

FICHER PRINCIPAL : PROCÉDURES, PARTICULARITÉS ET SPÉCIFICATIONS

Direction des produits de santé naturels

Août 2006
Version 1.0

“Santé Canada s'efforce d'améliorer la santé de toute la population canadienne, tout en respectant les choix et les situations individuels.”

Santé Canada

“Notre rôle consiste à s'assurer que la population canadienne ait un accès rapide à des produits de santé naturels sécuritaires, efficaces et de grande qualité, tout en respectant la liberté de choix ainsi que la diversité philosophique et culturelle.”

Direction des produits de santé naturels

Also available in English under the title:
Master File Procedures

Cette publication est également offerte par voie électronique
sur le Web : www.santecanada.gc.ca/nhp

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée
par le Ministre de la Santé, 2006.

Cat. H164-25/2006F-PDF
ISBN 0-662-72467-4

Contactez la Direction des produits de santé naturels

Direction des produits de santé naturels
Santé Canada
2936 chemin Baseline Tour A
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

www.santecanada.gc.ca/dpsn

Téléphone : 1-888-774-5555
Télécopieur : (613) 948-6810
Courriel: NHPD_DPSN@hc-sc.gc.ca

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	1
2. PROCÉDURES DE NATURE ADMINISTRATIVE EN LIEN AVEC LE FP-PSN.....	2
2.1 Adresse de réexpédition	2
2.2 Nom et adresse.....	2
2.3 Langue officielle pour la correspondance	2
2.4 Confidentialité	2
3. ANALYSE DES FICHIERS PRINCIPAUX-PSN	3
3.1 Ingrédients médicinaux ou non médicinaux	3
3.2 Nomenclature.....	3
3.3 Fabricant	3
3.4 Méthode de fabrication.....	3
3.4.1 Description concise	3
3.4.2 Description des éléments.....	3
3.5 Éclaircissement et confirmation de la structure.....	5
3.5.1 Propriétés physico-chimiques	5
3.5.2 Impuretés	5
3.5.3 Étalon de référence.....	6
3.5.4 Spécifications et méthodes d'essai	6
3.6 Innocuité et efficacité	6

1. INTRODUCTION

Un fichier principal dans le domaine des produits de santé naturels (FP-PSN) est un document de référence qui contient des renseignements de nature exclusive à propos des particularités de fabrication pertinentes et de spécifications techniques en relation aux ingrédients médicinaux et matières d'origine utilisés dans la conception d'un produit de santé naturel (PSN) propre à la consommation humaine. Ces renseignements comprennent des processus particuliers qui concernent la fabrication, le traitement et l'emballage de matière d'origine ou d'ingrédients médicinaux (ou autres matières de nature exclusive) utilisés dans la production d'un PSN pour la consommation humaine.

Ainsi, un fabricant d'un ingrédient médicinal ou d'une matière d'origine pourrait, par l'entremise du FP-PSN, un mécanisme de divulgation, fournir des renseignements de nature exclusive à propos de leur produit et ce, directement à la Direction des produits de santé naturels (DPSN) sans toutefois dévoiler les renseignements au demandeur. Le mécanisme du FP-PSN s'applique aux ingrédients médicinaux et non médicinaux (matériel qui compose l'emballage et les preuves qui appuient l'innocuité et l'efficacité de l'ingrédient) pour soutenir leur demande de licence de mise en marché ou d'essai clinique. Par l'entremise du FP-PSN, il sera alors possible de comparer un ou deux fabricants (en autant que le propriétaire du FP (titulaire) ait remis une lettre d'autorisation au préalable à la DPSN ou jointe à leur demande de licence de mise en marché).

(Remarque : les renseignements fournis dans le fichier principal devraient être uniquement de nature exclusive ou ceux-ci serviraient de base pour une comparaison par d'autres demandeurs de sorte qu'ils sont analysés une seule fois et ce qui évite ainsi le dédoublement.)

Le présent document de référence comporte :

- une description des procédures de nature administrative en lien avec les FP-PSN;
- les exigences pour la demande, la modification, l'annulation, la mise à jour, le transfert ou le changement de détenteur d'un FP-PSN;
- une description des procédures de traitement d'un FP-PSN utilisées par la DPSN; et
- une liste des renseignements à soumettre.

2. PROCÉDURES DE NATURE ADMINISTRATIVE EN LIEN AVEC LE FP-PSN

Tous les FP-PSN sont sous le sceau de la confidentialité de Santé Canada et seuls les agents responsables, munis de l'autorisation nécessaire, auront accès au fichier principal. Santé Canada ne dévoile pas l'état ou le contenu du fichier principal à des individus ou entreprises non autorisés.

Faites parvenir le FP-PSN dans l'une des deux langues officielles (anglais ou français) à l'adresse qui suit :

2.1 Adresse de réexpédition

Chef, Division de la gestion des demandes
Bureau de l'examen et de l'évaluation des produits
Direction des produits de santé naturels
Qualicum Tour A
2936, chemin Baseline
Ottawa, ON K1A 0K9
AL 3302B

Poste : K2H 1B3
Télécopieur +1 (613) 954-2877

2.2 Nom et adresse

Le FP-PSN doit comprendre les renseignements qui suivent :

- nom et adresse de l'agent autorisé ou représentant nommé (Demandeur de la licence de mise en marché);
- nom et adresse du siège social; et
- nom et adresse des installations de fabrication, de traitement et d'emballage.

2.3 Langue officielle pour la correspondance

Il est possible de remettre le FP-PSN en anglais ou en français.

2.4 Confidentialité

Le fichier principal-PSN est un document de nature confidentielle auquel seuls les agents responsables de la DPSN de Santé Canada sont autorisés à accéder.

3. ANALYSE DES FICHIERS PRINCIPAUX-PSN

3.1 Ingrédients médicinaux ou non médicinaux

Tous les renseignements de nature exclusive sont analysés à la lumière du FP-PSN et tous les autres renseignements le sont en tant que parties de la demande de licence de mise en marché et ne sont pas ainsi de nature confidentielle. Tout commentaire soulignant des anomalies au sein des renseignements de nature exclusive insérés dans un FP-PSN parvient sous pli directement au fabricant ou son agent ou représentant nommé. Par contre, tout autre commentaire touchant des anomalies dans la section des renseignements jugés non confidentiels de la demande, parvient au demandeur de la licence.

3.2 Nomenclature

Énumérez les noms propres, les noms des produits chimiques et les numéros de code ou de recherche du fabricant du PSN.

3.3 Fabricant

Inscrivez le nom et l'adresse du fabricant qui produit réellement l'ingrédient médicinal ou non médicinal. Si plus d'une entreprise participe à la synthèse ou au procédé de fabrication d'un PSN, décrivez les responsabilités de chacune des entreprises, les procédés de fabrication qu'elles exécutent et sous quels nom et adresse elles le font.

3.4 Méthode de fabrication

3.4.1 Description concise

Les renseignements fournis à propos d'un PSN préparé par un procédé chimique ou une synthèse doivent comprendre notamment un diagramme de processus et une description de la teneur de la chaîne de réaction qui explicite toutes les étapes intermédiaires, les quantités, les états de la réaction soit les températures, pressions, pH et toutes impuretés. On se doit de décrire globalement le processus de fermentation, ainsi que tous les états énumérés ci-dessus dans le cas d'un PSN obtenu par fermentation.

3.4.2 Description des éléments

Provide a complete and detailed information on the method of manufacture of the NHP Décrivez dans leur intégralité tous les renseignements à propos de la méthode de fabrication de la substance du PSN, notamment :

- un diagramme de processus de la synthèse ou du procédé de fabrication,
- une liste des réactifs, solvants et états de la réaction,
- les spécifications pour toutes les matières utilisées au cours du processus ou les noms des références (c.-à-d., la norme officinale),

- les vérifications du contrôle de la qualité (ou des contrôles en cours de traitement) exécutées à chaque étape.

La description comprend également les étapes suivies et les particularités des étapes finales de la méthode utilisée pour isoler et purifier le PSN.

Veillez fournir une liste complète des matières utilisées dans la fabrication du PSN. Elle doit comprendre tous les ingrédients (catalyseurs, solvants, nom et agent de la culture pour la fermentation, etc.) utilisés dans les étapes de synthèse, fermentation, extraction, isolation et purification sans égard au fait qu'ils se modifient, sont éliminés ou retirés au cours du processus. Dans le cas de l'utilisation d'une substance de nature exclusive (ingrédient préparé au préalable ou matière d'amorce) comme composant, veuillez inclure la composition quantitative complète de celle-ci.

Inscrivez la spécification de toutes les matières (ingrédient médicinal, ingrédient non médicinal, solvants) utilisées dans la méthode de fabrication de la substance du PSN y compris l'identité, la pureté et l'activité le cas échéant. Portez une attention particulière aux impuretés isométriques potentielles présentes dans la matière d'amorce et qui contamineraient le produit tout au long de la synthèse du produit final.

Les renseignements fournis à propos d'un PSN préparé par l'entremise d'un processus chimique ou de synthèse comprennent ce qui suit :

- une description approfondie de chaque réaction chimique (étape de la synthèse), une description de l'état des réactions courantes utilisées (temps, température, catalyseur, pression, pH) **et/ou** un diagramme de processus de la séquence de réaction qui illustre toutes les étapes intermédiaires de l'état;
- noms et quantités de toutes les substances utilisées dans le processus; et
- le rendement en pourcentage de chaque réaction de la séquence (si isolée, pas pour *in situ*.)

Pour les synthèses doubles, inscrivez les spécifications des étapes intermédiaires où ces derniers sont isolés et contrôlés en termes de pureté avant de poursuivre à l'étape suivante.

Les renseignements fournis à propos d'un PSN obtenu par fermentation se doivent de décrire la teneur du processus de fermentation, notamment :

- isolation du composant;
- source et type de micro-organisme utilisés;
- composition du milieu;
- tous les solvants utilisés;
- les précurseurs;
- le temps et la température et;
- le nom et la composition des agents de préservation.

On exige également une description complète de l'isolation et la purification du PSN. Si le produit est une préparation stérile, décrivez la méthode utilisée pour stériliser chaque étape discontinue et les conditions de la stérilisation (c.-à-d., température, pression, humidité, durée)

ainsi que les contrôles des bonnes pratiques de fabrication utilisés pour maintenir la stérilité du produit en cours d'entreposage et de transport. (Les spécifications élaborées devraient être utilisées pour effectuer des comparaisons entre les matières produites au cours des essais d'étude, souvent utilisées dans les essais précoces et celles obtenues d'une production à grande échelle).

3.5 Éclaircissement et confirmation de la structure

Selon le cas, on exige la preuve pour la confirmation de la structure par des méthodes comme l'analyse élémentaire, le rayonnement ultraviolet ou infrarouge, la résonance magnétique et le spectrogramme de masse (ou tout autre essai pertinent pour confirmer la structure du composant).

3.5.1 Propriétés physico-chimiques

Décrivez la structure chimique, la formule moléculaire, le poids moléculaire, le point de fusion, la solubilité dans les solvants les plus courants et la présentation physique (solide cristalline, liquide) du PSN. Le cas échéant, les renseignements peuvent comprendre les polymorphes, les valeurs pKa, le pH des solutions aqueuses, la formation de solvate, la distribution par taille des particules et les tautomères.

Remarque : inscrivez les renseignements pertinents au produit dans le fichier principal, qui explique le produit.

3.5.2 Impuretés

Décrivez intégralement les méthodes utilisées pour préciser et déterminer quantitativement les impuretés notamment les résidus de dégradation qui sont normalement présents suite à la fabrication de l'ingrédient médicinal (matière d'origine) ou de la dose d'administration du produit fini.

Les renseignements qui suivent sont obligatoires dans ces domaines :

- les impuretés (fabrication de la matière d'origine soit une matière individuelle ou de synthèse chimique) y compris les produits de dégradation (fabrication du mode d'administration d'une dose) qui pourraient être présents en raison du mode de fabrication,
- les impuretés réellement présentes,
- ainsi que les méthodes utilisées pour la détermination des impuretés.

Veillez détailler la nature des impuretés qui pourraient être présentes en raison de la fabrication notamment les réactifs ou les solvants, les matières d'origine ou intermédiaires et les sous-produits générés aux diverses étapes de la fabrication. Fournissez une liste qui illustre les structures des impuretés potentielles. Portez une attention particulière aux solvants (principalement ceux de classe 1 et 2 inscrits aux lignes directrices des solvants résiduels de la CIH) comme le méthylène, le chlorure, le benzène, le chloroforme, la pyridine, le dioxane, les anilines et l'oxyde d'éthylène et ses produits.

Les impuretés prédominantes (présentes à des niveaux supérieurs aux autres) ou les impuretés toxiques qui comportent des limites très basses doivent être déterminées séparément à l'aide d'étalons de référence standards.

Décrivez les méthodes utilisées (chromatographie liquide à haute performance, chromatographie en phase gazeuse ou autres techniques) pour évaluer les impuretés. Dans certains cas, il est possible de détecter des impuretés individuelles par d'autres techniques comme les méthodes spectrophotométriques. Lors des travaux d'élaboration du produit, on recommande d'utiliser plus d'une méthode pour la détection des impuretés de sorte que les résultats soient bien appuyés.

3.5.3 *Étalon de référence*

Dans le cas de l'utilisation d'un étalon de référence pour identifier, comparer ou quantifier l'ingrédient médicinal, si celui-ci n'est pas fabriqué selon la même méthode que celle décrite pour la production du PSN ou que des étapes supplémentaires sont utilisées pour la purification du produit, vous devrez fournir tous les détails.

Remarque : les étalons de référence sont des matières ultra pures développées selon le même procédé, de synthèse, ou un autre, pour obtenir la même substance active. Ils seront utilisés aux fins de comparaison.

3.5.4 *Spécifications et méthodes d'essai*

Joignez une copie des spécifications proposées y compris les limites de tolérance et les noms de méthodes d'essai utilisées. Si elles sont précises et conviennent au produit spécifique, veuillez alors joindre les descripteurs des méthodes d'essai. Aucune validation de données n'est exigée. Toutefois, les méthodes d'essai doivent être corroborées pour la spécificité et la reproductibilité des résultats. Les spécifications doivent comprendre les caractéristiques physiques en plus des essais pour l'identification, la pureté, la quantité ou l'activité de l'ingrédient. Joignez un résultat d'essai, ou d'un ensemble d'essais, prévu pour limiter la présence d'impuretés, en lien ou non, dans la substance.

3.6 Innocuité et efficacité

Le demandeur doit fournir toute preuve non publiée à la DPSN qui n'est pas publiée, autrement dit, des renseignements exclusifs non offerts au public. La DPSN maintiendra la confidentialité de ces renseignements.

Voici quelques exemples de renseignements exclusifs :

- des résultats (innocuité et efficacité) d'études exécutées à l'interne ou commandités qui n'ont pas encore été ou ne seront jamais publiés;
- des rapports de spécialistes dans le domaine;
- des renseignements quant aux effets secondaires (c.-à-d., le nombre de cas rapportés) ; et
- des renseignements d'essai de mise en marché antérieur (p. ex., volume de ventes).