

Questions et réponses relatives aux BPF

La liste ci-dessous de questions et réponses (Q et R) relatives aux BPF remplace le document intitulé “Recueil des décisions relatives à l’interprétation des BPF - Édition 2003”. Cette liste de Q et R sera mise à jour de façon régulière. La date à la fin de chaque Q et R correspond à la date à laquelle la Q et R a été ajoutée à la liste.

LOCAUX - C.02.004

ÉQUIPEMENT - C.02.005

PERSONNEL - C.02.006 (MISES À JOUR)

HYGIÈNE - C.02.007 ET C.02.008

ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES - C.02.009 ET C.02.010 (MISES À JOUR)

CONTRÔLE DE LA FABRICATION - C.02.011 ET C.02.012

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ - C.02.013, C.02.014 ET C.02.015

ANALYSE DU MATÉRIEL D’EMBALLAGE - C.02.016 ET C.02.017

ANALYSE DU PRODUIT FINI - C.02.018 ET C.02.019

DOSSIERS - C.02.020, C.02.021, C.02.022, C.02.023 ET C.02.024

ÉCHANTILLONS - C.02.025 ET C.02.026

STABILITÉ - C.02.027 ET C.02.028

PRODUITS STÉRILES - C.02.029

LOCAUX - C.02.004

Q.1 Les entreprises sont-elles tenues d’utiliser des filtres absolus (HEPA) dans la fabrication des formes posologiques non-stériles?

R.1 Le Règlement sur les BPF ne contient aucune exigence spécifique à l’effet que les établissements qui fabriquent des formes posologiques non-stériles doivent filtrer l’air au moyen de filtres absolus (HEPA).

Le Règlement exige que l’équipement adéquat soit utilisé pour assurer un contrôle satisfaisant de la pression d’air, des micro-organismes, de la poussière ainsi que de l’humidité et de la température, s’il y a lieu. En outre, cet article exige l’utilisation de systèmes de filtration de l’air, y compris l’installation de préfiltres et de filtres pour les matières particulaires, sur les sources d’alimentation en air des aires de production, lorsqu’approprié. Ces dispositions ont trait à des mesures visant à prévenir la contamination croisée, et il est entendu que la phrase clé est “lorsqu’approprié”.

Malgré l’absence d’une exigence explicite dans les BPF, certaines entreprises décideront peut-être d’utiliser des systèmes à filtres absolus comme mesure de contrôle des particules. Par exemple, elles peuvent effectuer

des évaluations des mesures de réduction des particules et décider qu'il y a lieu d'utiliser de tels filtres pour prévenir la contamination croisée de médicaments très actifs qui, même en petites quantités, pourraient présenter un danger important pour la santé s'ils se retrouvaient dans d'autres produits. (9 septembre 2003)

Q.2 Existe-t-il une solution de rechange acceptable au phtalate de dioctyle (DOP) pour le contrôle de l'intégrité des filtres absolus (HEPA)?

R.2 Oui. Les aérosols de phtalate de dioctyle, également appelé phtalate de di(2-éthylhexyl), di-secoctyl phtalate, DOP ou DEHP, sont utilisés depuis longtemps pour vérifier l'intégrité des filtres absolus (HEPA) mais les inquiétudes au sujet des risques potentiels pour la santé des personnes travaillant avec des aérosols de DOP ont incité les chercheurs à trouver un produit de remplacement plus sûr.

Le produit de choix, qui a été découvert dans le cadre d'essais réalisés par l'armée américaine avec l'aide de plusieurs sociétés privées, est un produit de la corporation Henkel (Emery Group) appelé Emery 3004 PAO. Ce produit est une polyalphaoléfine (PAO) ayant une viscosité de l'ordre de 4 centistokes (4 cSt) qui est utilisée surtout dans la fabrication des huiles, des lubrifiants et des liquides pour les systèmes électriques/hydrauliques.

La POA Emery 3004 peut remplacer le DOP dans les tests de contrôle de l'intégrité des filtres absolus (HEPA). (9 septembre 2003)

Q.3 Pour la fabrication d'agents antinéoplasiques, une entreprise utilise des locaux dédiés qui sont en pression négative par rapport au reste de l'établissement et l'air est rejeté à l'extérieur; toutefois, l'équipement n'est pas dédié pour ces produits. Cette façon de procéder est-elle acceptable?

R.3 Dans l'édition 2002 du guide des BPF, on indique à l'interprétation 11 de la section Locaux C.02.004 que certains produits biologiques et cytotoxiques doivent être fabriqués et emballés dans des installations confinées. Selon cette interprétation, on entend par installation confinée une installation qui permet une séparation complète de tous les aspects des opérations, incluant le déplacement de l'équipement. Bien que ce ne soit pas une exigence absolue, l'utilisation d'équipement dédié pour la fabrication de certains produits cytotoxiques est fortement recommandée. Toutefois, l'utilisation d'équipement non dédié peut être acceptable dans certaines circonstances, dépendant de la nature de l'agent antinéoplasique fabriqué mais cette approche doit être supportée par des procédures de nettoyage et de décontamination validées. (9 septembre 2003)

Q.4 Quelle est la limite acceptable pour le point de rosée de l'air comprimé qui est utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les équipements pneumatiques ainsi que pour assécher des réservoirs après le nettoyage?

R.4 Il n'existe aucune norme dans le guide sur les BPF ayant trait au % d'humidité relative dans l'air comprimé utilisé pour les équipements pneumatiques et pour assécher les réservoirs. D'un point de vue général, en vertu de l'interprétation 4 sous "Locaux", l'humidité doit être contrôlée lorsque nécessaire pour prévenir toute altération des produits. Il appartient donc au manufacturier ou à l'emballer d'établir la pertinence ou non d'exercer un tel contrôle. Si le % d'humidité de l'air utilisé, par exemple, à la dernière étape de séchage d'un réservoir est trop élevé, ceci pourrait entraîner, par condensation, l'apparition de micro-gouttelettes d'eau sur les surfaces d'un réservoir, favorisant ainsi la croissance microbienne lors de périodes

d'entreposage plus ou moins longues. Dans le même ordre d'idée, il est important de s'assurer que l'eau résiduelle a été complètement éliminée, surtout des parties non-accessibles de l'équipement après le nettoyage. (9 septembre 2003)

Q.5 Quelles sont les exigences applicables au personnel du contrôle de la qualité et d'entretien mécanique qui doit transiter plusieurs fois par jour entre les installations confinées et les locaux réguliers?

R.5 Le déplacement du personnel entre les installations confinées et les locaux réguliers doit être couvert par des procédures visant à prévenir la contamination croisée. Ceci peut comprendre entre autre des procédures de décontamination telles une douche ou un changement de vêtements. (9 septembre 2003)

Q.6 À l'interprétation 11.2 sous Locaux, on fait référence à la "production consécutive". Ce terme n'est toutefois pas défini dans le glossaire des BPF. Pouvez-vous élaborer sur cette approche de fabrication?

R.6 La définition suivante est incluse dans le supplément pour les drogues de l'annexe D- Partie 1 et devrait être utilisée : " Traitement séquentiel de matériel, qu'il s'agisse de plusieurs produits dans un établissement multi-produits ou de plusieurs lots du même produit dans un établissement dédié à ce dernier, pendant une période définie. Des productions consécutives peuvent avoir lieu à n'importe quelle étape d'un procédé où des pièces ou suites et/ou pièce d'équipement sont ré-utilisées pour plusieurs produits ou lots."

Cette définition sera incluse dans la prochaine révision du guide des BPF. (9 septembre 2003)

ÉQUIPEMENT - C.02.005

Q.1 Faut-il indiquer la date d'étalonnage sur l'équipement?

R.1 Les pièces d'équipement majeurs devraient porter un numéro ou un code distinctif qui est inscrit dans les dossiers se rapportant aux lots de fabrication. Cette exigence a pour objet d'aider à déterminer quelles pièces d'équipement ont été utilisées pour les différents lots de fabrication de produits pharmaceutiques.

Le Règlement sur les BPF n'exige pas que chaque pièce d'équipement porte une étiquette indiquant la date d'étalonnage ou d'entretien. Cependant, il importe d'étalonner et d'entretenir l'équipement selon un calendrier établi et il faut tenir des dossiers documentant ces activités.

Le Règlement ne fait pas de distinction entre les pièces d'équipement critiques et non critiques pour les fins de l'étalonnage et de l'entretien. Cependant, la nécessité d'étalonner une pièce d'équipement donnée dépend de l'usage auquel elle est destinée. En général, les pièces d'équipement qui sont des appareils de mesure doivent être étalonnées. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi ou d'inclure dans le programme d'étalonnage et d'entretien de l'entreprise les pièces d'équipement qui n'ont pas à être étalonnées et entretenues.

Pendant une inspection, une entreprise devrait être en mesure de démontrer, documents à l'appui, la dernière date d'étalonnage et d'entretien d'une pièce d'équipement particulière, les résultats ou les mesures prises et la prochaine date d'étalonnage et d'entretien. L'absence d'une telle documentation constitue une dérogation aux BPF. Même si l'absence d'une étiquette d'étalonnage et d'entretien ne constitue pas une déviation, il ne faut pas non plus assumer que, parce que la pièce d'équipement porte une telle étiquette, l'entreprise satisfait aux exigences réglementaires, et il faudrait vérifier la documentation appropriée. L'entreprise devrait également être en mesure de justifier sa décision de ne pas inclure une pièce d'équipement particulière dans le programme d'étalonnage et d'entretien. (9 septembre 2003)

PERSONNEL - C.02.006

Q.1 Pouvez-vous élaborer sur la délégation d'autorité pour la personne en charge du contrôle de la qualité et de la fabrication pour un manufacturier, un emballeur/étiqueteur ou un laboratoire d'analyse de médicaments?

R.1 Selon l'interprétation 1.1. sous C.02.006, les deux seules personnes pour qui l'exigence de posséder un diplôme universitaire s'applique chez un manufacturier, un emballeur/étiqueteur ou un laboratoire d'analyse de médicaments sont les personnes responsables du service de la fabrication et du contrôle de la qualité. Selon le Règlement sur les BPF, certaines tâches spécifiques doivent être effectuées par une de ces deux personnes. Toutefois, l'Inspectorat reconnaît que ceci peut représenter une somme de travail considérable qui est impossible à combler par un seul individu. En accord avec l'interprétation 1.4, ces tâches peuvent être déléguées à une personne possédant un diplôme, un certificat ou autre titre sanctionnant une formation universitaire, collégiale ou technique, et ce dans une discipline connexe au travail effectué, le tout combiné à une expérience pratique pertinente d'au moins 2 ans. Il est toutefois entendu que la personne responsable conserve l'imputabilité reliée à la délégation et l'autorité nécessaire pour surveiller les tâches déléguées. (9 septembre 2003)

Q.2 Est-ce qu'un établissement est tenu d'aviser l'Inspectorat lorsqu'un changement au personnel clé survient, comme par exemple la personne responsable du service du contrôle de la qualité ou de la fabrication?

R.2 Non. L'établissement est toutefois responsable de s'assurer que la nouvelle personne rencontre toutes les exigences de l'interprétation 1 ou 3 sous C.02.006 selon les activités impliquées. (9 septembre 2003)

Q.3 Selon l'interprétation 1.1 sous C.02.006, qu'entend t-on par diplôme universitaire ou équivalent? (MISES À JOUR)

R.3 Selon cette interprétation, les personnes responsables de la fabrication et du service du contrôle de la qualité pour un manufacturier, un emballeur/étiqueteur ou un laboratoire d'analyse doivent être titulaires d'un diplôme émis par une université canadienne ou reconnu comme équivalent par une université canadienne ou par un organisme d'accréditation canadien dans une discipline scientifique reliée au travail effectué. (12 mai 2006)

HYGIÈNE - C.02.007 ET C.02.008

Q.1 Est-ce que la fumigation est une mesure d'hygiène exigée?

R.1 On s'attend à ce que le programme écrit d'hygiène prévoit des mesures de lutte anti-parasitaire ainsi que les précautions nécessaires afin de prévenir la contamination d'une drogue lorsque des agents de fumigation sont utilisés.

La fumigation n'est pas exigée comme tel. Il faut toutefois surveiller et contrôler les infestations.

Lorsqu'on a recours à la fumigation, il faut prendre les précautions qui s'imposent. Des méthodes de contrôle sanitaire qui sont conformes aux exigences des articles 8 et 11 de la *Loi sur les aliments et drogues* seraient jugées acceptables. (9 septembre 2003)

Q.2 Quelles sont les limites acceptables de résidus de produits de nettoyage?

R.2 Il est possible d'obtenir de l'information sur les limites acceptables dans la *Directive sur la validation des procédés de nettoyage* qui est disponible sur le site Web de la Conformité et application de la loi de Santé Canada. (9 septembre 2003)

Q.3 Est-ce que des individus identifiés comme porteurs connus de maladies transmissibles devraient être admis à travailler dans les aires de production?

R.3 Selon l'article C.02.008 du Règlement sur les BPF, un individu porteur d'une maladie transmissible ne devrait pas avoir accès aux zones où des drogues sont exposées. La probabilité de transmission d'une maladie par la voie d'un produit dépend de la nature de la maladie et du type de travail effectué par l'individu. Il serait bon de consulter un médecin. Certaines maladies peuvent être transmises par l'intermédiaire d'un produit si certaines procédures d'hygiène ne sont pas suivies par un individu manipulant un produit. Cependant, un individu pourrait être porteur d'une maladie transmissible et l'ignorer. Donc, en plus de mesures strictes d'hygiène personnelle, des systèmes devraient être en place visant à prévenir toute contamination potentielle d'un produit. Ces procédures devraient être suivies en tout temps par les employés. (9 septembre 2003)

Q.4 Faut-il prévoir des salles d'habillage même dans les usines pilotes?

R.4 Même dans une usine pilote constituée d'un simple cabinet à flux laminaire où serait installé l'équipement pour la filtration stérile de solutions, le personnel ne doit pas s'habiller dans cette aire. Il faut disposer d'une salle d'habillage adjacente à l'aire de production stérile de l'usine pilote.

En supposant que l'usine pilote produira des drogues destinées à être vendues - y compris des études cliniques - alors les mêmes principes et considérations applicables aux installations de production à grande échelle s'appliquent aussi aux usines pilotes. (9 septembre 2003)

Q.5 Quelles sont les limites de contamination croisée jugées acceptables lorsqu'on procède à la validation des procédés de nettoyage?

R.5 La contamination peut inclure non seulement les résidus d'un produit antérieur ou des résidus des solvants de nettoyage, mais également des détergents et des surfactants.

Il n'existe aucune limite acceptable établie pour la validation des procédés de nettoyage. Étant donné la grande variété d'équipement et de produits, il ne serait pas réaliste pour un organisme de réglementation de déterminer une limite spécifique.

Cependant, les entreprises doivent fixer des limites qui tiennent compte de la capacité de leurs procédés de nettoyage ainsi que de la spécificité de la méthode d'analyse.

Lorsqu'on détermine la marge de tolérance, les facteurs pertinents englobent généralement : 1) l'évaluation de la dose thérapeutique du produit précédent; 2) la toxicité du contaminant éventuel; 3) la concentration du contaminant dans les solutions de rinçage; 4) le seuil de détection de la méthode d'analyse; et 5) l'examen visuel.

Il est possible d'obtenir de l'information pour l'établissement de limites dans la *Directive sur la validation des procédés de nettoyage* qui est affichée sur le site Web de la Conformité et application de la loi de Santé Canada. (9 septembre 2003)

Q.6 En terme de nettoyage, quel devrait être la fréquence et le type de nettoyage pour les locaux et l'équipement pour des fabrications successives de lots du même produit? Et pour des dosages différents du même produit?

R.6 L'interprétation 3.5 sous C.02.007 indique "q'une procédure de nettoyage qui requiert l'enlèvement complet du produit peut ne pas être nécessaire entre les lots d'une même drogue". La fréquence et le type de nettoyage applicable aux locaux et à l'équipement doivent tenir compte de l'intervalle entre deux lots consécutifs avec comme objectif qu'un lot donné ne soit contaminé ni par le lot précédent ni par l'environnement. Ce nettoyage doit aussi faire en sorte que des quantités résiduelles du lot précédent n'auront pas d'impact sur la qualité du lot suivant. Ceci dit, un nettoyage partiel serait certainement requis même entre deux lots du même produit spécialement pour des formes telles les liquides et les suspensions de façon à éviter que les premières unités remplies au début d'un conditionnement ne soient remplies avec des quantités résiduelles du lot précédent encore présentes dans certaines parties de l'équipement tels les pistons et les boyaux. Une procédure devrait être disponible prévoyant le nettoyage adéquat des quantités résiduelles du lot précédent et un intervalle de temps validé entre deux fabrications successives de façon à éviter les problèmes comme la contamination microbienne ou le séchage des résidus pour des formes comme les onguents ou les crèmes. (9 septembre 2003)

Q.7 Habillement : est-il acceptable d'avoir deux niveaux d'habillement dans les locaux de fabrication non-stériles, (c.-à-d. un niveau pour les opérateurs avec habillement complet et couvre-tout et un autre pour les auditeurs de l'assurance qualité et les visiteurs)? Qu'en est-il du contrôle environnemental requis en regard de cette approche?

R.7 Oui. Des exigences minimales d'habillement devraient être établies pour toute personne ayant accès aux aires de fabrication, comprenant un dispositif pour couvrir les cheveux, la barbe et la moustache de même qu'un vêtement protecteur. Toutefois, une firme peut décider de mettre en place des exigences d'habillement

plus strictes pour les opérateurs tels des souliers dédiés et un habillement procurant un niveau de protection plus élevé pour certaines opérations. Mais il n'y a pas d'exigence spécifique pour le contrôle environnemental de l'habillement qui doit être porté dans les aires de fabrication non-stériles. (9 septembre 2003)

Q.8 Est-ce que l'échantillonnage pour le contrôle microbien de l'air dans les aires de fabrication où des produits vulnérables sont fabriqués peut être effectué lorsqu'il n'y a aucune activité?

R.8 L'échantillonnage devrait avoir lieu lorsque des activités de fabrication ou de conditionnement ont lieu de façon à refléter les conditions réelles auxquelles les produits fabriqués sont soumis. Il serait aussi souhaitable d'effectuer des contrôles entre les opérations de fabrication de façon à détecter des problèmes potentiels avant que ceux-ci se produisent. (9 septembre 2003)

Q.9 Est-ce que des procédures doivent être en place visant à prévenir la contamination des produits non-stériles par des microorganismes non-désirables?

R.9 Oui, des procédures écrites visant à prévenir les microorganismes non-désirables dans les drogues non-stériles devraient être développées et suivies. Donc même si un produit n'est pas stérile, il est obligatoire d'avoir en place des procédures visant à prévenir de façon pro-active la contamination et la prolifération de micro-organismes non-désirables. (9 septembre 2003)

ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES - C.02.009 ET C.02.010

Q.1 Quelles sont les limites acceptables en ce qui concerne la pureté microbienne de l'eau purifiée?

R.1 Selon l'interprétation 3 de la section C.02.009 du guide 2002 des BPF, les spécifications en ce qui a trait à la pureté microbienne de l'eau doivent rencontrer une pharmacopée reconnue ou être équivalentes. Toutefois, les entreprises peuvent fixer et justifier leurs propres limites en ce qui concerne la contamination microbienne de l'eau purifiée en se fondant sur au moins deux facteurs dans la production. Le premier est la spécification en ce qui concerne la contamination microbienne du produit fini ou des surfaces de l'équipement qui entrent en contact avec l'eau. La limite acceptable pour l'eau qui entre dans la fabrication d'un produit devrait être plus stricte que la limite fixée pour le produit fini. Par exemple, lorsqu'un produit fini a une limite de contamination microbienne inférieure ou égale à 100 cfu/ml, la limite correspondante pour l'eau qui entre dans la fabrication de ce produit devrait être inférieure à 100 cfu/ml.

Le deuxième facteur a trait aux caractéristiques de fonctionnement validées du système d'alimentation en eau. Des systèmes de purification d'eau adéquatement contrôlés et bien conçus devraient être en mesure de produire un eau de qualité appropriée en accord avec les données obtenues lors de la validation, lesquelles valeurs devraient se situer autour de 30-50 cfu/ml. De telles caractéristiques de fonctionnement ne justifieraient pas l'établissement d'une spécification moins stricte telle que "pas plus de 100cfu/mL". (9 septembre 2003)

Q.2 Quels sont les exigences en ce qui concerne la tenue d'un profil d'impuretés?

R.2 L'USP définit le profil d'impuretés comme étant «une description des impuretés présentes dans un lot typique d'une substance pharmaceutique obtenue par un procédé de fabrication donné» (réf. <1086>). Chaque lot vendu devrait avoir une pureté comparable à ce profil standard qui est élaboré au départ et maintenu pour chaque substance pharmaceutique. On peut aussi appeler ce profil un «profil de référence» parce que le service du contrôle de qualité se réfère à ce profil 1) lorsqu'elle évalue la pureté de chaque lot de fabrication d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et 2) lorsqu'elle évalue la viabilité de changements proposés au procédé.

Pour obtenir d'autres informations concernant le contrôle des impuretés, veuillez vous reporter aux documents suivants, disponibles sur le site Web « International Conference on Harmonization » (<http://www.ich.org>) :

Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses - ICH Topic Q3A(R)
Présence d'impuretés dans les nouveaux produits - ICH Topic Q3A(R).

(9 septembre 2003)

Q.3 Doit-on échantillonner chaque contenant d'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) en fonction des exigences du test d'identité sans égard au nombre de contenants du même lot reçu ou est-ce que des composites sont acceptables à condition qu'ils aient été obtenus à partir de 10 contenants ou moins?

R.3 Pour les drogues à usage humain, tel que requis par l'interprétation 6.1 sous C.02.009, chaque contenant d'IPA doit être analysé pour l'identité. Par conséquent, chaque contenant doit être ouvert et échantillonné. Par la suite, 2 alternatives peuvent être utilisées :

- 1) Effectuer le test d'identité sur chaque échantillon en utilisant une méthode spécifique (il n'est pas obligatoire d'effectuer tous les tests d'identité inclus dans la spécification, comme par exemple le USP, mais le test doit être spécifique).
- 2) La seconde alternative est de combiner et mélanger des échantillons individuels prélevés de chaque contenant pour en faire un composite mais en limitant toutefois à 10 le nombre d'échantillons individuels dans un composite. Un test d'identité spécifique est ensuite effectué sur chaque composite DE MÊME qu'une analyse de teneur afin d'établir la balance des masses du composite (il va de soi qu'il faut peser et mélanger des quantités égales de chaque échantillon afin que la balance des masses soit représentative).

Prenons par exemple une réception de 72 contenants d'un même lot d'une matière. Chaque contenant doit être ouvert et un échantillon prélevé dans chacun. Ensuite, la première alternative est d'effectuer une analyse d'identité sur chaque contenant (ce qui signifie 72 analyses). La seconde alternative est de combiner des quantités égales de chaque échantillon individuel de telle sorte que le nombre d'échantillon individuel dans un composite n'excède pas 10 et d'effectuer ensuite l'analyse de l'identité et de la teneur. Dans cet exemple précis, la façon la plus logique de procéder serait d'obtenir 8 composites de 9 échantillons individuels. Pour un composite donné, un résultat pour la teneur d'environ 88.8% indiquerait qu'un contenant individuel ne contient pas le bon matériau puisque chaque échantillon individuel devrait représenter 1/9 ou 11.1 % de la masse totale du composite (de même un résultat de 77.7% indiquerait 2 contenants défectueux). Dans cette éventualité, il faudrait effectuer le test d'identité sur chaque échantillon individuel de ce composite pour

isoler le ou les contenants défectueux.

Toutefois, cette approche ne pourrait être utilisée dans les cas où les limites pour la teneur sont trop larges ou lorsque la précision de la méthode d'analyse pour la teneur n'est pas suffisante pour établir la balance des masses. (9 septembre 2003)

Q.4 Certains de nos produits finis contiennent des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) comme le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, le chlorure de magnésium, le dextrose...qui sont généralement utilisés comme ingrédients inactifs dans les produits pharmaceutiques. Les envois de ce type d'IPA sont constitués d'un grand nombre de contenants. Est-il acceptable d'analyser un nombre moindre de contenants pour l'identité afin de rencontrer les exigences de l'interprétation 6.1 sous C.02.009? (MISES À JOUR)

R.4 Pour ce type d'IPA, il serait acceptable d'effectuer le test d'identité sur un nombre moindre de contenants en autant que l'échantillonnage soit fait selon un plan statistiquement reconnu. Même si ($\sqrt{n+1}$) ne rencontre pas ce critère, il serait toutefois considéré acceptable pour l'identité de ce type d'IPA. Cette approche s'applique seulement lorsque la matière première provient directement du vendeur initial sans que des changements aient été apportés aux étiquettes, à l'emballage, au certificat d'analyse et aux renseignements généraux. Le programme d'accréditation de vendeur de matière première est un sujet séparé qui est décrit dans les interprétations de l'article C.02.010. (12 mai 2006)

Q.5 Un IPA peut être utilisé après la date de réanalyse assignée par le fabricant de l'IPA si une réanalyse effectuée immédiatement avant l'utilisation démontre que celui-ci est toujours conforme à ses spécifications. Ces nouvelles données peuvent-elles être utilisées par le fabricant du produit fini pour assigner une date de réanalyse plus longue aux lots du même IPA reçus ultérieurement de ce même fabricant?

R.5 Non. L'extension de la date de réanalyse initialement assignée par le fabricant de l'IPA doit être supportée par des données générées selon un programme formel de stabilité. Ceci peut faire l'objet d'un changement notifiable à la soumission. Veuillez contacter le bureau de révision approprié. (9 septembre 2003)

Q.6 Qu'en est-il des ingrédients inactifs?

R.6 Normalement, toute matière première inactive devrait porter une date d'expiration. Toutefois, lorsqu'une matière première inactive est reçue sans date d'expiration, il n'est pas obligatoire que le fabricant de produits finis lui en assigne une s'il peut démontrer à l'aide de données de stabilité ou de toute autre évidence documentée que cette matière première n'est pas sujette à des modifications soit chimiques, soit physiques ou n'est pas susceptible à la contamination microbienne. (9 septembre 2003)

Q.7 Nous sommes une filiale d'un établissement américain qui nous procure des matières premières après en avoir effectué l'analyse complète après réception dans ses locaux. Est-ce que le site américain peut être accrédité à l'égard des exemptions d'analyses pour le site canadien?

R.7 La compagnie mère américaine ne peut être considérée comme le vendeur. Pour être accrédité, le vendeur doit être la source première (le manufacturier - synthétiseur). Dans le cas présent, le site américain doit accréditer le manufacturier - synthétiseur selon les critères établis à l'interprétation 1 de C.02.010 et fournir cette information au site canadien. Lorsque reçu par le site canadien, un test d'identification spécifique doit être effectué et, s'il s'agit d'un IPA, ce test doit être effectué selon les exigences de l'interprétation 6.1 sous C.02.009 (c.-à-d. chaque contenant doit être échantillonné et analysé). Le précité n'est toutefois acceptable que si aucune manipulation ultérieure comme un ré-emballage n'est effectuée par le site américain, c'est-à-dire que la matière première doit être reçue dans son contenant original avec son étiquette originale et le certificat d'analyse du vendeur (manufacturier - synthétiseur). (9 septembre 2003)

Q.8 (Question relative à l'interprétation 6 de l'article C.02.009 de l'Annexe 3 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication pour certains médicaments de la monographie de la catégorie IV) On pourrait présumer que, dans l'interprétation 6.0, le terme « échantillon » désigne l'échantillon composite comprenant des sous-échantillons d'un nombre statistiquement significatif de contenants du lot de matières premières. Or, l'interprétation 6.1, portant sur le test d'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA), est formulée comme suit : « Chaque échantillon prélevé dans le cadre du plan d'échantillonnage est analysé... » Que faut-il en déduire? S'il y a douze contenant de l'ingrédient pharmaceutique actif et que nous décidons qu'un échantillon de X contenants est suffisant, faut-il procéder à une analyse de l'échantillon composite ou à X analyses d'échantillons prélevés dans X contenants?

R.8 En ce qui concerne les IPA, pour qu'un plan soit statistiquement valide, il doit préciser le nombre de contenants à échantillonner. Chaque échantillon prélevé dans les contenants sélectionnés doit être soumis à un test d'identité. (16 décembre 2005)

Q.9 Santé Canada recommande-t-il le transfert des méthodes/la qualification des laboratoires comme cela est décrit à l'USP <1226> pour les substances médicamenteuses? pour les excipients?

R.9 Oui. Veuillez consulter l'interprétation 5 de l'article C.02.009 des *Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication*. En outre, une interprétation similaire est présentée à la Q et R #10 pour l'analyse des produits finis (articles C.02.018 et C.02.019). (16 décembre 2005)

Q.10 Quels documents un laboratoire doit-il produire pour que l'on considère qu'il a les capacités nécessaires pour appliquer une méthode d'essai pour les matières premières (substances médicamenteuses et excipients) afin de satisfaire aux exigences des règlements de Santé Canada?

R.10 Comme le recommande l'USP <1226> proposé, les documents devraient comprendre un sommaire des données analytiques, une évaluation des résultats et leur comparaison aux critères d'acceptation, ainsi qu'une conclusion quant à l'acceptabilité des données dans la mesure où elles s'appliquent à la capacité des analystes de laboratoire d'appliquer avec succès la procédure du compendium dans le laboratoire donné. (16 décembre 2005)

CONTRÔLE DE LA FABRICATION - C.02.011 ET C.02.012

Q.1 Est-ce qu'un numéro de lot unique peut être assigné à deux lots (ou plus) de produits finis en vrac combinés à l'étape du conditionnement?

R.1 Selon le guide des BPF, chaque lot de fabrication doit être couvert par une fiche de lot de fabrication portant son propre numéro, chaque lot de fabrication du produit fini doit être analysé en fonction des spécifications et des échantillons de retenu de chacun de ces lots doivent être conservés. Si ces exigences sont rencontrées, une firme peut décider de conditionner deux lots ou plus d'un produit fini sous un même numéro de lot. La date d'expiration la plus courte des lots combinés sera alors celle que l'on doit indiquer sur l'étiquette.

Toutefois, si cette approche est utilisée, la firme devra rappeler le lot entier formé de tous les sous-lots en cas de rappel. (9 septembre 2003)

Q.2 Quels sont les écarts acceptables dans la réconciliation physique des stocks de produits finis?

R.2 Il ne devrait y avoir aucun écart entre le résultat de la réconciliation physique et celui indiqué par l'ordinateur. Une firme devrait pouvoir réconcilier tous les produits en stock et des dossiers portant sur la distribution et l'élimination devraient être maintenus. On devrait investiguer tout écart entre les comptes actuels et les quantités théoriques selon les inventaires et consigner les résultats de ces enquêtes. (9 septembre 2003)

Q.3 Quelle est la position de l'Inspectorat en ce qui concerne la vérification de logiciels?

R.3 Les logiciels sont considérés comme une alternative aux procédures, contrôles de fabrication et garde des dossiers et sont assujettis au Règlement sur les BPF (C.02.005, C.02.011 and C.02.020). La vérification des logiciels est la responsabilité de l'utilisateur.

Santé Canada a adopté en 2003 l'Annexe 11 du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) : Systèmes informatisés.

Les inspecteurs devront examiner les procédés et les systèmes d'une entreprise, y compris les systèmes informatiques, pour déterminer si les exigences du Règlement sur les BPF sont respectées. Ils pourront demander à l'entreprise d'expliquer comment elle procède pour déterminer qu'un système informatique fonctionne correctement. (16 décembre 2005)

Q.4 Quand faut-il faire effectuer des contrôles indépendants par un autre opérateur?

R.4 Le Règlement exige qu'un certain nombre de mesures soient prises pour maintenir l'intégrité d'un produit pharmaceutique à partir du moment où les diverses matières premières arrivent à l'usine jusqu'au moment de la relâche du produit fini pour la vente. Ces mesures visent à éliminer le plus possible les sources d'erreurs de manière à ce que seuls les produits qui satisfont aux spécifications établies soient mis en circulation.

L'une des approches proposées pour atteindre cet objectif consiste à avoir des procédures écrites pour faire en sorte que chaque ingrédient ajouté à un lot de fabrication soit soumis à au moins un contrôle d'identité et de quantité par du personnel qualifié.

Si, à cause de sa conception, de sa construction, de son fonctionnement et de ses caractéristiques de sécurité, le procédé est tel que, selon l'entreprise, il est impossible de faire une erreur, un contrôle indépendant par un autre opérateur peut ne pas être nécessaire.

Les contrôles d'identité et de quantité des matières distribuées doivent également faire l'objet d'un contrôle indépendant par une deuxième personne.

Cependant, on a toujours assumé que les contrôles indépendants visant à garantir que des ingrédients ont été ajoutés aux lots de fabrication avaient lieu au moment où les ingrédients étaient effectivement ajoutés aux lots de fabrication.

D'autres façons de confirmer l'ajout des ingrédients peuvent être considérés. Une alternative possible serait de vérifier tous les différents ingrédients dans la zone immédiate où ils seront mélangés avant le début de l'opération et, par la suite, de vérifier les contenants vides avant de les retirer de la zone. Cette solution nécessiterait l'usage de salles de transformation individuelles, à défaut de quoi il faudrait établir l'assurance formelle que les opérations de transformation sont bien séparées. (9 septembre 2003)

Q.5 Quelles sont les exigences en ce qui concerne le contrôle des étiquettes?

R.5 Des contrôles suffisants devraient être en place pour faire en sorte que les bonnes étiquettes soient apposées pendant l'étiquetage des produits et que le matériel d'emballage imprimé soient comptabilisés.

Une façon acceptable de satisfaire à cette exigence consiste à émettre un nombre précis d'étiquettes. Ce nombre doit faire l'objet d'un bilan comparatif avec le nombre d'étiquettes utilisées, endommagées ou retournés en inventaire.

En théorie, la procédure devrait inclure une déviations de "0" pour les étiquettes et les autres matériaux imprimés. Cependant, une certaine tolérance peut être allouée pour quelques d'étiquettes "non comptabilisées" après le bilan comparatif. Les limites établies devraient tenir compte de la taille du lot spécialement si celles-ci sont en %, puisqu'une limite de 0.1% pour un lot de 1000 unités est passablement différente d'un lot de 50,000 unités. Les limites devraient aussi dépendre du type d'étiquettes en cause car certaines sont plus faciles à manipuler que d'autres. (9 septembre 2003)

Q.6 Est-ce que la vérification des contenants vides constitue un contrôle acceptable de l'ajout d'ingrédient?

R.6 Oui. Il est acceptable de confirmer l'ajout d'un matériel en vérifiant le contenant en attente de procédé avant la transformation et, par la suite, en vérifiant le contenant vide.

La méthode privilégiée pour confirmer l'ajout d'ingrédients est l'observation directe par la personne qui vérifie l'opération, cependant la vérification des contenants vides est une alternative acceptable, mais seulement lorsqu'il existe des contrôles rigoureux sur la manipulation des matières premières distribuées.

De tels contrôles incluent :

- l'assurance que la matière première distribuée ne se retrouve pas dans le mauvais lot de fabrication; certaines entreprises utilisent des cages portatives verrouillées, et seules les cages pertinentes peuvent se retrouver dans la pièce en même temps.
- un opérateur qui est sensibilisé, bien formé et motivé; c'est l'opérateur qui doit veiller à ce que les matières premières soient ajoutées dans le bon ordre; tout déversement de matières premières doit être signalé sans délai.
- des contrôles avant et après l'opération devraient être effectués par une personne qualifiée et si possible par la même personne.
- le contrôle après l'opération doit être effectué avant que tout matériel ou contenant ne soit retirée de la salle ou de l'aire de fabrication.

(9 septembre 2003)

Q.7 Existe-t-il des lignes directrices en ce qui concerne les systèmes informatiques internes?

R.7 Les systèmes informatisés doivent être validés en fonction de leur usage voulu et cette validation sera évaluée par les inspecteurs afin de déterminer que les exigences du Règlement sur les BPF sont respectées.

Santé Canada a adopté en 2003 l'Annex 11 du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) : Systèmes informatisés.

Une firme devrait connaître l'efficacité, la capacité, le fonctionnement et la fiabilité de ses systèmes informatisés.

Lorsque des systèmes entièrement informatisés sont utilisés, des systèmes de sauvegarde devraient être disponibles en cas de bris ou de pannes. (16 décembre 2005)

Q.8 Quelles sont les attentes en ce qui concerne la validation des logiciels se rapportant aux systèmes de relâche des produits?

R.8 Il appartient aux fabricants d'élaborer et de maintenir la documentation démontrant que les logiciels et l'équipement fonctionnent selon leur usage voulu. (9 septembre 2003)

Q.9 Doit-il y avoir des autocollants de quarantaine et de relâche sur tous les contenants de matières premières et de matériel d'emballage?

R.9 Des autocollants indiquant le statut de relâche ou quarantaine des matières premières et matériaux d'emballage sont requis lorsqu'un système physique de relâche/quarantaine est utilisé.

Toutefois, de tels autocollants ne sont pas requis lorsqu'un système validé de quarantaine électronique qui permet de prévenir efficacement l'usage par inadvertance de matériaux non encore relâchés est en place.

Lorsqu'un système entièrement informatisé pour l'entreposage des produits est en place, on devrait prévoir un système auxiliaire en cas de panne. (9 septembre 2003)

Q.10 Est-ce qu'un répondeur téléphonique est acceptable pour l'activation du processus de retrait du marché en dehors des heures de travail normales?

R.10 Un répondeur téléphonique peut être utilisé pour l'activation du processus de retrait en dehors des heures normales de travail. On devrait y fournir de l'information sur les personnes à contacter, leur numéro de téléphone, etc. La procédure écrite de rappel devrait inclure comment utiliser cet appareil ainsi que la façon de surveiller le retrait. (9 septembre 2003)

Q.11 Est-il nécessaire de documenter par numéro de lot les quantités de produits finis qui sont détruits?

R.11 Pour les marchandises retournées chez le distributeur pour être détruites pour des raisons telles un produit endommagé ou périmé il n'est pas obligatoire de documenter les quantités de produits détruits par numéro de lot.

Pour les produits retournés suite à un rappel toutefois, il est obligatoire de documenter les retours par numéro de lot car il est obligatoire d'effectuer une réconciliation finale lorsqu'un rappel est terminé.

Si la procédure de rappel d'un établissement est basée sur les dates de la première et de la dernière vente d'un lot de produit, des dossiers portant sur la destruction par numéro de lot peuvent s'avérer utiles pour effectuer un bilan comparatif par lot. (9 septembre 2003)

Q.12 Existe-t-il une norme décrivant les informations qui devraient être incluses dans une procédure de retrait du marché?

R.12 L'article C.02.012(1)(a) du Règlement exige que chaque fabricant, emballer/étiqueteur, distributeur, importateur et grossiste d'une drogue dispose d'un système de contrôle qui permette le retrait complet et rapide du marché de tout lot ou lot de fabrication d'un produit qui se trouve déjà sur le marché. Un tel système doit être adapté aux besoins spécifiques d'une entreprise.

Une procédure de retrait du marché devrait être en place afin d'assurer la conformité à l'article C.01.051 du *Règlement sur les aliments et drogues* et devrait inclure les exigences décrites aux interprétations 1.1. à 1.9 de la section C.02.012 Contrôle de la fabrication du guide des BPF. (9 septembre 2003)

Q.13 Dans quelles circonstances faut-il procéder à un retrait du marché?

R.13 La décision d'effectuer un retrait appartient au distributeur/importateur du produit.

Dans la plupart des cas, les retraits sont décidés de façon volontaire lorsqu'une firme découvre qu'un de ses produits est défectueux. En présence de risque à la santé de niveau 1 ou 2, on s'attend à ce qu'une firme initie un retrait.

En d'autres circonstances, Santé Canada peut aussi informer une firme qu'un de ses produits est défectueux et lui recommander d'initier un retrait. (9 septembre 2003)

Q.14 Les entreprises peuvent-elles omettre de procéder au contrôle du poids par une deuxième personne si les balances sont couplées à un système informatique?

R.14 Non, si le système informatique ne peut pas effectuer une vérification du statut de relâche des ingrédients par le service du contrôle de la qualité et de l'identification adéquate des contenants.

Oui, pour un système informatique validé avec lecteur de code barre qui enregistre l'identité de la matière première, le numéro de lot ainsi que la date d'expiration et qui peut relier ces données au poids enregistré. (9 septembre 2003)

Q.15 Est-ce qu'un manufacturier à façon doit analyser les matières premières fournies par ses clients?

R.15 L'analyse des matières premières est la responsabilité du manufacturier. Donc, une observation sera faite à un manufacturier qui ne procéderait pas à l'analyse d'une matière première (même lorsque celle-ci est fournie par son client) si un contrat entre les parties ne l'en exclut. L'interprétation 3.2 de la section C.02.012 décrit les accords contractuels entre les parties impliquées relativement à la fabrication, l'emballage/étiquetage et l'analyse d'un produit. S'il n'y a aucun contrat en place, l'observation ira à la partie responsable de l'activité selon les BPF. (9 septembre 2003)

Q.16 Si le client demande pas à son manufacturier à contrat de ne pas analyser un produit fini, est-ce que le manufacturier à contrat est quand même requis d'effectuer l'analyse?

R.16 L'interprétation 3.2 de la section C.02.012 couvre les accords écrits entre les parties relativement à la fabrication, l'emballage/étiquetage et l'analyse. S'il n'y a pas d'accords écrits, l'observation sera faite à la partie responsable selon les BPF. (9 septembre 2003)

Q.17 La qualification des installations et des systèmes accessoires ainsi que la validation des procédures de nettoyage est-elle la responsabilité du manufacturier ou de l'emballleur à façon ou celle du distributeur? Et qu'en est-il de la validation des procédés de fabrication/emballage et des méthodes d'analyses?

R.17 Le manufacturier à façon est responsable de la qualification des installations et des systèmes accessoires et de la validation des procédures de nettoyage puisque ceux-ci ne sont pas spécifiques à un produit.

En ce qui a trait à la validation des procédés de fabrication et des méthodes d'analyses, le distributeur est celui qui est en majeure partie responsable de cette exigence, selon l'article C.02.003 du Règlement sur les BPF. Le manufacturier, l'emballleur ou le laboratoire d'analyse à façon conserve une certaine responsabilité en terme de validation du procédé de fabrication ou des méthodes d'analyse à moins d'une entente écrite signée par les deux parties excluant spécifiquement le manufacturier, le conditionneur ou le laboratoire d'analyses à façon de ces exigences de validation. (9 septembre 2003)

Q.18 Combien longtemps à l'avance peut-on peser les matières premières?

R.18 C'est une pratique régulière et acceptée que de peser les matières premières quelques jours avant la date de production planifiée. Toutefois, la firme devra démontrer que la qualité des matières premières ne sera pas altérée par le matériel dont est fait le contenant servant à la pesée. De plus, les caractéristiques des matières premières doivent être prises en considération. L'interprétation 2 sous C.02.026 contient de l'information additionnelle en ce sens. (9 septembre 2003)

Q.19 La protection antivirus doit-elle être incluse dans la validation d'un système informatique?

R.19 Oui. Lorsqu'un système informatique est exposé à des sources de données externes, des mesures de sécurité doivent être intégrées à la conception et à la maintenance du système. Lorsque des mises à jour de sécurité sont requises de la part du vendeur ou des fournisseurs indépendants, leur installation doit être correctement évaluée et consignée. (16 décembre 2005)

Q.20 Une entente écrite est-elle requise lorsqu'un établissement a eu recours à un consultant externe pour la validation de systèmes informatiques?

R.20 Oui. Lorsqu'on a recours à un consultant externe pour effectuer la validation d'un système informatique, une entente officielle comprenant un énoncé des responsabilités doit être conclue conformément à l'Annexe 11 du Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) : Systèmes informatisés, adoptée par Santé Canada en 2003. En règle générale, ces ententes sont traitées dans les lignes directrices sur les BPF, aux articles C.02.020 et C.02.012. (16 décembre 2005)

Q. 21 (Question concernant l'interprétation 2 de l'article C.02.011 de l'Annexe 3 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication pour certains médicaments de la monographie de la catégorie IV) Pour les importateurs et les distributeurs de médicaments de la monographie de la catégorie IV, qu'est-ce qui est considéré suffisant pour montrer que les procédés de fabrication critiques donnent des résultats cohérents?

R.21 Les importateurs et les distributeurs de médicaments de la monographie de la catégorie IV doivent présenter des résultats d'essais sur les produits finis qui sont satisfaisants et la preuve que chaque lot a été fabriqué conformément au document-type de production, pour au moins trois lots. (16 décembre 2005)

SERVICE DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ - C.02.013, C.02.014 ET C.02.015

Q.1 Si un produit n'est pas conforme à ses spécifications en ce qui concerne les matières particulières, peut-il être mis en circulation?

R.1 Non. L'exigence pour ce qui est des matières particulières doit être considérée comme toute autre exigence des spécifications : un résultat non-conforme constitue une déviation par rapport à la norme sous laquelle le produit est vendu. (9 septembre 2003)

Q.2 Les avis généraux de l'USP sont-ils applicables?

R.2 Oui. Les avis généraux (General Notices) de l'USP fournissent des lignes directrices de base pour l'interprétation et l'application des normes, des essais, des dosages et des autres spécifications de l'USP afin qu'il ne soit pas nécessaire de répéter ces énoncés généraux dans les divers chapitres et monographies de l'ouvrage. Lorsqu'il existe des exceptions aux avis généraux, c'est le libellé de la monographie individuelle ou du chapitre général sur le test qui a préséance.

Cette question est expliquée en détail dans l'introduction des chapitres de renseignements généraux. On y indique que : « Les exigences officielles des articles de la pharmacopée sont énoncées dans les avis généraux, les monographies individuelles et les chapitres généraux sur les essais et les dosages de cette pharmacopée. » (Traduction) Les chapitres généraux sur les essais et les dosages sont ceux qui portent un numéro inférieur à 1000. (9 septembre 2003)

Q.3 Si un lot de fabrication est conforme aux spécifications de l'USP mais non pas aux spécifications internes de l'entreprise, peut-il être libéré pour la vente?

R.3 Si un lot ne rencontre pas ses spécifications, alors il ne devrait pas être libéré pour la vente. Si des spécifications internes plus sévères servent de limites d'alerte et non pour relâcher le produit, alors le lot peut être relâché après enquête et justification appropriée s'il rencontre ses spécifications officielles. (9 septembre 2003)

Q.4 La pratique des entreprises d'exporter des médicaments périmés pour des motifs de bienfaisance est-elle acceptable?

R.4 Non. S'il est vrai que certains pays ont un besoin criant de médicaments, il reste qu'une fois la date de péremption passée, rien ne permet de garantir que les médicaments présentent les caractéristiques de sûreté, d'identité, d'activité, de qualité et de pureté qu'ils sont censés avoir. En soi, les médicaments périmés sont adultérés, et la loi interdit l'introduction ou la livraison pour introduction sur le marché de tout médicament adultéré. (9 septembre 2003)

Q.5 Veuillez expliquer l'exigence USP relative à l'incertitude de mesure pour les balances.

R.5 Le chapitre général de l'USP intitulé "Weights and Balances" <41> stipule qu'un appareil de pesage qui fournit des mesures exactes pour les dosages et les tests doit avoir une incertitude de mesure inférieure à 0,1 % de la lecture et donne un exemple de 50 mg ± 50 µg comme acceptable. Pour qualifier l'incertitude de mesurage d'une balance, un poids enregistré au NIST approprié à l'intérieur de la plage de pesage de la balance est pesé dix fois ou plus. Les poids résultants sont calculés de manière que lorsqu'on divise trois fois l'écart-type par la quantité pesée le résultat soit inférieur à 0,001.

Il faut consulter le chapitre général de l'USP General Chapter <41> pour les différentes désignations des catégories de balance et pour obtenir des informations générales sur les poids et les balances. (9 septembre 2003)

Q.6 Peut-on utiliser une version antérieure d'une méthode officielle ou faut-il toujours employer la version la plus récente?

R.6 Lorsqu'on tente de résoudre des questions de conformité à une « norme officielle », on doit utiliser la version la plus récente de la méthode analytique pour déterminer la conformité. (9 septembre 2003)

Q.7 Quelle est la position de l'Inspectorat en ce qui concerne l'usage d'étalons de référence secondaires et quelles sont les conditions dans lesquelles des étalons de référence secondaires peuvent être utilisées?

R.7 Bien que l'Inspectorat recommande l'utilisation d'étalons de référence officiels pour l'analyse des produits couverts par une pharmacopée, il est acceptable d'utiliser un étalon de référence secondaire si la qualité de chaque lot est déterminée au préalable par comparaison avec l'étalon officiel de référence et si une requalification périodique est effectuée selon un protocole écrit. Le protocole devrait couvrir clairement la réception, l'entreposage, la manipulation et l'utilisation des étalons officiels de référence, la purification des étalons secondaires et leur requalification par rapport à l'étalon officiel. (9 septembre 2003)

Q.8 Est-il acceptable d'utiliser l'étalon de référence de pharmacopée d'un tiers laboratoire pour valider l'étalon secondaire d'un établissement?

R.8 Cette pratique est acceptable à condition que le laboratoire qui effectue les tests à contrat dispose d'une licence d'établissement et ait fait l'objet d'une vérification par le client afin de démontrer sa capacité de valider l'étalon secondaire (c.-à-d. que l'étalon officiel et l'équipement nécessaire sont effectivement disponibles dans les locaux du laboratoire qui effectue les tests, la méthode utilisée a été validée...). Les conditions de transport des étalons entre les établissements devraient aussi être contrôlées. (9 septembre 2003)

Q.9 Quelle est la position de l'Inspectorat sur l'utilisation de feuilles mobiles de travail par opposition à un cahier de notes relié pour l'enregistrement des données de laboratoires?

R.9 Un cahier de notes relié est la méthode recommandée mais l'utilisation de feuilles mobiles pourraient être acceptable en autant qu'il y ait en place un système ou une procédure visant à assurer que toutes les données brutes sont exactes et véridiques, recueillies et inscrites de façon appropriée, maintenues de façon à être facilement retrouvable. Le système choisi devrait aussi prévoir l'utilisation de feuilles pré-numérotées de façon à assurer la réconciliation du nombre de feuilles émises. (9 septembre 2003)

Q.10 Dans l'industrie, on considère généralement acceptable d'effectuer la validation du procédé sur trois lots consécutifs. Quelles sont les attentes de l'Inspectorat en terme de validation lorsqu'un lot doit être repris (c.-à-d. trois incidents consécutifs n'arrivent presque jamais)?

R.10 La reprise d'un lot devrait être un événement très occasionnel. Ainsi, la validation de la reprise n'est pas une exigence puisque'elle est pratiquement impossible à effectuer. La reprise devrait être effectuée conformément à une procédure établie qui a été approuvée par le service du CQ et selon les conditions décrites à l'interprétation 6 sous C.02.014. Cette procédure devrait comprendre des mesures et des analyses additionnelles durant la reprise afin que la qualité finale du produit ne soit pas compromise.

Il est aussi obligatoire qu'une enquête soit faite concernant la décision de reprendre un lot et sur le produit résultant afin de déterminer les impacts sur les paramètres de relâche du produit et sur la bio-disponibilité.

Des études comparatives de bio-disponibilité peuvent être nécessaires par suite de changements dans la formulation tels l'addition de lubrifiants ou d'inactifs favorisant la dissolution ou l'application de procédés critiques additionnels. De plus, les lots repris doivent être inclus dans le programme permanent de stabilité pour établir que les caractéristiques critiques du produit ne seront pas altérées avec le temps. (9 septembre 2003)

Q.11 Est-ce que la signature des approbateurs d'une procédure doit apparaître sur toutes les pages du document ou est-ce acceptable de signer seulement la première page?

R.11 Il n'est pas obligatoire que chaque page d'une procédure soit signée par les approbateurs. Dans le même ordre d'idée, il serait aussi acceptable de signer seulement la dernière page. (9 septembre 2003)

ANALYSE DU MATÉRIEL D'EMBALLAGE - C.02.016 ET C.02.017

Q.1 Quelle est la position de l'Inspectorat concernant la présence de 2-mercaptobenzothiazole (MBT) dans les dispositifs de fermeture en caoutchouc?

R.1 Le MBT est parfois employé dans la fabrication des bouchons en caoutchouc utilisés pour fermer les fioles ou comme composantes de seringues. En raison des préoccupations soulevées par la toxicité potentielle du MBT, l'usage de ce produit dans la fabrication de matériaux de conditionnement qui viennent en contact direct avec des produits pour injection n'est pas autorisé. (9 septembre 2003)

Q.2 Est-il nécessaire d'inclure un test d'identité chimique dans la spécification d'un matériau d'emballage (telle une bouteille de plastique)? Ce test d'identité chimique doit-il être effectué sur chaque lot reçu? Est-ce que la certification d'un fournisseur serait considérée comme un substitut acceptable en lieu de l'analyse d'identité sur réception?

R.2 Si le type de matériau est décrit sur le certificat d'analyse et si un test spécifique a été effectué par le manufacturier du matériau d'emballage confirmant l'identité du polymère de départ utilisé dans la production d'un lot, il n'est pas nécessaire de répéter le test d'identité chimique (tel un IR). Mais l'identité de chaque lot devrait être confirmée visuellement. (9 septembre 2003)

Q.3 Peut-on utiliser de l'azote de qualité industrielle pour créer une atmosphère inerte pendant la fabrication d'un médicament?

R.3 Non. Tout gaz utilisé pour créer une atmosphère inerte doit rencontrer une norme de pharmacopée. (9 septembre 2003)

ANALYSE DU PRODUIT FINI - C.02.018 ET C.02.019

Q.1 Faut-il procéder à la détermination de l'activité bactériostatique et fongistatique pour chaque lot du produit par rapport au test de stérilité de l'USP?

R.1 Non. Il suffit de les établir une seule fois pour une formulation spécifique afin de déterminer la quantité appropriée d'inoculants pour ce produit. Si la formulation n'a pas changé depuis un certain nombre d'années, on peut effectuer des vérifications périodiques étant donné que les micro-organismes deviennent résistants aux agents de conservation dans une formulation. (9 septembre 2003)

Q.2 Est-ce que l'Inspectorat encourage l'usage d'isolats du milieu pour la détermination de l'efficacité des agents de conservation?

R.2 Il serait acceptable d'utiliser de tels isolats en plus des cultures spécifiées dans les pharmacopées, mais leur utilisation seule ne le serait pas. (9 septembre 2003)

Q.3 Quelles sont les attentes de l'Inspectorat en ce qui concerne la libération en fonction des paramètres de fabrication (PPR) pour les fabricants canadiens et étrangers?

R.3 L'inspecteurat a publié en octobre 2001 sur son site Web le document du PIC/S *Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres*. Veuillez noter que les demandes seront considérées seulement dans les cas où les médicaments sont stérilisés en phase terminale dans leur contenant définitif et suite à la présentation et l'approbation d'une soumission faite en fonction de ce document. (9 septembre 2003)

Q.4 Est-ce que l'Inspectorat accepte l'ATP-métrie par bioluminescence comme alternative à la microbiologie traditionnelle? Dans l'affirmative, dans quelle mesure la validation est-elle nécessaire?

R.4 L'ATP-métrie par bioluminescence a été étudiée comme alternative à la méthode traditionnelle de comptage des colonies dans certains produits. Jusqu'ici, les techniques décrites sont uniquement expérimentales et elles ne sont utiles que dans des circonstances étroitement définies.

Il est important de valider la technique pour chaque produit analysé en raison de la possibilité de faux-positifs attribuables à la présence d'ATP d'origine non microbienne ou encore de faux négatifs à cause de la dégradation de l'ATP ou d'une interférence par le produit lui-même. (9 septembre 2003)

Q.5 Est-ce qu'un inspecteur devrait observer le travail d'analyse d'un technicien et lui poser des questions?

R.5 Un inspecteur peut vérifier si le personnel du laboratoire possède les qualités requises pour effectuer les tâches qui lui sont confiées. Dans certains cas, il pourrait également observer le travail des techniciens de laboratoire et remettre en question leur travail d'analyse en fonction des procédures opératoires normalisées, des méthodes ou de l'équipement utilisés.

En outre, les inspecteurs examineront souvent les résultats des tests effectués par le laboratoire pour déterminer leur mode de présentation, leur exactitude, leur intégralité et leur conformité aux méthodes écrites. On considérerait habituellement que ces questions relèvent du service du contrôle de la qualité C.02.015. Les exigences générales sont énoncées dans le paragraphe 6 de l'interprétation, en particulier dans l'alinéa 6.3, les surveillants du laboratoire doivent approuver par écrit le travail de leurs subalternes conformément à l'alinéa 6.3. (9 septembre 2003)

Q.6 Est-ce que la méthode officielle DO-25 s'applique aux comprimés étiquetés comme étant conformes à une norme reconnue ou une norme du fabricant?

R.6 L'article C.01.015 du *Règlement sur les aliments et drogues* précise les exigences en ce qui concerne le temps de désintégration des comprimés. Ce règlement exige que toutes les drogues se présentant sous forme de comprimés destinés à être avalés entiers se désagrègent en au plus 60 minutes lorsqu'ils sont testés selon la méthode officielle.

Le règlement prescrit également des caractéristiques de désintégration particulières et une épreuve pour les comprimés à enrobage entérosoluble. L'alinéa (2) précise les conditions lorsque les exigences de l'alinéa (1) pour la méthode officielle DO-25 ne s'appliquent pas, c'est-à-dire (e) il est démontré, selon une méthode acceptable, que la drogue est libérée dans l'organisme, et (f) des comprimés qui sont, par exemple, à libération prolongée. Se reporter aux articles C.01.011 et C.01.012.

L'Inspectorat ne s'oppose pas à l'usage d'autres méthodes de dissolution ou de désintégration pour démontrer l'observance des exigences de libération prescrites, à condition que la méthode ait été validée convenablement. Il est entendu que la méthode officielle DO-25 n'est pas généralement utilisée pour les nouvelles drogues. (9 septembre 2003)

Q.7 Est-ce que les épreuves de contrôle des impuretés doivent être répétées pour les produits finis si elles ont été effectuées sur les matières premières?

R.7 L'auteur d'une présentation peut posséder des preuves établissant qu'un produit apparenté présent dans le produit fini est une impureté synthétique déjà caractérisée et (ou) qualifiée. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de procéder à une autre qualification de cette impureté dans le produit fini. La concentration signalée de l'impureté synthétique établie peut être exclue du calcul du total des produits de dégradation présents dans le produit et devrait être indiquée clairement dans les spécifications du produit. Il faut fournir dans la présentation des preuves établissant que le produit apparenté est effectivement une impureté synthétique (p. ex. en montrant que les concentrations sont constantes au cours d'études de stabilité accélérées ou de stabilité à long terme et en confirmant cette constatation au moyen de chromatogrammes d'échantillons auxquels on a ajouté des quantités connues du produit apparenté). Lorsque des méthodes différentes sont appliquées à l'égard de la substance médicamenteuse et du produit fini, les allégations doivent être confirmées par des études appropriées et les résultats de celles-ci doivent être présentés (p. ex. en utilisant des standards de référence qui s'appliquent à ce composé).

Pour obtenir d'autres informations concernant le contrôle des impuretés, veuillez vous reporter aux documents suivants, disponibles sur le site Web de l'ICH (« International Conference on Harmonization ») (<http://www.ich.org>) :

*Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses - ICH Topic Q3A(R);
Présence d'impuretés dans les nouveaux produits - ICH Topic Q3A(R).*

(9 septembre 2003)

Q.8 Quelles sont les épreuves minimales à réaliser pour les formes posologiques solides?

R.8 Les épreuves à réaliser dans le cas des formes posologiques solides comprennent la description, l'identification, la pureté et la teneur et les autres tests de qualité applicables selon la forme posologique (p. ex. dissolution/désintégration/libération, uniformité du contenu, etc.).

Pour les drogues nouvelles, les exigences minimales en matière d'analyse doivent être approuvées par les différentes Directions qui effectuent l'évaluation des présentations. (9 septembre 2003)

Q.9 Quelles sont les normes autres que l'USP qui sont reconnues officiellement au Canada?

R.9 Les normes acceptables sont décrites à l'annexe B de la *Loi des aliments et drogues*. Les normes de fabricants sont aussi acceptables sous certaines conditions. (9 septembre 2003)

Q.10 Les méthodes d'analyse de pharmacopées doivent-elles être validées?

R.10 Puisqu'une méthode de pharmacopée ne peut couvrir toutes les formulations d'un produit, son applicabilité à une formulation spécifique d'une firme doit être démontrée. Il doit être établi qu'il n'y a pas un ingrédient dans le produit qui pourrait causer de l'interférence avec la méthode de pharmacopée ou avoir un effet sur les résultats de la méthode. De plus, la méthode devrait permettre d'établir que les impuretés qui pourraient résulter de la méthode de synthèse ou de la formulation sont bien contrôlées par la méthode de pharmacopée.

La validation d'une méthode a pour objectif premier de démontrer que la méthode est appropriée en fonction de son utilisation voulue.

Les guides Q2A et Q2B de l'ICH fournissent de l'information sur la validation des méthodes d'analyses. (9 septembre 2003)

Q.11 Est-ce que tous les tests d'identité énoncés dans la monographie de la pharmacopée doivent être exécutés?

R.11 Oui, tous les tests décrits dans la monographie doivent être effectués. (9 septembre 2003)

Q.12 Les formes posologiques solides sont-elles exemptées de l'analyse de dissolution si elles sont vendues selon une norme de fabricant?

R.12 Non, les formes posologiques solides devraient inclure une analyse courante pour le contrôle des caractéristiques de libération (p. ex. dissolution). (9 septembre 2003)

Q.13 Un produit portant l'étiquette de la pharmacopée britannique (BP) doit-il être conforme aux spécifications de l'USP?

R.13 Non, un produit doit rencontrer la norme sous laquelle il est vendu et pour les nouvelles drogues, il doit rencontrer les exigences de l'autorisation de mise en marché. (9 septembre 2003)

Q.14 Est-ce que les produits qui portent l'étiquette USP doivent être analysés selon les méthodes d'analyse de l'USP?

R.14 Non. Une méthode alternative peut être utilisée mais le distributeur doit démontrer qu'un produit fini USP est conforme aux spécifications de l'USP lorsque analysé par la méthode USP. Si l'on utilise une méthode analytique alternative, celle-ci doit être pleinement validée et il faut disposer des résultats d'une étude de concordance. (9 septembre 2003)

Q.15 Quelle devrait être la fréquence d'étalonnage d'un appareil de dissolution utilisé avec paniers ou hélices?

R.15 Le règlement sur les BPF exige que les appareils soient étalonnés à des intervalles appropriés. Bien que ces intervalles ne soient pas précisés, la fréquence d'étalonnage devrait être telle que les résultats sont fiables et reproductibles et cette fréquence devrait être incluse dans la procédure opératoire normalisée (PON) de l'entreprise. La firme peut se baser sur le manuel d'entretien de l'appareil ou utiliser des données antérieures ou des données de validation pour établir cette fréquence.

Dans toutes circonstances qui pourraient modifier les caractéristiques de fonctionnement d'un appareil, comme des travaux de construction ou le déplacement de l'appareil, celui-ci devrait être étalonné de la façon décrite ci-dessus avant d'être utilisé. (9 septembre 2003)

Q.16 Lorsqu'on procède à la détermination de l'applicabilité du système conformément à l'USP <621>, est-ce que toutes les injections de contrôle doivent être terminées avant qu'on procède à l'injection de la substance à analyser?

R.16 Non. (9 septembre 2003)

Q.17 Est-ce que la détermination systématique du pH du produit est exigée pour l'essai sur endotoxine (LAL)?

R.17 Non, à condition que cette méthode soit validée et que la firme ne se soit pas engagée à effectuer ce test dans une présentation de drogue nouvelle. (9 septembre 2003)

Q.18 Est-il acceptable d'utiliser des solvants recyclés pour les colonnes CLHP?

R.18 Oui, à condition que les études de validation appropriées aient été effectuées. (9 septembre 2003)

Q.19 Le lot choisi pour l'analyse de vérification périodique peut-il être relâché pour la vente avant que la ré-analyse soit complétée?

R.19 Oui, si les paramètres utilisés habituellement pour la relâche sont rencontrés. (9 septembre 2003)

Q.20 Si un lot d'un produit manufacturé dans un pays ARM est reçu en deux envois séparés, est-il obligatoire pour l'importateur d'obtenir des certificats de fabrication par lot spécifiques pour chaque envoi?

R.20 Non. Toutefois l'importateur devrait être en mesure de démontrer que les conditions d'entreposage et de transport applicables à ce produit ont été rencontrées à chaque envoi. (9 septembre 2003)

Q.21 Est-il acceptable d'effectuer l'analyse d'un produit, incluant la teneur, avant le conditionnement ou est-il obligatoire d'effectuer l'analyse après le conditionnement?

R.21 Outre le test d'identité, qui doit être effectué après le conditionnement (tel que requis par l'Interprétation 1 de l'article C.02.019 du *Règlement sur les aliments et drogues*), il n'y a aucune exigence spécifique d'effectuer les autres tests après le conditionnement, incluant la teneur. Toutefois, la validation du procédé de fabrication doit démontrer que l'opération de conditionnement n'altère pas la qualité du produit (incluant la teneur). La validation doit aussi démontrer que l'homogénéité du produit est maintenue par des moyens appropriés durant toute l'opération de conditionnement pour des formes telles lotion, crème ou autres suspensions.

En ce qui a trait à l'exigence d'effectuer le test d'identité après le conditionnement, le principe d'identificateur unique peut être utilisé si le test d'identité chimique / biologique a été effectué après que l'identificateur unique ait été appliqué au produit. (9 septembre 2003)

Q.22 Un produit est fabriqué dans un pays non-ARM et ensuite envoyé en vrac dans un pays ARM où il est emballé et analysé avant d'être relâché et exporté au Canada. Est-ce que l'exemption d'analyse en fonction de l'Interprétation 4 sous C.02.019 s'applique?

R.22 Non. (9 septembre 2003)

DOSSIERS - C.02.020, C.02.021, C.02.022, C.02.023 ET C.02.024

Q.1 Est-ce que les PON auxquelles il est fait référence dans les documents-types de production doivent se trouver dans les locaux de l'importateur?

R.1 Les PON traitant des procédés critiques doivent être disponibles, que l'on fasse ou non référence à celles-ci dans le document-type de production. (9 septembre 2003)

Q.2 Est-ce que les documents électroniques sont acceptables lorsque le règlement sur les BPF précise « écrit »?

R.2 Les procédures, les politiques, les données et les dossiers peuvent être conservés sur support électronique et les signatures peuvent être générées électroniquement, à condition qu'on dispose des mécanismes de contrôle nécessaires pour veiller à ce que la saisie, les révisions et les signatures ne puissent être effectuées que par les personnes autorisées et que des copies papiers puissent être produites sur demande. (9 septembre 2003)

Q.3 Est-il permis de conserver les chromatogrammes sur disque plutôt que sur support papier?

R.3 Oui, veuillez vous référer à l'interprétation de la section Dossiers et à la question Q.2. (9 septembre 2003)

Q.4 Est-ce que le responsable du contrôle de la qualité doit signer les données et les documents ayant trait au CQ?

R.4 Les données et documents ayant trait au CQ doivent être signés par la personne responsable du CQ ou par une personne déléguée en accord avec l'Interprétation 1.4 sous C.02.006. La personne responsable demeure toutefois imputable des tâches déléguées et conserve l'autorité nécessaire. (9 septembre 2003)

Q.5 Selon l'énoncé de l'article C.02.020, les documents à être conservés par le manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le distributeur et l'importateur doivent l'être dans leurs locaux au Canada. Dans le cas d'un distributeur ou d'un importateur, particulièrement, ces documents sont parfois conservés uniquement dans les locaux d'un consultant chargé du service du contrôle de la qualité ce qui fait qu'ils ne sont pas disponibles dans les locaux du distributeur ou de l'importateur lors d'une inspection. Est-ce que cette pratique est acceptable?

R.5 Non. Tous les documents requis selon le Titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues* doivent être disponibles dans les locaux mêmes du distributeur ou de l'importateur. Le consultant pourrait, exceptionnellement, apporter un dossier à domicile pour une brève période pour révision mais si lors de l'inspection, les documents requis ne sont pas disponibles dans les locaux du distributeur ou de l'importateur, une observation à cet effet va apparaître dans le rapport. À la rigueur, ceci pourrait entraîner une cote de non-conformité. (16 décembre 2005)

Q.6 Faut-il que la copie papier signée soit disponible si la signature électronique n'est pas validée?

R.6 Oui. Il faut que la copie papier signée soit disponible si le système de signature électronique n'a pas été validé. (16 décembre 2005)

ÉCHANTILLONS - C.02.025 ET C.02.026

Q.1 Qu'est-ce qui est considéré comme un échantillon satisfaisant lorsqu'on reçoit un réservoir complet d'une matière première?

R.1 Tel qu'indiqué à l'Interprétation 3 de la section Échantillons, la taille de l'échantillon devrait être le double de la quantité nécessaire pour effectuer toutes les analyses. Pour les matériaux en vrac reçus dans des camions citernes, l'échantillon devrait être prélevé avant que la matière première soit mélangée à la quantité restante dans le réservoir de stockage. (9 septembre 2003)

Q.2 Un réservoir-citerne sous pression contenant des hydrocarbures (Isobutane, Propane, etc.) comme matières premières doit normalement être échantillonné et approuvé avant le pompage. Quelle est la politique actuelle de l'Inspectorat pour ce qui est de la conservation d'un échantillon de retenu étant donné les risques inhérents engendrés par ces gaz inflammables sous pression?

R.2 L'esprit de l'article C.02.030 du règlement est appliqué dans ces cas. On ne s'attend pas à ce que des échantillons de matières premières sous pression soient conservés par les fabricants. (9 septembre 2003)

Q.3 Si un produit est fabriqué au Canada et exporté à l'extérieur du pays (le produit n'est pas vendu au Canada), les échantillons de ce produit fini doivent-ils être conservés au Canada?

R.3 Non. L'établissement canadien est un manufacturier à façon, non un distributeur. Aux termes du paragraphe C.02.025 (1) du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD), le distributeur et l'importateur (non le fabricant) d'une drogue doivent conserver un échantillon de chaque lot de produit emballé-étiqueté. Cette disposition s'applique également si le fabricant canadien fabrique un produit pour un distributeur canadien (titulaire de DIN). Le paragraphe C.02.025(2) du *RAD* vise les échantillons de matières premières conservés, mais les exigences s'appliquent au fabricant (la personne qui transforme la matière première en un produit fini), non au distributeur. (16 décembre 2005)

Q.4 Si un produit est fabriqué au Canada et qu'une autre compagnie en fait l'emballage au Canada aux termes d'un contrat et que le produit est ensuite exporté à l'extérieur du pays (le produit n'est pas vendu au Canada), qui est responsable de la conservation des échantillons du produit fini?

R.4 Le fabricant canadien et l'emballleur-étiqueteur canadiens ne sont pas obligés de conserver les échantillons du produit fini. Aux termes du paragraphe C.02.025 (1) du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD), le distributeur et l'importateur (non le fabricant) d'une drogue doivent conserver un échantillon de chaque lot de produit emballé-étiqueté. Cette disposition s'applique également si le fabricant canadien fabrique un produit pour un distributeur canadien (titulaire de DIN). Cela pourrait varier selon les exigences de chaque autorité sanitaire. Par ailleurs, les deux parties (le fabricant ou l'emballleur-étiqueteur canadiens) pourraient négocier un contrat ou une entente écrits avec le client étranger (le distributeur ou propriétaire du produit) afin que l'on mentionne clairement qui sera responsable de conserver les échantillons du produit fini, pourvu que cela soit acceptable pour l'autorité sanitaire de ce pays. Chaque pays pourrait avoir sa propre exigence réglementaire. (16 décembre 2005)

STABILITÉ - C.02.027 ET C.02.028

Q.1 Qu'est-ce qui est considéré comme des essais de stabilité adéquats pour chaque type de matériel d'emballage?

R.1 Outre le guide actuel des BPF, pour obtenir plus de renseignements concernant les essais de stabilité des formes posologiques emballées dans différents types de contenants / fermetures, les documents suivants peuvent être consultés :

Directive ICH/PPT *Essais de stabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses*
Directive ICH/PPT *Essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses*
Directive ICH/PPT *Essais de stabilité : Exigences relatives aux nouvelles formes posologiques*
Directive du PPT *Essais de stabilité de substances et produits médicamenteux existants*

(9 septembre 2003)

Q.2 Est-ce qu'un lot de fabrication doit être analysé pour les agents de conservation lors de la relâche initiale et ensuite dans le cadre du programme permanent de stabilité?

R.2 Oui. Les produits finis doivent être analysés en fonction de leurs spécifications pour la relâche et ceci devrait comprendre l'analyse des agents de conservation lorsque de tels ingrédients font partis de la formulation.

Une analyse de l'efficacité antimicrobienne de l'agent de conservation est faite durant la phase de développement du produit afin d'établir la quantité minimale efficace de celui-ci qui sera encore présente à la date d'expiration du produit, et pour lequel un lot de fabrication est analysé à la fin de la durée de vie proposée pour déterminer l'efficacité antimicrobienne de l'agent de conservation. Une fois que cette limite minimale est établie, les lots de tout produit contenant un tel agent et qui sont inclus dans le programme permanent de stabilité doivent être analysés pour ce paramètre au moins une fois à la date d'expiration. En ce qui a trait aux produits stériles, la déclaration des agents de conservation sur l'étiquette est obligatoire et ceux-ci devraient être traités comme les ingrédients actifs déclarés, c.-à-d. être analysés à tous les temps de contrôle pré-établis dans le programme permanent de stabilité. (9 septembre 2003)

Q.3 Peut-on présumer que les méthodes d'analyse chromatographiques de l'USP nous renseigneront sur la stabilité des produits?

R.3 Non. (9 septembre 2003)

Q.4 Est-il acceptable d'indiquer la date limite d'utilisation sur le bouchon de la bouteille plutôt que sur l'étiquette?

R.4 Non. Veuillez consulter l'article C.01.004(c)(v). La date limite d'utilisation doit être inscrite sur une partie quelconque des étiquettes intérieure et extérieure d'une drogue. (9 septembre 2003)

Q.5 Lorsque la date limite d'utilisation figurant sur l'étiquette indique uniquement le mois et l'année, est-ce que cela signifie la fin du mois en question?

R.5 Oui. Le produit devrait être conforme aux spécifications approuvées jusqu'au dernier jour du mois indiqué. (9 septembre 2003)

Q.6 Des données de stabilité accélérée inférieures à trois mois peuvent-elles être utilisées?

R.6 Les données de stabilité accélérée sont considérées comme de l'information préliminaire seulement et devraient être supportées par des études à long terme.

La date limite d'utilisation devrait être basée sur les études à long terme. (9 septembre 2003)

Q.7 Faudrait-il effectuer des essais de stabilité des drogues emballées dans des trousse et stérilisées par la suite?

R.7 Oui. Par définition, ces opérations font partie de la fabrication. Lorsque des drogues sont emballées dans des plateaux ou des troussees et que l'emballage résultant est stérilisé avant la mise en vente, on doit disposer de données démontrant que le procédé de stérilisation n'a pas altéré les propriétés physiques et chimiques de la drogue. Les analyses doivent être suffisamment sensibles pour déceler toute réaction chimique et/ou toute dégradation potentielle, et les résultats des analyses doivent être comparés aux résultats obtenus avant la stérilisation. (9 septembre 2003)

PRODUITS STÉRILES - C.02.029

Q.1 Le surveillant d'une entreprise de fabrication de produits stériles doit-il être titulaire d'un diplôme en microbiologie?

R.1 L'article C.02.029(b) du Titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues* exige qu'«une drogue devant être stérile doit être manufacturée sous la surveillance d'une personne ayant reçu une formation en microbiologie... ». L'expression « formation en microbiologie » ne signifie pas que cette personne doit avoir un diplôme universitaire en microbiologie. Mais elle doit avoir suivi des cours de niveau universitaire en microbiologie. (9 septembre 2003)

Q.2 Quelles mesures faut-il prendre si l'on se rend compte que de l'eau déjà utilisée dans la fabrication contenait des endotoxines?

R.2 On peut utiliser de l'eau dans la production avant d'obtenir les résultats des tests microbiologiques, mais il faut avoir obtenu les résultats de ces tests avant la relâche finale du produit. Les BPF exigent que le produit ne soit libéré pour la vente que lorsque tous les résultats des tests ont été obtenus et que ceux-ci soient conformes.

Étant donné que la stérilisation ne permet pas d'éliminer les endotoxines, la vente d'un injectable qui pourrait éventuellement contenir des endotoxines constituerait une infraction au *Règlement sur les aliments et drogues*, et il faudrait déterminer le risque pour la santé associé à l'usage d'un tel produit. Un rappel serait normalement requis.

Il faudrait alors effectuer une enquête sur :

- i) les sources potentielles d'endotoxines;
- ii) le nettoyage et l'entretien du système d'alimentation en eau.

Si l'infraction aux BPF a résulté en la vente de produits injectables avant la réception des résultats des tests, il faudrait revoir les procédures afin de prévenir la répétition de ce genre d'incidents. (9 septembre 2003)

Q.3 Les produits stériles dans des ampoules en plastique et des contenants en verre ambré sont-ils exemptés de l'inspection visuelle à 100%?

R.3 Non. Chaque contenant d'un produit injectable doit être soumis à une inspection visuelle. L'inspection visuelle à 100% ne devrait pas être limitée aux particules mais devrait inclure les défauts du système de

fermeture, la carbonisation, les défauts dans le verre, le volume de remplissage, la qualité de l'étiquetage, etc. Veuillez vous référer à l'Interprétation 20 sous Contrôle de la fabrication de la section C.02.029. (9 septembre 2003)

Q.4 Quelles sont les exigences en terme de classification des salles utilisées pour l'opération de capsulage (sertissage) des fioles remplies de façon aseptique (sans stérilisation en phase terminale)?

R.4 Il est important de noter que l'opération de remplissage / pose du bouchon et le sertissage sont deux opérations différentes qui requièrent des conditions environnementales différentes. Pour les produits remplis aseptiquement, l'opération de remplissage / pose du bouchon doit être effectuée sous des conditions locales de classe A à l'intérieur d'un environnement général de classe B. Lorsque cette opération est terminée, les fioles sont, la plupart du temps, transférées dans un environnement moins rigoureux au moyen d'un convoyeur où le sertissage est effectué. Étant donné que l'intégrité complète du produit n'est peut-être pas encore établie à ce stade, un environnement de classe C, lorsque la zone est opérationnelle, est le minimum acceptable à être utilisé pour l'opération de sertissage. Il faut aussi considérer les facteurs suivants :

- Le sertissage doit être effectué aussitôt que possible après la pose du bouchon.
- La distance entre la sortie de la classe A/B jusqu'au point de sertissage dans l'environnement moins rigoureux doit être aussi courte que possible.
- Tel qu'indiqué à l'interprétation 5 de la sous-section Équipement de C.02.029, pour les produits fabriqués par remplissage aseptique, un convoyeur ne doit pas être ré-introduit dans une classe A/B après être passé dans une classe moins rigoureuse à moins d'être continuellement stérilisé.
- Des procédures devraient être établies visant à assurer que les bouchons sont bien introduits sur les goulots des fioles juste avant l'opération de sertissage.
- Les interruptions de lignes ainsi que les temps d'arrêt impliqués devraient être inscrits dans les registres d'utilisation de l'équipement.
- Une PON devrait être en place prévoyant la ségrégation et la destruction des fioles qui ne sont pas serties à l'intérieur d'un laps de temps pré-déterminé.

Un autre point important à considérer est la validation du procédé dans son ensemble incluant la vérification périodique à l'aide d'essai de simulation par milieux nutritifs stériles. (9 septembre 2003)

Q.5 Quelles sont les exigences en terme de surveillance/analyse pour la relâche de l'habillement stérile à être utilisé dans les zones d'environnement contrôlées (classe A ou B) lorsque cet habillement est obtenu d'un fournisseur externe?

R.5 Il n'y a aucune exigence spécifique dans les BPF prévoyant l'analyse des vêtements protecteurs portés dans les salles de classe A ou B. Toutefois, les cycles utilisés par un fournisseur externe pour stériliser ces vêtements devraient avoir été validés conformément à des procédures scientifiquement reconnues. Entre autre, la validation devrait comprendre des études de pénétration et distribution du médium (gaz, radiation, chaleur, etc.), les schémas de charge du stérilisateur, la détermination du facteur d'assurance de la stérilité à l'aide d'indicateurs biologiques, etc. De plus, il faudrait démontrer que l'intégrité de l'emballage externe est maintenue de façon à préserver la stérilité. (9 septembre 2003)

Q.6 Quelles sont les exigences en terme de classification des salles pour la préparation des contenants et autres matériaux d'emballage qui sont utilisés pour la fabrication de produits stériles?

R.6 La préparation (nettoyage, lavage, etc.) des contenants et matériaux d'emballage est normalement effectuée dans une salle « propre » (classe C ou D). Après ces opérations, les contenants et matériaux utilisés pour les drogues stérilisées par filtration (et non soumises à une stérilisation terminale ultérieure dans leur contenant final) doivent être dépyrogénés et stérilisés avant d'être introduits dans les aires aseptiques à l'aide de stérilisateur à double accès ou de toute autre méthode validée. L'étape de dépyrogénéisation peut être effectuée en utilisant de l'eau pour injection apyrogène pour le rinçage final avant la stérilisation ou en effectuant la dépyrogénéisation et la stérilisation en une seule étape à l'aide du four pasteur. Le remplissage de ces produits se fait normalement dans une aire de classe A avec un environnement de classe B.

Pour les produits stérilisés en phase terminale, il n'est pas obligatoire d'utiliser des contenants et matériaux stériles mais ceux qui sont en contact direct avec le produit doivent être apyrogènes. Ceci est normalement obtenu en utilisant de l'eau pour injection apyrogène pour le rinçage final à moins que la dépyrogénéisation soit faite ultérieurement par une autre méthode (comme au four pasteur).

De plus, la charge microbienne initiale de ces matériaux doit rencontrer des limites pré-établies (basées sur des principes scientifiques reconnus) et les risques de contamination durant leur introduction dans les aires de remplissage doivent être réduits au minimum. (9 septembre 2003)

Q.7 En terme de validation des cycles de stérilisation à la chaleur humide, est-ce que les nouvelles normes prévoient l'utilisation des prions comme organisme de choix au lieu du *Bacillus stearothermophilus*?

R.7 À l'heure actuelle, dans la communauté scientifique et pharmaceutique, les spores de *Bacillus stearothermophilus* demeure l'organisme de choix pour la validation des procédés de stérilisation par la chaleur humide. La validation de tels procédés implique que ceux-ci sont appliqués à des indicateurs biologiques contenant un nombre connu d'organismes de façon à déterminer le facteur de létalité d'un cycle. Ces études doivent être basées sur des paramètres connus tel la valeur « D » pour un certain micro-organisme et elles impliquent aussi l'analyse microbiologique de ces indicateurs biologiques à la fin du cycle de façon à déterminer si un certain % a survécu au cycle. L'utilisation des prions (protéines infectieuses) pour de telles études de validation pourrait poser certains problèmes car la détection et la quantification, qui reposent sur des modèles animaux, est très difficile. De plus, ces organismes sont très difficiles à détruire et pourraient représenter un danger s'ils étaient accidentellement répandus dans une usine. (9 septembre 2003)

Q.8 Est-il acceptable d'utiliser de l'eau purifiée dans la fabrication d'un produit ophtalmique au lieu de l'eau pour injection?

R.8 Il convient d'apporter une distinction entre usage intra-oculaire et ophtalmique : intra-oculaire implique une utilisation sur la surface de l'œil lorsque celle-ci est compromise (telle une solution d'irrigation pour rincer un site opératoire lors d'une intervention chirurgicale comme l'enlèvement des cataractes) alors qu'ophtalmique implique une utilisation sur la surface intacte de l'œil, comme des larmes artificielles.

L'exigence d'utiliser de l'eau pour injection tel qu'indiqué à l'Interprétation 4 sous « système de traitement d'eau » à l'article C.02.029 des BPF ne devrait pas s'appliquer aux produits ophtalmiques. La plus récente édition de la pharmacopée britannique (BP) sous « Gouttes pour les yeux » indique que de telles préparations sont des solutions ou suspensions dans de l'eau purifié. La monographie individuelle pour les gouttes pour les yeux Atropine, par exemple, est définie comme une solution stérile de sulfate d'atropine dans de l'eau purifiée dans le BP.

La plus récente édition du USP indique au chapitre <1231> « Eau pour usages pharmaceutiques » dans le tableau 3 « sélection de l'eau pour usages pharmaceutiques » que l'eau pour injection est utilisée pour les formes à usage parentéral. De plus, les monographies pour l'eau pour injection et l'eau purifiée souligne ce fait : dans la monographie de l'eau pour injection, il est indiqué que celle-ci est utilisée pour la préparation des solutions à usage parentéral alors que la monographie de l'eau purifiée indique que celle-ci est entre autre utilisée pour la préparation de formes stériles autre que parentérales.

Basé sur ces énoncés, il est acceptable d'utiliser de l'eau purifiée dans la formulation de préparations ophtalmiques, à moins d'indication contraire pour certains produits particuliers par les Directions responsables de l'évaluation des présentations. (9 septembre 2003)

Q.9 Quelles conditions (temps d'incubation et température) devrait-on utiliser pour l'incubation d'unités remplies de milieu?

R.9 À la suite du traitement aseptique du milieu, les contenants remplis sont incubés à $22,5\text{ °C} \pm 2,5\text{ °C}$ ou à $32,5\text{ °C} \pm 2,5\text{ °C}$. Tous les contenants remplis devraient être incubés pendant au moins 14 jours consécutifs. Si deux températures sont utilisées pour l'incubation des échantillons, ces contenants devraient être incubés pendant au moins sept jours consécutifs à chacune des températures, en commençant par la moins élevée. (16 décembre 2005)

Q.10 Pour la filtration aseptique, est-ce que l'intégrité du filtre devrait être vérifiée avant ou après la filtration?

R.10 Pour un procédé aseptique, l'intégrité du filtre stérile de 0.22 micron doit être vérifiée avant et devrait être confirmée immédiatement après l'utilisation par une méthode appropriée tel le point de bulle, le test de diffusion ou le test de maintien de la pression.

Si plus d'un filtre 0.22 micron est utilisé en série, le test d'intégrité ci-dessus mentionné devrait être effectué sur les deux filtres après que ceux-ci ont été connectés en série.

Veillez vous référer à la directive de l'Inspectorat intitulée : *Validation de procédés : procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques*. (9 septembre 2003)

Q.11 Quelles sont les exigences en terme d'environnement à utiliser pour effectuer le test de stérilité?

R.11 Les locaux utilisés pour effectuer le test de stérilité ne devraient pas constituer un environnement microbiologique inférieur aux limites prescrites pour la fabrication de produits stériles par un procédé

aseptique qui doit être effectuée sous des conditions locales de Classe A dans un environnement général de Classe B ou dans un isolateur de Classe A sous des conditions locales de Classe D. (16 décembre 2005)

Q.12 Selon la monographie pour les produits parentéraux (0520) de la 4^e édition (2002) de la Pharmacopée européenne, les produits injectables à usage vétérinaire à des doses inférieures à 15 mL sont exemptés des exigences du test des endotoxines/pyrogènes par l'Union européenne (UE). Est-ce que cette interprétation est juste? Si oui, est-ce que cette exemption de l'UE est en vigueur au Canada?

R.12 Cette interprétation est en effet correcte mais cette exemption n'est pas valable au Canada. Tel que requis par l'article C.01.067(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, chaque lot d'une drogue pour usage parentéral doit être analysé par une méthode acceptable pour déterminer la présence de pyrogènes et doit être non-pyrogénique. Le test pour les endotoxines bactériennes et le test des pyrogènes décrits dans le USP et dans la Pharmacopée européenne sont acceptables pour de telles fins. Pour tous les produits parentéraux, le test pour les endotoxines bactériennes est préférable au test des pyrogènes à moins que l'on ait des évidences que ce dernier est justifié (ou plus approprié) ou a été approuvé par une des Directions qui effectuent l'évaluation des présentations. En conséquence, les spécifications de tout produit à usage parentéral vendu au Canada devraient inclure un test pour les endotoxines bactériennes ou pour les pyrogènes et l'« exemption de 15 mL » ne s'applique pas au Canada.

La seule exemption acceptable est celle décrite à l'article C.01.067(2) pour les produits parentéraux qui sont pyrogéniques par nature ou qui ne peuvent pas être analysés pour la présence de pyrogènes par l'une ou l'autre des méthodes. En d'autres mots, le fait de ne pas analyser une drogue d'usage parentéral pour la présence de pyrogènes ne serait considéré acceptable que des données sont disponibles pour démontrer que le produit est pyrogénique par nature ou qu'il ne peut être analysé par une des deux méthodes. (9 septembre 2003)

Q.13 En ce qui concerne les produits radiopharmaceutiques, est-il acceptable de vérifier l'intégrité du filtre de stérilisation seulement après l'avoir utilisé, et de ne pas procéder au test d'intégrité avant la filtration?

R.13 D'après l'interprétation 4.7 des interprétations « générales » de l'article C.02.029 des Lignes directrices courantes sur les BPF, l'intégrité du filtre de stérilisation doit être vérifiée avant et après son utilisation. Toutefois, l'analyse de l'intégrité avant la filtration pour ce genre de produits pourrait entraîner une contamination radioactive due au processus de mise à l'air libre de l'ensemble de filtres, qui doit être exécuté avant le début de la filtration. Cela poserait un risque inacceptable pour la santé des opérateurs et pourrait perturber la production jusqu'à ce que l'installation soit décontaminée. Il est donc acceptable d'utiliser deux filtres d'au moins 0,22 micron et de vérifier l'intégrité des filtres de stérilisation après usage uniquement pour ces produits. Toutefois, il faut disposer de données du fabricant des filtres précisant qu'ils sont vendus pré-assemblés et que le fabricant a vérifié l'intégrité de chaque filtre. (16 décembre 2005)