervalles de trois mois par la suite. Lorsque les données confirment que la stabilité de l'IPA n'est pas compromise, vous pouvez envisager d'éliminer certains intervalles d'analyse.
5. Les conditions d'entreposage de stabilité devraient être conformes aux lignes directrices de l'ICH sur la stabilité, le cas échéant.

6. Inclure les pires situations – p. ex. les lots repris ou retraités – dans votre programme permanent de stabilité.
7. Évaluer tout résultat confirmé non conforme aux spécifications, tout résultat limite ou toute tendance atypique importante susceptible d'influer sur la qualité du produit. De tels cas peuvent nécessiter la prise de mesures supplémentaires (p. ex. des études de stabilité supplémentaires, une augmentation de la fréquence des analyses ou une modification de la date de réanalyse ou de la date limite d'utilisation). Tenir compte de l'incidence sur tous les lots de fabrication sur le marché. Déclarer de tels cas à Santé Canada, conformément au paragraphe C.01A.013b), lorsque la qualité, l'innocuité ou l'efficacité d'une drogue peut être compromise.
8. Dans le cas des IPA importés, les études de stabilité provenant de bâtiments étrangers sont acceptables à condition que les données satisfassent aux exigences des diverses lignes directrices de Santé Canada, de l'ICH et de la VICH à propos de la stabilité et que le site puisse prouver qu'il se conforme aux BPF. L'importateur est responsable de faire en sorte que les dossiers associés au programme permanent de stabilité soient disponibles sur demande.

Annexes

Annexe A – Glossaire

Acronymes

AC :	Avis de conformité
ARM :	Accord de reconnaissance mutuelle
BPF :	Bonnes pratiques de fabrication
CA :	Certificat d'analyse
DGPSA :	Direction générale des produits de santé et des aliments
DIN :	Numéro d'identification de médicament
IA :	Ingrédient actif
ICH :	Conférence internationale sur l'harmonisation
IPA :	Ingrédient pharmaceutique actif
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
PIC/S :	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PON :	Procédure opératoire normalisée
QC :	Qualification de la conception
QI :	Qualification de l'installation
QO :	Qualification opérationnelle
QR :	Qualification du rendement
SACE :	Site alternatif pour la conservation des échantillons
TGA :	<i>Therapeutic Goods Administration</i>

VICH : Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour
l'enregistrement des médicaments vétérinaires

Termes



Ces définitions expliquent comment les termes sont utilisés dans le présent document, ainsi que dans les annexes (sauf indication contraire). Dans le cas des définitions tirées d'autres documents, la source est indiquée entre parenthèses. Toutes les références à des articles se rapportent au Règlement.

En cas d'ambiguïté, les définitions de la [Loi sur les aliments et drogues](#) ou du [Règlement sur les aliments et drogues](#) ont préséance.

Accord de reconnaissance mutuelle (ARM) (*Mutual recognition agreement (MRA)*) – Accord international portant sur la reconnaissance mutuelle en matière de certification de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication des drogues. (C.01A.001(1))

Adjuvant de procédé (*Process aids*) – Matière, à l'exclusion des solvants, utilisée comme adjuvant dans la fabrication d'un produit intermédiaire ou d'un IPA, mais qui ne participe pas directement à une réaction chimique ou biologique (p. ex. adjuvants de filtration, charbon activé). ([ICH thème Q7](#))

Agent antimicrobien (*Antimicrobial agent*) – Drogue pouvant détruire les micro-organismes pathogènes et dont l'étiquette indique qu'elle est destinée à être utilisée dans la désinfection des surfaces de l'environnement ou des instruments médicaux, au sens du *Règlement sur les instruments médicaux*, qui :

- a) ne sont pas des instruments effractifs au sens de ce règlement;
- b) sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte. (C.01A.001(1))

Les agents antimicrobiens comprennent les désinfectants pour surfaces dures environnementales utilisés pour nettoyer les surfaces comme les bureaux et les bancs.

Analyse en cours de fabrication (*In-process testing*) – Examen ou analyse de toute substance ou mélange de substances au cours du procédé de fabrication.

Analyser (*Test*) – Exécuter les analyses, y compris les examens, les évaluations et les analyses, tels qu'ils sont décrits au Titre 2 de la Partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#).

Assurance de la qualité (*Quality assurance*) – Ensemble de toutes les dispositions prises dans le but de s'assurer que tous les IPA présentent la qualité requise pour leur utilisation prévue et que des systèmes qualité sont en place. ([ICH thème Q7](#))

Autorisation de mise en marché (*Marketing authorization*) – Document juridique délivré par Santé Canada autorisant la vente d'une drogue ou d'un instrument, et fondé sur les exigences

de la [Loi sur les aliments et drogues](#) et de ses Règlements connexes en matière de santé et de sécurité. L'autorisation de mise en marché peut prendre la forme d'un avis de conformité (AC), d'un numéro d'identification de médicament (ou de drogue) (DIN), d'une homologation dans le cas des instruments médicaux de classes II, III et IV, ainsi que d'un numéro de produit naturel (NPN) ou d'un numéro de remède homéopathique (DIN-HM).

Autorité réglementaire (*Regulatory authority*) – Organisme public ou autre entité, dans un pays participant, qui est habilité à contrôler l'utilisation ou la vente de drogues dans ce pays et qui peut prendre des mesures d'exécution pour veiller à ce que les drogues commercialisées sur le territoire relevant de sa compétence satisfassent aux exigences légales. (C.01A.001(1))

Bilan comparatif (*Reconciliation*) – Comparaison des quantités de produits ou matériel réellement produites ou utilisées et des quantités théoriques, produites ou utilisées compte tenu des variations normales.

Certificat d'analyse (CA) (*Certificate of analysis (CoA)*) – Document comportant le nom et l'adresse du laboratoire ayant effectué la ou les analyses, le nom et les spécifications du ou des matières, la ou les analyses effectuées, la ou les méthodes utilisées, les résultats numériques réels, la ou les dates d'approbation, la signature de la personne ayant donné son approbation et toute autre information technique jugée nécessaire pour son utilisation correcte.

Certificat de fabrication (*Certificate of manufacture*) – Document émis par un fournisseur à un distributeur ou à un importateur, qui certifie qu'un lot ou un lot de fabrication spécifique d'une drogue ou d'un IPA a été produit conformément à ses documents types de production. Ce certificat inclut un sommaire détaillé de la documentation courante du lot de fabrication, ainsi que les références aux dates de modification, de fabrication et d'emballage, et il est signé et daté par le service du contrôle de la qualité du fournisseur. Pour les drogues fabriquées, emballées-étiquetées et analysées dans des pays participants, le certificat de lot est jugé équivalent.

Composé intermédiaire d'une forme posologique définitive (FPD) (*Finished Dosage Form (FDF) Intermediate*) – Tout mélange physique débutant lorsque deux ingrédients (p. ex. ingrédient actif, antioxydant, agent de conservation, agent de remplissage, liant, solvant) sont d'abord ajoutés au lot d'une drogue qu'on fabrique, et avant de devenir une drogue en forme posologique. Les composés intermédiaires partiellement traités d'un produit pharmaceutique, les drogues semi-finies ou les drogues en vrac sont des exemples de composés intermédiaires d'une forme posologique.

Confinement (*Containment*) – Action d'isoler un agent chimique ou biologique ou une autre entité dans un espace défini.

Contamination croisée (*Cross-contamination*) – Contamination d’une matière ou d’un produit par une autre matière ou un autre produit. ([ICH thème Q7](#))

Contamination (*Contamination*) – Introduction involontaire d’impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de corps étrangers, dans des matières premières, des produits intermédiaires ou des IPA durant la production, l’échantillonnage, l’emballage ou le réemballage, l’entreposage ou le transport. ([ICH thème Q7](#))

Contrôle de la qualité (*Quality control*) – Vérification ou analyse visant à s’assurer de la conformité aux spécifications. ([ICH thème Q7](#))

Contrôle des changements (*Change control*) – Procédure écrite décrivant la mesure à prendre dans le cas où l’on propose un changement a) aux installations, aux matériaux, à l’équipement et/ou aux procédés utilisés dans la fabrication, l’emballage et l’analyse des drogues ou IPA ou b) pouvant avoir un effet sur la qualité ou le fonctionnement des systèmes auxiliaires.

Contrôle en cours de fabrication (*In-process control*) – Vérifications effectuées en cours de production, en vue de surveiller et, au besoin, de modifier le procédé pour s’assurer que le produit intermédiaire ou l’IPA est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l’environnement de production ou de l’équipement peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

Copie authentique (*True copy*) – Une copie exacte vérifiée d’un dossier d’origine. Les données peuvent être statiques (p, ex. un dossier « fixe » comme du papier ou un format PDF) ou dynamique (p. ex. un dossier électronique avec lequel l’utilisateur ou l’examineur peut interagir).

Exemple 1 : Un groupe d’images fixes (photographies — l’exemple de la « copie papier » statique) peut ne pas fournir le contenu et le sens complets du même événement qu’une image en mouvement enregistrée (vidéo — l’exemple du « dossier électronique » dynamique).

Exemple 2 : Une fois imprimés ou convertis en format PDF, les dossiers chromatographiques perdent leur capacité à être retraités et ne permettent pas l’affichage plus détaillé des lignes de base ou des champs cachés. En comparaison, les mêmes dossiers électroniques dynamiques de base de données offrent la possibilité de suivre, d’extraire des données et d’établir les tendances à ce chapitre, ce qui permet à l’examineur (moyennant les autorisations d’accès nécessaires) de retraiter, visualiser les champs cachés, et d’élargir le volet afin d’afficher l’intégration plus clairement. (traduction du document [MHRA Guidance on GxP data integrity March 2018](#))

Critères d’acceptation (*Acceptance criteria*) – Limites numériques, plages ou autres mesures appropriées pour l’acceptation des résultats d’analyse. ([ICH thème Q7](#))

Critique (*Critical*) – Décrit une étape ou une condition du procédé, une exigence d'une analyse ou tout autre paramètre ou élément pertinent qui doit être contrôlé à l'intérieur de critères prédéterminés pour garantir la conformité de l'IPA à ses spécifications. ([ICH thème Q7](#))

Date de nouvelle analyse (ou date de réanalyse) (*Retest date*) – Date à laquelle une matière devrait être réexaminée pour s'assurer qu'elle peut toujours être utilisée. ([ICH thème Q7](#))

Date limite d'utilisation (ou date de péremption) (*Expiry date (or expiration date)*) –

a) S'agissant d'une drogue sous forme posologique, celle des dates ci-après qui est antérieure à l'autre, indiquée au moins par l'année et le mois :

(i) la date jusqu'à laquelle la drogue conserve l'activité, la pureté et les propriétés physiques précisées sur l'étiquette,

(ii) la date après laquelle le fabricant recommande de ne plus utiliser la drogue;

b) S'agissant d'un ingrédient actif, celle des dates ci-après qui s'applique, indiquée au moins par l'année et le mois :

(i) la date de nouvelle analyse,

(ii) la date après laquelle le fabricant recommande de ne plus utiliser l'ingrédient actif.
(C.01.001(1))

Distributeur ou fabricant (*Distributor or manufacturer*) – Toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue. (A.01.010)

Le titre 1A et les titres 2 à 4 du Règlement s'appliquent aux distributeurs suivants :

a) le distributeur d'un ingrédient actif;

b) celui d'une drogue dont il a obtenu l'identification numérique. (C.01A.003)

Documents types de production (DTP) (*Master production documents (MPD)*) – Documents comprenant les spécifications des matières premières, du matériel d'emballage et de la forme posologique emballée; la formule type (y compris la composition et les instructions décrites sous *Formule type*), les procédures d'échantillonnage et les procédures opératoires normalisées (PON) traitant des procédés critiques, que l'on fasse référence ou non à ces PON dans la formule type.

Données (*Data*) – Le terme « données » s'entend de tous les dossiers originaux et de toutes les copies certifiées conformes de dossiers originaux, y compris les données de base et les métadonnées, de même que toutes les transformations ultérieures et les rapports de ces

données, qui sont consignés au moment de l'activité et qui permettent une reconstruction intégrale et complète et l'évaluation de l'activité. (Adaptation de l'ébauche du Guide de bonnes pratiques de gestion des données et des enregistrements de l'OMS)

Dossier de production du lot de fabrication (*Batch production record*) – Dossiers qui démontrent que le lot d'un IPA final a été fabriqué conformément aux documents types de production approuvés.

Drogue (*Drug*) – Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.

(Article 2 de la [Loi sur les aliments et drogues](#))

Aux fins du présent document, le terme *drogue* ne vise pas :

- a) le prémélange médicamenteux dilué;
- b) l'aliment médicamenté au sens du paragraphe 2(1) du *Règlement de 1983 sur les aliments du bétail*;
- c) l'ingrédient actif pour usage vétérinaire qui n'est pas un ingrédient pharmaceutique actif;
- d) l'ingrédient pharmaceutique actif pour usage vétérinaire qui peut être vendu sans ordonnance et qui est également un produit de santé naturel au sens du paragraphe 1(1) du *Règlement sur les produits de santé naturels*;
- e) la drogue utilisée uniquement pour une étude expérimentale menée conformément au certificat délivré en vertu de l'article C.08.015. (C.01A.001(2))

Drogues vétérinaires (*Veterinary drugs*) – Médicaments administrés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, ainsi qu'aux animaux de compagnie.

Durée de conservation (*Shelf life*) – Période pendant laquelle un IPA est censé satisfaire aux spécifications approuvées, pourvu qu'il soit entreposé dans les conditions définies sur l'étiquette et avec le système de fermeture et le contenant proposés.

Écart (*Deviation*) – Déviation par rapport à une instruction approuvée ou une norme établie. ([ICH thème Q7](#))

Emballer-étiqueter (*Package/label*) – Emballer une drogue dans son récipient immédiat ou apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. (C.01A.001(1))

Entrepreneur (*Contractor*) – Personne morale effectuant des activités au nom d'une entreprise conformément à une entente écrite. Cela comprend d'autres sites dans la même structure organisationnelle.

Étalon de référence primaire (*Reference standard, primary*) – Substance dont on a démontré, par une série exhaustive d'essais analytiques, qu'il s'agissait d'une matière authentique devant présenter une pureté élevée. Cet étalon peut être : 1) obtenu d'une source officiellement reconnue, 2) préparé par synthèse indépendante, 3) obtenu à partir d'une matière de production existante de pureté élevée ou 4) préparé par purification supplémentaire d'une matière de production existante. ([ICH thème Q7](#))

Étalon de référence secondaire (*Reference standard, secondary*) – Substance d'une qualité et d'une pureté établies, par comparaison avec un étalon de référence primaire, utilisée comme étalon de référence pour l'analyse en laboratoire. ([ICH thème Q7](#))

Étalonnage (*Calibration*) – Opération démontrant qu'un instrument ou un dispositif particulier produit des résultats se situant à l'intérieur des limites spécifiées par comparaison avec ceux produits par une norme de référence ou traçable à l'intérieur d'une gamme de mesures appropriées. ([ICH thème Q7](#))

Étiquette (*Label*) – Sont assimilés aux étiquettes les inscriptions, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou emballages ou s'y rapportant (article 2 de la [Loi](#)). Comme défini sous *Emballer-étiqueter*, l'action d'étiqueter renvoie à apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. (C.01A.001(1))

Fabricant ou distributeur (*Manufacturer or distributor*) – Voir distributeur.

Fabrication (*Manufacture*) – Toutes les opérations de réception des matières, de production, d'emballage, de réemballage, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, d'entreposage et de distribution des IPA et les contrôles connexes. ([ICH thème Q7](#))

Forme posologique (*Dosage form*) – Drogue qui a été traitée au point d'être maintenant sous une forme pouvant être administrée en doses individuelles (sauf indication contraire dans le Règlement).

Formule type (*Master formula*) – Document ou ensemble de documents spécifiant les matières premières et le matériel d'emballage ainsi que leurs quantités, et comportant une description détaillée des procédures à appliquer et des précautions à prendre pour produire une quantité donnée de produits finis, ainsi que les instructions de fabrication, y compris les contrôles en cours de fabrication.

Fournisseur (*Vendor*) – Personne qui se définit comme étant le fabricant d'un produit (matière première, matériel d'emballage, ingrédients médicamenteux ou réactifs).

Gestion des risques liés à la qualité (*Quality risk management*) – Processus systématique d'appréciation, de maîtrise, de communication et de surveillance des risques liés à la qualité du médicament. Il peut être appliqué de façon proactive et rétrospective. ([ICH thème Q9](#))

Gouvernance des données (*Data governance*) – Somme totale des ententes pour s'assurer que les données, indépendamment du format dans lequel elles sont produites, sont enregistrées, traitées, conservées et utilisées afin que le dossier soit complet, cohérent et exact tout au long du cycle de vie des données. (ébauche du document d'orientation du PIC/S : [Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments](#), 2016)

Grossiste (*Wholesaler*) – Personne, autre qu'un distributeur visé à l'article C.01A.003, qui vend une ou plusieurs des drogues ci-après autrement qu'au détail :

a) toute drogue sous forme posologique visée aux annexes C ou D de la *Loi*, toute drogue qui est une drogue sur ordonnance ou toute drogue contrôlée au sens du paragraphe C.01A.001(1);

b) un ingrédient actif;

c) un stupéfiant au sens du *Règlement sur les stupéfiants*. (C.01A.001(1))

Haute direction (*Senior Management*) – Personne qui oriente une entreprise ou un site aux échelons les plus élevés ayant le pouvoir et la responsabilité nécessaires pour mobiliser les ressources au sein de l'entreprise ou du site ([ICH thème Q10](#))

Importer (*Import*) – Importer une drogue au Canada en vue de la vente. (C.01A.001(1))

Impureté (*Impurity*) – Tout élément présent dans le produit intermédiaire ou l'IPA qui n'est pas l'entité désirée. ([ICH thème Q7](#))

Ingrédient actif (*Active ingredient*) – Drogue qui, lorsqu'elle est utilisée comme matière première dans la manufacture d'une drogue sous forme posologique, lui confère les effets recherchés. (C.01A.001(1))

Ingrédient médicamenteux (*Medicinal ingredient*) – Voir ingrédient pharmaceutique actif.

Ingrédient pharmaceutique actif (*Active pharmaceutical ingredient*) – Ingrédient actif utilisé dans la manufacture d'un produit pharmaceutique. (C.01A.001(1))

Intégrité des données (*Data integrity*) – Mesure dans laquelle toutes les données sont complètes, cohérentes et exactes tout au long de leur cycle de vie. (traduction du document *MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry*, mars 2015)

Intermédiaire d'ingrédient pharmaceutique actif (*Active pharmaceutical ingredient intermediate*) – Voir *Produit intermédiaire*

IPA du cannabis (*Cannabis API*) – Ingrédient actif qui est le produit de départ du procédé de fabrication du produit fini, qui peut être un composant actif extrait et purifié de la plante de cannabis (p. ex. un cannabinoïde), un extrait de certaines parties de la plante de cannabis ou de certaines parties en poudre de cette plante. (adaptation de la TGA)

IPA en vrac (*Bulk API*) – IPA qui n'est pas dans son emballage final, habituellement en quantité plus grande que celle du plus gros format d'emballage disponible sur le marché.

Licence d'établissement de produits pharmaceutiques (*Drug establishment licence*) – Licence délivrée par le ministre aux termes du paragraphe C.01A.008(1) du Règlement qui autorise une personne à exercer des activités assujetties à une licence dans un bâtiment au Canada.

Liqueur mère (*Mother liquor*) – Liquide résiduel qui subsiste à la fin du processus de cristallisation ou d'isolement. Une liqueur mère peut contenir des matières n'ayant pas réagi, des produits intermédiaires, de l'IPA et/ou des impuretés. Elle peut être utilisée pour fins de traitement ultérieur. ([ICH thème Q7](#))

Lot (*Lot*) – Voir lot de fabrication.

Lot de fabrication (ou lot) (*Batch (or lot)*) – Une quantité spécifique de matières produites dans le cadre d'un procédé ou d'une série de procédés, de sorte que le lot devrait être homogène à l'intérieur des limites prescrites. Dans le cas d'une production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite à l'intérieur d'un intervalle de temps fixe. Un lot d'emballage ou un lot de fabrication fait référence à un lot emballé selon un procédé continu.

Manuel qualité (*Quality Manual*) – Document dans lequel est décrit le système de gestion de la qualité d'une organisation. (ISO 9000:2015)

Manufacturer (*Fabricate*) – Préparer et conserver une drogue en vue de la vente. (C.01A.001)

Matériel d'emballage (*Packaging material*) – Comprend une étiquette. ([C.02.002](#))

Remarque : Aux fins du présent document, cette définition englobe également : les étiquettes, le matériel d'emballage imprimé, tout matériel conçu pour protéger les produits intermédiaires, les IPA ou les drogues lors de l'entreposage et du transport ainsi que les composants en contact direct avec l'IPA ou la drogue sous leur forme finale.

Matière (*Material*) – Terme général utilisé pour désigner les matières premières (produits de départ, réactifs ou solvants), les adjuvants de procédé, les produits intermédiaires, les IPA et le matériel d'emballage et d'étiquetage. ([ICH thème Q7](#))

Matière première (*Raw material*) – Terme général utilisé pour désigner les produits de départ, les réactifs et les solvants destinés à servir à la production des produits intermédiaires d'IPA ou des IPA. ([ICH thème Q7](#))

Mélanges d'ingrédients pharmaceutiques actifs (*Active pharmaceutical ingredient blends*) – Mélange homogène des mêmes IPA dans les mêmes spécifications.

Métadonnées (*Metadata*) – Données qui décrivent les attributs d'autres données et qui fournissent le contexte ou le sens. D'ordinaire, ce sont des données qui décrivent la structure, les éléments de données, les interrelations et d'autres caractéristiques des données. Elles permettent aussi d'attribuer les données à une personne. (traduction du document [MHRA Guidance on GxP data integrity March 2018](#))

Numéro d'identification d'une drogue (*Drug identification number*) – Le numéro d'identification d'une drogue (DIN) s'entend d'un code numérique de huit (8) chiffres attribué par Santé Canada pour chaque produit pharmaceutique commercialisé au Canada en vertu de la [Loi sur les aliments et drogues](#) et de son Règlement. Un DIN énumère uniquement les caractéristiques du produit suivantes : fabricant, nom du produit, ingrédient médicinal, force de l'ingrédient médicinal, forme posologique et voie d'administration.

Numéro de lot (*Lot number*) – Voir numéro de lot de fabrication.

Numéro de lot de fabrication (ou numéro de lot) (*Batch number*) – Combinaison unique de chiffres, de lettres et/ou de symboles qui identifie un lot de fabrication (ou lot) et à partir de laquelle l'historique de la production et de la distribution peut être établi. ([ICH thème Q7](#))

Pays participant (*MRA country*) – Pays participant à un accord de reconnaissance mutuelle avec le Canada. (C.01A.001(1))

Piste de vérification (*Audit trail*) – Les pistes de vérification en lien avec les BPF sont des métadonnées qui prennent la forme d'un dossier renfermant des renseignements importants

sur les BPF (par exemple, la modification ou la suppression de données pertinentes liées aux BPF), qui permettent la reconstruction des activités liées aux BPF. (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency [MHRA])

Une piste de vérification est le fruit d'un processus de consignation de détails, comme les ajouts, les suppressions ou les modifications de l'information contenue dans un document, sur support papier ou électronique, sans obscurcir ou écraser le document d'origine. La piste de vérification facilite la reconstitution de l'historique d'événements relatifs au dossier, quel que soit son support, y compris le « qui, quoi, quand et pourquoi » de l'intervention. Par exemple, dans un document papier, une piste de vérification touchant une modification serait consignée en tirant un trait qui permet à l'entrée d'origine d'être lisible et en ajoutant les initiales de la personne qui effectue la modification ainsi que la date et la raison de la modification, étapes nécessaires pour étayer et justifier la modification. Dans les dossiers électroniques, les pistes de vérification sécurisées, générées par ordinateur et horodatées, au niveau du système et du dossier, devraient permettre la reconstitution du cours des événements de création, de modification et de suppression de données électroniques. Les pistes de vérification générées par ordinateur doivent conserver l'entrée d'origine et afficher l'identité de l'utilisateur, le timbre horodateur et la raison de l'intervention, étapes nécessaires pour étayer et justifier cette dernière. Les pistes de vérification générées par ordinateur peuvent inclure des registres d'événements discrets, des fichiers historiques, des recherches dans les bases de données ou des rapports ou d'autres mécanismes qui font état d'événements liés au système informatique, à des dossiers électroniques particuliers ou à des données particulières contenues dans le dossier. (Adaptation de l'ébauche du Guide de l'OMS)

Procédé critique (*Critical process*) – Procédé pouvant, s'il n'est pas maîtrisé correctement, entraîner d'importantes différences dans la qualité d'un produit fini.

Procédure (*Procedure*) – Description documentée des opérations à effectuer, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un produit intermédiaire ou d'un IPA. ([ICH thème Q7](#))

Procédure de conversion (*Changeover procedure*) – Série logique d'étapes validées assurant un nettoyage adéquat des locaux et de l'équipement avant le traitement d'un produit différent.

Procédure opératoire normalisée (PON) (*Standard operating procedure (SOP)*) – Procédure écrite indiquant comment exécuter des opérations qui ne s'appliquent pas nécessairement de façon spécifique à un produit ou à un matériel donné, mais qui peuvent être de nature plus générale (p. ex. utilisation, entretien et nettoyage de l'équipement; validation; nettoyage des locaux et contrôle de l'environnement; échantillonnage et inspection). Certaines de ces procédures peuvent compléter le document type et le document de production de lot de fabrication d'un produit déterminé.

Production (*Production*) – Toutes les opérations liées à la préparation d'un IPA, de la réception des matières au traitement, en passant par l'emballage, la réalisation du produit fini et l'entreposage.

Production consécutive (*Campaign production*) – Fabrication séquentielle d'une série de lots de fabrication du même produit au cours d'une période donnée, ou d'un nombre maximum de lots de fabrication, suivie par un procédé de nettoyage approprié (validé). (adaptation de la TGA)

Produit de départ de l'IPA (*API starting material*) – Matière première, produit intermédiaire ou IPA utilisé dans la production d'un IPA et incorporé à titre de fragment structurel important à la structure de l'IPA. Un produit de départ d'IPA peut être un article du commerce, une matière achetée à un ou à plusieurs fournisseurs en vertu d'un contrat ou d'une entente commerciale, ou être produit par le fabricant lui-même. Les produits de départ des IPA possèdent généralement une structure et des propriétés chimiques définies. ([ICH thème Q7](#))

Produit fini (*Finished product*) – Produit ayant subi toutes les étapes de la production, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

Produit intermédiaire (*Intermediate*) – Matière produite pendant les étapes du traitement d'un IPA qui doit subir d'autres changements moléculaires ou être purifiée avant de devenir un IPA. Les produits intermédiaires peuvent être isolés ou non. ([ICH thème Q7](#))

ou

Un « produit intermédiaire d'ingrédient pharmaceutique actif » : toute substance intermédiaire après le produit de départ de l'IPA, mais avant l'IPA final (pas d'excipients ou d'additifs).

Produit intermédiaire en vrac (*Bulk process intermediate*) – Ingrédient actif utilisé dans la manufacture d'une drogue d'origine biologique visée à l'annexe C de la *Loi* ou d'une drogue visée à l'annexe D de la *Loi*. (C01A.001(1))

Produit pharmaceutique (*Pharmaceutical*) – Toute drogue non visée aux annexes C ou D de la *Loi*. (C.01A.001(1))

Produit pharmaceutique radioactif (*Radiopharmaceutical*) – Drogue qui se caractérise par la désintégration spontanée du noyau instable accompagnée de l'émission de particules nucléaires ou de photons. (C.03.201)

Profil d'impuretés (*Impurity profile*) – Description des impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un IPA. ([ICH thème Q7](#))

Pureté (*Purity*) – Critère qui indique dans quelle mesure une matière première ou un IPA final est exempt(e) de substances chimiques, biologiques ou physiques non souhaitables ou adultérantes tel qu’il est défini dans les spécifications.

Qualification (*Qualification*) – Opération visant à prouver et à documenter que l’équipement ou les systèmes secondaires sont correctement installés, fonctionnent correctement et produisent réellement les résultats escomptés. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification individuelles ne constituent pas à elles seules une validation du procédé. ([ICH thème Q7](#))

Qualification de l’installation (*Installation qualification (IQ)*) – Vérification documentée attestant que l’équipement et les systèmes, tels qu’ installés ou modifiés, sont conformes au plan approuvé, aux recommandations formulées par le fabricant ou aux exigences d'utilisation. ([ICH thème Q7](#))

Qualification de la conception (*Design qualification (DQ)*) – Vérification documentée attestant que la conception proposée des installations, de l’équipement ou des systèmes est adaptée à leur utilisation prévue. ([ICH thème Q7](#))

Qualification du rendement (*Performance qualification (PQ)*) – Vérification documentée attestant que l’équipement et les systèmes auxiliaires, tels que raccordés ensemble ont un rendement efficace et reproductible d'après la méthode et les spécifications approuvés. ([ICH thème Q7](#))

Qualification opérationnelle (*Operational qualification (OQ)*) – Vérification documentée attestant que l’équipement ou les systèmes, tels qu’installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'échelle de la plage opérationnelle prévue. ([ICH thème Q7](#))

Quarantaine (*Quarantine*) – Statut des matières isolées physiquement ou par d’autres moyens efficaces dans l’attente d’une décision quant à leur approbation ou à leur rejet. ([ICH thème Q7](#))

Récupération (*Recovery*) – Introduction de la totalité ou d’une partie d’un lot de fabrication de qualité requise dans un autre lot de fabrication, à un stade précis de la fabrication.

Remplissage (*Filling*) – Opération qui consiste à transférer la drogue ou l’IPA en vrac dans son contenant final et à fermer le contenant.

Rendement escompté (*Yield, expected*) – Quantité de matières ou pourcentage du rendement théorique prévu à tout stade approprié de la production, d’après les données antérieures obtenues en laboratoire, à l’échelle pilote ou en cours de fabrication. ([ICH thème Q7](#))

Rendement théorique (*Yield, theoretical*) – Quantité qui serait produite à tout stade approprié de la production, d’après la quantité de matières à utiliser, en l’absence de toute perte ou erreur dans la production réelle. ([ICH thème Q7](#))

Reprise (*Reworking*) – Fait de soumettre un produit intermédiaire ou un IPA non conforme aux normes ou aux spécifications à une ou à plusieurs étapes de traitement différentes du procédé de fabrication établi pour obtenir un produit intermédiaire ou un IPA de qualité acceptable (p. ex. recristallisation à l’aide d’un solvant différent). ([ICH thème Q7](#))

Retraitement (*Reprocessing*) – Réintroduction d’un produit intermédiaire ou d’un IPA, notamment s’il n’est pas conforme aux normes ou aux spécifications, dans le procédé et répétition d’une étape de cristallisation ou d’autres étapes appropriées de manipulation chimique ou physique (p. ex. distillation, filtration, chromatographie, broyage) faisant partie du procédé de fabrication établi. La poursuite d’une étape du procédé après qu’une analyse de contrôle en cours de fabrication a montré que l’étape n’a pas été réalisée au complet est considérée comme faisant partie du procédé normal, et non pas comme un retraitement. ([ICH thème Q7](#))

Signer (*Signed*) – Attestation qu’un individu a effectué une action ou un examen en particulier, pouvant prendre la forme d’initiales, de signature complète à la main, d’un sceau personnel ou d’une signature électronique authentifiée et sécurisée. ([ICH thème Q7](#))

Site alternatif pour la conservation des échantillons (*Alternate sample retention (ASR) site*) – Site alternatif destiné à la conservation des échantillons indiqué dans la licence d’établissement pour les produits pharmaceutiques, conformément au paragraphe C.02.025(1) du Règlement.

Solvant (*Solvent*) – Liquide inorganique ou organique utilisé comme véhicule pour la préparation de solutions ou de suspensions dans la fabrication d’un produit intermédiaire ou d’un IPA. ([ICH thème Q7](#))

Spécifications (*Specifications*) – S’entend de la description détaillée d’une drogue, de la matière première utilisée dans cette drogue ou du matériel d’emballage de la drogue, y compris :

- a) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d’emballage qui ont trait à la fabrication, à l’emballage et à l’emploi de la drogue, y compris l’identité, l’activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d’emballage;
- b) une description détaillée des méthodes d’analyse et d’examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d’emballage;
- c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d’emballage. ([C.02.002](#))

Système informatique (*Computerized system*) – Tous les composants nécessaires pour saisir, traiter, transférer, stocker, afficher et gérer l'information, y compris, sans toutefois s'y limiter, le matériel informatique, les logiciels, le personnel et la documentation.

Système (*System*) – Ensemble d'activités et de techniques interagissant les unes avec les autres selon certaines règles et formant un tout organisé.

Teneur (*Potency*) – Activité ou quantité de la fraction active ou toute autre forme de cette fraction déclarée sur l'étiquette.

Unité de qualité (*Quality unit*) – Unité organisationnelle indépendante de la production qui assume les responsabilités d'assurance et de contrôle de la qualité. Il peut s'agir d'unités distinctes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité, ou encore d'un seul individu ou groupe, selon la taille et la structure de l'organisation. ([ICH thème Q7](#))

Validation (*Validation*) – Programme documenté fournissant un degré élevé d'assurance qu'un procédé, une méthode ou un système produira de façon constante un résultat répondant aux critères d'acceptation prédéterminés. ([ICH thème Q7](#))

Validation concomitante (*Concurrent validation*) – Procédé dans lequel les lots de production actuels sont utilisés pour surveiller les paramètres de traitement. Fournit l'assurance que le lot actuel est examiné et permet dans une certaine mesure d'assurer la constance de la qualité d'un lot à l'autre.

Validation du procédé (*Process validation*) – Preuve écrite attestant que le procédé, exploité selon des valeurs établies, peut permettre de façon efficace et reproductible de produire une drogue conforme aux spécifications et aux attributs de qualité prédéterminés. (Adaptation de l'[ICH thème Q7](#))

Vente (*Sell*) – Est assimilé à la vente le fait de mettre en vente, d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente ou de fournir à une ou plusieurs personnes pour une contrepartie ou non et le fait de louer, de mettre en location ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour location. (Article 2 de la [Loi](#))

Annexe B – Références

Lois et règlements

[Loi sur les aliments et drogues](#)

laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/

[Règlement sur les aliments et drogues](#)

laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html

Annexes - GUI-0104

Bonnes pratiques de fabrication

[Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html>

[Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs \(ICH thème Q7A\)](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/legislation-modifications-reglementaires/ligne-directrice-intention-industrie-ligne-directrice-bonnes-pratiques-fabrication-applicables-ingredients-pharmaceutiques-actifs-theme.html>

[PIC/S Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products Part II](#)

En anglais seulement

<https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp>

Lignes directrices sur la validation

[Q2A: Texte concernant la validation des méthodes d'analyse](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/texte-concernant-validation-methodes-analyse.html>

[Validation des procédures analytiques : Méthodologie VICH GL2](#)

<https://vichsec.org/fr/guidelines/pharmaceuticals/pharma-quality/analytical-validation.html>

[Directive sur la validation des procédés de nettoyage \(GUI-0028\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directive-validation-procedes-nettoyage-guide-0028.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directive-validation-procedes-nettoyage-guide-0028.html>

[ICH Q2\(R1\) : Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/validation-methodes-analyse-texte-methodologie.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/validation-methodes-analyse-texte-methodologie.html>

[Politique sur les retraits/rappels de produits de santé \(POL-0016\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/politique-retraits-rappels-0016.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/politique-retraits-rappels-0016.html>

Autres documents connexes

[Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada \(POL-0051\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/politique-fabrication-preparation-pharmacie-pharmaceutiques.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/politique-fabrication-preparation-pharmacie-pharmaceutiques.html>

[Guide de classification des observations liées aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque \(GUI-0023\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-classification-observations-bpf-medicaments-fonction-risque-0023.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-classification-observations-bpf-medicaments-fonction-risque-0023.html>

[Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-preuves-conformite-medicaments-sites-etrangers-0080.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-preuves-conformite-medicaments-sites-etrangers-0080.html>

[Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/directives-documents-orientation-politiques/document-orientation-licences-etablissement-prix-payer-licences-etablissement-0002.html>

[Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport \(GUI-0069\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/lignes-directrices-controle-temperature-medicaments-entreposage-transport-0069.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/lignes-directrices-controle-temperature-medicaments-entreposage-transport-0069.html>

[Norme concernant la fabrication, le contrôle et la distribution d'agents antimicrobiens utilisés sur des surfaces environnementales et sur certains instruments médicaux \(GUI-0049\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/politiques-normes/norme-concernant-fabrication-controle-distribution-antimicrobiens.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/politiques-normes/norme-concernant-fabrication-controle-distribution-antimicrobiens.html>

[Lignes directrices concernant les sites alternatifs pour la rétention d'échantillons \(GUI-0014\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/formulaires/lignes-directrices-concernant-sites-alternatifs-retention-echantillons.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/licences-etablissement/formulaires/lignes-directrices-concernant-sites-alternatifs-retention-echantillons.html>

[Guide pour la déclaration de pénuries et de cessations de la vente de drogues \(GUI-0120\)](https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/declaration-penuries-cessations-vente-drogues.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/declaration-penuries-cessations-vente-drogues.html>

Documents d'orientation internationaux

[ICH thème Q10 : Système de qualité pharmaceutique](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registrations-pharmaceuticals-human-use-ligne-directrice-systeme-qualite.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registrations-pharmaceuticals-human-use-ligne-directrice-systeme-qualite.html>

[PIC/S Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP environments](https://picscheme.org/en/news/draft-pic-s-good-practices-for-data-management-and-integrity-in-regulated-gmp-gdp-environments)

En Anglais seulement sur le site du PIC/S

<https://picscheme.org/en/news/draft-pic-s-good-practices-for-data-management-and-integrity-in-regulated-gmp-gdp-environments>

[ICH thème Q9 : Gestion des risques liés à la qualité](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html>

[ICH thème Q3A\(R\) : Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/intention-industrie-presence-impuretes-nouvelles-substances-medicamenteuses-theme.html>

[Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme \(PIC/S\)](#)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/international/partenariats/lignes-directrices-liberation-fonction-parametres-pharmaceutical-inspection-operation-scheme.html>

[EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Volume 4: Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials](#)

En anglais seulement sur le site de la Commission Européenne

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

Annexe C – Tableau de concordance entre le GUI-0104 et les lignes directrices ICH thème 7

Tableau 1: Tableau de concordance entre le GUI-0104 et les lignes directrices ICH Q7

Interprétations du GUI-0104	Section des lignes directrices ICH Q7
C.02.003 – Vente et utilisation dans la fabrication	
Toutes	Sans objet
C.02.004 - Locaux	
1	4.10
2	4.11
3	4.12
4	4.13
5	4.14
6	4.15

7	4.16
8	4.20
9	4.21, 4.22
10	4.23
11	4.24
12	4.33
13	4.40
14	4.42 (en partie), 4.41 (en partie), 4.43
15	4.50
16	4.70
C.02.005 - Équipement	
1	5.10
2	5.11
3	5.22
4	6.20
5	6.21
6	5.14
7	5.15
8	5.24 (en partie)
9	5.13
10	5.20
11	Sans objet
12	5.30, 5.32
13	5.31, 5.32
14	5.33
15	5.34
16	5.35
17	8.1 (en partie)
18	5.12
19	5.40
20	5.44
21	5.41
22	5.42 (en partie)
23	12.30
C.02.006 - Personnel	
1	3.10, 3.11 (en partie), 3.12 (en partie)
2	Sans objet
3	3.12 (en partie)
4	3.30

5	3.11 (en partie)
6	2.22
C.02.007 - Hygiène	
1	5.21
2	Sans objet
3	5.25 (en partie), 12.75 (en partie), 12.74 (en partie), 5.24 (en partie), 4.60 (en partie)
4	12.70
5	12.76
6	6.20
7	Sans objet
C.02.008 – Analyse des matières premières	
1	Sans objet
2	3.20
3	Sans objet
4	3.24
5	3.21
6	Sans objet
7	3.22
8	3.23
C.02.009 - Analyse des matières premières	
1	6.17
2	Sans objet
3	7.12
4	4.3
5	4.31
6	4.32
7	4.34
8	12.80
9	12.81
10	7.50
C.02.010 - Analyse des matières premières	
1	7.11
2	7.30 (en partie)
3	7.31 (en partie)
4	7.32
5	7.33
6	7.33
7	7.10 (en partie)

8	7.13
9	7.14
10	Sans objet
11	10.21 (en partie)
12	Sans objet
13	Sans objet
C.02.011 – Contrôle de la fabrication	
1	Sans objet
2	7.10 (en partie)
3	12.12, 13.13 (en partie), 12.60
4	12.20, 12.21, 12.22
5	12.3
6	2.16
7	8.20
8	8.14
9	8.5
10	Sans objet
11	9.44 (en partie)
12	8.51
13	8.35
14	8.30
15	8.31
16	8.32
17	8.33
18	4.16 (en partie)
19	8.34
20	8.52
21	4.13 (en partie)
22	5.26 (en partie)
23	8.16
24	7.44
25	8.17
26	7.20
27	7.21
28	7.22
29	8.21
30	10.21 (en partie)
31	10.22
32	7.34

33	7.35
34	7.23
35	7.24
36	7.40
37	7.41
38	7.42
39	7.43
40	8.10
41	8.12
42	8.13
43	2.15
44	6.10
45	6.40
46	6.41
47	6.50
48	6.51
49	6.52
50	8.11
51	8.41
52	8.42
53	8.43
54	8.44
55	8.45
56	8.46
57	8.47
58	14.40
59	14.41
60	14.42
61	14.43
62	Sans objet
63	9.41
64	9.30
65	9.44
66	9.40
67	9.34
68	9.35
69	9.36
70	9.21
71	9.22

72	9.42
73	9.43
74	9.45
75	9.31
76	9.32
77	9.33
78	7.20 (en partie)
79	Sans objet
80	2.50
81	2.51
C.02.012 - Contrôle de la fabrication	
1	10.11
2	15.10
3	15.15 (en partie)
4	Sans objet
5	15.13 (en partie)
6	15.14
7	Sans objet
8	Sans objet
9	10.24 (en partie)
10	Sans objet
11	Sans objet
12	10.11 (en partie)
13	Sans objet
14	Sans objet
15	2.41
16	2.40
17	16.1
18	16.11 (en partie), 16.12 (en partie), 16.13 (en partie), 16.14 (en partie), 16.16 (en partie)
C.02.013 – Service du contrôle de la qualité	
1	2.20
2	Sans objet
3	2.13
4	Sans objet
5	2.11 (en partie)
C.02.014 - Service du contrôle de la qualité	
1	Sans objet
2	Sans objet

3	10.20
4	7.20 (en partie)
5	Sans objet
6	14.10, 14.51
7	14.52
8	Sans objet
9	14.52 (en partie)
10	14.30
11	14.31
12	14.32
13	14.20
C.02.015 - Service du contrôle de la qualité	
1	2.18
2	2.21, 7.10 (en partie)
3	13.10
4	13.11
5	13.12
6	13.13
7	13.13
8	13.14
9	13.16
10	13.15
11	13.17
12	17.71, 17.72, 15.12
13	11.12
14	11.11 (en partie)
15	5.40 (en partie), 5.43, 5.44, 5.48, 6.16 (en partie)
16	5.47
17	5.45
18	5.46
19	2.16 (en partie)
20	6.60
21	6.61
22	11.16 (en partie)
23	Sans objet
24	11.17
25	11.19
26	11.18

27	Sans objet
28	10.23
C.02.016 et C.02.017 – Analyse du materiel d’emballage	
1	9.10
2	9.11, 9.21 (en partie)
3	7.34
4	7.30 (en partie)
5	2.17 (en partie)
6	9.20
7	9.21 (en partie)
8	9.33 (en partie)
9	7.31
C.02.018 – Analyse du produit fini	
1	11.20
2	11.12. 11.13
3	12.80
4	12.81 (en partie)
5	16.12 (en partie)
6	11.21
7	11.22
8	11.40, 11.41
9	11.42
10	11.43
11	11.44
12	14.10 (en partie)
C.02.019 – Analyse du produit fini	
1	Sans objet
2	Sans objet
3	11.42 (en partie)
4	10.21 (en partie)
C.02.020 à C.02.024 - Dossiers	
1	Sans objet
2	17.60
3	Sans objet
4	5.43 (en partie)
5	6.18 (en partie)
6	6.11, 16.12
7	6.16
8	6.14

9	6.40, 6.41
10	Sans objet
11	6.30 (en partie)
12	6.30 (en partie)
13	3.31 (en partie)
14	Sans objet
15	15.11
16	Sans objet
17	17.20
18	12.10 (en partie)
19	Sans objet
20	Sans objet
C.02.025 et C.02.026 - Échantillons	
1	11.63
2	11.70
3	11.71
4	Sans objet
5	11.72
6	Sans objet
C.02.027 - Stabilité	
1	11.60
2	11.61
3	11.62
4	13.16
5	11.52
6	11.53
7	Sans objet
8	Sans objet
C.02.028 - Stabilité	
1	11.50
2	11.52
3	11.54
4	11.55
5	11.56
6	Sans objet
7	11.15 (en partie)
8	Sans objet