

Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
Édifice Graham Spry, 2^e étage
250, avenue Lanark
Indice de l'adresse 2002B
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Le 8 décembre 2006

06-125600-3

À: TOUTES LES PARTIES INTÉRESSÉES

Il me fait plaisir de vous annoncer que Santé Canada a révisé le document intitulé "Lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication" qui est maintenant disponible pour commentaires sur le site Web de la Conformité et application de la loi de Santé Canada à l'adresse suivante:

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index_f.html

L'édition actuelle de ce document a été révisée et modifiée afin de fournir une meilleure compréhension de l'application des exigences réglementaires favorisant l'application de ces exigences de façon plus uniforme et permettant à l'industrie réglementée de se conformer plus facilement à ces exigences. Les changements principaux incluent des révisions aux sections suivantes: Personnel (C.02.006), Analyse des matières premières (C.02.009), Service de contrôle de la qualité (C.02.015), Analyse du produit fini (C.02.019), Échantillons (C.02.026), Produits stériles (C.02.029) et Glossaire. Il tient compte de la plupart des récentes modifications aux règlements proposées, de la terminologie modifiée et/ou nouvelle, de l'incorporation de la plupart des questions et réponses sur les BPF, des exigences supplémentaires et d'un tableau des exigences mis à jour.

Veillez noter que le guide contient des caractères rouges afin de vous permettre de voir toutes les modifications comparativement à la Version 2002. Le guide est disponible en format de document portable (PDF) seulement. Tous les commentaires doivent se rapporter au numéro de ligne précis fourni dans le document PDF.

Ce document est publié à titre d'ébauche pour commentaires. Veuillez noter que tous les commentaires reçus dans les 75 jours suivant la publication de cette lettre seront évalués et pris en compte pour rédiger la version finale de ce document. Veuillez soumettre vos commentaires par écrit au gestionnaire de l'Unité d'inspection BPF des médicaments, Inspectorat de la DGPSA, édifice Graham Spry, indice de l'adresse 2002B, 250, avenue Lanark, Ottawa (Ontario), K1A 0K9, par télécopieur au (613) 957-6709, ou par courriel à GMP_questions_BPF@hc-sc.gc.ca.

Original signé par

Directrice générale
Diana Dowthwaite

3
4 **NOTRE MANDAT:**

5
6 Adopter une approche intégrée pour gérer les risques et les avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments en réduisant
7 les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire
8 des produits de la santé et des aliments et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi
9 qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.
10

11 **Inspectorat de la Direction générale des**
12 **produits de santé et des aliments**

13 **LIGNES DIRECTRICES DES BONNES**
14 **PRATIQUES DE FABRICATION**

15 **ÉDITION 2007**

16 **GUIDE-0001**

17 Remplace:

18 2002 Edition, Version 2

19 Émis le:

20 Ébauche pour commentaires

21 Entrée en vigueur:

22 This document is also available in English.

23	TABLE DES MATIÈRES	
24	1. INTRODUCTION	page 4
25	2. BUT	page 4
26	3. PORTÉE	page 4
27	4. GESTION DE LA QUALITÉ	page 6
28	4.1 PRINCIPE DIRECTEUR	page 6
29	4.2 INTERDÉPENDANCE DES ÉLÉMENTS LIÉS À LA QUALITÉ	page 6
30	4.2.1 ASSURANCE DE LA QUALITÉ	page 6
31	4.2.2 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) DES DROGUES	page 7
32	4.2.3 CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	page 8
33	5. RÈGLEMENT	page 9
34	C.02.002	page 9
35	C.02.003	page 9
36	LOCAUX	page 10
37	C.02.004	page 10
38	ÉQUIPEMENT	page 13
39	C.02.005	page 13
40	PERSONNEL	page 15
41	C.02.006	page 15
42	HYGIÈNE	page 17
43	C.02.007	page 18
44	C.02.008	page 19
45	ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES	page 21
46	C.02.009	page 21
47	C.02.010	page 24
48	CONTRÔLE DE LA FABRICATION	page 27
49	C.02.011	page 27
50	C.02.012	page 36
51	SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	page 40
52	C.02.013	page 40
53	C.02.014	page 41
54	C.02.015	page 43
55	ANALYSE DU MATÉRIEL D'EMBALLAGE	page 48
56	C.02.016	page 48
57	C.02.017	page 49
58	ANALYSE DU PRODUIT FINI	page 52
59	C.02.018	page 52
60	C.02.019	page 53
61	DOSSIERS	page 57
62	C.02.020	page 57

63		
64	C.02.021	page 58
65	C.02.022	page 58
66	C.02.023	page 58
67	C.02.024	page 59
68	ÉCHANTILLONS	page 62
69	C.02.025	page 63
70	C.02.026	page 63
71	STABILITÉ	page 64
72	C.02.027	page 64
73	C.02.028	page 65
74	PRODUITS STÉRILES	page 68
75	C.02.029	page 68
76	GAZ MÉDICAUX	page 89
77	C.02.030	page 89
78	ANNEXE A - EXIGENCES INTERNATIONALES HARMONISÉES POUR LA	
79	CERTIFICATION D'UN LOT	page 90
80	ANNEXE A1 - CONTENU DU CERTIFICAT DE FABRICATION D'UN LOT	page 91
81	ANNEXE B - ACRONYMES - GLOSSAIRE	page 93
82	ANNEXE C - RÉFÉRENCES	page 105
83	MEMBRES DU COMITÉ SUR LES BPF SUR LES DROGUES_.....	_page 108
84	INSPECTORAT DE LA DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS -	
85	CENTRES OPÉRATIONNELS_.....	_page 109
86	_____	

87 _____
88 _____

89 **1. INTRODUCTION**

90

91 Ces lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) **se rapportent au** Titre 2, partie C, du
92 *Règlement sur les aliments et drogues*. Elles s'appliquent aux produits pharmaceutiques, radiopharmaceutiques,
93 biologiques et vétérinaires et ont été élaborées par Santé Canada en consultation avec les intervenants. Ces
94 lignes directrices ont pour but d'appliquer les exigences réglementaires de façon plus uniforme et de permettre à
95 l'industrie réglementée de se conformer plus facilement à ces exigences.

96 Le Titre 1A, partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues* définit les activités pour lesquelles la conformité
97 aux Bonnes pratiques de fabrication doit être démontrée avant qu'une licence d'établissement **pharmaceutique** ne
98 soit délivrée. Outre ces lignes directrices, d'autres directives portant sur des sujets précis sont fournies dans
99 **l'annexe C** au présent document ou dans des documents distincts.

100 Le contenu de ce document ne devrait pas être considéré comme la seule interprétation des règlements sur les
101 BPF et ne vise pas à englober tous les cas possibles. Tout autre moyen utilisé afin de se conformer à ces
102 dispositions réglementaires pourra aussi être pris en considération avec les justifications scientifiques
103 appropriées. L'avènement de technologies nouvelles pourra nécessiter de nouvelles approches.

104 Les directives du présent document sont harmonisées avec les normes internationales régissant les BPF, y
105 compris celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de la Pharmaceutical Inspection
106 Cooperation/Scheme (PIC/S) et de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH).

107 **Le présent document tient compte de la mise en œuvre** des accords de reconnaissance mutuelle (ARM). Les
108 ARM établissent la reconnaissance mutuelle des certificats de conformité aux BPF **entre les autorités**
109 **réglementaires jugées équivalentes. Des dérogations aux exigences des Règlements C.02.012 (2) et C.02.019 (1)**
110 **et (2) sont consenties aux importateurs de produits pharmaceutiques lorsque toutes les activités (fabrication,**
111 **emballage-étiquetage et analyse) sont menées dans des pays ayant paraphé un ARM. Toutes les autres exigences**
112 **réglementaires décrites dans le *Règlement sur les aliments et drogues* s'appliquent.**

113 **La présente édition de ce document s'inspire des modifications récentes apportées à la réglementation, de la**
114 **nouvelle terminologie ou des changements à la terminologie existante, de l'incorporation de la plupart des**
115 **questions et réponses sur les BPF, des exigences additionnelles comme l'examen annuel de la qualité des**
116 **produits, des interprétations supplémentaires et du tableau des exigences actualisé.**

117 **2. BUT**

118 **Orienter l'industrie en ce qui concerne l'interprétation du Titre 2, partie C, du *Règlement sur les aliments et***
119 ***drogues*. Ces lignes directrices ont pour but d'appliquer les exigences réglementaires de façon plus uniforme et de**
120 **permettre à l'industrie réglementée de se conformer plus facilement à ces exigences.**

121 **3. PORTÉE**

122 **Ces lignes directrices s'appliquent aux produits pharmaceutiques, radiopharmaceutiques, biologiques et**
123 **vétérinaires et ont été élaborées par Santé Canada en consultation avec ses partenaires.**

124

125 **Règlements des BPF qui s'appliquent aux activités demandant une licence**

126	Section	Règlement	M	E/E	I	D	G	A
127	1. Locaux	C.02.004	✓	✓			✓	
128	2. Équipement	C.02.005	✓	✓				✓
129	3. Personnel	C.02.006	✓	✓	✓	✓	✓	✓
130	4. Hygiène	C.02.007	✓	✓				
		C.02.008	✓	✓				
131	5. Analyse des matières premières	C.02.009	✓					✓
		C.02.010	✓					✓
132	6. Contrôle de la fabrication	C.02.011	✓	✓	✓	✓		
		C.02.012	✓	✓	✓	✓	✓	
133	7. Service du contrôle de la qualité	C.02.013	✓	✓	✓	✓	✓	
		C.02.014	✓	✓	✓	✓	✓	
		C.02.015	✓	✓	✓	✓	✓	✓
134	8. Analyse du matériel d'emballage	C.02.016	✓	✓				✓
		C.02.017	✓	✓				✓
135	9. Analyse du produit fini	C.02.018	✓	✓	✓	✓		✓
		C.02.019		✓	✓	✓		✓
136	10. Dossiers	C.02.020	✓	✓	✓	✓		✓
		C.02.021	✓	✓	✓	✓	✓	✓
		C.02.022			✓	✓	✓	
		C.02.023	✓	✓	✓	✓	✓	
		C.02.024	✓	✓	✓	✓	✓	
137	11. Échantillons	C.02.025	✓		✓	✓		
		C.02.026	✓		✓	✓		
138	12. Stabilité	C.02.027			✓	✓		
		C.02.028			✓	✓		
139	13. Produits stériles	C.02.029	✓	✓				

140 M=Manufacturier E/E=Emballeur/Etiqueteur I=Importateur(ARM et non ARM) D=Distributeur G=Grossiste A=Analyste

141 **4. GESTION DE LA QUALITÉ**

142 **4.1 PRINCIPE DIRECTEUR**

143 Le détenteur d'une licence d'établissement ou un établissement visé par les exigences du Titre 2, **Partie C**
144 **du Règlement sur les aliments et drogues** doit veiller à ce que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, la
145 distribution, les analyses et la vente en gros des drogues répondent à ces exigences et à l'autorisation de
146 mise en marché et n'exposent le consommateur à aucun risque associé à une sécurité ou à une qualité
147 déficientes.

148 Les cadres supérieurs sont responsables de l'atteinte de cet objectif de qualité, qui exige la participation et
149 l'engagement du personnel des différents services à tous les échelons de l'établissement ainsi que de ses
150 fournisseurs. **Afin d'assurer la conformité**, un système **de gestion** de la qualité complet, faisant appel aux
151 **BPF** et au contrôle de la qualité, doit être conçu et mis en œuvre. Ce système doit être entièrement
152 documenté et on doit en contrôler l'efficacité. Toutes les composantes des systèmes **de gestion** de la
153 qualité doivent être appuyées par du personnel qualifié ainsi que par des locaux, du matériel et des
154 installations adéquats.

155 **4.2 INTERDÉPENDANCE DES ÉLÉMENTS LIÉS À LA QUALITÉ**

156 L'assurance de la qualité, les bonnes pratiques de fabrication et le contrôle de la qualité sont
157 interdépendants. La description de ces concepts de base dans le présent document vise à en souligner
158 l'importance fondamentale pour la production et le contrôle des drogues, ainsi que les liens avec ces
159 activités.

160 **4.2.1 ASSURANCE DE LA QUALITÉ**

161 L'assurance de la qualité est un vaste concept qui couvre tous les aspects qui influent
162 individuellement ou collectivement sur la qualité d'une drogue. C'est la somme des mesures
163 organisées prises pour que les drogues aient la qualité voulue selon les fins auxquelles elles sont
164 destinées. L'assurance de la qualité englobe donc les bonnes pratiques de fabrication, ainsi que
165 d'autres facteurs qui n'entrent pas dans la portée des présentes lignes directrices.

166 Si le système approprié d'assurance de la qualité pour la fabrication, l'emballage, l'étiquetage,
167 l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros des drogues est en place :

- 168 1. les drogues sont conçues et mises au point conformément aux BPF;
- 169 2. les responsabilités de gestion sont clairement définies;
- 170 3. les systèmes, les installations et les procédures sont adéquats;
- 171 4. les activités de production et de contrôle sont précisées clairement et validées;
- 172 5. il existe des mesures afférentes à la fourniture et à l'utilisation des matières premières et
173 du matériel d'emballage appropriés;
- 174 6. tout le contrôle nécessaire sur les produits intermédiaires, et toute la surveillance en cours

- 175 de fabrication sont exercés;
- 176 7. les activités exécutées en sous-traitance sont soumises aux contrôles requis et conformes
177 aux exigences des BPF;
- 178 8. la fabrication, l’emballage-étiquetage, l’analyse, la distribution, l’importation et la vente
179 en gros se font conformément aux procédures établies;
- 180 9. les drogues ne sont ni vendues ni fournies tant que le service du contrôle de la qualité n’a
181 pas attesté que chaque lot a été produit et contrôlé conformément à l’autorisation de mise
182 en marché et de toute la réglementation concernant la production, le contrôle et la mise en
183 circulation des drogues;
- 184 10. les dispositions voulues sont prises pour que les drogues soient entreposées, distribuées
185 puis manipulées de façon à en préserver la qualité pour toute la durée de conservation;
- 186 11. des auto-inspections et des examens de gestion périodiques garantissent l’efficacité et
187 l’applicabilité du système de gestion de la qualité;
- 188 12. toutes les drogues font l’objet d’un examen annuel de la qualité des produits permettant de
189 vérifier si les procédés sont uniformes et si les spécification relatives aux matières
190 premières et au produit fini sont adéquates, et de découvrir ainsi les tendances et les
191 améliorations à apporter aux produits et aux procédés.

192 **4.2.2 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) DES DROGUES**

193 Les BPF sont cette partie de l’assurance de la qualité qui garantit que les drogues sont toujours
194 fabriquées et contrôlées selon les normes de qualité applicables pour l’utilisation prévue, comme
195 l’exige l’autorisation de mise en marché.

196 Les exigences de base des BPF sont les suivantes :

- 197 1. les procédés de fabrication sont clairement définis et contrôlés, de manière à être
198 uniformes et conformes aux spécifications approuvées;
- 199 2. les étapes essentielles des procédés de fabrication et les modifications importantes de ces
200 procédés sont validées;
- 201 3. tous les éléments essentiels au respect des BPF sont en place :
- 202 - personnel compétent et bien formé;
203 - locaux et espaces adéquats;
204 - installations et fournitures appropriées;
205 - matières, contenants et étiquettes convenables;
206 - méthodes et instructions approuvées;
207 - entreposage et transport appropriés.

- 208 _____ 4. les instructions et procédures écrites sont claires et ne prêtent pas à confusion;
- 209 5. les exploitants ont la formation requise pour suivre et consigner les procédures;
- 210 6. pendant la fabrication, des registres sont tenus, prouvant que toutes les étapes prévues dans
211 les procédures et les directives ont été suivies et que la quantité et la qualité de la drogue
212 sont celles prévues. Les écarts font l'objet d'une enquête et sont documentés;
- 213 7. des registres compréhensibles et accessibles sont tenus sur la fabrication, l'emballage,
214 l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros, permettant de
215 remonter toutes les étapes de la fabrication d'un lot;
- 216 8. un contrôle de l'entreposage, de la manipulation et du transport des drogues est exercé
217 pour réduire au minimum les risques pour la qualité de ces produits;
- 218 9. il y a un système de retrait des drogues du marché;
- 219 10. les plaintes au sujet d'une drogue sont étudiées, les causes de l'altération du produit sont
220 recherchées, et des mesures permettant de corriger le problème et d'en éviter la répétition
221 sont prises.

222 **4.2.3 CONTRÔLE DE LA QUALITÉ**

223 Le contrôle de la qualité est cette partie des BPF qui concerne les procédures relatives à
224 l'échantillonnage, aux spécifications, aux analyses, à la documentation et à la mise en circulation.
225 Il garantit que les analyses requises sont faites, et que les matières premières, le matériel
226 d'emballage et les produits ne sont utilisés, vendus ou fournis que s'ils sont de qualité
227 satisfaisante. Ce contrôle ne doit pas se limiter aux activités de laboratoire, mais s'intégrer à
228 toutes les activités et à toutes les décisions en rapport avec la qualité du produit.

229 Les exigences de base du contrôle de la qualité sont les suivantes :

- 230 1. il y a des installations appropriées, du personnel compétent et des méthodes approuvées
231 pour effectuer l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, du
232 matériel d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac ou finis, et, s'il y a lieu, pour
233 contrôler les conditions environnementales afin d'assurer le respect des BPF;
- 234 1.1 le prélèvement d'échantillons de matières premières, de matériaux d'emballage, de
235 produits intermédiaires en vrac et de produits finis se fait selon les procédures
236 approuvées par le service du contrôle de la qualité;
- 237 1.2 les méthodes d'analyse sont validées;
- 238 1.3 des registres permettent de prouver que toutes les procédures d'échantillonnage,
239 d'inspection et d'analyse exigées ont été suivies et que tout écart est consigné et
240 fait l'objet d'une enquête;

- 241 1.4 les résultats des auto-inspections et des examens de gestion sont versés dans des
242 dossiers;
- 243 1.5 les procédures relatives à la mise en circulation prévoient un examen et une
244 évaluation des documents de production et une évaluation des écarts par rapport
245 aux procédures définies;
- 246 1.6 aucune drogue n'est mise en circulation pour être vendue ou fournie sans
247 l'approbation préalable du service de contrôle de la qualité;
- 248 1.7 un nombre suffisant d'échantillons matières premières et de drogues sont conservés
249 pour permettre la réalisation d'examens futurs, s'il y a lieu, et la drogue est
250 conservée dans son emballage d'origine, sauf si les emballages produits sont
251 exceptionnellement gros.

252 **5. RÈGLEMENT**

253 C.02.002

254 Dans le présent Titre,

- 255 - « gaz médical » désigne tout gaz ou mélange de gaz fabriqué ou vendu pour servir de drogue ou présenté
256 comme pouvant servir de drogue; (*medical gas*)
- 257 - « matériel d'emballage » comprend une étiquette; (*packaging material*)
- 258 - « spécifications » s'entend de la description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisée dans
259 cette drogue ou du matériel d'emballage de la drogue, y compris :
- 260 (a) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel
261 d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris
262 l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,
- 263 (b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première
264 ou du matériel d'emballage,
- 265 (c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière
266 première ou du matériel d'emballage. (*specifications*)

267 **VENTE**

268 C.02.003

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

271 LOCAUX

272 RÈGLEMENT

273 C.02.004

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

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

279 PRINCIPE

280 L'usine de produits pharmaceutiques doit être conçue et construite de manière à favoriser la propreté et l'ordre et
281 à prévenir la contamination. Un entretien régulier est également requis afin de prévenir la détérioration des
282 locaux. L'objectif ultime est d'obtenir un produit de bonne qualité.

283 INTERPRÉTATION

- 284 1. Les locaux **dans lesquels les drogues sont manufacturées ou emballées** sont situés dans un environnement
285 qui, compte tenu des mesures prises pour protéger le procédé de fabrication, représente un risque **minimal**
286 de contamination pour les matériaux ou les produits.
- 287 2. Les locaux sont conçus, construits et entretenus de manière à empêcher la pénétration **d'insectes et autres**
288 **animaux nuisibles** ainsi que la migration de substances étrangères de l'extérieur à l'intérieur de l'édifice et
289 d'une pièce à l'autre.
 - 290 2.1 Les portes, fenêtres, murs, plafonds et planchers sont tels qu'ils ne présentent ni cavités ni fissures
291 (autres que celles prévues lors de leur conception).
 - 292 2.2 Les portes des aires de fabrication et d'emballage qui donnent directement sur l'extérieur ne sont
293 utilisées qu'en cas d'urgence. Ces portes sont scellées de façon appropriée. Les aires de réception
294 et d'expédition ne permettent pas un accès direct aux aires de production.
 - 295 2.3 Les aires de production sont séparées des aires de non-production. Les aires où s'effectuent la
296 fabrication, l'emballage et les analyses sont clairement définies et isolées si nécessaire. Les
297 analyses biologiques et microbiologiques et les analyses d'isotopes radioactifs ont lieu dans des
298 aires confinées.
 - 299 2.4 Les animaleries sont isolées.
 - 300 2.5 Les activités d'ingénierie, les chaufferies, les génératrices, etc. sont isolées des aires de production.

- 301 3. Dans les aires où les matières premières, **le matériel d'emballage primaire**, les drogues semi-finies ou les
302 drogues sont exposées, les points suivants s'appliquent dans la mesure où ils sont nécessaires pour
303 prévenir la contamination.
- 304 3.1 Les planchers, murs et plafonds permettent le nettoyage. Les briques, blocs de béton et autres
305 matières poreuses sont scellés. Les matériaux de surface susceptibles de libérer des particules sont
306 à éviter.
- 307 3.2 Les planchers, murs, plafonds et autres surfaces sont durs, lisses et exempts d'angles aigus où des
308 substances étrangères peuvent s'accumuler.
- 309 3.3 Les joints entre les murs, les plafonds et les planchers sont scellés.
- 310 3.4 Les tuyaux, appareils d'éclairage, orifices d'aération et autres éléments des services ne présentent
311 pas de surfaces qui ne peuvent être nettoyées.
- 312 3.5 Les égouts de sol sont grillagés et munis de siphons.
- 313 3.6 On maintient la qualité de l'air en contrôlant la poussière, en surveillant la différence de pression
314 entre les zones de production, en vérifiant et en remplaçant périodiquement les filtres à air. Les
315 installations de traitement de l'air sont conçues en tenant compte de la direction, de la vitesse et du
316 volume d'air. Ces installations sont vérifiées régulièrement afin de confirmer leur conformité aux
317 spécifications. Des dossiers sont tenus à cet effet.
- 318 **3.7 Des aires propres sont utilisées pour la fabrication et l'emballage de produits vulnérables.**
- 319 4. La température et l'humidité sont contrôlées **dans la mesure nécessaire** à la protection des produits.
- 320 5. Les zones de repos et de restauration, les vestiaires et les toilettes sont séparés des zones de production;
321 ils sont suffisamment spacieux, bien aérés et hygiéniques.
- 322 6. Les locaux sont conçus de façon à éviter les erreurs et à permettre une circulation rationnelle des produits
323 et du personnel.
- 324 6.1 Il y a suffisamment d'espace pour la réception des produits et toutes les activités de production.
- 325 6.2 Les espaces de travail permettent le rangement ordonné et logique de l'équipement (y compris les
326 pièces détachées et les outils) et des matériaux.
- 327 6.3 Lorsque des zones de quarantaine sont utilisées, elles en portent clairement la mention et leur
328 accès est réservé au personnel désigné. Lorsque la quarantaine est effectuée par l'entremise d'un
329 système électronique, l'accès à ce système est réservé au personnel désigné.
- 330 6.4 Le prélèvement des échantillons de matières premières s'effectue dans une zone séparée. Si le
331 prélèvement est effectué dans la zone d'entreposage, il est réalisé de façon à éviter toute
332 contamination ou contamination croisée.

- 333 6.5 Les aires de travail sont suffisamment éclairées.
- 334 7. Les installations et systèmes auxiliaires à la production (CVAC, collecteur de poussières, système
335 d'alimentation en eau purifiée, vapeur, air comprimé, azote etc.) destinés aux immeubles où des drogues
336 sont manufacturées ou emballées-étiquetées sont qualifiés et soumis à des vérifications périodiques. Des
337 directives additionnelles sont fournies dans le document de Santé Canada intitulé *Directives sur la*
338 *validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)*.
- 339 8. Les sorties d'écoulement des liquides et des gaz utilisés pour la production des drogues sont clairement
340 identifiées quant à leur contenu.
- 341 9. Les locaux sont maintenus en bon état. Les réparations et les opérations d'entretien ne font courir aucun
342 risque à la qualité des drogues.
- 343 10. Si nécessaire, l'équipement sensible et les systèmes de contrôle connexes sont installés et maintenus dans
344 des locaux à part, à l'abri des interférences électriques, des vibrations, d'une humidité excessive ou
345 d'autres facteurs externes.
- 346 11. Il incombe au manufacturier et à l'emballleur de pouvoir démontrer que les locaux sont conçus de manière
347 à réduire au minimum le risque de contamination croisée entre les produits.
- 348 11.1 La production consécutive est acceptable dans le cas où, selon le produit, une telle méthode est
349 justifiée de manière satisfaisante, peut être validée de façon rigoureuse et lorsque des mesures de
350 contrôle et de surveillance validées sont en place afin de réduire au minimum les risques de
351 contamination croisée.
- 352 11.2 Des installations confinées sont nécessaires pour certaines classes de drogues hautement
353 sensibilisantes comme les pénicillines et les céphalosporines.
- 354 11.3 Des installations confinées sont également nécessaires pour d'autres classes de drogues très
355 puissantes, comme les stéroïdes puissants, les cytotoxiques ou les drogues potentiellement
356 pathogènes (p. ex., les vaccins vivants), pour lesquelles des procédés de nettoyage ou
357 d'inactivation validées ne peuvent être établis (p. ex., le niveau acceptable de résidus est inférieur
358 à la limite de détection des meilleures méthodes analytiques disponibles).
- 359
- 360 11.4 Aucune activité de production de substances non pharmaceutiques hautement toxiques, comme les
361 pesticides et herbicides, n'est menée dans les locaux utilisés pour la production de drogues.
- 362 11.5 Pour les types de produits énumérés aux interprétations 11.2 et 11.3, la contamination externe par
363 des résidus de produits pharmaceutiques provenant du contenant définitif et de l'emballage
364 primaire n'excède pas les limites acceptables. L'entreposage dans des zones communes est permis
365 une fois que les produits sont mis dans leurs contenants définitifs et que des contrôles sont en
366 place pour éliminer tout risque de contamination croisée.
- 367
- 368

369 **ÉQUIPEMENT**

370 **RÈGLEMENT**

371 C.02.005

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

- 374 (a) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- 375 (b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue;
376 et
- 377 (c) à fonctionner selon son usage voulu.
378

379 **PRINCIPE**

380 Le but de ces exigences est de prévenir la contamination des drogues par d'autres drogues, par de la poussière et
381 par des substances étrangères comme la rouille, des lubrifiants et des particules provenant de l'équipement. Les
382 problèmes de contamination peuvent découler d'un mauvais entretien, d'une utilisation inadéquate de
383 l'équipement, d'une sur utilisation et de l'utilisation d'appareils usés. La disposition ordonnée de l'équipement
384 permet le nettoyage des aires contiguës et ne nuit pas aux autres opérations de traitement. Elle réduit le va-et-
385 vient du personnel et optimise le déplacement des matières. La fabrication de médicaments d'un niveau de qualité
386 soutenu exige que l'équipement fonctionne selon son usage prévu.

387 **INTERPRÉTATION**

- 388 1. L'équipement est conçu, construit et installé de façon à en permettre le nettoyage, la désinfection et
389 l'inspection.
- 390 1.1 Les pièces en contact avec les matières premières, les drogues semi-finies ou les drogues sont
391 accessibles ou amovibles pour les nettoyer.
- 392 1.2 Les réservoirs utilisés pour le traitement des liquides et des pommades sont munis d'assemblages
393 qui peuvent être démontés et nettoyés. L'équipement validé dont le nettoyage se fait en circuit
394 fermé peut être démonté pour des vérifications périodiques.
- 395 1.3 L'assemblage des filtres est conçu pour être facile à démonter.
- 396 1.4 L'équipement est placé à une distance suffisante des autres équipements et des murs pour
397 permettre le nettoyage de l'équipement et de l'aire adjacente.
- 398 1.5 Les appareils fixes sont scellés adéquatement aux points de contact du plancher.
- 399 1.6 L'équipement entreposé demeure propre, sec et protégé de toute contamination.

- 400 2. L'équipement ne contribue pas à l'incorporation de matières étrangères à la drogue.
- 401 2.1 Les surfaces qui entrent en contact avec les matières premières, les drogues semi-finies ou les
402 drogues **en vrac** sont lisses et faites de matériaux non toxiques, résistants à la corrosion, non
403 réactifs aux drogues en cours de fabrication ou d'emballage et capables de supporter des
404 opérations répétées de nettoyage et de désinfection.
- 405 2.2 La conception de l'équipement est telle que la possibilité qu'un lubrifiant ou que d'autres
406 substances d'entretien contaminent la drogue est réduite au minimum.
- 407 2.3 L'équipement fabriqué d'un matériau susceptible de perdre des particules ou de retenir des micro-
408 organismes ne vient pas en contact avec les matières premières, les drogues semi-finies ou les
409 drogues et ne les contamine pas.
- 410 2.4 Les chaînes et les engrenages de transmission sont placés dans un espace clos ou adéquatement
411 recouverts.
- 412 2.5 Les réservoirs, trémies et autres appareils de fabrication semblables sont munis de couvercles.
- 413 3. L'équipement est mis en service de manière à prévenir la contamination.
- 414 3.1 Les fours, autoclaves et autres appareils semblables ne contiennent qu'une matière première,
415 qu'une drogue semi-finie ou qu'une drogue à la fois, à moins que des précautions ne soient prises
416 pour prévenir la contamination et les mélanges.
- 417 3.2 **L'emplacement de l'équipement empêche la contamination par des produits étrangers.**
- 418 3.3 **La disposition de l'équipement facilite** le déplacement des matières et **réduit** le va-et-vient du
419 personnel.
- 420 3.4 L'équipement est disposé de façon à ce que les opérations de production ayant lieu dans une zone
421 commune soient compatibles et à prévenir la contamination croisée.
- 422 3.5 Le contenu de la tuyauterie est clairement étiqueté et, le cas échéant, le sens du courant est
423 clairement indiqué.
- 424 3.6 L'équipement de production dédié est disponible lorsqu'approprié.
- 425 3.7 L'équipement de purification, d'entreposage et de distribution de l'eau est mis en service de
426 manière à assurer une source fiable d'eau d'une pureté chimique et microbienne appropriée.
- 427 4. L'équipement est maintenu en bon état de fonctionnement.
- 428 4.1 Lorsqu'il existe une possibilité de contamination **pendant la fabrication ou l'emballage d'une**
429 **drogue**, les surfaces sont exemptes de fissures, de peinture écaillée et d'autres défauts.
- 430 4.2 Les joints d'étanchéité sont fonctionnels.

- 431 4.3 Le recours à des mesures temporaires (p. ex., l'emploi de ruban adhésif) est à éviter.
- 432 4.4 Les pièces d'équipement qui entrent en contact avec les drogues sont entretenues de façon à
433 fabriquer ou emballer des drogues qui satisfont aux spécifications. L'équipement servant aux
434 opérations de traitement ou d'analyse importantes est entretenu conformément à un programme
435 écrit d'entretien préventif. De plus, des registres d'entretien sont tenus.
- 436 5. L'équipement est conçu, installé et entretenu en fonction de son utilisation prévue.
- 437 5.1 Les appareils de mesure ont une capacité, une précision et une exactitude appropriées. Ils sont
438 étalonnés en fonction d'intervalles définis et font l'objet d'un compte-rendu.
- 439 5.2 L'équipement qui ne convient pas à l'usage auquel il est destiné est retiré des aires de fabrication,
440 d'emballage-étiquetage et d'analyse. Lorsque l'équipement ne peut être retiré, une étiquette
441 indiquant clairement qu'il ne convient pas à l'usage prévu doit y être apposée.
- 442 5.3 L'équipement servant à des opérations critiques de fabrication, d'emballage-étiquetage et
443 d'analyse, y compris les systèmes informatiques, fait l'objet d'une qualification d'installation et
444 opérationnelle. La qualification de l'équipement est documentée. Des directives additionnelles
445 sont fournies dans le document de Santé Canada intitulé *Directives sur la validation des formes*
446 *posologiques pharmaceutiques* (GUI-0029) et dans l'Annexe 11 du PIC/S : Systèmes
447 informatisés.
- 448 5.4 L'équipement servant aux opérations de traitement ou d'analyse importantes est étalonné, inspecté
449 ou vérifié conformément à un programme écrit. De plus, des registres sont tenus.
- 450 5.5 Des registres de l'utilisation de l'équipement servant aux opérations de traitement ou d'analyse
451 importantes sont tenus. Ces registres doivent comprendre l'identification des produits, la date des
452 opérations et les temps d'arrêt causés par des défaillances ou des pannes fréquentes ou graves.
453 Ces renseignements doivent être recueillis pour aider à déceler les tendances négatives relatives au
454 rendement.
- 455
- 456

457 PERSONNEL

458 RÈGLEMENT

459 C.02.006

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

464 PRINCIPLE

465 L'être humain constitue l'élément le plus important de toute entreprise pharmaceutique. En effet, sans un
466 personnel adéquat ayant reçu une formation convenable et faisant preuve d'un bon comportement, il est presque
467 impossible de fabriquer, d'emballer-étiqueter, d'analyser ou d'entreposer des drogues de bonne qualité.

468 Il est essentiel que la surveillance de la fabrication des drogues soit effectuée par un personnel compétent. Les
469 opérations de fabrication des drogues sont de nature très technique et nécessitent une vigilance constante, un
470 souci du détail et un niveau élevé de compétence de la part du personnel. Une formation du personnel inadéquate
471 ou le fait de ne pas accorder d'importance au contrôle de la fabrication sont souvent la cause pour laquelle un
472 produit ne se conforme pas à ses spécifications.

473 INTERPRÉTATION

474 1. La personne responsable du service du contrôle de la qualité d'un manufacturier, d'un emballer-
475 étiqueteur, d'un analyste, d'un importateur ou d'un distributeur et la personne responsable du service de
476 la fabrication d'un manufacturier ou d'un emballer/étiqueteur :

477 1.1 sont titulaires d'un diplôme universitaire canadien ou d'un diplôme reconnu par une université
478 canadienne ou un organisme d'accréditation canadien comme étant de niveau équivalent dans une
479 discipline connexe au travail effectué;

480 1.2 ont une expérience pratique dans leur domaine de responsabilité;

481 1.3 contrôlent directement et surveillent personnellement, sur place, chaque quart de travail pendant
482 lequel sont menées les activités dont elles sont responsables; et

483 1.4 peuvent déléguer leurs tâches et responsabilité (pour couvrir tous les quarts de travail) à une
484 personne possédant un diplôme, un certificat ou autre titre sanctionnant une formation
485 universitaire, collégiale ou technique, et ce, dans une discipline connexe au travail effectué, le tout
486 combiné à une expérience pratique pertinente d'au moins 2 ans, tout en conservant l'imputabilité et
487 l'autorité nécessaire pour surveiller les activités en cause.

488 2. La personne responsable du service du contrôle de la qualité d'un grossiste :

489 2.1 se qualifie par une formation théorique et une expérience pertinentes; et

490 2.2 peut déléguer ses fonctions et ses responsabilités à une personne qui répond aux exigences
491 prévues en vertu de l'interprétation 2.1.

492 3. Dans le cas des étiqueteurs secondaires, les personnes responsables des opérations d'étiquetage et les
493 personnes responsables du service du contrôle de la qualité :

494 3.1 se qualifient par une formation théorique et une expérience pertinentes; et

495 3.2 peuvent déléguer leurs fonctions et leurs responsabilités à une personne qui répond aux exigences
496 prévues en vertu de l'interprétation 3.1.

- 497 4. **La personne** chargée des opérations d'emballage, y compris du contrôle du matériel d'emballage imprimé
498 et du retrait des drogues en vrac :
- 499 4.1 se **qualifie** par **sa** formation et **son** expérience; et
- 500 4.2 **relève** directement de la personne responsable du service de la fabrication ou d'une personne
501 ayant les mêmes qualifications.
- 502 5. Un nombre suffisant d'employés possédant les qualifications et l'expérience nécessaires pour assumer
503 leurs responsabilités sont disponibles sur les lieux.
- 504 5.1 L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne n'entraînent aucun risque pour la
505 qualité.
- 506 5.2 Les tâches spécifiques de tous les membres du personnel responsable font l'objet d'une
507 description écrite. Ces personnes sont investies de l'autorité nécessaire pour exercer leurs
508 responsabilités.
- 509 5.3 Des personnes qualifiées sont chargées d'exécuter les fonctions des employés clés en l'absence de
510 ces derniers.
- 511 6. Tous les membres du personnel sont conscients des principes des BPF qui les concernent et reçoivent une
512 formation initiale et continue en rapport avec leur champ d'activité.
- 513 6.1 La formation est assurée par des personnes qualifiées, ayant un lien avec la fonction, et est
514 conforme à un programme établi par écrit visant tous les employés qui contribuent à la fabrication
515 d'une drogue, qu'ils fassent partie du personnel technique, ou du personnel chargé de l'entretien ou
516 des opérations de nettoyage.
- 517 6.2 L'efficacité de la formation continue est évaluée périodiquement.
- 518 6.3 Une formation est offerte avant l'application d'une PON nouvelle ou modifiée.
- 519 6.4 Les activités de formation sont consignées dans des dossiers.
- 520 6.5 Les personnes travaillant dans les zones où sont manipulés des produits très actifs, toxiques,
521 infectieux ou sensibilisants reçoivent une formation spécifique à cet effet.
- 522 6.6 Le rendement du personnel est vérifié périodiquement.
- 523 7. Les consultants et les entrepreneurs possèdent les qualifications, la formation et l'expérience nécessaires
524 pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus.

525 **HYGIÈNE**

526 **RÈGLEMENT**

527 C.02.007

528 (1) La personne qui manufacture ou emballe-étiquette une drogue doit avoir un programme d'hygiène, par
529 écrit, qui est appliqué sous la surveillance d'un personnel compétent.

530 (2) Le programme d'hygiène visé au paragraphe (1) doit comprendre :

531 (a) les méthodes de nettoyage des locaux où la drogue est manufacturée ou emballée-étiquetée et de
532 l'équipement servant à ces fins; et

533 (b) des instructions pour manufacturer et emballer-étiqueter les drogues dans des conditions
534 hygiéniques pour manutentionner le matériel utilisé à ces fins.

535 **PRINCIPE**

536 L'hygiène qui règne dans une usine de produits pharmaceutiques de même que l'attitude du personnel ont une
537 influence sur la qualité des drogues. Une drogue de qualité devrait être fabriquée et emballée dans une aire non
538 contaminée par le milieu ambiant ou par une autre drogue.

539 Un programme d'hygiène écrit donne une certaine assurance que le niveau de propreté de l'usine est maintenu et
540 que les dispositions des articles 8 et 11 de la *Loi sur les aliments et drogues* sont respectées.

541 **INTERPRÉTATION**

542 1. Toute personne qui fabrique ou emballe-étiquette une drogue possède dans ses locaux un programme
543 d'hygiène écrit.

544 2. Le programme d'hygiène contient des méthodes qui **décrivent les** points suivants :

545 2.1 les prescriptions de nettoyage visant toutes les aires de production de l'usine, en particulier les
546 aires de fabrication qui exigent une attention spéciale;

547 2.2 les prescriptions de nettoyage visant l'équipement de fabrication;

548 2.3 les intervalles de nettoyage;

549 2.4 les agents de nettoyage et de désinfection, leur dilution et les accessoires à utiliser;

550 2.5 les responsabilités de tout entrepreneur de l'extérieur;

551 2.6 les procédés d'élimination des déchets;

552 2.7 les mesures de lutte anti-parasitaire;

- 553 2.8 les précautions à prendre afin de prévenir la contamination d'une drogue lors de l'emploi de
554 rongicides, d'insecticides et d'agents de fumigation;
- 555 2.9 les procédés de contrôle microbien et environnemental, comprenant des mesures d'alerte et les
556 limites en vigueur, dans les aires où l'on manufacture ou emballe des produits vulnérables; et
- 557 2.10 le personnel responsable de l'application des méthodes de nettoyage.
- 558 3. Le programme d'hygiène est mis en application et parvient efficacement à prévenir les conditions non
559 salubres.
- 560 3.1 Les techniques de nettoyage de l'équipement de fabrication sont validées en fonction **du document**
561 **de Santé Canada intitulé Directive sur la validation des procédés de nettoyage**
562 **(GUI-0028).**
- 563 3.2 Les résidus des procédés de nettoyage déposés sur l'équipement sont enlevés, par exemple les
564 détergents, les solvants, etc.
- 565 3.3 Il y a des preuves démontrant que le nettoyage et l'entreposage systématiques permettent
566 effectivement de prévenir la prolifération microbienne. **Lorsque cela est nécessaire, des agents**
567 **d'assainissement et des désinfectants, comme l'isopropanol, sont filtrés pour éliminer les spores.**
- 568 3.4 Les méthodes d'analyse utilisées pour détecter les résidus et les contaminants sont validées. **Des**
569 **directives sur la validation des méthodes d'analyse peuvent être obtenues dans des publications**
570 **telles que le document de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) intitulé**
571 **ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology** ou dans n'importe quelle
572 **norme figurant à l'annexe B de la Loi sur les aliments et drogues.**
- 573 3.5 Une technique de nettoyage qui requiert l'enlèvement complet du produit peut ne pas avoir besoin
574 d'être appliquée entre les lots d'une même drogue.
- 575 4. Les personnes qui supervisent l'application du programme d'hygiène :
- 576 4.1 se qualifient par leur formation ou leur expérience; et
- 577 4.2 relèvent directement d'une personne ayant les qualifications décrites **en vertu de l'interprétation 1**
578 **de l'article C.02.006.**
- 579 5. Les opérations poussiéreuses sont effectuées dans des endroits isolés. Il faut éviter d'utiliser des
580 collecteurs de poussières portatifs dans les aires de production, surtout dans les salles de remplissage, à
581 moins que l'efficacité de leur système de filtration d'échappement n'ait été démontrée et que l'entretien
582 des unités ne se fasse régulièrement conformément à des procédures écrites approuvées.

583 RÈGLEMENT

584 C.02.008

585 (1) Le fabricant et l'emballleur-étiqueteur d'une drogue doit avoir, par écrit, les exigences minimales
586 relatives à la santé ainsi qu'au comportement et à l'habillement du personnel afin que la drogue soit
587 manufacturée et emballée-étiquetée dans des conditions hygiéniques.

588 (2) L'accès à une zone où est exposée une drogue à l'étape où elle est manufacturée ou emballée-étiquetée est
589 interdite à la personne :

590 (a) qui est atteinte ou porteuse d'une maladie transmissible, ou

591 (b) qui présente une plaie ouverte sur une surface exposée de son corps.

592 PRINCIPE

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

596 INTERPRÉTATION

597 1. Les exigences minimales relatives à la santé sont disponibles par écrit.

598 1.1 Tous les membres du personnel ayant accès à une zone où une drogue est exposée au cours de sa
599 fabrication ou de son emballage-étiquetage doivent subir des examens médicaux avant
600 l'embauche. Ils doivent ensuite se soumettre à des examens médicaux périodiques selon les
601 exigences de leur emploi.

602 **Note :** Une personne porteuse d'une maladie transmissible ne doit pas avoir accès aux zones où
603 une drogue est exposée. La probabilité de transmission de la maladie par un produit
604 pharmaceutique dépend de la nature de la maladie et du genre de travail effectué par la
605 personne porteuse. Certaines maladies peuvent être transmises par un produit
606 pharmaceutique si la personne infectée qui manipule le produit ne suit pas les directives
607 appropriées en matière d'hygiène. Cependant, une personne peut également être porteuse
608 d'une maladie transmissible sans le savoir. Par conséquent, en plus des directives strictes
609 en matière d'hygiène personnelle, des systèmes doivent être mis en place de manière à
610 former une barrière efficace empêchant la contamination du produit. Ces consignes
611 doivent être suivies en tout temps par l'ensemble du personnel.

612 1.2 Les employés reçoivent la consigne d'informer leur superviseur de toute affection dont ils sont
613 atteints qui pourrait avoir un effet nuisible sur les produits pharmaceutiques.

614 1.3 Un programme d'examen régulier permet d'empêcher les personnes présentant des signes
615 apparents de maladie ou des lésions ouvertes susceptibles de compromettre la qualité des produits
616 de manipuler des matières premières, du matériel d'emballage primaire, des drogues semi-finies

- 617 **ou des drogues exposés, jusqu'à ce que leur état ne présente plus de risques.**
- 618 1.4 Une appréciation de l'état de santé d'un employé avant son retour au travail à la suite d'une
619 absence attribuable à une maladie susceptible de compromettre la qualité des produits.
- 620 1.5 **Une procédure mise en place qui décrit les mesures à prendre dans les cas où une personne ayant**
621 **manipulé des matières premières, du matériel d'emballage primaire, des drogues semi-finies ou**
622 **des drogues exposés se révèle atteinte d'une maladie transmissible.**
- 623 1.6 **Le personnel chargé des inspections visuelles doit subir un examen de la vue périodique.**
- 624 2. Le programme d'hygiène **écrit** définit clairement les exigences en matière d'habillement ainsi que les
625 règles d'hygiène que doivent suivre le personnel de l'entreprise et les visiteurs.
- 626 2.1 Dans les endroits on l'on peut contaminer une matière première, un produit en cours de fabrication
627 ou une drogue, les personnes portent des vêtements propres et les articles de protection
628 nécessaires.
- 629 2.2 Les opérateurs doivent éviter de toucher les matières premières, **le matériel** d'emballage primaire,
630 **les drogues semi-finies ou les drogues.**
- 631 2.3 Des pratiques non hygiéniques, telles que fumer, manger, boire, mâcher ainsi que de conserver des
632 plantes, de la nourriture, des boissons, du tabac et des médicaments personnels sont interdites
633 dans les **zones de production**, de même que dans toute autre zone où ces pratiques pourraient
634 compromettre la qualité des produits.
- 635 2.4 Les règles concernant l'hygiène personnelle, en particulier le lavage des mains, sont précisées et
636 observées par le personnel.
- 637 2.5 Les règles concernant les cosmétiques et le port **de bijoux** sont précisées et observées par le
638 personnel.
- 639 2.6 Les vêtements de travail sales mais réutilisables sont déposés après usage dans des récipients
640 fermés réservés à cet effet en attendant d'être lavés et, au besoin, désinfectés ou stérilisés. **Une**
641 **procédure formelle de nettoyage des vêtements de protection sous la supervision de l'entreprise**
642 **est en place. Le lavage des vêtements à domicile est inacceptable.**
- 643 2.7 Les consignes d'hygiène personnelle, y compris le port de vêtements protecteurs, s'appliquent à
644 toute personne appelée à pénétrer dans les zones de production.

645 ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

646 RÈGLEMENT

647 C.02.009

648 (1) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première doit être analysé en fonction des spécifications de
649 cette matière première, avant d'être utilisé pour manufacturer une drogue.

650 (2) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première ne peut être utilisé pour **manufacturer** une drogue
651 que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.

652 (3) Nonobstant le paragraphe (1), l'eau peut, avant la fin de l'analyse visée à ce paragraphe, être utilisée pour
653 **manufacturer** une drogue.

654 (4) Si une propriété d'une matière première est susceptible de s'altérer au cours de l'entreposage, aucun lot ni
655 lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, pour **manufacturer** une
656 drogue, à moins que la propriété n'ait été de nouveau analysée après un intervalle approprié et trouvée
657 conforme aux spécifications établies à son égard.

658 (5) Si les spécifications visées aux paragraphes (1), (2) et (4) ne sont pas prescrites, elles doivent

659 (a) être écrites;

660 (b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications énoncées dans les
661 publications visées à l'annexe B de la *Loi*; et

662 (c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

663 PRINCIPE

664 L'analyse des matières premières, avant leur utilisation, vise trois objectifs : confirmer leur **identité**, fournir
665 l'assurance que la **qualité** de la drogue sous forme posologique ne sera pas modifiée à cause de matières
666 premières altérées et obtenir l'assurance que les matières premières possèdent les caractéristiques nécessaires
667 pour fournir la **quantité** ou le rendement escompté au cours d'une fabrication donnée.

668 INTERPRÉTATION

669 1. Chaque matière première utilisée dans la fabrication d'une drogue est visée par des spécifications (article
670 C.02.002) approuvées et datées par la personne responsable du service du contrôle de la qualité ou par un
671 remplaçant désigné qui répond aux exigences décrites à l'interprétation 1.4 de l'article C.02.006.

672 2. Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent et sont conformes à l'autorisation de mise
673 en marché. Si nécessaire, les propriétés ou les qualités additionnelles non décrites dans la pharmacopée
674 sont ajoutées à la spécification, par exemple, la dimension particulière.

675 3. Lorsqu'une pharmacopée reconnue (annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*) contient une

- 676 spécification relative à la teneur microbienne, cette exigence est incluse.
- 677 4. L'eau purifiée répondant à une des normes figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* est
678 utilisée dans la préparation de drogues **non stériles**, sauf si une exigence spécifique est incluse dans l'une
679 de ces normes ou dans l'autorisation de mise en marché.
- 680
- 681 4.1 Les spécifications doivent inclure les exigences visant la numération microbienne totale, qui ne
682 doit pas dépasser 100 cfu/mL.
- 683 4.2 L'eau purifiée utilisée pour les préparations orales doit être analysée pour garantir l'absence des
684 bactéries *Escherichia coli* et *Salmonella*.
- 685 4.3 L'eau purifiée utilisée pour les préparations topiques doit être analysée pour garantir l'absence des
686 bactéries *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.
- 687 5. Les méthodes d'analyse sont validées et les résultats de cette validation sont documentés. La validation
688 complète n'est pas requise pour les méthodes incluses dans les normes figurant à l'annexe B de la *Loi sur*
689 *les aliments et drogues*, mais l'utilisateur doit établir que la méthode est applicable dans les conditions
690 courantes d'utilisation. **Des études sur le transfert des méthodes sont menées le cas échéant.**
- 691 Note : Des directives sur la validation de types particuliers de méthodes d'analyse peuvent être obtenues
692 dans des publications telles que **le document** de la Conférence internationale sur l'harmonisation
693 (CIH) intitulé *ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology* ou dans
694 n'importe quelle norme figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.
- 695 6. Un échantillon de chaque lot de matière première est analysé en fonction de tous les paramètres décrits
696 dans les spécifications. L'échantillon est obtenu suivant un plan d'échantillonnage **valide** statistiquement
697 reconnu.
- 698 6.1 De plus, le test d'identité est effectué sur chaque contenant d'un lot **d'une matière première** en
699 utilisant une méthode spécifique.
- 700 Toutefois, au lieu d'effectuer le test d'identité sur chaque contenant, **il est acceptable de**
701 **l'effectuer à l'aide d'un échantillon composite prélevé sur chaque contenant**, pourvu que les
702 conditions suivantes soient respectées :
- 703 6.1.1 le nombre de contenants pour chaque échantillon composite ne dépasse pas 10; et
- 704 6.1.2 une analyse de teneur est effectuée sur chaque échantillon composite dans le but d'établir
705 la somme des masses de l'échantillon composite.
- 706 6.2 **Au lieu d'effectuer le test d'identité sur chaque contenant, il est acceptable de l'effectuer**
707 **seulement sur un pourcentage des contenants à condition qu'une procédure validée ait été établie**
708 **pour garantir qu'aucun contenant de matière première n'aura été incorrectement étiqueté.**
- 709 6.2.1 **L'interprétation 6.2 s'applique aux matières premières qui proviennent d'un seul fabricant**
710 **ou d'une seule usine et qui viennent directement d'un fabricant et qui sont livrées dans le**

711 contenant scellé d'un fabricant dont la fiabilité est prouvée et dont le système d'assurance
712 qualité prévoit des vérifications régulières faites par l'acheteur lui-même (le fabricant de la
713 drogue) ou en son nom.

714 6.2.2 L'interprétation 6.2 ne s'applique pas lorsque les matières premières sont fournies par des
715 intermédiaires tels que des courtiers puisque, dans de tels cas, la source du fabricant est
716 inconnue ou ne fait pas l'objet de vérifications.

717 6.2.3 La validation doit tenir compte, au minimum, des aspects suivants :

718 6.2.3.1 de la nature et de la situation du fabricant et du fournisseur ainsi que de leur
719 compréhension des exigences de l'industrie pharmaceutique en matière de BPF;

720 6.2.3.2 du système d'assurance qualité du fabricant de la matière première;

721 6.2.3.3 des conditions de fabrication dans lesquelles la matière première est produite et
722 contrôlée;

723 6.3 Lorsque, après avoir quitté le lieu de sa fabrication, un lot de fabrication d'une matière première
724 quelconque subit toute manipulation substantielle (p. ex. ré-emballage par un tiers) avant sa
725 réception dans les locaux de la personne qui transforme la matière première en formes
726 posologiques, chaque contenant de ce lot est échantillonné et son contenu est positivement
727 identifié.

728
729 7. Seules sont utilisées pour la fabrication les matières premières qui ont été libérées par le service du
730 contrôle de la qualité et dont la date de ré-analyse ou la date de péremption fixée est encore valide.

731 7.1 Toute matière première est mise en quarantaine, évaluée et analysée avant d'être utilisée si elle a
732 été entreposée après la date de ré-analyse fixée. Cette date ou la date de péremption est déterminée
733 en fonction des données de stabilité acceptables obtenues dans des conditions d'entreposage pré-
734 définies, ou de toute autre preuve acceptable. Un lot de fabrication de matière première peut être
735 analysé de nouveau et utilisé après cette ré-analyse tant qu'il demeure conforme aux spécifications
736 et que sa date de péremption n'est pas dépassée. Une matière première entreposée après la date de
737 péremption indiquée ne doit pas servir à la fabrication.

738 739 RÈGLEMENT

740 C.02.010

741 (1) Les analyses visées à l'article C.02.009 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé

742 (a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux
743 du manufacturier; ou

744 (b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou lot de fabrication de matières
745 premières dans les locaux du manufacturier,

- 746 (i) si ce manufacturier
- 747 (A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que les matières premières qui lui ont été
748 vendues par le vendeur du lot ou du lot de fabrication sont fabriquées d'une façon
749 constante selon les spécifications établies pour ces matières et qu'elles s'y
750 conforment de manière constante, et
- 751
- 752 (B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le
753 Directeur, et
- 754 (ii) si les matières premières n'ont pas été transportées ni entreposées dans des conditions
755 pouvant modifier leur conformité aux spécifications établies à leur égard.
- 756 (2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières reçu dans les locaux du manufacturier doit
757 être soumis à une analyse d'identité.

758 PRINCIPLE

759 L'article C.02.010 trace les grandes lignes des options possibles quant au moment d'effectuer les analyses
760 prescrites en vertu de l'article C.02.009. L'achat des matières premières est une opération importante qui requiert
761 une connaissance particulière et approfondie des produits et des manufacturiers. Pour assurer une constance dans
762 la fabrication des drogues, il importe que les matières premières proviennent d'un manufacturier fiable.

763 INTERPRÉTATION

764 1. Autres analyses que l'analyse d'identité :

765 Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après sa réception dans les locaux de la personne
766 qui transforme la matière première en forme posologique, à moins que le vendeur ne soit accrédité. Un
767 programme d'accréditation de vendeur de matière première, s'il est employé, doit être documenté selon
768 une procédure opératoire normalisée. Un tel programme doit comprendre au minimum les éléments
769 suivants :

770 1.1 Une entente écrite soulignant les responsabilités précises de chacune des parties. L'entente 771 spécifie :

772 1.1.1 le contenu et la présentation du certificat d'analyse qui fait état des résultats numériques
773 réels et qui réfère aux spécifications des matières premières et aux méthodes d'analyse
774 validées utilisées;

775 1.1.2 que le vendeur doit informer le manufacturier de drogues de tout changement apporté au
776 procédé de fabrication des matières premières ou à leurs spécifications; et

777 1.1.3 que le vendeur doit informer le manufacturier de drogues de tout écart critique durant la
778 fabrication d'un lot particulier de matière première.

779 1.2 Un rapport de vérification est disponible :

- 780 1.2.1 Dans le cas des ingrédients médicinaux, le rapport de vérification est émis par une autorité
781 réglementaire qualifiée démontrant que le vendeur de l'ingrédient pharmaceutique actif
782 (IPA) se conforme au document de la CIH intitulé *ICH Q7: Good Manufacturing*
783 *Practices Guide for Active Pharmaceutical Ingredients* ou à tout autre norme de qualité ou
784 système équivalent. Ce rapport doit dater de moins de 3 ans, mais il est valide pendant 4
785 ans à compter de la date de l'inspection. Si un tel rapport n'est pas disponible ou si le
786 rapport date de plus de 4 ans, une vérification sur place du vendeur de l'IPA, basée sur la
787 même norme ou son équivalent, effectuée par une personne satisfaisant aux exigences
788 décrites à l'interprétation 1 de l'article C.02.006, est acceptable.
- 789 1.2.2 Dans le cas des autres matières premières, un rapport de vérification émis par une
790 personne qui répond aux exigences décrites à l'interprétation 1 de l'article C.02.006 est
791 acceptable.
- 792 1.3 Une analyse de confirmation complète est effectuée sur les trois premiers lots de chaque matière
793 première reçue d'un nouveau vendeur. Pour les IPA, il faut aussi obtenir les résultats concernant le
794 profil des impuretés et des solvants résiduels.
- 795 1.3.1 Lorsque le procédé de fabrication d'un IPA a été modifié, il faut obtenir du vendeur un
796 nouveau profil des impuretés et des solvants résiduels.
- 797 1.4 La façon dont les questions liées aux résultats des analyses insatisfaisantes et à toute re-
798 qualification ultérieure du vendeur doivent être évaluées.
- 799 1.5 La liste des matières premières non visées par le programme réduit d'analyse (p. ex. lots retraités).
- 800 1.6 Une analyse de confirmation complète portant sur au moins un lot par année d'une matière
801 première reçue de chacun des vendeurs, la matière première étant choisie par alternance.
- 802 1.6.1 En outre, lorsque plusieurs matières premières sont reçues du même vendeur, une analyse
803 de confirmation est effectuée pour chaque matière première au moins une fois tous les cinq
804 ans.
- 805 1.7 Un document émis pour chaque vendeur indiquant que les critères d'accréditation sont respectés.
806 Le document est approuvé par le service du contrôle de la qualité et est mis à jour selon une
807 fréquence appropriée.
- 808 1.8 En général, étant donné la nature de ses activités, un courtier ou un grossiste de matières
809 premières ne peut pas être directement accrédité. Toutefois, lorsque le courtier ou le grossiste
810 fournit des matières reçues du vendeur initial sans que des changements aient été apportés aux
811 étiquettes, à l'emballage, au certificat d'analyse et aux renseignements généraux, l'accréditation de
812 la source originale demeure acceptable.
- 813 2. Analyse d'identité :
- 814 Une analyse d'identité spécifique est effectuée sur tous les lots de matières premières reçus dans les
815 locaux de la personne qui transforme la matière première en formes posologiques. Cette analyse est

- 816 réalisée conformément à l'article C.02.009, Interprétation 6.
- 817 3. Pourvu que l'analyse d'identité mentionnée à l'interprétation 2 plus haut soit effectuée, le lot de matière
818 première choisi pour l'analyse de confirmation peut être utilisé pour la fabrication avant que tous les tests
819 soient terminés, sur approbation du service du contrôle de la qualité.
- 820 4. Les conditions de transport et d'entreposage sont telles qu'elles préviennent toute altération de la teneur,
821 de la pureté et des caractéristiques physiques des matières premières. Afin de démontrer que ces
822 conditions sont observées, des procédures opératoires normalisées et des registres concernant les
823 expéditions et les réceptions sont disponibles et font état des points suivants :
- 824 4.1 le type d'emballage en contact direct et servant de protection à la matière première;
- 825 4.2 les prescriptions en matière d'étiquetage, y compris les conditions d'entreposage et les précautions
826 spéciales ou les mises en garde concernant la matière première emballée;
- 827 4.3 le(s) mode(s) de transport approuvé(s) pour l'expédition de la matière première emballée;
- 828 4.4 la description de la méthode de scellage du contenant de matière première;
- 829 4.5 la vérification requise pour garantir qu'aucun emballage n'a été altéré et qu'il n'y a pas de
830 contenants endommagés; et
- 831 4.6 des preuves démontrant que les exigences particulières relatives aux expéditions sont observées
832 (p.ex. réfrigération).
- 833 5. Lorsqu'une livraison ou un chargement de matières premières est constitué de différents lots de
834 fabrication, ceux-ci sont considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.
- 835 6. Lorsqu'un même lot de fabrication d'une matière première est reçue subséquentement, ce lot est aussi
836 considéré séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.
- 837 Toutefois, l'analyse complète en fonction des spécifications peut ne pas être nécessaire si toutes les
838 conditions suivantes sont remplies :
- 839 6.1 une analyse d'identité spécifique a été réalisée;
- 840 6.2 la matière première n'a pas été ré-emballée ni ré-étiquetée;
- 841 6.3 la date de ré-analyse de la matière première, fixée par le vendeur, n'est pas dépassée; et
- 842 6.4 il existe des preuves indiquant que toutes les conditions pré-établies de transport et d'entreposage
843 ont été respectées.

844 **CONTRÔLE DE LA FABRICATION**

845

846 **RÈGLEMENT**

847 C.02.011

848 (1) Le manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur
849 doivent avoir, par écrit, des méthodes établies par un personnel compétent qui garantissent que la drogue
850 est conforme à ses spécifications.

851 (2) Toute personne tenue d'avoir par écrit les méthodes visées au paragraphe (1) doit veiller à ce que chaque
852 lot ou lot de fabrication soit manufacturé, emballé-étiqueté et analysé selon ces méthodes.

853 **PRINCIPE**

854 Cet article exige **que des** mesures soient prises pour maintenir l'intégrité d'une drogue à partir du moment où les
855 diverses matières premières arrivent dans l'usine jusqu'au moment où la forme posologique finie est libérée pour
856 la vente **et distribuée**. Ces mesures **garantissent** que tous les procédés de fabrication sont clairement définis, sont
857 révisés à la lumière de l'expérience acquise et **se révèlent** en mesure de fournir invariablement des médicaments
858 de qualité et conformes aux spécifications.

859 **INTERPRÉTATION**

860 1. Toutes les activités de manutention **des matières premières**, des produits **et du matériel d'emballage** telles
861 que la réception, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'entreposage, la traçabilité, l'étiquetage, le
862 remplissage, le traitement, l'emballage et la distribution, sont exécutées conformément à des procédures
863 ou instructions écrites et **pré-approuvées** et sont consignées dans des dossiers.

864 2. Tous les procédés de fabrication critiques sont validés. **Diverses directives de Santé Canada sur la**
865 **validation** renferment des renseignements détaillés à ce sujet.

866 3. Les études de validation sont menées conformément à des protocoles prédéterminés. Un rapport écrit
867 résumant les résultats obtenus et les conclusions est rédigé, évalué, approuvé et archivé.

868 4. Toute modification à l'équipement, **aux systèmes**, aux matériaux ou aux procédés de fabrication, pouvant
869 avoir des incidences sur la qualité du produit et/ou la reproductibilité du procédé, est validée avant d'être
870 mise en application.

871 5. Tout écart par rapport aux instructions ou procédures est à éviter. En cas d'écart, **une enquête est menée**
872 **par une personne qualifiée qui rédige** un rapport décrivant l'écart, l'enquête, la raison des mesures prises
873 concernant le produit, ou toute activité de suivi requise. **Ce rapport est approuvé** par le service du contrôle
874 de la qualité **et consigné dans un dossier**.

875 6. Des vérifications de rendement et des bilans comparatifs sont effectuées aux étapes appropriées du
876 procédé pour s'assurer que les rendements sont dans les limites acceptables.

877 7. Les écarts par rapport au rendement escompté font l'objet d'une enquête et d'un rapport écrit.

- 878 8. Seul le personnel désigné a accès aux zones de production.
- 879 9. Les locaux ou le matériel destinés à la fabrication ou à l'emballage-étiquetage de produits
880 pharmaceutiques ne peuvent servir à la fabrication ou à l'emballage des produits non **médicamenteux** que
881 si les procédures de conversion **validées** d'un type de produit à un autre **ont été mises** en application.
- 882 10. Avant de commencer toute opération de traitement, des mesures sont prises et documentées afin de
883 s'assurer de la propreté de la zone de travail et de l'équipement utilisés et de l'absence de matières
884 premières, produits, résidus, étiquettes ou documents non requis pour l'opération en question.
- 885 10.1 Des opérations sur des produits différents ne doivent pas être effectuées simultanément ou
886 consécutivement dans la même pièce à moins qu'il n'y ait aucun risque d'erreur ou de
887 contamination croisée.
- 888 10.2 Des vérifications doivent être effectuées pour s'assurer que les lignes de transfert et les autres
889 pièces d'équipement servant à transférer les produits d'une zone à une autre sont correctement
890 reliées.
- 891 11. À chaque étape du traitement, les produits et le matériel doivent être protégés des contaminations
892 bactériennes et de tout autre type de contamination.
- 893 12. Les contrôles en cours de fabrication effectués dans la zone de fabrication ne présentent aucun risque
894 pour la qualité du produit.
- 895 13. L'exactitude et la précision des instruments de mesure sont vérifiées régulièrement, et l'on tient à jour les
896 dossiers à cet effet.
- 897 14. À tout moment durant le traitement, tous les matériaux, les contenants de vrac, les principales pièces
898 d'équipement et les locaux utilisés sont étiquetés ou autrement identifiés avec le nom du produit fabriqué,
899 à sa concentration, au numéro de lot de fabrication **et, le cas échéant, à l'étape de fabrication**.
- 900 15. Les matières et produits rejetés sont clairement identifiés comme tels et sont entreposés séparément dans
901 une zone d'accès réservée ou sont contrôlés au moyen d'un système qui fera en sorte qu'ils soient
902 retournés aux vendeurs ou, le cas échéant, qu'ils soient traités de nouveau ou détruits. Toute mesure prise
903 est consignée dans un dossier.
- 904 16. Dès leur réception, tous les produits (**matières premières, matériel d'emballage, drogues semi-finies ou**
905 **produits intermédiaires en vrac**) sont comptabilisés, **documentés, étiquetés** et gardés en quarantaine
906 jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère.
- 907 17. Des procédures ou des dispositions appropriées sont mises en oeuvre pour assurer l'identité du contenu de
908 chaque récipient. Les récipients dans lesquels les échantillons ont été prélevés sont identifiés.
- 909 18. À chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients est contrôlée ainsi que leur fermeture et la
910 correspondance de l'information entre le bon de commande, le bon de livraison et l'étiquette du vendeur.
- 911 19. Les récipients endommagés et tous les incidents qui pourraient avoir un effet défavorable sur la qualité

- 912 d'un produit sont consignés et signalés au service du contrôle de la qualité. Chaque incident fait l'objet
913 d'une enquête.
- 914 20. Les récipients sont nettoyés sur réception si nécessaire et munis d'étiquettes portant les informations
915 prescrites.
- 916 21. Les étiquettes des drogues semi-finies ou en vrac, des matières premières et du matériel d'emballage
917 portent les informations suivantes :
- 918 21.1 nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, **le cas échéant, son numéro de code ou de**
919 **référence;**
- 920 21.2 numéro(s) de lot de fabrication attribué(s) par le vendeur et numéro(s) de lot attribué(s) à la
921 réception par le manufacturier ou l'emballeur-étiqueteur;
- 922 21.3 statut du contenu (par exemple : en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé, à retourner,
923 rappelé) apparaît sur l'étiquette lorsqu'un système manuel est utilisé;
- 924 21.4 date de péremption ou date après laquelle une ré-analyse s'impose.
- 925 **21.5 étape de fabrication du produit semi-fini, le cas échéant.**
- 926 Note : Lorsque des systèmes d'entreposage entièrement informatisés sont utilisés, des systèmes de
927 sauvegarde sont disponibles en cas de panne, de manière à respecter les exigences de
928 l'interprétation 21.
- 929 22. Les matières premières sont distribuées et vérifiées par des personnes qualifiées, selon une procédure
930 écrite; ces mesures visent à garantir que les matières premières prévues sont pesées ou mesurées avec
931 précision dans des récipients propres et correctement étiquetés. **Les matières premières utilisées aux**
932 **différentes étapes de la fabrication sont contenues dans des récipients convenablement fermés et**
933 **entreposés conformément aux conditions compatibles avec les conditions d'entreposage acceptées pour**
934 **ce type de matière.**
- 935 FORMULE-TYPE DE FABRICATION
- 936 23. Les opérations de traitement sont décrites dans une formule-type préparée et soumise à des vérifications
937 indépendantes effectuées par des personnes ayant les compétences décrites à l'article C.02.006,
938 Interprétation 1, **y compris les employés du service du contrôle de la qualité.**
- 939 24. Les formules-types sont établies de manière à fournir pas moins de 100 % de la teneur déclarée sur
940 l'étiquette. **Le sur titrage peut être permis pour compenser les pertes survenant durant le traitement, à**
941 **condition d'être approuvé et appuyé par des documents justificatifs, le cas échéant. Dans des cas**
942 **exceptionnels, le sur titrage pour compenser les pertes attribuables à la dégradation se produisant pendant**
943 **la fabrication ou la durée de conservation doit être justifié scientifiquement et être conforme à**
944 **l'autorisation de mise en marché. La formule-type comporte également :**
- 945 24.1 le nom du produit et le code de référence correspondant à ses spécifications;

- 946 24.2 la description de la forme posologique, la concentration du produit et la taille du lot de
947 fabrication;
- 948 24.3 la liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication, y compris la quantité de
949 chacune, son nom reconnu et un numéro de référence distinctif (mention est faite de toute
950 substance utilisée dans la fabrication pouvant ne pas se retrouver dans le produit fini);
- 951 24.4 une évaluation du rendement final escompté avec ses limites acceptables, ainsi que des
952 rendements intermédiaires le cas échéant;
- 953 24.5 **l'identification** des principaux équipements utilisés **et des codes internes applicables, s'il y a lieu;**
- 954 24.6 les méthodes ou la référence aux méthodes à utiliser pour la mise en service de l'équipement
955 servant aux opérations critiques (par exemple le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la
956 stérilisation, etc.);
- 957 24.7 les instructions détaillées pour chaque étape de fabrication (par exemple la vérification des
958 matières premières, le pré-traitement, l'ordre d'addition des matières, le temps de mélange, les
959 températures, etc.);
- 960 24.8 les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication et leurs valeurs limites;
- 961 24.9 le cas échéant, les exigences concernant l'entreposage des produits et des matières utilisées en
962 cours de fabrication, y compris les informations sur **le système de fermeture du contenant**, sur
963 l'étiquetage, **sur les conditions d'entreposage, sur le temps de retenue maximal validé et sur toute**
964 **précaution particulière à observer.**

965 FORMULE-TYPE D'EMBALLAGE

- 966 25. Dans le cas d'un produit emballé, la formule-type comprend également, pour chaque produit ainsi que
967 pour chaque type et chaque format d'emballage, les renseignements suivants :
- 968 25.1 le format de l'emballage exprimé en nombre d'unités, en poids ou en volume de produit dans le
969 contenant final;
- 970 25.2 la liste complète du matériel nécessaire à l'emballage d'un lot-type, y compris leurs quantités,
971 formats et types, ainsi que le code ou le numéro de référence des spécifications de chaque
972 matériel;
- 973 25.3 **le cas échéant**, un exemplaire ou une reproduction du matériel d'emballage imprimé et des
974 spécimens indiquant où sont apposés le numéro de lot et la date de péremption;
- 975 25.4 les précautions particulières à observer, y compris l'inspection minutieuse de la zone d'emballage
976 et de l'équipement avant le début des opérations pour s'assurer de l'absence de tout élément
977 étranger. **Ces vérifications sont consignées;**
- 978 25.5 une description des opérations d'emballage, y compris toutes les opérations connexes importantes,

- 979 et de l'équipement à utiliser; et
- 980 25.6 les détails des contrôles en cours d'emballage avec les instructions d'échantillonnage et les limites
981 d'acceptation.
- 982 **OPÉRATIONS DE FABRICATION**
- 983 26. Chaque lot de fabrication traité est régi par une fiche de fabrication portant son numéro propre préparée
984 par du personnel qualifié, à partir de la formule-type de manière à prévenir les erreurs de transcription ou
985 de calcul et vérifiée aussi par une personne qualifiée.
- 986 27. Les renseignements suivants sont inscrits sur la fiche de lot de fabrication, au fur et à mesure qu'ils
987 deviennent disponibles durant le traitement :
- 988 27.1 le nom du produit;
- 989 27.2 le numéro du lot fabriqué;
- 990 27.3 la date et l'heure du début et de la fin de chaque étape intermédiaire importante (p. ex., le mélange,
991 le chauffage, etc.) et de la fin de la fabrication;
- 992 27.4 le numéro de lot de fabrication et/ou le numéro de contrôle analytique et la quantité de chaque
993 matière première réellement pesée et utilisée (dans le cas d'une matière première active, la
994 quantité doit être modifiée si, au dosage, la valeur obtenue est inférieure à 98 %, calculée sur une
995 base « telle quelle » et en fonction de laquelle la formule-type a été élaborée);
- 996 27.5 la confirmation par une personne qualifiée de l'ajout de chaque ingrédient à un lot de fabrication;
- 997 27.6 l'identité de la personne exécutant chaque étape du processus et du responsable de la vérification
998 de ces étapes;
- 999 27.7 les résultats réels des contrôles de la qualité en cours de fabrication exécutés aux étapes
1000 appropriées du processus et l'identité des personnes qui les ont effectués;
- 1001 27.8 le rendement réel du lot de fabrication aux étapes appropriées du traitement et le rendement final
1002 réel accompagné d'explications en cas d'écart par rapport au rendement escompté;
- 1003 27.9 des notes portant sur des problèmes particuliers, notamment les explications détaillées de tout
1004 écart par rapport à la formule-type de fabrication avec une approbation écrite; et
- 1005 27.10 à l'issue du processus, la signature de la personne responsable de ce processus.
100628. Les lots de fabrication ne sont combinés qu'avec l'autorisation du service du contrôle de la qualité et
1007 conformément à des procédures écrites pré-établies.
- 1008 28.1 L'introduction d'une partie d'un lot de fabrication antérieur, conforme à la qualité requise, dans le
1009 lot suivant du même produit à un stade donné de la fabrication est approuvée au préalable. Cette

1010 récupération s'effectue suivant une procédure validée, et elle est consignée.

1011 OPÉRATIONS D'EMBALLAGE

101229. Toutes les opérations d'emballage sont exécutées conformément à des spécifications ou à des méthodes
1013 écrites complètes et détaillées, qui comprennent l'identification de l'équipement et de la ligne d'emballage
1014 utilisée pour emballer la drogue, la séparation convenable et si nécessaire l'exclusivité des chaînes
1015 d'emballage ainsi que les modalités d'élimination du matériel d'emballage imprimé non utilisé. Les fiches
1016 d'emballage sont numérotées individuellement.

101730. La méthode de préparation des fiches d'emballage est conçue de façon à éviter les erreurs de
1018 transcription.

101931. Avant de commencer toute opération d'emballage, on vérifie que l'équipement et la zone de travail sont
1020 débarrassés de tout produit emballé précédemment, de documents ou d'éléments étrangers aux opérations
1021 d'emballage prévues et que le matériel est propre et prêt à être utilisé. Ces vérifications sont consignées.

102232. Tous les produits et tout le matériel d'emballage devant être utilisés sont contrôlés au moment de leur
1023 livraison par le service d'emballage afin de vérifier leur quantité, leur identité et leur conformité aux
1024 instructions d'emballage.

102533. Des précautions sont prises afin de s'assurer que les contenants à remplir sont exempts de matières
1026 étrangères.

102734. Le nom et le numéro de lot de chaque produit à emballer sont indiqués sur chaque chaîne ou poste
1028 d'emballage.

102935. Les renseignements suivants sont ajoutés aux fiches d'emballage au fur et à mesure de l'avancement des
1030 opérations :

1031 35.1 date(s) et heure(s) des opérations d'emballage;

1032 35.2 nom, numéro de lot de fabrication, chaîne d'emballage utilisée et quantité du produit en vrac à
1033 emballer ainsi que numéro de lot du produit fini, quantité prévue et quantité réellement obtenue
1034 avec un bilan comparatif;

1035 35.3 identité des personnes qui supervisent les opérations d'emballage et de retrait de drogues en vrac;

1036 35.4 identité des opérateurs chargés des étapes importantes;

1037 35.5 relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions d'emballage y
1038 compris les résultats des contrôles en cours d'emballage;

1039 35.6 apparence générale des emballages;

1040 35.7 présence de tous les éléments d'emballage;

- 1041 35.8 utilisation des produits et du matériel d'emballage spécifiés;
- 1042 35.9 exactitude des données imprimées au cours de l'emballage;
- 1043 35.10 fonctionnement correct des contrôles de ligne;
- 1044 35.11 précautions s'appliquant à un produit partiellement emballé;
- 1045 35.12 notes portant sur des problèmes particuliers, notamment l'explication détaillée de tout écart par
1046 rapport aux instructions d'emballage, avec l'approbation écrite d'un membre du personnel
1047 qualifié;
- 1048 35.13 quantité, numéro du lot et/ou numéro de contrôle analytique de chaque matériel d'emballage et de
1049 la drogue en vrac émise pour fins d'utilisation; et
- 1050 35.14 bilan comparatif de la quantité de matériel d'emballage imprimé et de drogue en vrac utilisés,
1051 détruits ou retournés en inventaire.
105236. Afin d'éviter les erreurs, les échantillons prélevés sur une ligne d'emballage n'y sont pas remis.
105337. Dans la mesure du possible, les échantillons d'articles d'emballage imprimés, y compris des spécimens
1054 portant le numéro de lot, la date de péremption et toute inscription additionnelle, sont joints aux fiches
1055 d'emballage.
105638. L'étiquetage est effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture du contenant.
1057 Si l'étiquetage est remis à plus tard, des procédures sont mises en place afin d'éviter toute confusion ou
1058 erreur d'étiquetage.
105939. À la fin d'une opération d'emballage, tout article non utilisé portant le numéro de lot est détruit et cette
1060 destruction est consignée. Une procédure est prévue dans le cas où des articles imprimés, sans numéro de
1061 lot, sont retournés en inventaire.
106240. Le matériel d'emballage périmé ou hors d'usage est détruit et sa destruction consignée.
106341. Les produits qui ont subi un traitement inhabituel lors de l'emballage font l'objet d'une inspection et
1064 d'une enquête réalisées par une personne qualifiée. Cette opération fait l'objet d'un compte-rendu détaillé.
106542. Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la
1066 quantité de produits en vrac, du nombre d'articles d'emballage imprimés et du nombre d'unités emballées
1067 est enquêtée et expliquée de façon satisfaisante avant la libération du lot. L'utilisation d'un système
1068 valide de vérification électronique de tout le matériel d'emballage imprimé peut remplacer le bilan
1069 comparatif.
107043. Le matériel d'emballage imprimé est :
- 1071 43.1 entreposé dans une aire dont l'accès est réservé à des employés désignés supervisés par des
1072 personnes qui possèdent les compétences mentionnées à l'article C.02.006;

- 1073 43.2 retiré de la zone à accès restreint sur présentation d'une fiche d'emballage;
- 1074 43.3 mis en circulation et vérifié par des personnes ayant les compétences mentionnées à l'article
1075 C.02.006, Interprétation 4; et
- 1076 43.4 identifié de manière à être facilement reconnaissable pendant l'emballage.
107744. Afin d'éviter les mélanges, on utilise de préférence des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes
1078 pré-coupées. On évite d'imprimer les étiquettes en série (c'est-à-dire d'imprimer plus d'une étiquette par
1079 feuille).
108045. Les étiquettes pré-découpées, les boîtes de carton et les autres articles d'emballage en vrac imprimés sont
1081 entreposés et transportés dans des contenants individuels fermés.
108246. L'emploi d'étiquettes pré-découpées et les opérations d'impression effectuées hors ligne ou au cours d'un
1083 emballage manuel nécessitent une attention particulière. La vérification en ligne de toutes les étiquettes
1084 par des moyens électroniques peut également être utile pour éviter les mélanges, mais dans ce cas, des
1085 vérifications ponctuelles sont faites pour s'assurer que les lecteurs de codes électroniques, compteurs
1086 d'étiquettes et autres dispositifs semblables fonctionnent correctement.
108747. Le bon déroulement de toute opération d'impression (du numéro de code ou de la date de péremption par
1088 exemple), effectuée séparément ou au cours de l'emballage, doit être vérifié et la vérification consignée.
108948. Les matières premières, le matériel d'emballage, les produits intermédiaires, les drogues en vrac et les
1090 produits finis sont (a) entreposés dans des zones distinctes et à l'écart des zones de fabrication immédiates
1091 et (b) sont transportés conformément aux conditions prescrites par le service du contrôle de la qualité afin
1092 d'en préserver la qualité et l'innocuité.
109349. Tous les produits finis ou semi-finis sont mis en quarantaine et identifiés comme tels, conformément à
1094 l'Interprétation 21, jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère.
109550. Chaque emballage d'une drogue est identifié au moyen d'un numéro de lot.

1096 EXAMEN ANNUEL DE LA QUALITÉ DES PRODUITS

109751. Un examen périodique ou continu de la qualité de toutes les drogues doit être effectué afin de vérifier
1098 l'uniformité des procédés existants, le caractère approprié des spécifications actuelles dans le cas des
1099 matières premières et du produit fini afin de déceler toute tendance et de déterminer les améliorations à
1100 apporter au produit et aux procédés utilisés. Généralement, cet examen doit être effectué et documenté
1101 annuellement en tenant compte des examens précédents et il doit comprendre au moins les éléments
1102 suivants :
- 1103 51.1 l'examen des contrôles critiques effectués en cours de fabrication et des résultats des analyses
1104 menées sur le produit fini;
- 1105 51.2 l'examen de tous les lots qui ne sont pas conformes aux spécifications établies et de l'enquête
1106 dont ils ont fait l'objet;

- 1107 51.3 l'examen de toute non-conformité ou de tout écart important, de l'enquête qui s'y rapporte et de
1108 l'efficacité des mesures correctives et préventives prises en conséquence;
- 1109 51.4 l'examen de toutes les modifications apportées aux procédés ou aux méthodes d'analyse;
- 1110 51.5 l'examen des résultats du programme permanent de stabilité et de toute tendance défavorable;
- 1111 51.6 l'examen de tous les retours reliés à la qualité, plaintes et rappels liés à la qualité ainsi que des
1112 enquêtes menées à ces occasions;
- 1113 51.7 l'examen du bien-fondé de tout autre procédé antérieur lié au produit ou de toute autre mesure
1114 corrective touchant l'équipement;
- 1115 51.8 la qualification de l'équipement et des installations nécessaires (p. ex. chauffage, ventilation et
1116 climatisation, eau, gaz comprimés, etc.); et
- 1117 51.9 l'examen des ententes pour s'assurer qu'elles sont à jour.
111852. Lorsque le manufacturier et le titulaire de l'autorisation de mise en marché sont deux entités distinctes, ils
1119 doivent évaluer les résultats de cet examen et déterminer si des mesures correctives et préventives doivent
1120 être prises ou s'il convient de procéder à une re-validation. Les raisons de ces mesures correctives doivent
1121 être documentées. Les mesures correctives et préventives convenues doivent être mises en œuvre
1122 rapidement et efficacement. Des procédures facilitant la gestion et l'examen de ces mesures doivent être
1123 mises en place et leur efficacité doit être vérifiée au cours d'une auto-inspection.
112453. Les examens de la qualité peuvent être regroupés par type de produits (p. ex. formes posologiques
1125 solides, formes posologiques liquides, produits stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié.)
112654. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise en marché n'est pas le manufacturier, les différentes parties
1127 doivent conclure une entente définissant les responsabilités de chacune dans le processus d'examen de la
1128 qualité du produit. Le service du contrôle de la qualité de l'importateur ou du distributeur doit s'assurer
1129 que l'examen est effectué rapidement et précisément.

1130RÈGLEMENT

1131C.02.012

- 1132(1) Le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le
1133 grossiste doivent tenir
- 1134 (a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication
1135 de la drogue qui se trouve sur le marché; et
- 1136 (b) un programme d'auto-inspection.
- 1137(2) Le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur et, sous réserve des paragraphes (3) et (4), le distributeur visé à
1138 l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur doivent tenir un système visant à garantir que tout lot ou tout lot de
1139 fabrication de la drogue manufacturé et emballé-étiqueté dans des locaux autres que les leurs, est fabriqué
1140 et emballé-étiqueté conformément aux exigences du présent titre.

1141(3) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) d'une drogue manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au
1142 Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de cette drogue n'est
1143 pas tenu de satisfaire à l'exigence du paragraphe (2) pour cette drogue.

1144(4) Dans le cas d'une drogue qui, dans un pays participant, est manufacturée ou emballée-étiquetée dans un
1145 bâtiment reconnu, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou l'importateur de cette drogue n'est pas
1146 tenu de se conformer à l'exigence du paragraphe (2) à l'égard de cette activité pour cette drogue si les
1147 conditions suivantes sont réunies :

1148
1149 (a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans sa licence d'établissement; et

1150 (b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'il a reçu, il conserve une copie du
1151 certificat de lot.

1152 PRINCIPES

1153 Le retrait a pour but de retirer du marché une drogue qui représente un risque substantiel pour la santé.

1154 Les drogues qui ont quitté les locaux d'un manufacturier, d'un emballeur-étiqueteur, d'un distributeur, d'un
1155 grossiste ou d'un importateur peuvent se retrouver dans une variété d'endroits. Selon la gravité du risque pour la
1156 santé, il peut être nécessaire de retirer un produit du marché à un niveau ou à un autre. Les manufacturiers, les
1157 emballeurs-étiqueteurs, les distributeurs, les grossistes et les importateurs doivent pouvoir le faire jusqu'au
1158 niveau du consommateur, s'il le faut. On peut trouver des renseignements supplémentaires au sujet des retraits
1159 dans le document de Santé Canada intitulé *Marche à suivre pour les retraits de produits du marché*.

1160 Le Règlement exige aussi que le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur, le grossiste et
1161 l'importateur aient un programme d'auto-inspection. Le programme d'auto-inspection a pour but d'établir dans
1162 quelle mesure le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur, le grossiste ou l'importateur se conforme
1163 aux BPF sous tous les aspects de la production et du contrôle de la qualité. Le programme d'auto-inspection est
1164 conçu pour déceler toute faiblesse dans la mise en oeuvre des BPF et pour recommander les mesures correctives
1165 nécessaires.

1166 Les médicaments vendus au Canada, qu'ils soient fabriqués au pays ou importés, doivent satisfaire aux
1167 dispositions énoncées dans le **Titre 2, Partie C**, du *Règlement sur les aliments et drogues*. La production et
1168 l'analyse sous contrat doivent être clairement définies, un accord et un suivi qui permettront d'éviter qu'un
1169 produit, un travail ou une analyse soit d'une qualité insatisfaisante. **Normalement, une entente** en bonne et due
1170 forme établit clairement les responsabilités des parties en cause.

1171 INTERPRÉTATION

1172.1. Un système écrit de retrait du marché visant à assurer la conformité à l'article C.01.051 du *Règlement sur*
1173 *les aliments et drogues* est mis en oeuvre et il contient les exigences suivantes :

1174 1.1 Santé Canada est prévenu du retrait du marché.

1175 1.2 Les mesures visant à retirer un produit présumé ou notoirement défectueux sont appliquées sans
1176 délai et selon un plan déterminé. La marche à suivre est mise par écrit et connue de tous les partis
1177 concernés.

- 1178 1.3 Les personnes responsables d'amorcer et de coordonner le retrait sont identifiées.
- 1179 1.4 Les opérations de retrait peuvent être mises en branle en tout temps pendant ou en dehors des
1180 heures normales de travail.
- 1181 1.5 La marche à suivre fait état des moyens employés pour notifier les intéressés, mettre en oeuvre le
1182 retrait du marché et décider de sa portée.
- 1183 1.6 Les dossiers de distribution permettent de retracer chaque produit individuellement en tenant
1184 compte des produits en transit, des échantillons prélevés par le service du contrôle de la qualité et
1185 des échantillons professionnels distribués.
- 1186
- 1187 1.7 Les grossistes doivent se procurer les produits pharmaceutiques auprès de sociétés titulaires d'une
1188 licence d'établissement comme l'exige le Titre 1A, Partie C, du *Règlement sur les aliments et*
1189 *drogues* afin de favoriser un système de contrôle permettant un rappel complet et rapide.
- 1190 1.8 Une entente écrite décrit clairement les responsabilités respectives du grossiste et du distributeur
1191 ou de l'importateur dans le cas du rappel d'une drogue.
- 1192
- 1193 1.9 Les produits rappelés sont identifiés et entreposés à part dans un endroit d'accès restreint jusqu'à
1194 ce que l'on ait déterminé le moyen d'en disposer.
- 1195 1.10 Le déroulement et l'efficacité du rappel sont évalués et consignés à intervalles réguliers. Un
1196 rapport final est établi comportant un bilan comparatif.
- 1197 1.11 Tous les établissements canadiens et étrangers ayant pris part à la fabrication, la distribution ou
1198 l'importation du produit retiré sont avisés.
- 1199
1200. Un programme d'auto-inspection, adapté aux opérations de l'entreprise concernant les drogues, garantit le
1201 respect du Titre 2, Partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- 1202 2.1 L'entreprise dispose d'une procédure écrite complète qui expose les fonctions du programme
1203 d'auto-inspection.
- 1204 2.2 Le programme d'un manufacturier procédant à la transformation d'une drogue, des matières
1205 premières à la forme posologique, doit porter sur tous les aspects des opérations. En ce qui
1206 concerne les emballeurs-étiqueteurs, les distributeurs, les importateurs et les grossistes qui se
1207 limitent à l'emballage ou à la distribution de drogues fabriquées par un autre manufacturier, le
1208 programme écrit n'aborde que les aspects des opérations sur lesquels ils exercent un contrôle dans
1209 leurs locaux.
- 1210 2.3 L'équipe d'auto-inspection se compose de membres du personnel ayant reçu une formation
1211 appropriée et connaissant bien les BPF.
- 1212 2.4 Des auto-inspections sont effectuées de façon périodique.
- 1213 2.5 Les membres appropriés de la direction de l'entreprise évaluent les rapports sur les résultats des
1214 inspections et sur les mesures correctives. Des mesures correctives sont mises en oeuvre dans un
1215 délai raisonnable.

12163. Afin de confirmer que les **sous-traitants participant à la fabrication et à l'emballage-étiquetage** se
1217 conformément aux BPF :
- 1218 3.1 Tous les accords conclus en matière de fabrication **et d'emballage-étiquetage en sous-traitance**
1219 sont conformes à l'autorisation de mise en marché de la drogue.
- 1220 3.2 La fabrication ou **l'emballage-étiquetage en sous-traitance** sont régis par **un accord écrit** spécifiant
1221 les dispositions prises par les parties concernées. **L'accord** précise leurs responsabilités
1222 respectives dans la fabrication ou l'emballage-étiquetage et le contrôle du produit.
- 1223 3.2.1 Les aspects techniques **de l'accord** sont définis par des personnes qualifiées possédant des
1224 connaissances appropriées en technologie pharmaceutique **et en BPF**.
- 1225 3.2.2 **L'accord** permet au distributeur ou à l'importateur d'inspecter les installations du sous-
1226 traitant.
- 1227 3.2.3 **L'accord** précise clairement, **au minimum**, qui est responsable des tâches suivantes :
- 1228 **3.2.3.1** achat, échantillonnage, analyse et mise en circulation des matières premières et du
1229 matériel d'emballage;
- 1230 **3.2.3.2** production, contrôle de la qualité et contrôles en cours de fabrication;
- 1231 **3.2.3.3** validation du procédé.
- 1232 **3.2.4 Le contractant ne doit sous-traiter aucune partie du travail qui lui a été confié en vertu du**
1233 **contrat sans avoir obtenu l'autorisation écrite du donneur d'ordre.**
- 1234 3.2.5. **L'accord** précise de quelle façon le service du contrôle de la qualité du distributeur ou de
1235 l'importateur libérant les lots destinés à la vente doit s'assurer que chaque lot a été
1236 manufacturé et emballé-étiqueté conformément aux exigences de l'autorisation de mise en
1237 marché.
- 1238 3.2.6 **L'accord** décrit la façon dont les matières premières, le matériel d'emballage, les drogues
1239 semi-finies et en vrac et les produits finis doivent être traités s'ils sont refusés.
- 1240 3.3 Le processus de retrait du marché/plaintes du sous-traitant fait mention que tout dossier pertinent
1241 à l'évaluation de la qualité d'une drogue, dans l'éventualité de plaintes ou de défectuosité
1242 présumée, est accessible au distributeur ou à l'importateur.
- 1243 3.4 Le manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur communique au sous-
1244 traitant toutes les informations nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat,
1245 conformément à l'autorisation de mise en marché et à toute autre exigence légale. Le
1246 manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur s'assure que le sous-traitant
1247 est pleinement conscient de tous les problèmes liés au produit, au travail demandé ou aux
1248 analyses, problèmes qui pourraient constituer un risque pour les locaux, l'équipement, le
1249 personnel ou les autres produits ou matériaux.

- 1250 3.5 Il appartient au manufacturier, à l'emballeur-étiqueteur, au distributeur ou à l'importateur d'évaluer
 1251 la compétence constante du sous-traitant pour ce qui est de réaliser le travail ou les analyses
 1252 demandés selon les principes des BPF décrits dans ces lignes directrices.
- 1253 3.5.1 Les distributeurs de drogues fabriquées, emballées-étiquetées ou analysées dans des
 1254 établissements canadiens sont seulement tenus d'avoir une copie de la licence
 1255 d'établissement canadienne valide pertinente détenue par le manufacturier ou l'emballeur-
 1256 étiqueteur ou le laboratoire d'analyses canadien.
- 1257 3.5.2 Les importateurs de drogues fabriquées, emballées-étiquetées ou analysées dans un
 1258 établissement étranger doivent répondre aux exigences prévues dans le document de
 1259 politique de Santé Canada intitulé *Conditions d'acceptation des rapports d'inspection*
 1260 *étrangers pour inclure des sites étrangers sur les licences d'établissements canadiens.*

1261 SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

1262 RÈGLEMENT

1263 C.02.013

- 1264(1) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et
 1265 l'importateur d'une drogue ont dans leurs locaux au Canada un service du contrôle de la qualité qui est
 1266 sous la surveillance du personnel visé à l'article C.02.006.
- 1267(2) Sauf dans le cas d'un grossiste, le service du contrôle de la qualité visé au paragraphe (1) est un service
 1268 organisationnel distinct, relève de la direction et fonctionne indépendamment des autres services
 1269 fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, d'emballage ou des ventes.

1270 PRINCIPE

1271 Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et
 1272 le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les
 1273 analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières et le matériel
 1274 d'emballage ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits finis en vue de la vente ou de la
 1275 distribution, avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux
 1276 examens de laboratoire, mais doit intervenir dans toutes les décisions concernant la qualité du produit.

1277 Même si le personnel chargé de la fabrication et celui chargé du contrôle de la qualité poursuivent le même
 1278 objectif, soit d'assurer la fabrication de drogues de haute qualité, leurs intérêts peuvent parfois entrer
 1279 temporairement en conflit lorsque des décisions sont prises qui influenceront sur le rendement d'un établissement.
 1280 Pour cette raison, si l'on veut assurer l'objectivité et l'imputabilité du processus de contrôle de la qualité, il faut
 1281 un service indépendant du contrôle de la qualité. Il est essentiel que le contrôle de qualité soit indépendant de la
 1282 fabrication. Le principe voulant que le service du contrôle de la qualité soit sous la responsabilité d'un personnel
 1283 qualifié est exposé à l'article C.02.006.

1284 INTERPRÉTATION

12851. Il y a chez le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur, l'importateur **et le grossiste** une
1286 personne responsable de prendre les décisions relatives aux exigences du contrôle de la qualité. Cette
1287 personne est sur place ou est complètement accessible au service du contrôle de la qualité et possède une
1288 connaissance adéquate des opérations prenant place sur les lieux pour s'acquitter des responsabilités du
1289 poste.

12902. Le service du contrôle de la qualité a accès à des installations adéquates, du personnel compétent et à de
1291 l'équipement afin de s'acquitter de ses fonctions et responsabilités.

12923. Des procédures écrites et approuvées sont disponibles pour échantillonner, inspecter et analyser les
1293 matières premières, le matériel d'emballage, les drogues semi-finies et en vrac et les produits finis.

12944. Le personnel du contrôle de la qualité a accès aux zones de production pour prélever les échantillons et
1295 procéder aux examens appropriés.

1296RÈGLEMENT

1297C.02.014

1298(1) **Sauf dans le cas d'un grossiste, d'un lot ou d'un lot de fabrication** d'une drogue ne peut être mis en vente
1299 sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

1300(2) Une drogue qui est retournée au manufacturier, à l'emballeur-étiqueteur, **au grossiste, au** distributeur visé
1301 à l'alinéa C.01A.003(b) ou à l'importateur ne peut être remise en vente sans l'approbation du responsable
1302 du service du contrôle de la qualité.

1303(3) Un lot ou un lot de fabrication de matières premières ou de matériel d'emballage ne peut être utilisé pour
1304 manufacturer ou emballer-étiqueter une drogue sans l'approbation du responsable du service du contrôle
1305 de la qualité.

1306(4) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être traité de nouveau **ou repris** sans l'approbation du
1307 responsable du service du contrôle de la qualité.

1308PRINCIPE

1309Le service du contrôle de la qualité a la responsabilité d'approuver toutes les matières premières, tout le matériel
1310d'emballage et tous les produits finis. Il est très important que ce service effectue des contrôles adéquats de
1311manière à garantir la qualité du produit final.

1312Pour maintenir ce niveau de qualité, il est également important d'examiner toutes les drogues retournées et
1313d'accorder une attention particulière aux drogues qui ont été traitées à nouveau.

1314INTERPRÉTATION

13151. Toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité en application de l'article C.02.014 sont
1316 confirmées par la signature du responsable du service du contrôle de la qualité, ou par un remplaçant
1317 désigné qui répond aux exigences décrites à l'article C.02.006.

13182. L'évaluation pour la mise en circulation des produits finis doit tenir compte de tous les facteurs pertinents, notamment les conditions de production, le résultat des contrôles en cours de fabrication, les documents de fabrication et d'emballage, la conformité aux spécifications du produit fini, l'examen de l'emballage final et, le cas échéant, la révision des conditions d'entreposage et de transport.
- 1319
- 1320
- 1321
- 1322 2.1 Les écarts ainsi que les produits qui sont à la limite de la conformité sont évalués selon une procédure écrite. La décision et la justification sont documentées. Si besoin est, les écarts que présentent les lots font l'objet d'une analyse de tendances.
- 1323
- 1324
- 1325 2.2 Tous les cas de non-conformité, de défectuosité ou d'erreur, y compris ceux relatifs aux locaux, à l'équipement, à l'hygiène et aux analyses, qui peuvent influencer sur la qualité et l'innocuité des lots de fabrication mis en circulation ou en attente de l'être, devraient être évalués et la justification, documentée.
- 1326
- 1327
- 1328
- 1329 2.3 Le service du contrôle de la qualité de l'importateur ou du distributeur doit garantir la conformité avec les documents-types de production courants et l'autorisation de mise en marché.
- 1330
13313. Le service du contrôle de la qualité s'assure que les matières premières et le matériel d'emballage sont effectivement mis en quarantaine, échantillonnés et analysés avant d'en autoriser l'utilisation dans la fabrication ou l'emballage-étiquetage.
- 1332
- 1333
13344. Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits finis ayant fait l'objet d'un retour du marché sont détruits; leur remise en vente ne peut être envisagée qu'après un examen critique selon une procédure écrite. Lors de cet examen, la raison du retour, la nature du produit, les conditions spécifiques d'entreposage et de transport requises, son état et l'historique de la situation, y compris le temps écoulé depuis sa livraison, sont pris en considération. Toute mesure prise fait l'objet d'un compte rendu.
- 1335
- 1336
- 1337
- 1338
- 1339 4.1 Il existe des documents justifiant la mise en inventaire de produits retournés afin que ceux-ci soient remis en vente. Les grossistes peuvent avoir besoin de directives écrites de la part des importateurs ou des distributeurs pour prendre une décision éclairée concernant la mise en inventaire des produits retournés.
- 1340
- 1341
- 1342
13435. Les matières premières et produits finis refusés sont clairement étiquetés en tant que tels et mis en quarantaine. Ils sont soit retournés au vendeur, retraités ou détruits. Toute mesure prise fait l'objet d'un compte rendu.
- 1344
- 1345
13466. La reprise de tout lot ou lot de fabrication d'une drogue est approuvée par le service du contrôle de la qualité. L'approbation par le service du contrôle de la qualité d'un lot ou lot de fabrication faisant l'objet d'une reprise est basée sur des données scientifiques documentées qui peuvent inclure la validation. La reprise de produits non conformes à leurs spécifications est effectuée dans des cas exceptionnels seulement. Elle n'est permise que si les conditions suivantes sont satisfaites :
- 1347
- 1348
- 1349
- 1350
- 1351 6.1 la qualité du produit fini n'est pas affectée;
- 1352 6.2 le lot faisant l'objet d'une reprise est conforme aux spécifications;
- 1353 6.3 il est repris conformément à une procédure définie et approuvée par le service du contrôle de la qualité;
- 1354

- 1355 6.4 tous les risques ont été évalués;
- 1356 6.5 des dossiers complets concernant la reprise sont conservés;
- 1357 6.6 un nouveau numéro est attribué au lot de fabrication;
- 1358 6.7 le lot faisant l'objet d'une reprise est inclus dans le programme permanent de stabilité.
13597. Le retraitement de tout lot ou lot de fabrication d'une drogue est approuvé par le service du contrôle de la
1360 qualité. L'approbation par le service du contrôle de la qualité d'un lot ou lot de fabrication retraité est
1361 basée sur des données scientifiques documentées qui peuvent inclure la validation. Le retraitement de
1362 produits non conformes à leurs spécifications est effectué dans des cas exceptionnels seulement. Il n'est
1363 permis que si les conditions suivantes sont satisfaites :
- 1364 7.1 la qualité du produit fini n'est pas affectée;
- 1365 7.2 le lot retraité est conforme aux spécifications;
- 1366 7.3 il est retraité conformément à une procédure définie et approuvée par le service du contrôle de la
1367 qualité;
- 1368 7.4 tous les risques ont été évalués;
- 1369 7.5 des dossiers complets concernant le retraitement sont conservés;
- 1370 7.6 un nouveau numéro est attribué au lot de fabrication;
- 1371 7.7 les opérations de retraitement sont validées afin de démontrer que la qualité du produit fini
1372 demeure intacte.
13738. La récupération n'est pas considérée comme une opération de retraitement ou de reprise. Les directives
1374 concernant la récupération se trouvent à l'article C.02.011, Interprétation 28.1.
13759. Il revient au service du contrôle de la qualité de décider s'il y a lieu de réaliser des analyses additionnelles
1376 ou des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité ou repris ou dans lequel un produit
1377 récupéré a été incorporé. Cette décision fait l'objet d'un compte rendu.

1378RÈGLEMENT

1379C.02.015

1380(1) Les méthodes et pratiques utilisées pour manufacturer, emballer-étiqueter, analyser, entreposer ou
 1381 transporter une drogue qui peuvent avoir un effet sur sa qualité doivent être examinées et approuvées par
 1382 le responsable du service du contrôle de la qualité avant d'être appliquées.

1383(2) Le responsable du service du contrôle de la qualité veille à ce que chaque plainte ou tout autre
 1384 renseignement reçu **au sujet de la qualité d'une drogue ou des lacunes ou dangers qu'elle comporte soit**
 1385 étudiée et que les mesures correctives nécessaires **soient** prises.

1386(3) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les analyses et les examens exigés
 1387 dans le présent titre sont effectués par un laboratoire compétent.

1388PRINCIPE

1389Les procédés et les produits pharmaceutiques sont conçus et développés en tenant compte des exigences des
 1390BPF. Les procédures de fabrication et les autres activités de contrôle sont examinées indépendamment par le
 1391service du contrôle de la qualité. Les conditions d'entreposage, de transport et de distribution des produits et
 1392matériaux réduisent au maximum les risques de dégradation. Les plaintes peuvent indiquer un problème relié à la
 1393qualité des produits. En identifiant leurs causes, on peut définir les mesures correctives qui s'imposent afin de
 1394prévenir la récurrence. Les analyses effectuées par un laboratoire compétent permettent d'obtenir l'assurance que
 1395les résultats sont authentiques et exacts.

1396Pour les consultants et les laboratoires d'analyses externes, des **ententes** écrites décrivent les études, la formation
 1397et l'expérience de leur personnel et la nature de leurs services, et peuvent être consultées à des fins d'examen ou
 1398d'inspection. Les activités de ces entrepreneurs sont consignées dans des dossiers.

1399INTERPRÉTATION

1400Le service du contrôle de la qualité assume diverses responsabilités, entre autres :

14011. Il est responsable de toutes décisions prises en application de l'article C.02.015. Ces décisions sont
 1402 authentifiées par la signature du responsable du service du contrôle de la qualité ou par un remplaçant
 1403 désigné qui répond aux exigences décrites **à l'article C.02.006**, selon l'activité, et sont datées.

14042. Il doit s'assurer que des directives et des procédures sont mises en place et mises en oeuvre concernant les
 1405 conditions d'entreposage et de transport, telles que la température, l'humidité, le contrôle de l'éclairage, la
 1406 rotation des stocks, l'hygiène et toute autre précaution nécessaire au maintien de la qualité de la drogue et
 1407 de sa distribution sécuritaire. **Des directives plus détaillées sur l'entreposage et le transport sont**
 1408 **contenues dans le document de Santé Canada intitulé *Lignes directrices concernant le contrôle de la***
 1409 ***température des médicaments pendant l'entreposage et le transport (GUI-0069). Des procédures***
 1410 ***opératoires normalisées et des dossiers en matière d'expédition et de réception sont disponibles et***
 1411 ***comprennent :***

1412 **2.1 une description de la configuration d'expédition et du type d'emballage à utiliser pour**
 1413 **l'expédition du produit fini;**

- 1414 2.2 les exigences relatives à l'étiquetage, y compris les conditions d'entreposage et les précautions
1415 particulières ou les mises en garde concernant les expéditions du produit fini;
- 1416 2.3 le ou les moyens de transport approuvés pour l'expédition du produit fini;
1417
- 1418 2.4 les vérifications nécessaires pour garantir qu'aucun des produits finis expédiés n'a été altéré et
1419 qu'aucun contenant n'est endommagé; et
- 1420 2.5 les preuves que les exigences en matière d'expédition (p. ex. le contrôle de la température) ont été
1421 respectées, le cas échéant.
1422
- 1423 2.6 Une entente écrite décrit clairement les responsabilités respectives du manufacturier, de
1424 l'emballer-étiqueteur, du distributeur, de l'importateur, du grossiste et du transporteur en ce qui
1425 concerne l'entreposage et le transport de la drogue.
14263. Il doit veiller à ce que les échantillons de matières premières, de matériel d'emballage, de drogues semi-
1427 finies ou en vrac et de produits finis soient prélevés selon une procédure écrite détaillée. Les échantillons
1428 sont représentatifs des lots à partir desquels ils sont prélevés.
14294. Il doit faire en sorte que toute plainte ou autre information concernant un produit supposé défectueux soit
1430 examinée selon des procédures écrites. La plainte est consignée avec tous les détails initiaux, puis étudiée
1431 de façon approfondie. Des mesures de suivi appropriées sont prises après enquête et évaluation de la
1432 plainte. Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une plainte sont consignées et le dossier du
1433 lot de fabrication correspondant y fait référence. Les dossiers de plainte sont régulièrement réexaminés
1434 pour rechercher tout indice de problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention.
14355. Un système de contrôle des changements est mis en oeuvre pour qu'il existe des mécanismes permanents
1436 de contrôle et d'optimisation des procédés. Tous les changements sont documentés, évalués, approuvés
1437 par le service du contrôle de la qualité et indiquent la date d'entrée en vigueur. Tout changement
1438 important peut nécessiter une nouvelle validation.
14396. Les analyses sont effectuées par un laboratoire qui se conforme à toutes les exigences relatives aux BPF.
- 1440 6.1 Les laboratoires sont conçus, équipés et entretenus pour répondre aux besoins de l'analyse.
- 1441 6.1.1 Dans le laboratoire de microbiologie, un suivi environnemental est effectué
1442 périodiquement. Les cultures microbiologiques et les analyses d'échantillons sont
1443 effectuées dans un environnement où les risques de contamination sont réduits au
1444 minimum.
1445
- 1446 6.1.2 Les locaux utilisés pour effectuer le test de stérilité ne devraient pas constituer un
1447 environnement microbiologique de qualité inférieure aux limites prescrites pour la
1448 fabrication de produits stériles par un procédé aseptique qui doit être effectuée sous des
1449 conditions locales de Classe A dans un environnement général de Classe B ou dans un
1450 isolateur de Classe A sous des condition locales de Classe D.
1451
- 1452 6.2 La personne responsable du laboratoire est soit (a) expérimentée, détient un diplôme universitaire
1453 dans une science reliée au travail effectué et possède une expérience pratique dans le domaine de

- 1454 sa responsabilité ou soit (b) relève d'une personne ayant ces qualifications (voir l'article C.02.006,
1455 Interprétation 1).
- 1456 6.3 Le personnel du laboratoire est en nombre suffisant et possède les compétences nécessaires pour
1457 effectuer le travail qu'il entreprend.
- 1458 6.4 Les appareils et instruments de contrôle du laboratoire sont adaptés aux méthodes d'analyse
1459 employées. **Les appareils sont entretenus et des dossiers sont tenus à cet effet conformément aux**
1460 **interprétations de l'article C02.005.**
- 1461
- 1462 6.5 **Les systèmes informatiques sont validés et les feuilles de calcul, qualifiées.**
- 1463 6.6 **L'eau servant aux tests microbiens et aux analyses répond aux exigences de ces tests ou de ces**
1464 **essais.**
- 1465 6.7 Tous les réactifs et milieux de culture sont inscrits sur un registre lors de leur réception ou de leur
1466 préparation. Les réactifs préparés au laboratoire le sont selon des procédures écrites et sont
1467 convenablement étiquetés.
- 1468
- 1469 6.7.1 **Les milieux préparés sont stérilisés à l'aide de techniques validées et conservés à des**
1470 **températures contrôlées.**
- 1471 6.7.2 **Une étiquette portant le numéro de lot, la date de péremption et les renseignements**
1472 **d'identification du milieu est apposée sur chaque milieu de culture préparé. La date de**
1473 **péremption du milieu est appuyée par les résultats d'un essai de performance de la**
1474 **croissance qui montrent que le comportement du milieu répond toujours aux critères**
1475 **d'acceptation jusqu'à la date de péremption inclusivement.**
- 1476 6.7.3 **Des tests de stérilité et des essais de performance de la croissance sont effectués pour**
1477 **vérifier la qualité des milieux de culture.**
- 1478 6.7.4 **Tous les milieux de culture achetés et prêts à utiliser qui sont reçus sont accompagnés d'un**
1479 **certificat d'analyse portant une date de péremption et indiquant les conditions**
1480 **d'entreposage du milieu ainsi que les microorganismes de contrôle de la qualité utilisés**
1481 **dans les essais de la stimulation de la croissance et les tests de sélectivité effectués sur ce**
1482 **milieu.**
- 1483 6.7.4.1 **Des procédures sont en place pour garantir que les milieux sont transportés dans**
1484 **des conditions permettant de minimiser la perte d'humidité et de contrôler la**
1485 **température.**
- 1486 6.7.4.2 **Les milieux sont entreposés conformément aux directives du vendeur.**
- 1487 6.7.4.3 **Des tests de stérilité et des essais de performance de la croissance sont effectués**
1488 **sur les lots reçus, à moins que le vendeur ne soit accrédité. Il faut procéder**
1489 **périodiquement à des analyses de confirmation sur les milieux prêts à utiliser reçus**
1490 **de chaque vendeur accrédité.**
- 1491 6.7.4.4 **Tous ces tests et essais sont consignés.**

- 1492 6.8 Les étalons de référence se présentent sous la forme des étalons courants figurant à l'annexe B de
1493 la *Loi sur les aliments et drogues*. Si ceux-ci n'ont pas été établis ou ne sont pas disponibles, des
1494 étalons primaires peuvent être utilisés. Les étalons secondaires sont vérifiés à partir d'un étalon de
1495 référence figurant à l'annexe B ou de l'étalon primaire et font l'objet d'une analyse de confirmation
1496 complète à des intervalles prédéterminés. Tous les étalons de référence sont entreposés et utilisés
1497 de façon à préserver leur qualité. Des dossiers concernant leur analyse, leur entreposage et leur
1498 utilisation sont tenus.
- 1499 6.9 Tous les résultats d'analyse non conformes sont enquêtés pour en déterminer la cause.
- 1500 6.9.1 Des procédures en place indiquent les mesures à prendre dans le cadre de cette enquête.
1501
- 1502 6.9.2 Dans le cas d'une erreur statistique ou de laboratoire clairement identifiée, les résultats
1503 originaux peuvent être invalidés et l'analyse, répétée. Les résultats originaux doivent être
1504 conservés et une explication est consignée dans le registre.
1505
- 1506 6.9.3 Lorsqu'aucune erreur statistique ou de laboratoire n'est clairement identifiée et que
1507 l'analyse est reprise, le nombre de nouvelles analyses à effectuer sur l'échantillon original
1508 ou sur un nouvel échantillon ainsi que le traitement statistique des données qui résultent de
1509 ces analyses sont précisés d'avance dans la procédure.
- 1510 6.9.4 Tous les résultats d'analyse valides, qu'ils soient conformes ou suspects, doivent être
1511 signalés et pris en considération dans la décision de libérer le lot de fabrication.
- 1512 6.9.5 Si le résultat original jugé non conforme se révèle valide, le lot de fabrication est considéré
1513 comme présentant un écart par rapport à la norme et un examen complet est effectué.
- 1514 Note : Des directives supplémentaires sont contenues dans les recommandations
1515 internationales qui ont été publiées.
- 1516 6.10. Afin de garantir que les sous-traitants qui effectuent des analyses se conforment aux exigences :
- 1517 6.10.1 un laboratoire externe canadien doit être titulaire d'une licence d'établissement courante et
1518 valide. Un site d'analyse étranger doit figurer sur la licence d'établissement de
1519 l'importateur, comme l'indique le document de politique de Santé Canada intitulé
1520 *Conditions d'acceptation des rapports d'inspection étrangers pour inclure des sites*
1521 *étrangers sur les licences d'établissements canadiens*;
- 1522 6.10.2 toutes les dispositions relatives aux analyses effectuées par un laboratoire externe sont
1523 conformes à l'autorisation de mise en marché du produit pharmaceutique concerné, y
1524 compris l'analyse de drogues semi-finies, de produits intermédiaires, de matières
1525 premières, de matériel d'emballage et toute autre analyse nécessaire exigée en vertu du
1526 Titre 2, Partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues*;
- 1527 6.10.3 une entente écrite traitant de toutes les activités d'analyse est conclue entre le laboratoire
1528 externe et les parties concernées. L'entente précise les responsabilités de chacun en ce qui
1529 concerne tous les aspects de l'analyse.

- 1530 6.10.3.1 Le volet technique de l'entente est rédigé par des membres compétents du
1531 personnel ayant les connaissances nécessaires en matière d'analyse et de
1532 BPF.
- 1533 6.10.3.2 L'entente permet la vérification des installations et des activités du
1534 laboratoire externe.
- 1535 6.10.3.3 L'entente décrit clairement, au minimum, qui est responsable :
- 1536
- 1537 6.10.3.3.1 des conditions dans lesquelles doivent s'effectuer la collecte,
1538 le transport et l'entreposage des échantillons avant l'analyse;
- 1539 6.10.3.3.2 de conserver les échantillons des études de stabilité à une
1540 température et à un taux d'humidité prédéterminés, le cas
1541 échéant;
- 1542 6.10.3.3.3 des méthodes d'analyse à utiliser, de leurs limites et de leur
1543 validation;
- 1544 6.10.3.3.4 de conserver les résultats d'analyse et la documentation
1545 d'appui (des directives supplémentaires sont contenues dans
1546 les énoncés d'interprétation de l'article C.02.021).
- 1547 6.10.3.4 Aucune tâche ne peut être confiée en sous-traitance sans autorisation écrite.
1548

1549 ANALYSE DU MATÉRIEL D'EMBALLAGE

1550

1551 RÈGLEMENT

1552 C.02.016

- 1553(1) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage doit, avant d'être utilisé pour le conditionnement
1554 d'une drogue, faire l'objet d'examen ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce
1555 matériel.
- 1556(2) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage ne peut être utilisé pour l'emballage d'une drogue
1557 que s'il est conforme aux spécifications établies pour ce matériel.
- 1558(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent
- 1559 (a) être par écrit;
- 1560 (b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications prévues dans les
1561 publications visées à l'annexe B de la *Loi*; et
- 1562 (c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

1563 PRINCIPE

1564 Si la drogue est présentée dans un emballage inadéquat, tous les efforts qui ont été déployés dans la recherche
1565 initiale, la mise au point du produit et le contrôle de la fabrication auront été vains. La qualité de la drogue
1566 dépend directement de la qualité de son emballage. Dans bien des cas comme, par exemple, les aérosols doseurs,
1567 la qualité de l'emballage est essentielle pour le rendement et l'efficacité en général du produit. Les défauts
1568 d'emballage et d'étiquetage des produits pharmaceutiques constituent encore **une cause** du retrait du marché de
1569 ces produits. Le matériel d'emballage doit faire l'objet d'examen ou d'analyses avant d'être utilisé au cours d'une
1570 opération d'emballage. Ces examens et analyses permettent de s'assurer que du matériel de qualité acceptable est
1571 utilisé pour l'emballage des drogues.

1572 INTERPRÉTATION

15731. Chaque matériel servant à l'emballage-étiquetage d'une drogue est assujéti à des spécifications (telles que
1574 définies à l'article C.02.002) qui sont approuvées et datées par la personne responsable du service du
1575 contrôle de la qualité ou par un remplaçant désigné qui répond aux exigences décrites à l'interprétation
1576 1.4 de l'article C.02.006. L'utilisation de matériel recyclé ou remis en condition pour l'emballage primaire
1577 n'est permise qu'après une évaluation complète des risques encourus, y compris tout effet néfaste sur
1578 l'intégrité du produit. Les spécifications doivent prévoir des dispositions spéciales à ce sujet.

15792. S'il y a lieu, les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent et sont conformes à
1580 l'autorisation de mise en marché.

15813. Le caractère adéquat des analyses ou des méthodes d'examen autres que celles d'une pharmacopée ou son
1582 équivalent est établi et documenté.

15834. Seul est utilisé le matériel d'emballage libéré par le service du contrôle de la qualité.

15845. Le matériel d'emballage qui est périmé ou hors d'usage est mis à l'écart comme il se doit jusqu'à son
1585 élimination.

15866. **Le plan d'échantillonnage du matériel d'emballage doit tenir compte au moins des éléments suivants : la**
1587 **quantité reçue, le niveau de qualité exigé, la nature du matériel (p. ex.. matériel d'emballage primaire ou**
1588 **matériel d'emballage imprimé), les méthodes de fabrication et ce que l'on sait du système d'assurance**
1589 **qualité du manufacturier du matériel d'emballage, d'après les vérifications qui ont été effectuées. Le**
1590 **nombre d'échantillons prélevés doit être déterminé statistiquement et précisé dans le plan**
1591 **d'échantillonnage.**

1592 **6.1 En raison du risque plus élevé lié à l'utilisation d'étiquettes pré-découpées, ces étiquettes sont**
1593 **inspectées dès réception au moyen de méthodes appropriées pour s'assurer de l'absence**
1594 **d'étiquettes étrangères.**

1595 **6.2 Les plans d'échantillonnage des flacons doivent également tenir compte du numéro de fabrication**
1596 **du moule.**

15977. **L'échantillonnage doit se faire dans un environnement approprié et, lorsque cela est nécessaire, les**
1598 **personnes chargées d'effectuer cette tâche doivent porter des vêtements permettant d'éviter toute**
1599 **contamination.**

1600 RÈGLEMENT

1601C.02.017

- 1602(1) Les examens ou les analyses visés à l'article C.02.016 doivent être effectués sur un échantillon prélevé
- 1603 (a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel d'emballage dans les
1604 locaux de la personne qui emballe-étiquette une drogue; ou
- 1605 (b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou lot de fabrication de matériel
1606 d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe une drogue :
- 1607 (i) si cette personne
- 1608 (A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que le matériel d'emballage qui lui a été
1609 vendu par le vendeur du lot ou du lot de fabrication est fabriqué d'une façon
1610 constante selon les spécifications établies pour ce matériel et qu'il s'y conforme de
1611 manière constante, et
- 1612 (B) effectue des examens ou des analyses de vérification complets à une fréquence
1613 satisfaisant le Directeur; et
- 1614 (ii) si le matériel d'emballage n'a pas été transporté ni entreposé dans des conditions pouvant
1615 modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.
- 1616(2) Sur réception d'un lot ou d'un lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne
1617 qui emballe-étiquette la drogue,
- 1618 (a) le lot ou le lot de fabrication du matériel d'emballage doit être soumis à un examen ou à une
1619 analyse d'identité; et
- 1620 (b) les étiquettes doivent être examinées ou analysées pour assurer leur conformité aux spécifications
1621 établies à leur égard.

1622PRINCIPE

1623L'article C.02.017 énumère les options pour ce qui est du moment où les analyses ou examens prévus à l'article
1624C.02.016 doivent être effectués. Tout comme pour les matières premières, l'achat du matériel d'emballage est une
1625opération importante qui requiert un personnel possédant une **connaissance approfondie** des produits et des
1626vendeurs.

1627Le matériel d'emballage provient de vendeurs cités dans les spécifications correspondantes. Il est utile que le
1628manufacturier et le vendeur discutent ensemble de tous les aspects de la production et du contrôle du matériel
1629d'emballage. Une attention particulière est accordée au matériel d'emballage imprimé; les étiquettes sont vérifiées
1630après leur réception dans les locaux de la personne qui emballe la drogue.

1631INTERPRÉTATION

16321. L'analyse ou l'examen est effectué sur un échantillon prélevé après la réception du matériel d'emballage
1633 dans les locaux de la personne qui emballe la drogue à moins que le vendeur ne soit accrédité. S'il est

- 1634 utilisé, un programme d'accréditation du vendeur est décrit dans une procédure opératoire normalisée. **Un**
1635 **tel programme doit comprendre au moins les éléments suivants :**
- 1636 1.1 Une **entente écrite** décrivant les responsabilités particulières de chacune des parties. **L'entente**
1637 **précise :**
- 1638 1.1.1 toutes les analyses que le vendeur doit effectuer, ainsi que le contenu et la présentation du
1639 certificat d'analyse faisant état des résultats numériques réels, s'il y a lieu, et faisant
1640 mention des spécifications du produit;
- 1641 1.1.2 que le vendeur doit informer l'emballleur-étiqueteur de la drogue de tout changement
1642 apporté au traitement ou aux spécifications du matériel d'emballage; et
- 1643 1.1.3 que le vendeur doit informer l'emballleur-étiqueteur de la drogue en cas d'écarts importants
1644 durant la fabrication d'un lot particulier de matériel d'emballage.
- 1645 1.2 À la place **d'une entente**, une vérification sur place des installations et des contrôles du vendeur
1646 par une personne qualifiée est acceptable. La vérification couvre tous les critères décrits à
1647 l'interprétation 1.1. Ces vérifications sont effectuées selon une fréquence appropriée et les
1648 résultats sont documentés.
- 1649 **1.3** La procédure d'accréditation décrit également la façon dont on remédiera aux résultats des
1650 analyses insatisfaisantes et à toute re-qualification.
- 1651 **1.4** Un document atteste que chaque vendeur rencontre les critères d'accréditation. Ce document est
1652 approuvé par le service du contrôle de la qualité et est mis à jour selon une fréquence appropriée.
- 1653 **1.5** Lorsqu'un programme d'accréditation est mis en place, l'examen ou une analyse de confirmation
1654 complète d'au moins un lot par année par vendeur est effectué pour le matériel d'emballage non
1655 imprimé.
- 1656 **1.6** **En général, de par la nature de ses opérations, un courtier ou un grossiste de matériel d'emballage**
1657 **ne peut être directement accrédité. Toutefois, lorsqu'un courtier ou un grossiste fournit le matériel**
1658 **reçu du vendeur initial sans modifier les étiquettes originales, l'emballage, le certificat d'analyse**
1659 **ou les renseignements généraux, alors l'accréditation de la source initiale demeure acceptable.**
16602. Dans la mesure où le matériel est convenablement identifié, **le lot de** matériel d'emballage destiné à une
1661 analyse de confirmation peut être utilisé à des fins d'emballage avant l'achèvement de l'analyse en
1662 question, avec l'approbation du service du contrôle de la qualité.
16633. Les conditions de transport et d'entreposage sont telles qu'elles préviennent toute altération des
1664 caractéristiques du matériel d'emballage. Afin de démontrer la conformité à ces conditions, des
1665 procédures opératoires normalisées et des dossiers sont disponibles et indiquent :
- 1666 **3.1** le type d'emballage à utiliser;
- 1667 **3.2** les exigences relatives à l'étiquetage;
- 1668 **3.3** les conditions de transport;

- 1669 3.4 la façon de sceller le contenant; et
- 1670 3.5 la vérification requise pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'il n'y a pas de
1671 contenants endommagés.
16724. L'identification positive de tout le matériel d'emballage et l'examen de toutes les étiquettes et autre
1673 matériel d'emballage imprimé sont effectués après leur réception dans les locaux de la personne qui
1674 emballe la drogue.
16755. Si une livraison ou une expédition de matériel d'emballage comprend différents lots, chaque lot est
1676 considéré comme distinct aux fins de l'échantillonnage, des analyses et de la mise en circulation.

1677ANALYSE DU PRODUIT FINI

1678RÈGLEMENT

1679C.02.018

- 1680(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit, avant sa mise en vente, être analysé en fonction des
1681 spécifications établies pour cette drogue.
- 1682(2) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente que s'il est conforme aux
1683 spécifications établies pour cette drogue.
- 1684(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent
- 1685 (a) être par écrit;
- 1686 (b) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité; et
- 1687 (c) être conformes à la *Loi* et au présent *Règlement*.
- 1688

1689PRINCIPE

1690L'analyse du produit fini complète les contrôles employés au cours du processus de fabrication. **Il** incombe à
1691chaque manufacturier, emballeur-étiqueteur, distributeur et importateur **de disposer de** spécifications et **de**
1692méthodes adéquates d'analyse qui **aideront à garantir** que chaque drogue vendue est sûre et satisfait à la norme en
1693vertu de laquelle elle est présentée.

1694INTERPRÉTATION

16951. **Les spécifications écrites sont approuvées par la personne responsable du service du contrôle de la qualité**
1696 **ou par un remplaçant désigné qui répond aux exigences décrites à l'article C.02.006 relativement à cette**
1697 **activité.**
- 1698 1.1. Les spécifications écrites contiennent une description de la drogue sous la forme posologique,
1699 incluant toutes les propriétés et qualités, y compris les caractéristiques physiques, l'identité, la
1700 pureté et la teneur. Les spécifications renferment aussi les limites d'acceptation ainsi qu'une

1701 description de toutes les analyses utilisées pour **évaluer la conformité aux limites d'acceptation**
 1702 **établies**, d'une façon suffisamment détaillée pour en permettre l'exécution par du personnel
 1703 qualifié. Lorsqu'un identificateur unique est utilisé **pour l'analyse d'identité**, il est décrit dans les
 1704 spécifications.

1705 **1.2 Les spécifications sont conformes à l'autorisation de mise en marché. Lorsqu'il existe une**
 1706 **monographie dans l'une des pharmacopées figurant à l'annexe B de la Loi sur les aliments et**
 1707 **drogues, les spécifications sont conformes à la monographie.**

1708 **1.3** Lorsqu'une pharmacopée reconnue (annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*) contient une
 1709 spécification relative à la teneur microbienne, cette exigence est incluse.

17102. Les méthodes d'analyse sont validées et les résultats de ces études de validation sont documentés. **Des**
 1711 **études sur le transfert des méthodes sont menées le cas échéant.**

1712 Note : Des directives sur la validation de types particuliers de méthodes peuvent être obtenues de
 1713 publications telles que **le document** de la CIH intitulé *ICH Q2(R1): Validation of Analytical*
 1714 *procedures: Text and Methodology* ou de toute norme figurant à l'annexe B de la *Loi sur les*
 1715 *aliments et drogues*.

17163. Toutes les analyses sont effectuées suivant les spécifications approuvées. Ces analyses peuvent être
 1717 réalisées par le distributeur ou son laboratoire sous-traitant lorsqu'une **entente écrite** décharge
 1718 explicitement le manufacturier de cette obligation.

17194. **Tout lot ou lot de fabrication d'une drogue non conforme aux spécifications est mis en quarantaine en**
 1720 **attendant son élimination définitive et ne peut être vendu.**

1721 RÈGLEMENT

1722C.02.019

1723(1) Dans le cas de l'emballer-étiqueteur, du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et de l'importateur, les
 1724 analyses visées à l'article C.02.018 doivent, sous réserve des paragraphes (3) et (4), être effectuées sur un
 1725 échantillon prélevé

1726 (a) après la réception au Canada de chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue dans les
 1727 locaux de l'emballer-étiqueteur, du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou de l'importateur
 1728 de la drogue; ou

1729 (b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de la
 1730 drogue dans les locaux visés à l'alinéa (a),

1731 (i) si l'emballer-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou l'importateur

1732 (A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que la drogue qui lui a été vendue par le
 1733 vendeur du lot ou du lot de fabrication a été fabriquée d'une façon constante selon
 1734 les spécifications établies pour cette drogue et qu'elle s'y conforme de manière
 1735 constante; et

- 1736 (B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le
1737 Directeur; et
- 1738 (ii) si la drogue n'a pas été transportée ni entreposée dans des conditions pouvant modifier sa
1739 conformité aux spécifications établies à son égard.
- 1740(2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue reçu au Canada dans les locaux de l'emballeur-
1741 étiqueteur, du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou de l'importateur doit, lorsque la période de vie
1742 utile de cette drogue est de plus de 30 jours, être soumis à une analyse d'identité, celle-ci devant être
1743 confirmée par l'emballeur-étiqueteur après l'emballage-étiquetage.
- 1744(3) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) d'une drogue manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au
1745 Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de cette drogue n'est
1746 pas tenu de satisfaire aux exigences prévues aux paragraphes (1) et (2) pour cette drogue.
- 1747(4) Dans le cas d'une drogue qui, dans un pays participant, est manufacturée, emballée-étiquetée et analysée
1748 dans un bâtiment reconnu, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou l'importateur de cette drogue
1749 n'est pas tenu de se conformer aux exigences des paragraphes (1) et (2) pour cette drogue si les conditions
1750 suivantes sont réunies :
- 1751 (a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans sa licence d'établissement;
- 1752 (b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'il a reçu, il conserve une copie du
1753 certificat de lot.

1754 PRINCIPLE

1755 L'article C.02.019 présente les conditions et les exemptions relatives au moment où les analyses des produits
1756 finis doivent être effectuées. L'alinéa C.02.019(1)(b) expose les exigences à satisfaire si les analyses sont
1757 effectuées avant que les produits finis n'arrivent dans les locaux de l'emballeur-étiqueteur, du distributeur ou de
1758 l'importateur de la drogue. Les alinéas C.02.019 (3) et (4) indiquent les exemptions relatives aux analyses des
1759 produits finis.

1760 INTERPRÉTATION

17611. L'identité du produit est confirmée par l'emballeur-étiqueteur après l'emballage d'un lot ou d'un lot de
1762 fabrication.

1763 ÉTABLISSEMENTS TITULAIRES D'UNE LICENCE D'ÉTABLISSEMENT CANADIENNE

17642. Afin de démontrer la conformité aux spécifications du produit fini, il suffit aux distributeurs de drogues
1765 fabriquées, emballées-étiquetées et analysées dans des établissements canadiens de détenir une copie du
1766 certificat d'analyse authentique du manufacturier canadien titulaire d'une licence. Ce certificat fait état des
1767 résultats numériques réels et fait référence aux spécifications du produit et aux méthodes d'analyse
1768 validées qui ont été utilisées. Une ré-analyse, y compris l'analyse d'identité, n'est pas requise.

1769 BÂTIMENTS RECONNUS PAR UNE AUTORITÉ RÉGLEMENTAIRE DANS DES PAYS PARTICIPANTS

17703. Afin de démontrer la conformité aux spécifications du produit fini, il suffit aux importateurs de drogues
1771 fabriquées, emballées-étiquetées et analysées dans des bâtiments reconnus par une autorité réglementaire
1772 énumérée à l'article C.01A.019 **et figurant sur leur licence d'établissement**, de détenir un **certificat de lot**
1773 sous la forme convenue par les pays participants **pour chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue**
1774 **reçue**. Une ré-analyse, y compris l'analyse d'identité, n'est pas requise lorsque la drogue est fabriquée,
1775 emballée-étiquetée et analysée dans un pays participant.

1776 ÉTABLISSEMENTS SITUÉS DANS DES PAYS NON PARTICIPANTS

17774. Pour les analyses autres que les analyses d'identité, les conditions suivantes doivent être remplies si
1778 l'emballer-étiqueteur ou l'importateur décide de se fier aux résultats d'analyse fournis par **un**
1779 **établissement** situé dans un pays non participant :

1780 4.1 Fournir la preuve du respect continu des BPF selon un système décrit dans l'interprétation du
1781 règlement C.02.012 **en montrant que l'établissement figure sur la licence d'établissement de**
1782 **l'emballer-étiqueteur ou de l'importateur.**

1783 4.2 **Cinq lots consécutifs provenant d'un établissement situé dans un pays non-ARM sont analysés et**
1784 **sont conformes aux spécifications.**

1785 4.3 Chaque lot est accompagné d'un certificat d'analyse authentique ou d'une copie (une copie
1786 électronique avec signature électronique est acceptable) montrant les résultats numériques réels et
1787 mentionnant les spécifications du produit et les méthodes d'analyse validées utilisées.

1788 4.3.1 Pour les produits stérilisés en phase terminale, une preuve documentée est obtenue du
1789 manufacturier, démontrant que chaque charge de stérilisateur a été analysée séparément.

1790 4.3.2 Pour les produits fabriqués par remplissage aseptique, une preuve démontre que les
1791 échantillons **soumis à des tests de stérilité** **comprenaient** les premiers et les derniers
1792 contenants remplis ainsi que ceux remplis après toute interruption de travail significative.
1793

1794 4.4 **Il existe des preuves corroborant que chaque lot ou lot de fabrication reçu a été transporté et**
1795 **entreposé de manière à ne pas altérer la qualité de la drogue. D'autres exigences sont exposées à**
1796 **l'interprétation 2 de l'article C.02.015.**

1797 4.5 Une analyse de confirmation périodique complète est effectuée **sur chaque cinquième lot reçu ou**
1798 **sur 2 lots par année, selon le plus élevé.** Il est acceptable que les analyses de confirmation soient
1799 effectuées par le laboratoire initial mais il est recommandé qu'elles soient effectuées par un autre
1800 laboratoire. Aucune analyse de confirmation de la stérilité, de la présence de pyrogènes
1801 (**endotoxines**), d'endotoxines bactériennes, de particules ou de l'innocuité générale n'est requise.

1802 4.6 Dans la mesure où une analyse d'identité spécifique est effectuée, un lot ou un lot de fabrication
1803 du produit fini destiné à une analyse de confirmation périodique peut être mis en vente avant
1804 l'achèvement de toutes les analyses avec l'approbation du service du contrôle de la qualité.

18055. En cas de non conformité aux exigences relatives à l'analyse du produit fini, une enquête sur l'étendue de
1806 la non-conformité du produit est effectuée. Cette vérification peut donner lieu à une nouvelle évaluation
1807 et à une nouvelle analyse de toutes les formes posologiques du manufacturier et peut inclure :

- 1808 5.1 une réévaluation de la conformité aux BPF; et
- 1809 5.2 des analyses de confirmation complètes supplémentaires fondées sur le risque associé à la
1810 non-conformité.
18116. L'identification positive de chaque lot ou lot de fabrication faisant partie d'un envoi d'une drogue est
1812 effectuée sur un échantillon prélevé après sa réception dans les locaux de l'emballer-étiqueteur ou de
1813 l'importateur. Cette analyse d'identité s'applique aux lots reçus de tout établissement d'un pays non
1814 participant. Une analyse chimique / biologique en laboratoire doit être réalisée à moins que la forme
1815 posologique ne possède des caractéristiques physiques uniques. Parmi les méthodes d'identification
1816 acceptables figurent :
- 1817 6.1 l'analyse chimique;
- 1818 6.2 l'analyse biologique; et
- 1819 6.3 la vérification physique lorsque le produit possède des identificateurs uniques.
- 1820 6.3.1 Le principe de l'identificateur unique doit être appliqué avant que le fabricant ne
1821 réalise l'analyse d'identité chimique ou biologique finale. Lorsque seulement une partie
1822 d'un lot est emballée-étiquetée pour le Canada, l'analyse d'identité doit être réalisée une
1823 fois que l'identificateur unique a été apposé sur le produit canadien étiqueté.
- 1824 6.3.2 Au moins une fois par année ou lorsqu'une modification survient, le fabricant doit
1825 confirmer par écrit à l'importateur le caractère unique de l'identificateur pour chaque
1826 produit et chaque teneur. Si une telle confirmation ne peut être obtenue, l'importateur
1827 devra procéder à une analyse d'identité chimique ou biologique.
- 1828 6.3.3 L'identificateur unique doit être confirmé sur le certificat d'analyse pour chaque lot reçu
1829 du fabricant.
- 1830 Note : L'examen de l'étiquette ou de la forme et de la dimension du contenant n'est généralement
1831 pas considéré comme une analyse d'identité adéquate.
- 1832 6.3.4 Les identificateurs uniques suivants sont considérés comme étant acceptables :
- 1833 6.3.4.1 Les comprimés et les capsules sur lesquels un logo unique est gravé, bosselé ou
1834 imprimé;
- 1835 6.3.4.2 Une identification permanente sur le système de fermeture d'une drogue indiquant
1836 le nom et la concentration du contenu. Cette marque doit être apposée dans le cadre
1837 d'un procédé de remplissage continu et lorsque la fermeture ne peut être enlevée
1838 sans être détruite;
- 1839 6.3.4.3 Un système de fermeture de couleur dans le cadre d'un procédé de remplissage
1840 continu, lorsque le fabricant utilise un bouchon ou un dispositif de fermeture
1841 d'une couleur unique pour un produit et une force;

- 1842 6.3.4.4 Un flacon de couleur, parfois employé pour les drogues photosensibles, s'il est
1843 unique à un produit, une teneur et un manufacturier;
- 1844 6.3.4.5 Un établissement réservé à la fabrication d'un seul produit;
- 1845 6.3.4.6 L'étiquetage, lorsque les contenants pré-imprimés sont intégrés à la chaîne de
1846 remplissage et que le numéro de lot est soit pré-imprimé, soit imprimé ou gaufré
1847 sur l'emballage dans le cadre d'un procédé continu; et
- 1848 6.3.4.7 Les produits du groupe 2 visés par le programme d'autorisation de mise en
1849 circulation des lots de Santé Canada.

1850
1851

1852 DOSSIERS

1853 RÈGLEMENT

1854 C.02.020

- 1855(1) Le manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur
1856 doivent conserver dans leurs locaux au Canada, pour chaque drogue vendue
- 1857 (a) les documents-types de production;
- 1858 (b) une preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été manufacturé,
1859 emballé-étiqueté, analysé et entreposé conformément aux méthodes énoncées dans les documents-
1860 types de production;
- 1861 (c) une preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été manufacturée, emballée-
1862 étiquetée, analysée et entreposée sont conformes aux exigences du présent titre;
- 1863 (d) une preuve attestant la durée pendant laquelle la drogue, placée dans le contenant dans lequel elle
1864 est vendue, demeurera conforme aux spécifications établies à son égard; et
- 1865 (e) une preuve satisfaisante des analyses visées à l'article C.02.018.
- 1866(2) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur doivent fournir au Directeur, à sa demande,
1867 les résultats des analyses des matières premières et du matériel d'emballage-étiquetage effectuées pour
1868 chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue vendue.
- 1869(3) Le manufacturier doit conserver dans ses locaux :
- 1870 (a) les spécifications écrites de ces matières premières; et
- 1871 (b) une preuve satisfaisante des analyses des matières premières visées à l'article C.02.009.
- 1872(4) La personne qui emballe une drogue doit conserver dans ses locaux :

- 1873 (a) les spécifications écrites du matériel d'emballage; et
- 1874 (b) une preuve satisfaisante des examens ou analyses visés à l'article C.02.016.
- 1875(5) Le manufacturier doit conserver dans ses locaux au Canada :
- 1876 (a) les plans et devis détaillés de chacun des bâtiments où la drogue est manufacturée, emballée-
1877 étiquetée ou analysée; et
- 1878 (b) la description de la conception et de la construction de ces bâtiments.
- 1879(6) Le manufacturier, l'emballer-étiqueteur et l'analyste doivent conserver dans leurs locaux au Canada des
1880 renseignements sur les employés qui supervisent les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter
1881 ou analyser la drogue, notamment le titre, les responsabilités, les qualifications, l'expérience et la
1882 formation de ces personnes.
- 1883C.02.021
- 1884(1) Sous réserve du paragraphe (2), les dossiers à tenir et les preuves à conserver au terme du présent titre qui
1885 portent sur les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter, analyser et entreposer une drogue,
1886 doivent être conservés pendant au moins un an après la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de
1887 la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.
- 1888(2) Les dossiers et les preuves exigées par le présent titre au sujet de l'analyse des matières premières et du
1889 matériel d'emballage-étiquetage doivent être conservés pendant au moins cinq ans après la dernière
1890 utilisation de ceux-ci au cours des opérations visant à manufacturer ou à emballer-étiqueter la drogue,
1891 sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.
- 1892C.02.022
- 1893Le distributeur visé à l'article C.01A.003, le grossiste et l'importateur d'une drogue doivent conserver les dossiers
1894sur la vente de chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qui leur permettent de retirer du marché un lot ou un
1895lot de fabrication, pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication, sauf
1896disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.
- 1897C.02.023
- 1898Sur réception **d'une plainte ou autres renseignements au sujet de la qualité d'une drogue ou des lacunes ou**
1899**dangers, le manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le grossiste,** le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou
1900l'importateur de la drogue, **selon le cas, ouvre un dossier contenant la plainte ou tout autre renseignement ainsi**
1901**que le** enquêtes menées à **leur** égard. **Il le conserve** pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du
1902lot ou du lot de fabrication de la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.
- 1903C.02.024
- 1904(1) Le manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le
1905 grossiste doivent :

- 1906 (a) tenir des dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection exigé à l'article C.02.012 et les
1907 mesures prises relativement à ce programme; et
- 1908 (b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.
- 1909(2) La personne qui manufacture ou emballe-étiquette une drogue doit :
- 1910 (a) tenir des dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé à l'article C.02.007, et
- 1911 (b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

1912 **PRINCIPE**

1913 Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité; elle doit par conséquent
1914 couvrir tous les aspects des BPF. Les raisons d'être de la documentation sont les suivantes : définir les
1915 spécifications de tous les matériaux et des méthodes de fabrication, d'emballage-étiquetage et de contrôle;
1916 garantir que le service du contrôle de la qualité ait à sa disposition toutes les informations nécessaires pour
1917 décider si un lot de médicaments peut être mis en vente; et permettre de retracer l'historique de tout lot de
1918 fabrication soupçonné d'être défectueux et de faire enquête.

1919 La preuve que les drogues ont été manufacturées et emballées-étiquetées en conformité avec les exigences
1920 requises ne peut se faire que si des systèmes de dossiers adéquats ont été préparés à cet effet. Ils devraient fournir
1921 l'assurance que les drogues importées sont manufacturées et emballées-étiquetées de façon semblable à celles qui
1922 sont fabriquées au Canada.

1923 **INTERPRÉTATION**

1924 Les procédures opératoires normalisées (PON) pour toutes les sections des Bonnes pratiques de fabrication sont
 1925 conservées par écrit à des fins de référence et d'inspection. Ces PON sont révisées régulièrement et mises à jour
 1926 par des personnes qualifiées. Les raisons des modifications apportées sont documentées. Un système est en place
 1927 afin de s'assurer que seules les versions courantes sont utilisées. Les dossiers des PON pour tous les systèmes
 1928 informatisés et automatisés sont conservés au besoin.

1929 Tous les documents pertinents des BPF (tels que les dossiers portant sur les mesures ayant été prises ou les
 1930 conclusions tirées) et les PON sont approuvés, signés et datés par le service du contrôle de la qualité. Les
 1931 documents ne peuvent être modifiés sans l'approbation du service du contrôle de la qualité. Toute modification
 1932 apportée à un document doit être signée et datée; les corrections apportées permettent la lecture de ce qui était
 1933 inscrit à l'origine. Le cas échéant, la raison pour laquelle la correction a été apportée est inscrite.

1934 Les dossiers peuvent être tenus électroniquement à condition que l'on dispose de copies de sauvegarde. Les
 1935 données électroniques doivent être facilement accessibles sur un support papier. Ces dossiers doivent être gardés
 1936 dans un endroit sécuritaire, et le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur y ont accès
 1937 dans un délai de 48 heures pendant la durée de la conservation.

1938 La signature électronique est acceptable comme solution de rechange à la signature manuscrite. Lorsqu'on a
 1939 recours à un système de signature électronique, il faut en vérifier la sécurité, la validité et la fiabilité, et conserver
 1940 des dossiers à cet effet. La validation des systèmes de signature électronique est documentée.

1941 Toute documentation exigée par Santé Canada pour fins d'évaluation est fournie dans l'une des langues
 1942 officielles.

1943 1. Les documents suivants sont conservés par le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à
 1944 l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur d'une drogue.

1945 1.1 Les documents-types de production, selon la définition contenue dans le Glossaire.

1946 1.1.1 Lorsque le fabricant est situé au Canada, celui-ci, plutôt que le distributeur, est
 1947 autorisé à tenir secrètes des parties spécifiques d'un document-type de production si elles
 1948 sont considérées comme étant confidentielles ou comme des secrets de fabrication.
 1949 Lorsque le fabricant n'est pas situé au Canada, un tiers indépendant est autorisé à
 1950 conserver au Canada au nom du distributeur ou de l'importateur canadien des parties
 1951 spécifiques d'un document-type de production si elles sont considérées comme étant
 1952 confidentielles ou des secrets de fabrication. Dans l'un ou l'autre des cas, le distributeur ou
 1953 l'importateur s'assure que Santé Canada a accès aux données dans un délai raisonnable.

1954 1.1.2 Les documents-types de production conservés par le distributeur ou l'importateur
 1955 contiennent une description des données supprimées à titre confidentiel ou comme secrets
 1956 de fabrication, quel que soit le pays d'origine de la drogue.

1957 1.2 La preuve attestant que chaque lot ou lot de fabrication de la drogue a été fabriqué, emballé-
 1958 étiqueté, analysé et entreposé conformément aux méthodes décrites dans les documents-types de
 1959 production.

- 1960 1.2.1 Cette preuve comprend les fiches de fabrication, les fiches d'emballage et les résultats
1961 d'analyses des matières premières, du matériel d'emballage et de la drogue sous forme
1962 posologique. Cependant, lorsque la drogue est fabriquée ou emballée dans des locaux
1963 autres que ceux du distributeur ou de l'importateur, il suffit que les résultats d'analyses des
1964 matières premières et du matériel d'emballage soient fournis sur demande dans un délai
1965 raisonnable.
- 1966 1.2.2 Un certificat de fabrication est considéré comme un document acceptable à titre de
1967 documentation sur le lot de fabrication. La documentation complète du lot de fabrication
1968 est disponible sur demande dans un délai raisonnable.
- 1969 1.2.3. Lorsqu'un importateur de drogues de pays non participants utilise un système de
1970 « certificats de fabrication », la documentation complète sur un lot de fabrication est
1971 obtenue au moins une fois par année par drogue.
- 1972 1.2.4. Un certificat de fabrication ne peut être utilisé seul lors d'un retraitement. En cas de
1973 changement aux documents de fabrication, la documentation complète est remise à
1974 l'importateur ou au distributeur, lui indiquant les changements effectués.
- 1975 1.3 La preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été fabriquée, emballée-
1976 étiquetée, analysée et entreposée satisfont aux exigences **du Titre 2, Partie C, du Règlement sur les**
1977 **aliments et drogues.**
- 1978 1.3.1 Cette preuve inclut les dossiers produits en vertu du paragraphe C.02.012(2) et les preuves
1979 de validation. Pour d'autres directives, consulter **le document de Santé Canada intitulé**
1980 **Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilités des**
1981 **fabricants, des emballeurs-étiqueteurs, des laboratoires d'analyse, des distributeurs et des**
1982 **importateurs de médicaments (GUI-0042).**
- 1983
- 1984 1.3.2 **Des dossiers exposant en détail les compétences et l'expérience de tout consultant**
1985 **embauché dans le but d'appliquer les BPF et le type de services fournis par ce dernier sont**
1986 **conservés.**
- 1987 1.4 La preuve établissant la période durant laquelle la drogue placée dans le contenant dans lequel elle
1988 est vendue sera conforme à ses spécifications.
- 1989 1.4.1 Les documents à conserver comprennent le programme écrit de stabilité, les données
1990 produites conformément au programme et les conclusions permettant d'établir la période
1991 durant laquelle chaque drogue placée dans son emballage commercial demeure conforme à
1992 ses spécifications. Ces documents englobent aussi les données produites dans le cadre du
1993 programme permanent de stabilité.
- 1994 1.5 Pour chaque lot de drogues sous forme posologique, **il existe une** preuve adéquate que la drogue
1995 est conforme aux spécifications établies pour le produit fini.
1996. Les documents suivants sont conservés par le fabricant, l'emballer-étiqueteur, le distributeur, le
1997 grossiste et l'importateur d'une drogue en regard des opérations effectuées au Canada :

- 1998 2.1 Les dossiers de distribution de toutes les drogues vendues, y compris les échantillons fournis aux
1999 professionnels de la santé.
- 2000 2.1.1 Les dossiers de toutes les drogues vendues sont conservés ou sont facilement accessibles
2001 de manière à permettre un rappel complet et rapide de tout lot ou lot de fabrication d'une
2002 drogue. Cela n'implique cependant pas nécessairement de retracer le produit par son
2003 numéro de lot.
- 2004 2.1.2 Les dossiers doivent indiquer que tous les clients qui ont reçu une drogue rappelée ont été
2005 avisés.
- 2006 2.2 Les dossiers des résultats découlant du programme d'auto-inspection, de l'évaluation et des
2007 conclusions, et les mesures de redressement qui ont été prises.
20083. Les documents suivants sont conservés par chaque manufacturier, emballer-étiqueteur, **grossiste**,
2009 distributeur et importateur d'une drogue :
- 2010 3.1 les dossiers des plaintes **ou des autres renseignements reçus** à l'égard de la qualité, **des défauts ou**
2011 **des dangers d'une drogue** et des enquêtes subséquentes, y compris les mesures correctives qui ont
2012 été prises;
20134. Les documents suivants sont conservés par le manufacturier :
- 2014 4.1 les spécifications écrites des matières premières;
- 2015 4.2 les résultats d'analyses des matières premières;
- 2016 4.3 la provenance des matières premières;
- 2017 4.4 les dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé en vertu de l'article C.02.007 du
2018 présent Titre; et
- 2019 4.5 les plans et spécifications détaillés de chaque bâtiment affecté à la fabrication, y compris une
2020 description de la conception et de la construction.
20215. Les documents suivants sont conservés par la personne qui emballe ou étiquette une drogue :
- 2022 5.1 les spécifications écrites du matériel d'emballage;
- 2023 5.2 les résultats des examens ou analyses du matériel d'emballage;
- 2024 5.3 la provenance du matériel d'emballage; et
- 2025 5.4 les dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé en vertu de l'article C.02.007 du
2026 présent Titre.
20276. Les renseignements suivants sont conservés par chaque manufacturier, emballer-étiqueteur et analyste :

2028 6.1 Les détails sur le personnel employé pour superviser la fabrication, l'emballage-étiquetage et
2029 l'analyse, y compris les organigrammes; le titre du poste, la description de tâche, les
2030 responsabilités, les compétences, l'expérience et la formation ainsi que le(s) nom(s) de chaque
2031 personne désignée comme pouvant être un substitut.

20327. Les dossiers exigés en vertu des articles C.02.021(1), C.02.022 et C.02.023 sont conservés pendant au
2033 moins un an après la date de péremption de la drogue à laquelle ils se rapportent.

2034 **ÉCHANTILLONS**

2035 **RÈGLEMENT**

2036 C.02.025

2037(1) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur d'une drogue doivent conserver au Canada un
2038 échantillon de chaque lot ou lot de fabrication de la drogue emballée-étiquetée pendant au moins un an
2039 après la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de la drogue, sauf disposition contraire de la
2040 licence d'établissement de l'intéressé.

2041(2) Le manufacturier conserve un échantillon de chaque lot ou chaque lot de fabrication **de** matières
2042 premières utilisées pour manufacturer une drogue pendant au moins deux ans après la dernière date
2043 d'utilisation des dernières, sauf disposition contraire de sa licence d'établissement.

2044 **C.02.026**

2045 Les échantillons visés à l'article C.02.025 doivent être en quantité suffisante pour permettre de déterminer si la
2046 drogue ou les matières premières sont conformes à leurs spécifications respectives.

2047 **PRINCIPE**

2048 Ces exigences contribuent à garantir que les autorités responsables **de l'établissement** et Santé Canada auront, en
2049 cas de problèmes concernant la qualité des produits, facilement accès aux échantillons nécessaires au ré-examen
2050 de ceux-ci.

2051 **INTERPRÉTATION**

20521. Un échantillon de chaque lot ou de chaque lot de fabrication **d'un produit fini** est conservé au Canada par
2053 le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) **et par** l'importateur d'une drogue.

2054 1.1 L'échantillon est conservé dans son emballage commercial **ou dans un contenant équivalent du**
2055 **point de vue de sa stabilité**. Un échantillon représentatif plus petit que l'emballage commercial
2056 peut être conservé dans le cas des grand formats **de produits finis, s'il est appuyé par des données**
2057 **sur sa stabilité**. Cette dernière exception ne s'applique pas aux **produits stériles**.

2058 1.2 L'échantillon est entreposé dans les conditions indiquées sur l'étiquette.

- 2059 1.3 Les échantillons sont conservés selon une procédure écrite.
20602. Le manufacturier de la drogue conserve un échantillon de chaque lot ou lot de fabrication de matières
2061 premières, qu'il s'agisse d'ingrédients actifs ou inactifs.
- 2062 2.1 L'échantillon est conservé dans le même système d'emballage dans lequel la matière première est
2063 conservée ou dans un système d'emballage équivalent au système d'emballage **du vendeur** de la
2064 matière première ou conférant une meilleure protection.
- 2065 2.2 L'échantillon est entreposé dans les conditions **recommandées par le vendeur**.
- 2066 2.3 Les échantillons sont conservés selon une procédure écrite.
20673. En déterminant le format de l'échantillon à conserver, il importe de se rappeler que Santé Canada a besoin
2068 d'une quantité de produit suffisante pour effectuer les analyses servant à préciser si la drogue ou la
2069 matière première satisfait à ses spécifications. Comme il se pourrait que le manufacturier, le distributeur
2070 ou l'importateur souhaite analyser son produit en cas de plainte, l'échantillon devrait représenter au moins
2071 le double de la quantité nécessaire à la réalisation de toutes les analyses exigées.
20724. Cette exigence n'est pas applicable au nombre d'unités normalement requis pour l'analyse de stérilité et
2073 l'essai des pyrogènes (**endotoxines**), ni aux gaz médicaux.

2074 **STABILITÉ**

2075 **RÈGLEMENT**

2076 C.02.027

2077 Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur d'une drogue doivent déterminer la période durant
2078 laquelle la drogue, placée dans l'emballage dans lequel elle est vendue, demeurera conforme à ses spécifications.

2079 **PRINCIPE**

2080 Le programme écrit de stabilité a pour but de s'assurer de la durée de conservation normale des produits, c'est-à-
2081 dire de déterminer durant combien de temps les produits peuvent continuer à être conformes aux spécifications
2082 dans les conditions d'entreposage recommandées. Les exigences relatives aux études de stabilité (lots de
2083 fabrication visés pour essais préliminaires **et systématiques**) sont décrites dans les divers guides de Santé Canada
2084 et de la CIH **ainsi que dans les lignes directrices de la VICH (Veterinary International Conference on**
2085 **Harmonisation)**. Pour chaque forme posologique emballée, il faut disposer de données suffisantes sur la durée de
2086 conservation déclarée pour le produit dans son emballage commercial.

2087 **INTERPRÉTATION**

20881. La stabilité de la drogue est déterminée avant sa mise en marché et avant que des modifications
2089 importantes susceptibles d'altérer la durée de conservation de la drogue ne soient apportées à la
2090 formulation, aux procédés de fabrication ou au matériel d'emballage. **Cette détermination est faite**

- 2091 conformément aux lignes directrices de la CIH qui comprennent les conditions d'entreposage des
2092 échantillons des études de stabilité.
- 2093 1.1 Les données obtenues lors des études de stabilité accélérée ne sont considérées que comme des
2094 données préliminaires. Elles doivent être appuyées par des analyses à long terme. Lorsque la durée
2095 de conservation est fixée selon des données recueillies sous des conditions accélérées et des
2096 données extrapolées à long terme, elle doit être vérifiée à l'aide de données supplémentaires sur la
2097 stabilité à long terme dès que ces données sont disponibles.
- 2098 1.2 Les études de stabilité sont effectuées sur la drogue pour chaque type d'emballage dans lequel elle
2099 est vendue au Canada.
- 2100 1.3 Dans le cas des substances chimiques nouvelles, au moins trois lots de fabrication visés pour des
2101 essais préliminaires de chaque teneur sont échantillonnés pour produire des données sur la durée
2102 de conservation, sauf si ces données sont fournies dans le cadre de la demande d'autorisation de
2103 mise en marché. Dans le cas des substances chimiques déjà commercialisées (p. ex. produits
2104 génériques), deux lots de chacune des teneurs sont échantillonnés. La méthode de la matrice et
2105 des extrêmes peut être appliquée si cela est justifié.
- 2106 1.4 Dans le cas des produits importés, les études de stabilité venant d'établissements étrangers sont
2107 acceptables à condition qu'elles satisfassent aux exigences des diverses directives de Santé Canada
2108 et de la CIH à propos de la stabilité et que l'établissement puisse prouver qu'il se conforme aux
2109 BPF.
- 2110 1.5 La durée de conservation est établie en fonction de la date de fabrication.
- 2111 1.6 Des données de stabilité sont disponibles pour les drogues avant et après leur constitution, leur
2112 reconstitution ou leur dilution, le cas échéant.
- 2113 1.7 Les méthodes d'analyse utilisées pour évaluer la stabilité sont validées conformément au
2114 document intitulé *ICH Q2(R1): Validation of Analytical procedures: Text and Methodology*. Les
2115 essais doivent indiquer la stabilité (p. ex., ils doivent être suffisamment spécifiques pour permettre
2116 la détection et la quantification des produits de dégradation et la distinction entre substances
2117 dégradées et substances non dégradées). Des limites sont incluses pour chaque produit de
2118 dégradation spécifié et non spécifié et pour l'ensemble des produits de dégradation.

2119 RÈGLEMENT

2120C.02.028

2121Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003 (b) et l'importateur d'une drogue doivent surveiller, dans le cadre d'un
2122programme permanent, la stabilité de la drogue dans l'emballage dans lequel elle est vendue.

2123 PRINCIPE

2124Le programme permanent de stabilité, disponible par écrit, a pour but de surveiller de façon continue la validité
2125de la durée de conservation du produit et de déterminer la période durant laquelle le produit demeure conforme à

2126 Des spécifications sous les conditions d'entreposage recommandées. Des données suffisantes pour chaque forme
2127 posologique emballée doivent être disponibles pour supporter la date de péremption figurant sur l'étiquette.

2128 INTERPRÉTATION

21291. Un programme permanent de stabilité est mis en oeuvre pour s'assurer de la conformité aux spécifications
2130 relatives à la durée de conservation. Un protocole est disponible et est mis en oeuvre pour chaque drogue
2131 vendue au Canada. Un résumé de toutes les données produites, notamment l'évaluation et les conclusions
2132 de l'étude, est préparé. Ce programme comprend, mais n'est pas limité aux paramètres suivants :

- 2133 - nombre de lots de fabrication de chaque teneur, **de chaque emballage** et grosseur des lots,
- 2134 - **méthodes d'analyse physique, chimique, microbiologique et biologique appropriées,**
- 2135 - critères d'acceptation,
- 2136 - système(s) de fermeture du contenant,
- 2137 - fréquence des analyses,
- 2138 - conditions d'entreposage (et écarts admissibles) des échantillons, et
- 2139 - autres paramètres applicables spécifiques à la drogue.

2140 1.1 **Toute différence dans le protocole du programme permanent de stabilité et dans le protocole des**
2141 **études de stabilité officielles est justifiée scientifiquement.**

2142 1.2 **Au moins un lot de fabrication de chaque teneur de la drogue fait l'objet du programme**
2143 **permanent de stabilité chaque année où la drogue est produite. La méthode de la matrice et des**
2144 **extrêmes peut être appliquée si elle est justifiée conformément au document de la CIH ICH**
2145 ***Q1A(R): Stability Testing of New Drug Substances and Products.***

2146 1.3 **Les pires cas doivent faire l'objet du programme permanent de stabilité (p. ex. l'inclusion de lots**
2147 **repris ou retraités).**

2148 1.4 **Tout résultat confirmé comme étant non conforme aux spécifications ou toute tendance négative**
2149 **importante** pouvant avoir un effet sur la qualité du produit doit faire l'objet d'une évaluation et
2150 peut nécessiter d'autres études de stabilité.

2151 1.35 **Dans le cas des produits importés, les études de stabilité venant d'établissements étrangers sont**
2152 **acceptables à condition qu'elles satisfassent aux exigences des diverses directives de Santé Canada**
2153 **et de la CIH à propos de la stabilité et que l'établissement puisse prouver qu'il se conforme aux**
2154 **BPF. Il incombe à l'importateur d'obtenir et d'actualiser les dossiers relatifs au programme de**
2155 **stabilité en cours.**

2156 Note : Le tableau de la page suivante peut servir de guide pour le choix des paramètres à vérifier dans le
2157 cadre du programme de stabilité. Chaque produit doit être examiné séparément.

2158 a) Une analyse de stérilité peut ne pas être nécessaire dans l'étude de stabilité d'une drogue stérile si
2159 l'herméticité du système de fermeture du contenant a été prouvée.

2160 b) En plus de l'analyse de la teneur des préservatifs, il suffit d'analyser un seul lot régulier de
2161 fabrication pour déterminer l'efficacité de l'agent antimicrobien à la fin de la durée de
2162 conservation proposée.

STABILITÉ (Tableau à utiliser uniquement comme guide)																																																																																																		
	COMPRIMÉS	CAPSULES	LIQUIDES ET GELS	ONGUENTS ET CRÈMES	POUDRES	PRÉPARATIONS INJECTABLES	SUPPOSITOIRES	AÉROSOLS																																																																																										
2163 2164 2165	<p align="center">Soumettre à des essais tous les ingrédients actifs et les autres « éléments » indiqués ci-dessous</p> <p>Plus : agents de conservation, anti-oxydants et agents bactériostatiques, si leur efficacité n'a pas été vérifiée dans la section sur la pureté</p> <p>Plus : agents de conservation, anti-oxydants et agents bactériostatiques, si leur efficacité n'a pas été vérifiée dans la section sur la pureté</p> <p>Plus : les données complètes des essais sur les formes posologiques reconstituées</p> <p>Plus : les agents de conservation, les anti-oxydants et les agents bactériostatiques, si leur efficacité n'a pas été vérifiée dans la section sur la pureté</p> <p>Quantité administrée par pression pour les aérosols-doseurs</p>																																																																																																	
2166 2167 2168	<p>Contenants : (1) apparence des parois internes et couleur de l'intérieur du bouchon (2) intégrité du sceau d'étanchéité (3) apparence et adhérence de l'étiquette</p> <table border="1"> <tr> <td>-dissolution</td> <td>-dissolution</td> <td>-odeur</td> <td>-odeur</td> <td>-odeur</td> <td>-clarté</td> <td>-point de fusion</td> <td>-point de fusion</td> <td>-poids net</td> </tr> <tr> <td>-désagrégation</td> <td>-désagrégation</td> <td>-viscosité</td> <td>-texture</td> <td>-texture</td> <td>-matières</td> <td>-homogénéité</td> <td>-homogénéité</td> <td>-poids</td> </tr> <tr> <td>-odeur</td> <td>-condition des capsules</td> <td>-densité</td> <td>-pH</td> <td>-clarté de la solution</td> <td>particulaires</td> <td></td> <td></td> <td>d'application</td> </tr> <tr> <td>-dureté</td> <td>-couleur</td> <td>-pH</td> <td>-homogénéité</td> <td>-homogénéité</td> <td>-pH</td> <td></td> <td></td> <td>-pression</td> </tr> <tr> <td>-couleur</td> <td>-apparence</td> <td>-clarté de la solution</td> <td>-précipitation des ingrédients</td> <td>-pH (après reconstitution)</td> <td>-précipitation des ingrédients</td> <td></td> <td></td> <td>d'application</td> </tr> <tr> <td>-apparence</td> <td></td> <td>-précipitation des ingrédients</td> <td>-non-homogénéité des suspensions</td> <td>-grosseur des particules</td> <td>-rotation optique</td> <td></td> <td></td> <td>-pH</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>-homogénéité (gels)</td> <td></td> <td>-écoulement (poudres à inhaler)</td> <td>-flacons multi-doses : intégrité du produit après son usage initial</td> <td></td> <td></td> <td>-efficacité</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>d'application</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(Par exemple, type de vaporisation et taille des gouttelettes)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-nombre de doses ou de pressions par emballage</td> </tr> </table>								-dissolution	-dissolution	-odeur	-odeur	-odeur	-clarté	-point de fusion	-point de fusion	-poids net	-désagrégation	-désagrégation	-viscosité	-texture	-texture	-matières	-homogénéité	-homogénéité	-poids	-odeur	-condition des capsules	-densité	-pH	-clarté de la solution	particulaires			d'application	-dureté	-couleur	-pH	-homogénéité	-homogénéité	-pH			-pression	-couleur	-apparence	-clarté de la solution	-précipitation des ingrédients	-pH (après reconstitution)	-précipitation des ingrédients			d'application	-apparence		-précipitation des ingrédients	-non-homogénéité des suspensions	-grosseur des particules	-rotation optique			-pH			-homogénéité (gels)		-écoulement (poudres à inhaler)	-flacons multi-doses : intégrité du produit après son usage initial			-efficacité									d'application									(Par exemple, type de vaporisation et taille des gouttelettes)									-nombre de doses ou de pressions par emballage
-dissolution	-dissolution	-odeur	-odeur	-odeur	-clarté	-point de fusion	-point de fusion	-poids net																																																																																										
-désagrégation	-désagrégation	-viscosité	-texture	-texture	-matières	-homogénéité	-homogénéité	-poids																																																																																										
-odeur	-condition des capsules	-densité	-pH	-clarté de la solution	particulaires			d'application																																																																																										
-dureté	-couleur	-pH	-homogénéité	-homogénéité	-pH			-pression																																																																																										
-couleur	-apparence	-clarté de la solution	-précipitation des ingrédients	-pH (après reconstitution)	-précipitation des ingrédients			d'application																																																																																										
-apparence		-précipitation des ingrédients	-non-homogénéité des suspensions	-grosseur des particules	-rotation optique			-pH																																																																																										
		-homogénéité (gels)		-écoulement (poudres à inhaler)	-flacons multi-doses : intégrité du produit après son usage initial			-efficacité																																																																																										
								d'application																																																																																										
								(Par exemple, type de vaporisation et taille des gouttelettes)																																																																																										
								-nombre de doses ou de pressions par emballage																																																																																										
	<p>Contenants : (1) migration de la drogue dans le plastique (2) migration des plastifiants dans la drogue (3) corrosion</p> <table border="1"> <tr> <td>-humidité</td> <td>-humidité</td> <td>-stérilité des produits ophtalmiques</td> <td>-stérilité des produits ophtalmiques</td> <td>-humidité</td> <td>-stérilité</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>-matières particulaires dans les produits ophtalmiques</td> <td>-matières particulaires dans les produits ophtalmiques</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>								-humidité	-humidité	-stérilité des produits ophtalmiques	-stérilité des produits ophtalmiques	-humidité	-stérilité						-matières particulaires dans les produits ophtalmiques	-matières particulaires dans les produits ophtalmiques																																																																													
-humidité	-humidité	-stérilité des produits ophtalmiques	-stérilité des produits ophtalmiques	-humidité	-stérilité																																																																																													
		-matières particulaires dans les produits ophtalmiques	-matières particulaires dans les produits ophtalmiques																																																																																															
	Essais microbiens																																																																																																	
	Produits de dégradation																																																																																																	

2169 **PRODUITS STÉRILES**

2170 **RÈGLEMENT**

2171C.02.029

2172 Une drogue devant être stérile doit, outre les exigences énoncées dans le présent titre, être manufacturée et
2173 emballée-étiquetée :

- 2174 (a) dans des locaux distincts et clos;
- 2175 (b) sous la surveillance d'un personnel ayant reçu une formation en microbiologie; et
- 2176 (c) selon une méthode scientifiquement reconnue pour en assurer la stérilité.

2177 **PRINCIPE**

2178 Les drogues stériles présentent un risque de contamination particulière, pyrogénique et microbiologique. Étant
2179 donné les risques pour la santé associés à l'utilisation de produits stériles contaminés, la fabrication de tels
2180 produits nécessite des précautions particulières. Les habilités, la formation et les compétences du personnel
2181 chargé de la fabrication revêtent une importance critique. L'assurance de la qualité est un facteur important, et la
2182 production doit reposer sur des méthodes de préparation et de stérilisation soigneusement établies et validées.

2183 **INTERPRÉTATION**

2184 **GÉNÉRALITÉS**

21851. Les opérations distinctes d'emballage et d'étiquetage de contenants hermétiquement scellés ne sont pas
2186 assujetties à l'article C.02.029, mais sont visées par l'article C.02.011.

21872. Les méthodes visant à obtenir la stérilité doivent être conçues en tenant compte de plusieurs facteurs,
2188 notamment des microorganismes en suspension dans l'air, des matières particulières, de la taille de
2189 l'ouverture du contenant, de la période pendant laquelle le contenu est exposé à l'air et de la garantie que
2190 toutes les matières sont soumises aux conditions ou au procédé de stérilisation.

21913. Afin d'assurer leur stérilité, les produits stériles à base aqueuse **doivent être** soumis à la stérilisation par
2192 la vapeur en phase terminale à l'exception des cas suivants:

2193 3.1 Les cas où la stérilisation par la vapeur en phase terminale n'est pas possible, en raison par
2194 exemple, de la dégradation du produit ou de l'emballage. **Le non-respect de cette norme doit être**
2195 **justifié par une évaluation écrite complète.**

2196 3.2 Les procédés aseptiques qui excluent l'intervention humaine, comme les systèmes de robotique,
2197 de formage-remplissage-scillage et les technologies d'isolement, peuvent remplacer la
2198 stérilisation en phase terminale, à condition que des données **démontrent que ces procédés**
2199 **présentent un niveau de stérilité acceptable.** Toutes les méthodes de ce type qui sont mises en

- 2200 place sont entièrement validées en tenant compte de tous les facteurs critiques de la technologie
2201 employée ainsi que de la surveillance régulière à exercer.
2202
22034. **Exigences et surveillance relatives à la classe environnementale :**
- 2204 **Drogues soumises à une stérilisation en phase terminale :**
- 2205 4.1 La transformation peut se faire dans un environnement de classe C, au minimum, dans la mesure
2206 où la drogue semi-finie peut subir immédiatement les étapes de traitement subséquentes comme
2207 la filtration et la stérilisation, afin de minimiser la charge microbienne et particulaire.
2208
- 2209 4.2 La transformation peut se faire dans un environnement de classe D si des mesures additionnelles
2210 sont prises pour minimiser la contamination, notamment le recours à des systèmes fermés de
2211 fabrication.
- 2212 4.3 Le remplissage de drogues d'administration parentérale est effectué dans une aire aseptique de
2213 classe B au minimum ou dans une zone de classe A situé dans un environnement général de
2214 classe C au minimum, avant la stérilisation en phase terminale.
- 2215 4.3.1 Les drogues d'administration parentérale qui doivent être stérilisées en phase terminale
2216 peuvent être remplies dans un environnement de classe C si le procédé ou le produit ne
2217 comportent pas un risque élevé de contamination microbienne. Parmi les situations à haut
2218 risque figurent les opérations de remplissage qui sont lentes, l'usage de contenants à large
2219 ouverture ou une exposition à l'environnement de contenants remplis mais non-scellés
2220 hermétiquement pour plus de quelques secondes.
- 2221 4.4 Les drogues d'administration non parentérale peuvent être remplies dans un environnement de
2222 classe C avant la stérilisation en phase terminale.
- 2223 **Drogues non soumises à la stérilisation en phase terminale :**
- 2224 4.5 Les drogues d'administration parentérales stérilisées par filtration sont transformées, au
2225 minimum, dans un environnement de classe C.
- 2226 4.6 Les drogues d'administration non parentérale peuvent être transformées dans un
2227 environnement de classe D si des mesures supplémentaires sont prises pour minimiser la
2228 contamination, notamment le recours à des systèmes fermés.
- 2229 4.7 La filtration stérile requiert un filtre d'au moins 0,22 µm. L'intégrité du filtre est vérifiée
2230 avant et après son emploi au moyen d'une méthode appropriée comme le point de bulle, le
2231 test de diffusion ou le test du maintien de la pression.
- 2232 4.8 Les opérations de remplissage sont effectuées sous des conditions locales de classe A
2233 dans un environnement général de classe B. Toutefois, un environnement de classe
2234 inférieure peut être acceptable dans la mesure où l'on utilise des techniques automatisées
2235 ou des techniques d'isolement spéciales validées pour démontrer qu'il n'y a aucun effet
2236 négatif sur la qualité de la drogue.

- 2237 **Drogues non soumises à la filtration ou à la stérilisation en phase terminale :**
- 2238 4.9 Les produits stériles, qui ne sont pas soumis à la filtration ni à la stérilisation en phase terminale,
2239 sont produits à partir de matières premières stériles et de matériel d'emballage stérile dans une
2240 aire aseptique **conformément aux conditions locales de classe A dans un environnement général**
2241 **de classe B. Des renseignements supplémentaires sur le formage-remplissage-scellage et sur la**
2242 **technologie des isolateurs figurent dans les Interprétations 82 et 83 de la section « Produits**
2243 **stériles ».**
22445. Les normes environnementales décrites dans le tableau qui suit s'appliquent dans toute l'aire lorsqu'elle
2245 est occupée et utilisée. Pour la **zone** de classe A dans les conditions opérationnelles, les normes
2246 environnementales s'appliquent dans la zone immédiatement adjacente à la drogue, lorsque cette dernière
2247 est exposée à l'air, **et dans un environnement général de classe B au minimum.** Il n'est pas toujours
2248 possible de démontrer la conformité à la norme pour les particules non-viables au point de remplissage
2249 lorsque celui-ci est en cours, en raison de la formation de particules ou de gouttelettes provenant du
2250 produit lui-même.
- 2251
- 2252 5.1 Le statut « non opérationnel » signifie que l'installation est complète c'est-à-dire que l'équipement
2253 est installé et en état de fonctionner mais qu'il n'est pas utilisé et que le personnel est absent. Le
2254 statut « opérationnel » **ne devrait pas être mis en application avant que l'équipement et le**
2255 **personnel en service ne répondent à tous les critères susmentionnés.**
22566. La classification des aires aseptiques et propres repose sur les résultats des tests environnementaux
2257 obtenus en utilisant des méthodes d'échantillonnage acceptables et normalisées de l'air. De telles
2258 méthodes tiennent compte du volume d'air échantillonné, du nombre d'échantillons d'air prélevés à
2259 chaque emplacement précisé, ainsi que du nombre total d'emplacements d'échantillonnage. Ce dernier
2260 élément est basé sur le volume de la pièce et la nature des opérations y prenant place. Les méthodes
2261 d'échantillonnage employées durant la phase opérationnelle ne nuisent pas à la protection de la zone.
22627. La **stérilisation par rayonnements** sert principalement à stériliser les matières thermosensibles. Puisque
2263 les drogues et le matériel d'emballage sont radiosensibles, cette méthode n'est acceptable que lorsque
2264 l'absence d'effets nuisibles sur le matériel a été confirmée au préalable.
22658. La **stérilisation à l'oxyde d'éthylène** n'est utilisée que lorsque les autres méthodes sont impraticables.
2266 Des preuves sont disponibles pour démontrer que cette méthode n'a aucun effet nocif sur la drogue. Les
2267 conditions et le temps nécessaires pour dégazer le produit sont tels que le gaz résiduel et les produits de
2268 réaction sont réduits à des limites acceptables clairement définies.
22699. Les **rayonnements ultraviolets** ne constituent pas une méthode de stérilisation acceptable.

2270

2271 NORMES ENVIRONNEMENTALES DE BASE POUR LA FABRICATION DES PRODUITS STÉRILES

2272 Le tableau suivant présente la classification des particules en suspension dans l'air :

2273	Classe	zone non opérationnelle (5)		zone opérationnelle	
		Nombre maximal de particules par m ³ égal ou supérieur à (3)			
		0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
2274	A (1)	3,500	1 (6)	3,500	1 (6)
2275	B (2)	3,500	1 (6)	350,000	2,000
2276	C (2)	350,000	2,000	3,500,000	20,000
2277	D (2)	3,500,000	20,000	non défini (4)	non défini (4)

2278 Notes :

22791. 2280 2281 Systèmes à flux d'air unidirectionnel dans lesquels l'air se déplace à une vitesse uniforme de 0,45 mètre/seconde +/- 20 % (valeur guide) à la surface de travail dans une aire propre ouverte. La maintien de la laminarité doit être prouvé et validé. Il est possible d'adopter un flux d'air unidirectionnel et une vitesse plus lente dans un isolateur fermé ou une boîte à gants.
22822. 2283 Pour atteindre les classes d'air B, C, et D, le nombre de renouvellements d'air dépend de la grandeur de la zone concernée, de l'équipement et du personnel présent dans la zone.
22843. 2285 2286 Les faibles valeurs obtenues pour les niveaux de contamination ne seront jugées fiables que si un grand nombre d'échantillons d'air ont été prélevés. Des données pertinentes visant à démontrer que les conditions requises ont été remplies durant toute la durée des opérations sont accessibles.
22874. Les exigences et limites s'appliquant à cette zone dépendront de la nature des activités qui y prennent place.
22885. 2289 Les numérations particulières précisées à la colonne « zone non opérationnelle » doivent s'observer après une brève période de nettoyage (de 15 à 20 minutes), après la fin des opérations et sans l'intervention d'un membre du personnel.
22906. 2291 2292 Ces aires devraient être maintenues complètement libre de particules de grosseur égale ou supérieure à 5,0 µm. Comme il est impossible de démontrer l'absence de particules d'une manière statistiquement significative, les limites sont fixées à 1 particule / m³. Durant la qualification des aires classées, il devrait être démontré que ces aires sont maintenues à l'intérieur des limites définies.

2293	Limites de contamination microbienne recommandées (a) (e)				
2294	CLASSE	échantillon d'air ufc/m ³	plaques de sédimentation (diamètre 90 mm), ufc/4 heures (b)	plaques de contact (diamètre 55 mm), ufc/plaque (c)	empreinte de gant 5 doigts ufc/gant (d)
2295	A	< 1	< 1	< 1	< 1
2296	B	10	5	5	5
2297	C	100	50	25	-
2298	D	200	100	50	-

2299 Notes :

- 2300(a) Il s'agit de valeurs moyennes. Toutefois, la moyenne des résultats peut dissimuler, à certains endroits, des conditions inacceptables. Par conséquent, les excursions individuelles doivent être traitées avec prudence. Dans le cas d'un environnement de classe A, la valeur ne doit jamais dépasser 3 ufc sans qu'il n'y ait enquête, compte tenu du fait que normalement, les échantillons issus d'environnements critiques de classe A ne devraient pas générer de contamination microbienne.
- 2301
- 2302
- 2303
- 2304(b) Les plaques de sédimentation individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.
- 2305(c) La surface échantillonnée à l'aide d'une plaque de contact doit être nettoyée immédiatement après utilisation.
- 2306(d) Le contrôle est effectué seulement après la fin des opérations critiques.
- 2307(e) Toutes ces méthodes d'échantillonnage doivent être appliquées, sauf s'il est prouvé que l'utilisation de méthodes alternatives génère des résultats équivalents.
- 2308
- 2309
- 2310 LOCAUX
- 2311
- 2312 10. Dans la mesure du possible, les locaux sont conçus de façon à éviter l'entrée inutile du personnel de surveillance ou de contrôle. Les zones de classe B sont conçues de telle façon que toutes les opérations critiques puissent être observées de l'extérieur.
- 2313
- 2314
- 2315 11. Pour prévenir le dégagement ou l'accumulation de poussière et d'autres matières particulaires, les plafonds, murs et planchers des aires aseptiques et les murs et planchers des aires propres présentent des surfaces lisses imperméables qui permettent l'utilisation répétée d'agents de nettoyage et de désinfection.
- 2316
- 2317
- 2318 12. Pour réduire l'accumulation de poussière et faciliter le nettoyage, les locaux contiennent un minimum de rebords ou de tablettes en saillie et de pièces électriques et mécaniques. Des moulures sont exigées aux jonctions mur-plancher ou mur-plafond. Les murs, les planchers et les plafonds sont scellés hermétiquement aux endroits où des conduites et des tuyaux les traversent.
- 2319
- 2320
- 2321
- 2322 13. Les faux plafonds sont scellés pour éviter toute contamination provenant de l'espace supérieur.
- 2323 14. Les dispositifs qui sont impossibles à nettoyer, comme certains rails de portes coulissantes, sont à éviter.
- 2324 15. Lorsque leur présence est nécessaire, les éviers et les égouts sont conçus, placés et entretenus de façon à réduire le plus possible les risques de contamination microbienne. Les éviers et les égouts sont exclus des zones utilisées pour la fabrication aseptique.
- 2325
- 2326
- 2327 16. Seuls les vestiaires sont munis d'installations pour le lavage des mains.
- 2328 17. Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas, de façon à séparer les différentes phases de l'habillage et diminuer ainsi la contamination microbienne et particulière des vêtements protecteurs. Ces locaux sont ventilés efficacement avec de l'air filtré et sont à l'étape finale, en mode non opérationnel, de la même classe que la zone à laquelle ils mènent.
- 2329
- 2330
- 2331
- 2332 18. L'accès aux aires aseptiques et propres se fait par un sas. Les portes des sas sont utilisées (de par leur conception ou en suivant une procédure) de manière qu'une seule porte ou un seul côté ne s'ouvre à la fois (sauf dans les cas d'urgence).
- 2333
- 2334
- 2335 19. Les conduites d'alimentation en air des aires propres et aseptiques sont munies de filtres d'une efficacité appropriée. On utilise des systèmes de circulation d'air à flux unidirectionnel de conception appropriée.
- 2336

233720. L'alimentation en air filtré dans les aires propres et aseptiques est conçue pour fournir un environnement
 2338 de fabrication qui soit conforme aux classes voulues. Durant toute la phase opérationnelle, une circulation
 2339 d'air filtrée à pression positive est maintenue par rapport aux zones voisines de classe inférieure. Une
 2340 attention particulière est apportée à la protection des zones critiques, c'est-à-dire l'environnement
 2341 immédiat auquel sont exposés les drogues stérilisées, les contenants et les bouchons.
- 2342 20.1 Le système de circulation de l'air doit être équipé de filtres terminaux adaptés, comme un filtre à
 2343 haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) pour les environnements de classe A, B ou C.
 2344 Un filtre HEPA intact doit pouvoir retenir au moins 99,97 % des particules dont la taille est
 2345 supérieure à 0,3 µm de diamètre.
- 2346 20.2 Dans les environnements de classe A, la vitesse de l'air devrait être suffisante pour protéger les
 2347 éléments exposés - le produit, les composants en contact avec le produit et les surfaces de contact
 2348 du produit - de la contamination environnementale, en expulsant les particules de la zone fermée
 2349 de remplissage et en maintenant un écoulement d'air unidirectionnel au cours des opérations. Les
 2350 mesures de la vitesse de l'air devraient être prises à des endroits susceptibles de produire des
 2351 résultats significatifs et reproductibles. De tels endroits devraient normalement être situés à moins
 2352 de 30 cm du lieu de travail, dans l'écoulement d'air. La sonde pour la numération des particules
 2353 devrait être placée et orientée dans une direction permettant d'obtenir un échantillon significatif.
 2354 Un suivi régulier de la numération des particules doit être effectué à chaque quart de travail.
- 2355 20.3 Dans les « zones critiques », on doit vérifier/tester au moins deux fois par an si les filtres HEPA
 2356 ont des fuites. Ces épreuves d'étanchéité régulières visent à déceler d'éventuelles fuites provenant
 2357 du matériau filtrant ou encore de la structure ou du joint d'étanchéité du filtre. L'aérosol utilisé
 2358 pour l'épreuve d'étanchéité ne doit pas favoriser la prolifération microbienne et doit comporter un
 2359 nombre suffisant de particules d'environ 0,3 µm.
- 2360 20.4 Dans les zones critiques, l'air filtré au moyen d'un filtre HEPA doit se déplacer à une vitesse
 2361 suffisamment rapide pour expulser les particules de la zone fermée de remplissage et pour
 2362 maintenir un flux unidirectionnel. Des analyses *in situ* du déplacement de l'air devraient être
 2363 menées dans la zone critique pour vérifier le caractère unidirectionnel du déplacement d'air,
 2364 l'effet de balayage exercé sur le produit et l'absence de turbulences ou de courants de Foucault.
- 2365 20.5 En ce qui concerne les produits remplis de façon aseptique, le transport et le chargement de
 2366 contenants partiellement scellés, entre l'étape du remplissage et de la lyophilisation, doivent être
 2367 effectués dans des conditions environnementales de classe A.
236821. Des systèmes avertisseurs préviennent le personnel si la pression ou le flux d'air diminuent en deçà des
 2369 limites prédéterminées. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression
 2370 sont équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient est régulièrement relevé et enregistré.
- 2371 21.1 Des différences de pression de 10 à 15 Pa (0,10 à 0,15 cm ou 0,04" à 0,06" d'eau) sont
 2372 considérées efficaces entre des aires s'inscrivant dans des classifications environnementales
 2373 distinctes.
 2374
 2375 21.2 Des différences de pression entre des aires aseptiques et adjacentes doivent faire l'objet d'une
 2376 surveillance constante et doivent toujours être étayées par des pièces justificatives. Toutes les
 2377

- 2378 alertes doivent être consignées par écrit et les déviations hors des limites fixées doivent faire
2379 l'objet d'une enquête. Lorsque les portes sont ouvertes, le flux d'air vers l'extérieur doit être
2380 suffisamment puissant pour minimiser la pénétration des contaminants. La période durant laquelle
2381 la porte reste entrouverte doit être rigoureusement contrôlée.
238222. Les schémas aérauliques ne présentent pas de risque de contamination. Il convient par exemple d'éviter
2383 que la circulation d'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'un procédé ou d'une machine
2384 vers une zone de plus haut risque pour le produit.
238523. Les travaux faisant intervenir des microorganismes et d'autres agents infectieux qui doivent être
2386 manipulés de façon particulière doivent s'effectuer dans une zone isolée et avec les mesures de sécurité
2387 appropriées.
2388
- 2389ÉQUIPEMENT
239024. L'équipement est conçu de manière à faciliter le nettoyage, la désinfection et la stérilisation. Les
2391 accessoires électroniques et les pièces d'équipement volumineux qui ne peuvent être soumis à ces
2392 traitements sont scellés de manière appropriée et adéquate ou sont convenablement isolés.
239325. Les appareils et les installations techniques sont, autant que possible, conçus et installés de façon à ce que
2394 l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur des aires propres ou aseptiques.
239526. Lorsque l'entretien de l'équipement doit s'effectuer dans les aires aseptiques dans le cadre des opérations,
2396 les instruments et les outils utilisés à cette fin sont stérilisés et l'aire est nettoyée et désinfectée avant la
2397 reprise des opérations de fabrication si les normes de propreté et/ou d'asepsie n'ont pu être respectées
2398 pendant les opérations d'entretien.
239927. L'ensemble de l'équipement, y compris les stérilisateurs, les systèmes de filtration d'air et de traitement de
2400 l'eau, est entretenu, validé et contrôlé de façon planifiée; son approbation après l'entretien / la validation
2401 est justifiée par des documents.
240228. Pour les produits fabriqués par remplissage aseptique, les convoyeurs ne peuvent passer d'une zone de
2403 classe A ou B à une zone de classe inférieure sauf dans le cas où les tapis roulants sont continuellement
2404 stérilisés (comme par exemple dans un tunnel de stérilisation).
240529. Les filtres d'évent utilisés sur de l'équipement directement employé pour le remplissage dans une aire
2406 aseptique - les réservoirs de captage, les lignes de transfert et les cheminées d'équilibre, notamment -
2407 doivent faire l'objet d'un essai d'intégrité avant d'être installés; cette directive est applicable au besoin,
2408 avant l'installation ou après le traitement d'un lot de production.
240930. Les filtres d'évent utilisés sur de l'équipement fixe - réservoirs et stérilisateurs du système d'eau pour
2410 injection (EPI), filtres à membrane servant à filtrer des gaz comprimés - doivent faire l'objet d'un essai
2411 d'intégrité avant d'être installés et, par la suite, de façon périodique.
241231. Un échec à un essai d'intégrité doit faire l'objet d'une enquête. Les filtres ciblés doivent être remplacés
2413 conformément aux critères applicables et à des intervalles déterminés d'avance, et leur remplacement doit
2414 être étayé par des pièces justificatives.

241532. **Toutes les surfaces critiques entrant directement en contact avec des matières stériles doivent être stériles.**

2416 SYSTÈMES DE TRAITEMENT DE L'EAU

241733. Les installations de traitement de l'eau sont conçues, construites et entretenues de façon à assurer une production fiable d'eau de qualité appropriée. Elles ne sont pas utilisées au-delà de leur rendement nominal. L'eau est produite, entreposée et distribuée de façon à réduire au minimum la croissance de microorganismes et à prévenir d'autres types de contamination.
- 2418
- 2419
- 2420
242134. La qualité de l'eau d'alimentation brute est établie selon les spécifications et elle fait l'objet d'une vérification régulière de conformité. Le plan d'échantillonnage tient compte des variations saisonnières.
- 2422
- 2423 Les résultats sont conservés dans des dossiers.
242435. L'eau purifiée est employée comme eau d'alimentation dans les systèmes d'eau pour injection (EPI) et les générateurs de vapeur propre. L'eau pour injection est produite soit par distillation soit par osmose inversée.
- 2425
- 2426
242736. L'EPI est utilisée dans la transformation des produits d'administration parentérale et intra-oculaire et des produits d'irrigation. **L'eau purifiée peut être employée dans la préparation de produits ophtalmiques.**
- 2428
242937. **L'EPI doit être utilisée dans le refroidissement (ou le réchauffement) direct de récipients contenant une drogue (pour le cycle de refroidissement de lots de stérilisation, par exemple). L'eau purifiée peut également être utilisée comme eau de refroidissement, à condition qu'elle réponde invariablement aux critères établis pour l'EPI sur les plans de la microbiologie et des endotoxines.**
- 2430
- 2431
- 2432
243338. Les systèmes d'eau purifiée et d'EPI font l'objet d'une validation, c.-à-d. qu'il faut démontrer, avec documentation à l'appui, que les systèmes et les procédures qui y sont associés peuvent maintenir le niveau approprié de contrôle chimique et microbien en tenant compte des variations saisonnières.
- 2434
- 2435
243639. **Des cotes d'alerte et d'intervention doivent être fixées pour les endotoxines bactériennes et pour la limite d'action microbienne. Elles doivent satisfaire à une des normes prescrites à l'Annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.**
- 2437
- 2438
243940. Les réservoirs d'entreposage de l'EPI sont munis de filtres d'évent hydrophobes pour la rétention des bactéries.
- 2440
244141. La décontamination ou la régénération des systèmes de production d'eau est effectuée à intervalles réguliers prédéterminés et lorsque les dénombrements microbiens excèdent la limite établie dans une partie quelconque du système. **Il faut contrôler soigneusement la formation d'un film biologique.**
- 2442
- 2443
244442. Le système d'EPI est maintenu à une température élevée et en circulation constante. La vitesse de l'eau à l'intérieur des tuyaux est suffisamment élevée pour empêcher l'adhésion microbienne.
- 2445
244643. La tuyauterie est inclinée de manière à assurer l'égouttement complet du système. Le système est exempt de points morts.
- 2447

244844. Les surfaces métalliques qui entrent en contact avec l'EPI sont en acier inoxydable de type 316 au
2449 minimum. Elles doivent être passivées au moment de l'installation ou avant celle-ci, et après que des
2450 changements auront été apportés.
245145. Pendant son utilisation lors de la transformation, l'EPI est échantillonnée quotidiennement au minimum
2452 en deux points d'utilisation différents d'un jour à l'autre de façon à ce que tous les points soient vérifiés.
245346. Une re-validation des systèmes de production d'eau est exigée dans les situations suivantes :
- 2454 46.1 Le système fait l'objet d'un entretien approfondi ou imprévu.
- 2455 46.2 De nouvelles sections ou de nouvelles parties sont ajoutées au système ou en sont soustraites.
- 2456 46.3 On observe une perte de contrôle des paramètres chimiques ou microbiologiques.
245747. L'étendue de la re-validation est déterminée conjointement par le personnel responsable du contrôle de la
2458 qualité, de l'ingénierie et de la production et par le personnel de tout autre service approprié. Un protocole
2459 pré-approuvé est signé et daté par les parties intéressées.
- 2460Remarque : Les Interprétations 75 et 76 de la section « Produits stériles » contiennent d'autres exigences
2461 relatives à l'eau devant être utilisée lors de la fabrication.
- 2462PERSONNEL
246348. En plus de répondre aux exigences décrites à l'article C.02.006, le personnel responsable de la fabrication
2464 et de l'analyse des produits stériles a reçu une formation en microbiologie.
246549. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont maintenues, et il est demandé aux membres
2466 du personnel participant à la fabrication de produits stériles de signaler toute affection qui pourrait
2467 entraîner la diffusion de contaminants anormaux par leur quantité ou par leur type. Des vérifications de
2468 santé périodiques sont requises en vue de rechercher ces cas et les décisions concernant les dispositions à
2469 prendre (comme de permettre à un opérateur de participer à une opération particulière) sont prises lorsque
2470 nécessaire par un membre désigné du personnel qualifié.
247150. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones
2472 reçoivent régulièrement une formation dans des disciplines concernant la fabrication des médicaments
2473 stériles; cette formation comporte des éléments d'hygiène et de microbiologie. Il faut surveiller
2474 attentivement le personnel extérieur non formé qui est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple le
2475 personnel de sociétés d'entretien ou de construction).
247651. Les membres du personnel qui ont participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des
2477 substances provenant de tissus animaux ou de cultures de microorganismes différents de la fabrication en
2478 cours ne pénètrent dans les zones consacrées à la production de produits stériles qu'après s'être soumis à
2479 des procédures de décontamination rigoureuses et bien définies.
248052. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée est aussi réduit que possible;
2481 cela est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles, dans
2482 la mesure du possible, s'effectuent de l'extérieur des zones.

248353. Les vêtements provenant de l'extérieur, ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée et le personnel entrant dans les vestiaires porte déjà le vêtement protecteur standard de l'usine. Le personnel change de vêtements et se lave selon une procédure écrite.
- 2484
- 2485
248654. Les vêtements et leur qualité sont adaptés au traitement et à la zone de travail concernés, et portés par le personnel de façon à protéger le produit de toute contamination.
- 2487
248855. Les vêtements sont adaptés aux différentes classes d'environnement **dans lesquelles le personnel travaille. Des normes vestimentaires écrites doivent être mises en oeuvre pour chaque classe d'environnement, et le personnel doit recevoir une formation sur ces normes avant d'entrer en service. Cette formation doit être documentée.** Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-après.
- 2489
- 2490
- 2491
- 2492 **Classes A et B :** Une cagoule enferme totalement les cheveux, la barbe et la moustache; cette cagoule est prise dans le col de la veste; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés sont portés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées; le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère pratiquement pas de fibres ni de particules et retient les particules émises par le corps.
- 2493
- 2494
- 2495
- 2496
- 2497
- 2498
- 2499 **Classe C :** Les cheveux, la barbe et la moustache sont couverts. Le vêtement est constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou de couvre-chaussures convenables. Le tissu ne doit pratiquement pas émettre de fibres ou de particules.
- 2500
- 2501
- 2502
- 2503 **Classe D :** Les cheveux, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement protecteur et des chaussures ou des couvre-chaussures convenables sont portés.
- 2504
250556. Un vêtement protecteur propre et stérilisé est fourni à **chaque travailleur oeuvrant dans une zone aseptique, chaque fois qu'il y entre** ou au moins une fois par jour si les résultats du contrôle le permettent. Les gants sont régulièrement désinfectés pendant les opérations; le masque et les gants sont changés au moins à chaque séance de travail.
- 2506
- 2507
- 2508
250957. Les vêtements utilisés dans les zones propres et aseptiques sont lavés ou nettoyés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de particules qui pourraient être libérées ultérieurement. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à cet usage. Certaines méthodes de nettoyage ou de stérilisation peuvent endommager les fibres et accroître de la sorte le risque de libération de particules. Le lavage et la stérilisation s'effectuent selon une procédure opératoire normalisée. Le reprisage des vêtements fait appel à des matériaux appropriés (fil qui ne génère pas de fibres).
- 2510
- 2511
- 2512
- 2513
- 2514
251558. **Les employés travaillant dans une zone aseptique doivent agir de manière à maintenir la stérilité de leur environnement. Ils doivent notamment :**
- 2516
- 2517 **58.1 bouger lentement, sans faire de gestes inutiles;**
- 2518 **58.2 maintenir tout leur corps hors de la trajectoire du jet d'air unidirectionnel;**
- 2519 **58.3 procéder aux manipulations de manière à ne pas compromettre la stérilité du produit;**

2520 58.4 respecter les normes vestimentaires applicables.

2521

2522HYGIÈNE

252359. Les murs, les planchers, les plafonds et l'équipement de l'aire propre sont nettoyés et, au besoin, désinfectés conformément à une méthode écrite. La méthode doit faire une distinction entre le nettoyage journalier et le nettoyage effectué avant d'entreprendre la fabrication d'une drogue différente.

2524

2525

252660. Les murs, les planchers, les plafonds et l'équipement de l'aire aseptique sont nettoyés et désinfectés conformément à une méthode écrite. La méthode doit faire une distinction entre les procédures de désinfection et de nettoyage journaliers et les procédures de désinfection et de nettoyage effectués avant d'entreprendre la fabrication d'une drogue différente.

2527

2528

2529

253061. Les désinfectants et les produits nettoyant employés dans les zones aseptiques doivent être stériles.

2531 61.1 Un agent sporicide doit également être intégré au programme de désinfection en vigueur, étant donné que parmi les désinfectants couramment utilisés, nombreux sont ceux qui se révèlent inefficaces contre les spores.

2532

2533

253462. Les désinfectants et les produits nettoyant sont contrôlés sur le plan de la contamination microbienne et sont stériles lorsqu'utilisés dans des zones de classe A ou B. Les solutions diluées sont conservées dans des récipients nettoyés et stérilisés au préalable et ne peuvent être entreposées de façon prolongée que si elles ont été stérilisées. Les récipients entamés ne sont pas remplis à nouveau.

2535

2536

2537

253863. La fumigation des aires propres ou aseptiques peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

2539

254064. Les méthodes de nettoyage sont validées et les procédures de désinfection sont surveillées.

2541 64.1 La portée, l'efficacité et les limites des agents désinfectants et des procédures de désinfection doivent être évaluées; leur capacité à éliminer les contaminants potentiels des surfaces doit également être considérée.

2542

2543

2544CONTRÔLE DE LA FABRICATION

2545

254665. Des précautions sont prises à tous les stades de traitement pour réduire au minimum la contamination.

254766. Les produits contenant des microorganismes vivants ne sont pas préparés ou conditionnés dans les zones où a lieu la fabrication d'autres médicaments; cependant, les préparations à base de d'organismes non viables ou constitués d'extraits bactériens peuvent être conditionnées dans des locaux utilisés pour le conditionnement d'autres médicaments stériles à condition que leur inactivation ait été validée et que des procédures de nettoyage validées soient observées.

2548

2549

2550

2551

255267. Les activités dans ces zones sont limitées au strict minimum, particulièrement lors de fabrications aseptiques. Les mouvements des opérateurs sont contrôlés et exécutés de façon méthodique, pour éviter la dispersion de particules et de microorganismes. La température ambiante et l'humidité sont contrôlées et surveillées de façon à assurer le confort du personnel.

2553

2554

2555

255668. Avant la stérilisation, les possibilités de contamination microbienne des matières premières et du matériel d'emballage doivent être minimales. Les spécifications comportent des normes de qualité microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.
255969. Le matériel est stérilisé et introduit dans les aires aseptiques par l'entremise de stérilisateurs à double accès munis de portes à accès contrôlé ou par une autre méthode validée.
256170. Il existe des normes écrites sur la qualité de l'air qui traitent notamment des **numérations de microorganismes viables et de particules non viables** dans les aires propres et aseptiques. **Les numérations de microorganismes viables et de particules non viables sont effectuées au moins une fois par quart de travail** dans les aires aseptiques lorsque des opérations aseptiques de remplissage et de transformation y sont effectuées; elles sont effectuées à des intervalles appropriés dans les aires où ont lieu d'autres opérations de transformation.
- 2567 70.1 En ce qui concerne le contrôle de la qualité de l'air dans les « zones critiques », les environnements de classe A ne devraient normalement générer aucune contamination microbiologique. La contamination d'une zone critique doit faire l'objet d'une enquête, et des mesures correctives doivent être mises en oeuvre.
- 2571 70.2 Dans les environnements de classes A et B, un contrôle régulier des particules et des microorganismes viables doit être réalisé à chaque quart de travail. Dans les zones de classe C, un contrôle des particules et des microorganismes viables doit être effectué au moins deux fois par semaine. Le volume total de l'échantillon doit être supérieur à 1 mètre cube. La fréquence des contrôles dépend de l'importance des opérations et des dernières données relevées dans la zone concernée.
- 2577 70.3 Le personnel travaillant dans des zones aseptiques doit faire l'objet d'un contrôle microbiologique à chaque quart de travail. Habituellement, les gants de l'opérateur ainsi qu'une partie de ses vêtements sont inclus dans ce contrôle. Les processus de fabrication aseptique manuels nécessitent une vigilance plus rigoureuse de la part du personnel que les processus automatisés.
258171. La présence de récipients et de produits susceptibles de libérer des fibres est réduite au minimum dans les aires propres et aseptiques.
258372. Après le nettoyage et la stérilisation, le matériel, les récipients de produit vrac et l'équipement sont manipulés de façon à ne pas être contaminés à nouveau. Il convient d'indiquer clairement à quel stade de traitement ils se trouvent.
258673. L'intervalle de temps entre le nettoyage et la stérilisation du matériel, des récipients de produit en vrac et de l'équipement, ainsi qu'entre leur stérilisation et leur utilisation, est le plus court possible. Une durée limite est fixée en fonction des conditions d'entreposage validées.
258974. L'intervalle de temps entre le début de la préparation d'une solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre anti-microbien est le plus bref possible. Une durée limite est validée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de conservation prescrites.
259275. L'eau utilisée dans la préparation des drogues d'administration parentérale est soumise à des analyses d'endotoxines et est conforme aux spécifications approuvées.

259476. L'eau utilisée pour le rinçage final des diverses composantes des contenants utilisés pour les drogues
2595 d'administration parentérale est soumise à des analyses visant à déterminer la présence d'endotoxines, à
2596 moins que les composantes en question ne soient débarrassées subséquemment des pyrogènes qui
2597 pourraient s'y trouver.
259877. L'air et les gaz comprimés qui entrent directement en contact avec les surfaces primaires du produit ou
2599 du contenant doivent présenter une pureté chimique, particulière et microbiologique adaptée. De plus, ils
2600 doivent être dépourvus d'huile et doivent avoir été filtrés au moyen d'un filtre stérilisant au moment de
2601 leur utilisation.
260278. La contamination microbiologique des produits (charge microbienne) est minimale avant la stérilisation.
2603 Le degré de contamination microbienne maximal acceptable est déterminé au cas par cas, selon le
2604 produit, et doit être fondé sur l'élaboration et le contrôle du procédé et du produit. Le degré de
2605 contamination microbienne acceptable peut également être déterminé par la tenue d'études de validation.
2606 Cette limite est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée et du risque de pyrogènes (endotoxines), qui
2607 ne sont pas éliminés par la stérilisation. Le degré de contamination microbienne doit être évalué avant de
2608 procéder à la stérilisation. Toutes les solutions, notamment les préparations injectables de grand volume,
2609 sont filtrées sur un filtre anti-microbien, si possible immédiatement avant le remplissage. Lorsque des
2610 solutions aqueuses sont conservées dans des récipients étanches, toutes les ouvertures destinées à réduire
2611 la pression sont protégées, par exemple par des filtres d'évent hydrophobes pour la rétention des
2612 bactéries.
261379. Des preuves documentées établissent la validation et la validité de chaque procédé de stérilisation. La
2614 validation et la validité des procédés de stérilisation sont vérifiées à intervalles réguliers mais au moins
2615 une fois par année et lorsque des modifications ou des changements importants sont apportés à
2616 l'équipement. Les schémas de chargement des stérilisateur doivent être établis et validés pour tous les
2617 procédés de stérilisation.
- 2618 **79.1 Stérilisation par la chaleur**
- 2619
- 2620 Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent également être utilisés mais ne devraient pas
2621 remplacer les mesures physiques.
- 2622 **79.1.1** Une période de temps suffisante est allouée pour que l'ensemble de la charge atteigne la
2623 température requise avant de commencer à mesurer la durée du cycle de stérilisation.
2624 Cette durée est déterminée pour chaque type de charge à stériliser.
- 2625 **79.1.2** Après la phase à haute température du cycle de stérilisation par la chaleur, des précautions
2626 sont prises afin d'éviter la contamination du chargement stérilisé pendant le
2627 refroidissement.
- 2628 **79.2 Stérilisation par la chaleur humide**
- 2629 **79.2.1** La surveillance du procédé se fait en contrôlant à la fois la température et la pression. Les
2630 appareils de contrôle sont indépendants des instruments de mesure et des graphiques
2631 d'enregistrement. Lorsque des systèmes automatisés de contrôle et de surveillance sont
2632 utilisés à cette fin, ils doivent être validés afin que les paramètres des procédés critiques
2633 soient respectés. Les déviations par rapport au système et au cycle sont enregistrés par le

- 2634 système et observés par l'opérateur. La lecture des indicateurs de température
2635 indépendants est régulièrement surveillée. Pour les stérilisateur munis d'un drain au bas
2636 de la chambre, il peut être nécessaire d'enregistrer la température à ce niveau pendant
2637 toute la durée du cycle de stérilisation. Des essais d'étanchéité de la chambre sont
2638 fréquemment pratiqués si une phase d'évacuation fait partie du cycle.
- 2639 79.2.2 Les articles à stériliser, autres que les produits contenus dans des contenants scellés,
2640 doivent être emballés si nécessaire, dans un matériel qui autorise l'élimination de l'air et la
2641 pénétration de la vapeur, tout en prévenant la re-contamination après la stérilisation.
2642 Toutes les parties de la charge sont en contact avec l'agent stérilisant à la température et
2643 dans des conditions de pression requises pendant la durée nécessaire.
- 2644 79.2.3 De la vapeur propre est utilisée pour la stérilisation et ne contient pas d'additifs en
2645 quantités susceptibles de contaminer le produit ou l'équipement.
- 2646 **79.3 Stérilisation par la chaleur sèche**
- 2647 79.3.1 Le procédé utilisé prévoit une circulation d'air dans la chambre et le maintien d'une
2648 pression positive pour prévenir l'entrée d'air non stérile. L'air qui entre dans la chambre
2649 doit passer au préalable à travers un filtre HEPA.
- 2650 **79.4 Stérilisation par irradiation**
- 2651 79.4.1 La dose de rayonnements est mesurée pendant la procédure de stérilisation. Pour ce faire,
2652 des indicateurs de dosimétrie indépendants du débit de dose sont utilisés, permettant ainsi
2653 de mesurer la dose que reçoit le produit lui-même. Les dosimètres sont introduits dans le
2654 chargement en nombre suffisant et suffisamment rapprochés les uns des autres pour
2655 garantir la présence d'un dosimètre dans l'irradiateur en tout temps. Si les dosimètres
2656 utilisés sont en plastique, il convient de respecter la date limite de validité de leur
2657 calibrage. La lecture de la valeur de l'absorbance des dosimètres est effectuée dans un laps
2658 de temps prédéterminé après l'exposition aux rayonnements.
- 2659 79.4.2 Des indicateurs biologiques peuvent être utilisés comme mesure de contrôle
2660 supplémentaire.
- 2661 79.4.3 Les procédures de manipulation des matériaux sont conçues de manière à prévenir les
2662 mélanges entre les matériaux irradiés et non irradiés. Des disques radiosensibles de
2663 couleur sont apposés sur chaque emballage pour différencier ceux qui ont été exposés aux
2664 rayonnements de ceux qui ne l'ont pas été.
- 2665 79.4.4 La dose de rayonnements totale est administrée pendant une durée prédéterminée.
- 2666 **79.5 Stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OEt)**
- 2667 79.5.1 Le contact direct entre le gaz et les cellules microbiennes est essentiel; des précautions
2668 sont prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être enfermés dans des
2669 matériaux comme des cristaux ou des protéines séchées. La nature et la qualité du matériel
2670 d'emballage peuvent affecter le procédé de façon significative.

- 2671 79.5.2 Avant l'exposition au gaz, les articles à stériliser sont pré-conditionnés à la température et
2672 au degré d'humidité requis par le procédé. Le temps nécessaire à cette opération est
2673 contre-balancé par le fait qu'il faut réduire au minimum le laps de temps avant la
2674 stérilisation.
- 2675 79.5.3 Chaque cycle de stérilisation est contrôlé au moyen d'indicateurs biologiques adaptés en
2676 utilisant le nombre convenable d'éléments et en les répartissant dans tout le chargement.
2677 Les renseignements ainsi recueillis sont annexés au dossier du lot de fabrication concerné.
- 2678 79.5.4 Pour chaque cycle de stérilisation, il convient de consigner la durée du cycle, la pression,
2679 la température et l'humidité dans la chambre pendant le procédé ainsi que la concentration
2680 de gaz et la quantité totale de gaz utilisée. La pression et la température sont enregistrées
2681 pendant toute la durée du cycle sur un graphique. Les relevés sont annexés au dossier du
2682 lot de fabrication.
- 2683 79.5.5 Après la stérilisation, le chargement est entreposé dans une atmosphère contrôlée et
2684 ventilée pour permettre la réduction des résidus de gaz et de produits de réaction à un
2685 niveau prédéterminé. Ce procédé est validé.
- 2686 79.6 Les indicateurs biologiques ne sont considérés que comme un moyen supplémentaire de contrôler
2687 la stérilisation, sauf dans le cas de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène où ils font partie des critères
2688 de surveillance. S'il sont utilisés, il convient de prendre toutes les précautions exigées pour éviter
2689 qu'ils ne soient à l'origine d'une contamination microbienne.
- 2690 79.7 Il existe des dossiers démontrant que les exigences relatives à chaque cycle de stérilisation ont été
2691 observées. Ces dossiers comprennent tous les graphiques (ex., temps / température).
- 2692 79.8 La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux non stérilisés, doit être évidente. Chaque
2693 panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou articles quelconques est étiqueté de
2694 façon claire et porte le nom du produit, son numéro de lot et une indication précisant s'il est ou
2695 non stérilisé. Des indicateurs comme le ruban pour autoclaves ou des disques de couleur
2696 radiosensibles peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot de fabrication (ou un
2697 sous-lot) a été ou non soumis à un processus de stérilisation. **Toutefois, ces indicateurs ne**
2698 **garantissent pas que le lot en question est stérile.**
- 2699 Note: Pour plus de renseignements, veuillez consulter les directives de Santé Canada sur
2700 la validation des procédés.

270180. **Opérations de remplissage aseptique**

2702 On doit disposer d'une norme écrite conçue pour vérifier l'efficacité des opérations globales de
2703 remplissage aseptique. Cette norme exige, entre autres, l'exécution des opérations normales de
2704 remplissage aseptique à l'aide d'un milieu stérile.

2705 **80.1** L'utilisation de milieux nutritifs favorisant la croissance microbienne lors d'essais simulant les
2706 opérations aseptiques (remplissage à l'aide de milieux stériles ou de « bouillons de culture »)
2707 constitue un moyen précieux pour vérifier globalement l'efficacité d'un procédé aseptique. Ces
2708 essais présentent les caractéristiques suivantes :

2709 **80.1.1** Ils simulent aussi fidèlement que possible les opérations réelles, et tiennent compte des
2710 pires scénarios possibles.

2711 **80.1.2** Le ou les milieux choisis permettent la croissance d'un large éventail de microorganismes,
2712 y compris ceux que l'on peut s'attendre à trouver dans l'environnement des salles de
2713 remplissage. **Chaque lot des milieux utilisés pour la simulation du procédé doit être testé**
2714 **pour leur capacité de prolifération.**

2715 **80.1.3** Les essais portent sur un nombre suffisant d'unités de production pour que la probabilité
2716 de détection d'une faible contamination soit élevée.

2717 **80.2** Un nombre statistiquement valable de contenants est utilisé pour chaque essai simulant les
2718 opérations aseptiques. **L'objectif est l'absence totale de résultats positifs. Un résultat positif**
2719 **témoigne d'un problème potentiel, peu importe la taille du lot. Tous les résultats positifs doivent**
2720 **être signalés et faire l'objet d'une enquête approfondie et étayée par des documents. En outre, des**
2721 **mesures correctives doivent être mises en oeuvre.**

2722 **Le fait de considérer le taux de contamination comme une valeur absolue (0,1 %, par exemple)**
2723 **constitue une méthode acceptable. Il est également possible d'employer une méthode statistique**
2724 **fondée sur la distribution de Poisson pour les unités remplies contaminées.**

2725 Un taux de contamination inférieur à 0,1 % avec un intervalle de confiance à 95 % est acceptable.
2726 Toute contamination fait l'objet d'une enquête et d'un compte rendu.

2727 **Les remplissages avec des bouillons de culture sont répétés à intervalles réguliers, ainsi qu'à**
2728 **chaque fois qu'un changement important touchant le produit, les locaux, l'équipement ou le**
2729 **procédé nécessite de procéder à une nouvelle validation. Normalement, chaque procédé de**
2730 **simulation doit être effectué deux fois par an et par quart de travail. Tous les membres du**
2731 **personnel susceptibles de pénétrer dans la zone aseptique au cours du remplissage du produit**
2732 **devraient prendre part au moins une fois par année à un essai simulant les opérations aseptiques.**
2733

2734	Nombre d'échecs observés	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2735 2736	Limite supérieure de confiance 95 %	3	4.74	6.3	7.75	9.15	10.51	11.84	13.15	14.43	15.71	16.96

$$\text{Taux de contamination en \%} = \frac{\text{Limite supérieure de confiance 95 \%}}{\text{Nombre d'unités remplies}} \times 100$$

Taux de contamination en % = Limite supérieure de confiance 95 % / Nombre d'unités remplies x 100

1^{er} exemple : Si 3 000 unités sont remplies et que deux unités contaminées sont observées, la limite supérieure de confiance de 95 % associée au taux de contamination est égale ou inférieure à $(6,3/3\ 000) \times 100 = 0,21 \%$. Comme ce taux est plus élevé que la valeur cible (inférieure à 0,1 %), il est inacceptable.

2^e exemple : Si 3 000 unités sont remplies et qu'aucune unité contaminée n'est observée, la limite supérieure de confiance de 95 % associée au taux de contamination est égale ou inférieure à $(3/3\ 000) \times 100 = 0,1 \%$.

Pour les lots de fabrication renfermant moins de 3 000 unités remplies, le nombre minimal de contenants utilisés pour l'essai simulant les opérations aseptiques à l'aide d'un milieu nutritif stérile devrait être égal à la grosseur maximale du lot commercial et aucune unité contaminée ne doit être trouvée après la période d'incubation.

80.3 Une matrice de procédé peut être mise au point pour chaque chaîne de remplissage. Cette matrice devrait notamment comprendre les éléments suivants : type de produit faisant l'objet d'un remplissage, taille des lots et du récipient, configuration du bouchon, volume de remplissage, vitesse de remplissage, configuration et composants de la chaîne de remplissage et les temps d'attente.

80.4 La simulation du procédé devrait être suffisamment longue pour refléter toutes les manipulations et les opérations de routine. Elle devrait également reproduire les diverses interventions pratiquées au cours d'une période de production normale, ainsi que les scénarios les plus défavorables. Une liste de toutes les interventions permises devrait être intégrée à la simulation du procédé et étayée par des pièces justificatives, et ce, de façon périodique.

80.5 L'épreuve de simulation du procédé devrait reproduire précisément toutes les étapes de fabrication, comme le transfert du produit, la filtration stérile, le remplissage, le transfert de fioles semi-bouchées vers le lyophilisateur, le cycle de lyophilisation ainsi que la pose du bouchon et le capsulage des fioles.

80.6 Le programme de simulation du procédé doit comprendre une approximation du nombre et du type d'interventions habituellement pratiquées dans le cadre de chaque lot de production. Il doit également comporter une évaluation de la complexité de ces interventions ainsi qu'une description des interventions et des événements inhabituels (entretien, incidents, équipement ou ajustements, par exemple).

80.7 Le volume de remplissage doit être suffisamment important pour évaluer l'ampleur d'une éventuelle contamination microbienne et pour assurer un contact avec toutes les surfaces stériles à

- 2774 l'intérieur du récipient lorsque celui-ci est renversé et agité. Lorsque l'on procède à l'incubation
2775 de fioles remplies, il faut également tenir compte du contact du milieu avec le dispositif de
2776 fermeture de la fiole (entreposage à l'envers, par exemple).
- 2777 80.8 Les conditions d'incubation doivent permettre la récupération des isolats environnementaux et
2778 l'identification du degré de contamination microbienne. À la suite du traitement aseptique du
2779 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
2780 contenants remplis devraient être incubés pendant au moins 14 jours consécutifs. Si deux
2781 températures sont utilisées pour l'incubation des échantillons, ces contenants devraient être
2782 incubés pendant au moins sept jours consécutifs à chacune des températures, en commençant par
2783 la moins élevée.
- 2784 80.9 La qualification initiale est conditionnelle à la réussite de trois procédés de simulation. Si aucun
2785 élément problématique n'a été observé en ce qui concerne le contrôle de l'environnement ou
2786 l'évaluation de la stérilité, il est nécessaire de procéder à une requalification de façon régulière ou
2787 deux fois par an au minimum. En outre, au moins un procédé de simulation doit être mené dans le
2788 cadre de cette requalification.
- 2789
- 2790 80.10 Toutes les personnes normalement autorisées à pénétrer dans les lieux où se déroule le
2791 remplissage doivent participer au procédé de simulation. Pendant le déroulement du procédé, elles
2792 doivent effectuer leurs tâches habituelles. Seuls les employés formés et qualifiés ayant participé
2793 activement au procédé de simulation devraient être autorisés à prendre part au procédé aseptique.
2794 Ces procédés doivent être consignés par écrit.
- 2795
- 2796 **81. Stérilisation par filtration**
- 2797
- 2798 81.1 La capacité du filtre stérilisant de retenir les microorganismes viables du flux de procédé et, par le
2799 fait même, de produire un effluent stérile doit être validée. Dans le cadre d'études de validation,
2800 on doit prendre en considération les facteurs influant sur le rendement du filtre, c'est-à-dire,
2801 généralement, la viscosité et la tension superficielle de la solution à filtrer, le pH, la compatibilité
2802 des matériaux ou des composants de la préparation avec le filtre, la pression, le débit, le volume
2803 du lot, la durée maximale d'utilisation, la température, l'osmolalité et les effets du choc
2804 hydraulique.
- 2805 81.2 Lorsqu'il est récolté, cultivé et employé correctement, le microorganisme *Brevundimonas*
2806 *diminuta* (ATCC 19146) est susceptible de mettre à l'épreuve les filtres stérilisants en raison de sa
2807 taille (diamètre moyen de $0,3\text{ }\mu\text{m}$). Un test de concentration d'au moins 10^7 organismes par cm^2
2808 d'aire de filtration efficace est généralement de rigueur, et cette concentration ne doit pas
2809 permettre le passage du microorganisme nuisible. L'inoculation directe dans la composition de la
2810 drogue constitue une méthode de prédilection, car elle permet d'évaluer l'effet de la drogue sur la
2811 matrice du filtre et sur l'organisme nuisible (sauf pour les produits ayant un effet bactéricide
2812 intrinsèque contre ce microbe et pour les préparations à base d'huile).
- 2813 81.3 L'utilisation de multiples filtres stérilisants doit être envisagée. Ainsi, une deuxième filtration à
2814 l'aide d'un filtre stérilisé retenant les microorganismes doit être réalisée immédiatement avant le
2815 site de remplissage et le plus près possible du lieu où celui-ci est effectué.

- 2816 81.4 Après la validation de l'utilisation d'un filtre stérilisant pour assurer la stérilisation d'un produit
2817 donné, le filtre en question doit subir avec succès une épreuve d'intégrité avant et après son
2818 utilisation.
- 2819 Lorsqu'au moins deux filtres stérilisants sont utilisés simultanément, tous les filtres doivent être
2820 mis à l'épreuve avant d'être utilisés. Il n'est pas nécessaire de faire subir une épreuve d'intégrité
2821 au deuxième filtre stérilisant après utilisation, à moins que le premier filtre ne présente une
2822 défectuosité. En pareil cas, le filtre stérilisant secondaire doit subir avec succès une épreuve
2823 d'intégrité avant et après son utilisation. Si, pour des raisons tangibles, il n'est pas possible de
2824 réaliser une épreuve d'intégrité de préfiltration sur l'un des filtres d'une série après le procédé de
2825 stérilisation (lorsque la stérilité en aval du premier filtre peut être compromise, par exemple), les
2826 filtres doivent être mis à l'épreuve avant d'être utilisés et après avoir été stérilisés.
- 2827 81.5 Le remplissage et la pose du bouchon des fioles remplies dans un milieu aseptique doivent être
2828 réalisés dans un environnement de classe A, et dans un environnement général de classe B.
2829 Lorsque le remplissage et la pose du bouchon des fioles sont terminés, le produit est
2830 habituellement expédié dans un environnement de classe inférieure au moyen d'un convoyeur;
2831 c'est à cet endroit que le capsulage est effectué. Il n'est pas possible de créer un environnement
2832 d'une intégrité absolue à cette étape; cela dit, il convient de considérer qu'un environnement de
2833 classe C en activité est le critère minimal à observer pour réaliser l'opération de capsulage. Les
2834 éléments suivants doivent également être pris en considération :
- 2835 81.5.1 le capsulage doit être réalisé dans les plus brefs délais après la pose du bouchon;
- 2836 81.5.2 la distance séparant la sortie de la pièce définie comme étant un environnement de classe
2837 A / B et le lieu où se déroule le capsulage dans l'environnement de classe inférieure doit
2838 être la plus courte possible;
- 2839 81.5.3 des procédures sont mises en oeuvre pour garantir que les bouchons sont correctement
2840 disposés sur les fioles avant de procéder au capsulage;
- 2841 81.5.4 il convient de justifier par écrit les arrêts et les retards de la chaîne de production;
- 2842 81.5.5 lorsqu'une fiole équipée d'un bouchon n'est pas scellée dans les délais établis, elle doit
2843 être mise de côté, puis mise au rebut conformément aux PON.
- 2844
- 2845 **82. Formage-remplissage-scellage**
- 2846 82.1 L'équipement de formage-remplissage-scellage utilisé dans un environnement de production
2847 aseptique comprend une douche d'air efficace de classe A. En outre, il doit être utilisé dans un
2848 environnement général de classe C, au minimum. L'environnement général doit respecter les
2849 limites fixées pour les particules viables et non viables quand l'équipement est non opérationnel,
2850 et les limites établies pour les particules viables lorsqu'il est en état de fonctionnement.
- 2851 82.2 L'équipement de formage-remplissage-scellage utilisé pour la fabrication de produits qui sont
2852 stérilisés en phase terminale doit être installé dans un environnement de classe D, au minimum.

285383. **Technologie des isolateurs**

2854

2855 83.1 Il convient de maintenir un niveau de classe A à l'intérieur d'un isolateur, et de l'installer dans un
2856 environnement général de classe D, au minimum.

2857 83.2 Dans le cadre d'une procédure de décontamination, il faut s'assurer d'exposer complètement
2858 toutes les surfaces intérieures de l'isolateur au agent chimique. Il est recommandé de développer
2859 et de valider des méthodes de décontamination qui éliminent les microorganismes viables des
2860 surfaces internes des dispositifs d'isolement et de l'isolateur. Les résidus du procédé de
2861 décontamination ne devraient pas avoir de répercussions néfastes sur le produit ou sur les
2862 principales surfaces de contact.

2863 83.3 En ce qui concerne la stérilisation d'une chaîne de remplissage - dans le cas où des méthodes de
2864 décontamination sont utilisées pour éliminer les organismes viables de certaines surfaces de
2865 contact du produit - il convient de démontrer, au moyen d'un indicateur biologique approprié,
2866 qu'une réduction minimale de 6-log a été effectuée.

2868 83.4 Il est nécessaire d'examiner quotidiennement l'intégrité et l'état des coutures des gants et des
2869 vêtements protégeant le haut du corps utilisés dans le cadre de la mise en application d'un procédé
2870 aseptique dans un isolateur. Ces articles doivent également faire l'objet d'un programme
2871 d'entretien préventif. Les fréquences de remplacement doivent être établies dans des procédures
2872 opératoires normalisées écrites pour garantir que les articles seront remplacés avant d'être abîmés
2873 ou endommagés. Les dispositifs de transfert, les joints d'étanchéité et les sceaux doivent faire
2874 l'objet d'un programme d'entretien écrit.

2875 83.5 La protection de l'isolateur contre la pénétration de particules en suspension dans l'air
2876 environnant doit faire partie intégrante de la conception du dispositif de protection. Une brèche
2877 dans l'intégrité de l'isolateur doit normalement entraîner un cycle de décontamination. L'intégrité
2878 peut être compromise, entre autres, par une interruption de l'alimentation électrique, d'une
2879 défektivité d'une soupape, d'une surpression inadaptée, un trou dans un gant ou d'une couture
2880 ou d'autres fuites.

2881 83.6 À chaque quart de travail, il est nécessaire de vérifier la qualité microbiologique et particulière de
2882 l'air dans l'isolateur.

288384. Les produits à usage parentéral subissent un contrôle individuel après remplissage dans le but de déceler
2884 la présence de particules et d'autres défauts. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait
2885 dans des conditions convenables et déterminées en ce qui a trait à l'éclairage, à l'arrière-plan et à la
2886 vitesse de la chaîne de production. Les opérateurs effectuant ce contrôle subissent des examens oculaires
2887 réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et ont droit à des pauses fréquentes. En outre, ils
2888 doivent être soumis à des examens réguliers afin d'évaluer leur capacité à déceler des unités défectueuses.
2889 Si l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé est validé et le bon fonctionnement de
2890 l'appareillage est contrôlé régulièrement.

289185. Les ampoules remplies sont soumises à une épreuve d'étanchéité (p. ex., immersion dans une solution
2892 colorée). Pour les autres types de récipients fermés au moyen de méthodes correctement validées, des
2893 échantillons sont inspectés pour vérifier l'intégrité du joint et/ou du vide si applicable, après une période
2894 prédéterminée.

2895 **CONTRÔLE DE LA QUALITÉ**

289686. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs de l'ensemble du lot de fabrication, mais ils comportent en particulier des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage sujets à une contamination, par exemple:
- 2897
- 2898
- 2899 86.1 En cas de remplissage aseptique, les échantillons comprennent les premiers et les derniers
2900 contenants remplis ainsi que ceux remplis après chaque interruption de travail significative.
- 2901 86.2 Pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut penser à
2902 prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge. Chaque
2903 chargement de stérilisateur est considéré comme étant un lot de fabrication pour le besoin des
2904 tests de stérilité.
- 2905 86.3 Le test validé de stérilité appliqué au produit fini n'est qu'une des mesures visant à garantir la
2906 stérilité. Il ne doit être interprété qu'à la lumière des dossiers de contrôle de l'environnement et de
2907 traitement du lot de fabrication.
- 2908 86.4 Les lots de fabrication qui n'ont pas satisfait à un premier essai de stérilité sont rejetés à moins
2909 qu'une enquête approfondie démontre, **hors de tout doute**, que le premier essai n'était pas valide.
2910 La considération à apporter aux essais de stérilité insatisfaisants est basée sur les lignes directrices
2911 énoncées dans les pharmacopées officielles (Annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*).
2912
291387. Lorsqu'une autorisation de libération en fonction des paramètres a été émise, après examen de la
2914 soumission accompagnée des données de validation et de la surveillance des données de fabrication,
2915 conformément au sous-alinéa C.01.065 b) (ii), il n'est pas nécessaire de procéder à un essai de stérilité du
2916 produit fini.
291788. **Lorsque des indicateurs biologiques sont utilisés pour le contrôle régulier d'un procédé de stérilisation ou
2918 pour une étude de validation ou de revalidation, il est nécessaire de vérifier, au moyen d'une épreuve,
2919 l'exactitude des données du compte de population énoncées par le fournisseur.**
292089. **Il est nécessaire d'évaluer la capacité de prolifération microbienne des milieux utilisés à des fins de
2921 contrôle environnemental, conformément à un programme écrit officiel.**
292290. **La quantification microbienne doit être fondée sur des méthodes scientifiques probantes. Étant donné que
2923 les dispositifs prévus à cette fin diffèrent, l'utilisateur doit évaluer la pertinence des dispositifs de
2924 contrôle choisis avant de les mettre à la portée du personnel. Ces dispositifs doivent être calibrés et
2925 utilisés conformément aux procédures adéquates en vigueur.**
292691. **Les données générées sur le contrôle environnemental des zones de classe A doivent être examinées dans
2927 le cadre de la libération d'un lot de production. Il est nécessaire de mettre à la portée du personnel un plan
2928 écrit décrivant les mesures à prendre en cas d'excursion à l'extérieur des limites environnementales.**
2929

2930 **GAZ MÉDICAUX**

2931 **RÈGLEMENT**

2932 C.02.030

2933 Les dispositions de C.02.025, C.02.027 et C.02.028 ne s'appliquent pas aux gaz médicaux.



2934

ANNEXE A**2935 EXIGENCES INTERNATIONALES HARMONISÉES POUR LA CERTIFICATION D'UN LOT**

2936 Contenu du certificat de fabrication d'un lot pour les médicaments exportés dans le cadre d'un Accord de
2937 reconnaissance mutuelle (ARM)

2938 Note explicative

2939 Dans le cadre des Accords de reconnaissance mutuelle, Annexe sectorielle sur les Bonnes pratiques de
2940 fabrication (BPF), un programme de certification des lots est requis pour les médicaments couverts par l'Annexe
2941 pharmaceutique. Les exigences internationales harmonisées pour le contenu du certificat de lot sont jointes.
2942 L'importateur du lot doit recevoir et conserver le certificat de lot émis par le fabricant. Sur demande de
2943 l'Autorité réglementaire du pays importateur, le certificat doit être immédiatement disponible. La certification de
2944 la conformité de chacun des lots par le fabricant est essentielle pour assurer l'exemption de nouveaux
2945 contrôles à l'importation (ré-analyse).

2946 Chacun des lots expédiés entre pays ayant un ARM en place, doit être accompagné par un certificat de lot délivré
2947 par le fabricant du pays exportateur. Ce certificat sera délivré après une analyse qualitative et quantitative
2948 complète de tous les principes actifs et autres composants appropriés afin de garantir que la qualité des produits
2949 est conforme aux exigences de l'autorisation de mise en marché du pays importateur. Le certificat de lot
2950 attestera que le lot satisfait aux spécifications du produit et qu'il a été fabriqué en conformité avec l'autorisation
2951 de mise en marché du pays importateur, détaillant les spécifications du produit, les méthodes analytiques visées
2952 et les résultats analytiques obtenus, et doit comporter une déclaration selon laquelle les documents relatifs au
2953 traitement et à l'emballage du lot ont été examinés et jugés conformes aux BPF. Le certificat de lot doit être
2954 signé par la personne ayant la qualité pour libérer le lot en vue de la vente ou de la distribution/exportation au
2955 bâtiment reconnu de fabrication.

2956 La liste des autorités réglementaires désignées figure à l'article C.01A.019 du *Règlement sur les aliments et*
2957 *drogues*. La dernière mise à jour de la liste est disponible sur le site Web de Santé Canada à l'adresse suivante :

2958 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/int/mra-arm/update-miseajour_tc-tm_f.html

2959

ANNEXE A1

2960

CONTENU DU CERTIFICAT DE FABRICATION D'UN LOT

2961 **Contenu du certificat de fabrication d'un lot pour les médicaments exportés dans le cadre d'un Accord de**
2962 **reconnaissance mutuelle (ARM)**

2963 [ENTÊTE DE LA COMPAGNIE / MANUFACTURIER EXPORTATEUR]

2964 **1. Nom du produit.**

2965 Marque déposée, nom ou marque de commerce dans le pays importateur.

2966 **2. Pays importateur.**

2967 **3. Numéro d'autorisation de mise en marché.**

2968 Le numéro d'autorisation du produit dans le pays importateur doit être fourni.

2969 **4. Teneur.**

2970 Identité (nom) et quantité par unité posologique pour tous les ingrédients actifs/composants.

2971 **5. Forme posologique** (forme pharmaceutique).

2972 **6. Contenu net** (contenu indiqué sur l'emballage) **et type** (par ex. ampoules, bouteilles, carton).

2973 **7. Numéro de lot de fabrication.**

2974 En relation avec le produit.

2975 **8. Date de fabrication.**

2976 Selon les exigences nationales (locales).

2977 **9. Date limite d'utilisation** (expiration).

2978 **10. Nom et adresse du (des) manufacturier (s) - bâtiment(s) reconnu(s) de fabrication.**

2979 S'il y a plus d'un bâtiment reconnu de fabrication, tous les bâtiments reconnus impliqués dans la

2980 fabrication, incluant l'emballage et le contrôle de la qualité du lot, doivent être indiqués avec leur

2981 nom et adresse. Le nom et l'adresse doivent correspondre aux renseignements figurant sur

2982 l'Autorisation de fabriquer/Licence d'établissement.

2983 **11. Numéro d'autorisation de fabriquer / Licence ou Certificat de conformité aux BPF du**

2984 **manufacturier.**

2985 Le numéro de chacun des bâtiments reconnus mentionnés sous l'item 10 doit être indiqué.

2986 **12. Résultats d'analyse.**

2987 Devrait inclure les références aux spécifications approuvées, les résultats obtenus et les

2988 méthodes utilisées (peut renvoyer à un certificat d'analyse séparé qui doit être daté, signé et

2989 joint).

2990 **13. Commentaires/remarques.**

2991 Tout autre information pouvant être utile à l'importateur et/ou l'inspecteur vérifiant la conformité du

2992certificat de lot (par ex. conditions d'entreposage ou de transport particulières).

299314. Énoncé d'attestation (de certification).

2994L'énoncé d'attestation devrait couvrir toutes les activités de fabrication, incluant l'emballage et le
2995contrôle de la qualité. Le texte suivant devrait être utilisé : « Par la présente, j'atteste que les
2996renseignements ci-dessus sont exacts et authentiques. Ce lot de produits a été fabriqué, incluant
2997son emballage et son contrôle de la qualité, au(x) bâtiment(s) reconnu(s) mentionné(s) ci-dessus,
2998en toute conformité avec les exigences BPF de l'autorité réglementaire locale, ainsi qu'aux
2999exigences/spécifications de l'autorisation de mise en marché du pays importateur. Les données
3000visant le traitement du lot, l'emballage et les analyses ont été revues et trouvées conformes aux
3001BPF ».

300215. Nom et titre/poste de la personne approuvant la libération du lot.

3003Incluant l'identification du nom et de l'adresse du bâtiment reconnu de fabrication (compagnie), si
3004plus d'un bâtiment reconnu a été identifié sous l'item 10.

300516. Signature de la personne approuvant la libération du lot.

300617. Date de signature.

3007

ANNEXE B**3008ACRONYMES**

3009

- 3010AC : Avis de conformité
- 3011ARM : Accord de reconnaissance mutuelle
- 3012BPF : Bonnes pratiques de fabrication
- 3013CdeC : **Certificat de conformité**
- 3014CIH : Conférence internationale sur l'harmonisation
- 3015DGPSA : Direction générale des produits de santé et des aliments
- 3016DIN : Drogue : identification numérique
- 3017DTP : **Documents-types de production**
- 3018EPI : **Eau pour injection**
- 3019IPA : Ingrédients pharmaceutiques actifs
- 3020NCS : **Non-conformité à une spécification**
- 3021OMS : Organisation mondiale de la santé
- 3022PIC/S : Pharmaceutical Inspection Cooperation/Scheme
- 3023VICH : **Veterinary International Conference on Harmonisation**

3024GLOSSAIRE

3025

3026 Les définitions données ci-après s'appliquent aux termes utilisés dans les présentes lignes directrices et dans les
3027 annexes, sauf indications contraires dans ces annexes. Les définitions tirées d'autres documents sont ainsi
3028 désignées par des parenthèses prévues à la fin de la définition.

3029

- 3030 **ACCORD DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (ARM)** (mutual recognition agreement, MRA) -
3031 « Accord international portant sur la reconnaissance mutuelle en matière de certification de la conformité
3032 aux bonnes pratiques de fabrication des drogues. » (C.01A.001)
- 3033 **AIRE ASEPTIQUE** (aseptic area) - Zone ou zones situées à l'intérieur d'une aire propre où l'on
3034 maintient les conditions décrites pour les classes A ou B (voir le tableau à l'article C.02.029).

- 3035 **AIRE CRITIQUE** (critical area) - Aire dans laquelle la drogue, les contenants et les fermetures stérilisés
3036 sont exposés aux conditions environnementales établies pour contrôler la stérilité du produit. Cette « aire
3037 critique » est désignée comme un environnement de classe A. Les activités menées dans le cadre de cette
3038 aire incluent les manipulations, comme les raccordements aseptiques, l'ajout d'ingrédients stériles, les
3039 opérations de remplissage et de fermeture.
- 3040
3041 **AIRE PROPRES** (clean area) - Local ou suite de locaux où l'on doit maintenir les conditions décrites pour
3042 les classes C ou D (voir le tableau à l'article C.02.029 de ces lignes directrices). Les locaux font l'objet
3043 d'un contrôle environnemental défini en regard de la contamination par les microorganismes et les
3044 matières particulaires; ils sont construits, maintenus et utilisés de manière à réduire le plus possible
3045 l'introduction, l'apparition et la rétention de contaminants.
- 3046 **ANALYSE EN COURS DE FABRICATION** (in-process testing) - Examen ou essai de toute substance
3047 ou combinaison de substances au cours de la fabrication.
- 3048
3049 **ANALYSER** (test) - Exécuter les analyses, y compris tout examen, évaluations et analyses, tel que décrit
3050 au Titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- 3051 **ANALYSES À LONG TERME** (long term testing) - « Études de stabilité effectuées dans les conditions
3052 recommandées d'entreposage pendant la période de ré-analyse ou la durée d'entreposage proposée (ou
3053 homologuée) sur l'étiquette. » (CIH, Q1A(R))
- 3054 **AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ** (marketing authorization) - Document juridique délivré par
3055 Santé Canada, autorisant la vente d'une drogue ou d'un instrument médical, et fondé sur les exigences de
3056 la LAD et des règlements connexes en matière de santé et de sécurité. L'autorisation de commercialisation
3057 peut prendre la forme d'une identification numérique de la drogue (DIN), d'une homologation dans le cas
3058 des instruments médicaux de classes II, III et IV, ou d'une licence dans le cas des produits de santé naturels
3059 (NPN ou DIN-HM).
- 3060
3061 **AUTORITÉ QUALIFIÉE** (qualified authority) - Un membre du Pharmaceutical Inspection
3062 Cooperation/Scheme (PIC/S) ou de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.
- 3063 **AUTORITÉ RÉGLEMENTAIRE** (regulatory authority) - Organisme public ou autre entité, dans un
3064 pays participant, qui est habilité à contrôler l'utilisation ou la vente de drogues dans ce pays et qui peut
3065 prendre des mesures d'exécution pour veiller à ce que les drogues commercialisées sur le territoire relevant
3066 de sa compétence satisfassent aux exigences légales.
- 3067 **BÂTIMENT RECONNU** (recognized building) - « À l'égard de la manufacture, de l'emballage-
3068 étiquetage ou de l'analyse d'une drogue, bâtiment qu'une autorité réglementaire, désignée aux termes du
3069 paragraphe C.01A.019(1) à l'égard de cette activité pour cette drogue, a reconnu comme satisfaisant à ses
3070 normes de bonnes pratiques de fabrication à l'égard de cette activité pour cette drogue. » (C.01A.001)
- 3071 **BILAN COMPARATIF** (reconciliation) - Comparaison des quantités de produits réellement fabriqués
3072 ou utilisées et des quantités théoriques, compte tenu des variations normales.
- 3073 **CERTIFICAT D'ANALYSE (CA)** (certificate of analysis) - Document comportant le nom et l'adresse
3074 du laboratoire ayant effectué la ou les analyses, le nom et les spécifications du ou des ingrédients, la ou les
3075 analyses effectuées, la ou les méthodes utilisées, les résultats numériques réels, la ou les dates

- 3076 d'approbation, la signature de la personne ayant donné son approbation et toute autre information
3077 technique jugée nécessaire pour son utilisation correcte.
- 3078 **CERTIFICAT D'EXPORTATION** (export certificate) (en vertu de l'article 37 de la *Loi sur les aliments*
3079 *et drogues*) (export certificate [under section 37 of the *Food and Drugs Act*]) - Certificat signé par le
3080 manufacturier et un commissaire à l'assermentation attestant que la drogue pour laquelle le certificat est
3081 établi n'est pas fabriquée ou vendue pour consommation au Canada et que l'emballage et son contenu
3082 n'enfreignent aucune règle de droit connue au pays auquel il est expédié ou destiné.
- 3083 **CERTIFICAT DE CONFORMITÉ (CC)** (certificate of compliance (CoC)) - Certificat émis par une
3084 autorité réglementaire attestant de la conformité aux BPF d'un site situé dans un bâtiment reconnu dans ce
3085 pays. Au Canada, le CC est émis par l'Inspectorat de la DGPSA.
- 3086 **CERTIFICAT DE FABRICATION** (certificate of manufacture) - Document émis par un vendeur à un
3087 distributeur ou à un importateur, qui certifie qu'un lot ou un lot de fabrication spécifique d'une drogue a
3088 été produit conformément à ses documents-types de production. Ce certificat inclut un sommaire détaillé
3089 de la documentation courante du lot de fabrication, ainsi que les références aux dates de modification, de
3090 fabrication et d'emballage, et est signé et daté par le service du contrôle de la qualité du vendeur. **Pour les**
3091 **médicaments fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans des pays signataires d'un accord de**
3092 **reconnaissance mutuelle (ARM), le certificat de lot est considéré comme équivalent.**
3093
- 3094 **CERTIFICAT DE LOT** (batch certificate) – « Certificat délivré par le manufacturier d'un lot ou lot de
3095 fabrication d'une drogue exporté dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle et dans lequel le
3096 manufacturier :
- 3097 (a) identifie le document-type de production pour la drogue et atteste que le lot ou le lot de fabrication a
3098 été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé conformément aux méthodes énoncées dans le
3099 document-type;
- 3100 (b) fournit une description détaillée de la drogue, y compris :
- 3101 (i) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la
3102 drogue,
- 3103 (ii) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue;
- 3104 (c) indique les méthodes d'analyse du lot ou lot de fabrication ainsi que les résultats analytiques détaillés
3105 obtenus;
- 3106 (d) indique les adresses des bâtiments où le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-
3107 étiqueté et analysé;
- 3108 (e) atteste que le lot ou lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé conformément
3109 aux bonnes pratiques de fabrication de l'autorité réglementaire qui a reconnu les bâtiments comme
3110 satisfaisant à ses normes de bonnes pratiques de fabrication. » (C.01A.001)
- 3111 (Le contenu du certificat est également décrit à l'annexe A).

- 3112 **CERTIFICAT DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE (CPP)** (certificate of pharmaceutical product) -
3113 Certificat émis par l'Inspectorat décrivant le statut du produit pharmaceutique, biologique,
3114 radiopharmaceutique ou à usage vétérinaire indiqué et de la conformité du demandeur aux BPF. Ce
3115 certificat respecte le format recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
- 3116 **CONFINEMENT** (containment) - Isolation complète d'une ou de plusieurs étapes du reste du procédé de
3117 fabrication afin d'empêcher la contamination croisée du produit, ou du personnel, à partir des autres étapes
3118 du procédé de fabrication.
- 3119
3120 **CONTRÔLE DES CHANGEMENTS** (change control) - Procédure écrite décrivant la mesure à prendre
3121 dans le cas où l'on propose un changement (a) aux installations, aux matériaux, à l'équipement et /ou aux
3122 procédés utilisés dans la fabrication, l'emballage et l'analyse des drogues, ou (b) tout changement pouvant
3123 avoir un effet sur la qualité ou le fonctionnement des systèmes auxiliaires.
- 3124
3125 **CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION** (in-process control) - Vérifications effectuées en cours
3126 de production, en vue de surveiller et, au besoin, de modifier le processus pour s'assurer que le produit fini
3127 est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement de production ou de l'équipement peut
3128 également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.
- 3129 **DATE DE FABRICATION** (date of fabrication) - Date où l'ingrédient actif, l'**excipient**, l'antioxydant,
3130 l'agent de conservation ou le capteur d'oxygène ou d'air ont été ajoutés pour la première fois au lot traité.
3131 Cette définition s'applique, sauf si définie différemment dans le *Règlement sur les aliments et drogues*.
- 3132 **DATE DE RÉANALYSE** (retest date) - « Date à laquelle une substance doit subir une nouvelle analyse
3133 pour garantir qu'elle est toujours adaptée à l'utilisation prévue. » (ICH Q7)
- 3134 **DATE LIMITE D'UTILISATION** (expiration date) - « La plus rapprochée des dates suivantes : (a) la
3135 date, indiquée par au moins l'année et le mois, jusqu'à laquelle une drogue conserve l'activité, la pureté et
3136 les propriétés physiques précisées sur l'étiquette; (b) la date, indiquée au moins par l'année et le mois,
3137 après laquelle le fabricant recommande de ne plus utiliser la drogue. » (C.01.001)
- 3138 **DIRECTEUR** (director) - « Désigne le sous-ministre adjoint, Direction générale des produits de santé et
3139 des aliments, ministère de la Santé. » (A.01.010)
- 3140 **DISTRIBUTEUR** (distributor) ou **FABRICANT** (manufacturer) - « Toute personne, y compris une
3141 association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un
3142 dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle,
3143 vend un aliment ou une drogue. » (A.01.010)
- 3144 Les Titres 1A et 2 à 4 s'appliquent aux distributeurs suivants (C.01A.003) :
- 3145 (a) le distributeur d'une drogue visée aux annexes C ou D de la *Loi* ou à l'annexe F de ses *Règlements*,
3146 d'une drogue contrôlée au sens du paragraphe G.01.001 (1) de celui-ci ou d'un stupéfiant au sens du
3147 *Règlement sur les stupéfiants* dont il n'a pas obtenu l'identification numérique; et
- 3148 (b) le distributeur d'une drogue pour laquelle il détient l'identification numérique.

- 3149 **DOCUMENTS-TYPES DE PRODUCTION (DTP)** (master production documents, **MPD**) - Documents
3150 comprenant les spécifications des matières premières, du matériel d'emballage et de la forme posologique
3151 emballée; la formule-type (**incluant la composition et les instructions décrites sous « Formule-type »**), les
3152 procédures d'échantillonnage et les PON traitant des procédés critiques, que l'on fasse référence ou non à
3153 ces PON dans la formule-type.
- 3154 **DROGUE** (drug) - « “Drogue” comprend toute substance ou mélange de substances manufacturé, vendu
3155 ou représenté comme pouvant être employé : (a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la
3156 prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes, chez
3157 l'homme ou les animaux; ou (b) en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez
3158 l'homme ou les animaux; ou (c) en vue de désinfecter des locaux où des aliments sont fabriqués, préparés
3159 ou conservés. » (article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*)
- 3160 Aux Titres 1A et 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*, le terme « drogue » désigne une drogue sous
3161 une forme posologique (C.01A.001(2)), ou un produit intermédiaire en vrac qui peut servir à la fabrication
3162 d'une drogue énumérée à l'Annexe C de la *Loi* ou d'une drogue d'origine biologique énumérée à l'annexe
3163 D de la *Loi*. Il ne comprend pas un prémélange dilué de drogues, ni un aliment médicamenté au sens où le
3164 définit l'article 2 du *Règlement de 1983 sur les aliments du bétail*, ni une drogue utilisée uniquement aux
3165 fins d'une étude expérimentale visée par un certificat délivré aux termes de l'article C.08.015, ni une
3166 drogue énumérée à l'annexe H de la *Loi*. (C.01A.001(2))
- 3167 **DROGUE : IDENTIFICATION NUMÉRIQUE** (drug identification number) - Code numérique attribué
3168 à tous les médicaments sous forme posologique réglementés par le *Règlement sur les aliments et drogues*,
3169 à l'exception du sang, des constituants du sang et des produits radiopharmaceutiques.
- 3170 **DROGUE BIOLOGIQUE** (biological drug) - Les drogues biologiques sont énumérées à l'annexe D de la
3171 *Loi sur les aliments et drogues*.
- 3172 **DROGUE EN VRAC** (bulk drug) - **Forme posologique non emballée**, habituellement en quantité plus
3173 grande que celle du plus gros format d'emballage disponible sur le marché.
- 3174 **DROGUE SEMI-FINIE** (in-process drug) - Toute substance ou combinaison de substances devant subir
3175 d'autres traitements pour devenir une drogue sous forme posologique.
- 3176 **DROGUES VÉTÉRINAIRES** (veterinary drugs) - **Médicaments vétérinaires administrés aux animaux**
3177 **producteurs de denrées alimentaires, ainsi qu'aux animaux de compagnie.**
- 3178 **DURÉE DE CONSERVATION** (shelf-life) - Période pendant laquelle une drogue est censée satisfaire
3179 aux spécifications approuvées, pourvu qu'elle soit entreposée dans les conditions définies sur l'étiquette et
3180 avec le système de fermeture et le contenant proposés.
- 3181 **EAU PURIFIÉE** (purified water) - Telle que définie dans n'importe quelle norme énumérée à l'annexe B
3182 de la *Loi sur les aliments et drogues*.
- 3183 **EMBALLER** (package) - « Tel que décrit sous “emballer-étiqueter”, l'action d'emballer consiste à
3184 emballer une drogue dans son récipient immédiat. » (C.01A.001)

- 3185 **EMBALLER-ÉTIQUETER** (package/label) - « Emballer une drogue dans son récipient immédiat ou
3186 apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. » (C.01A.001)
3187
- 3188 **ENTREPRENEUR** (contractor) - Entité légale effectuant des activités au nom d'une entreprise
3189 conformément à une entente écrite, y compris sur d'autres sites dans la même structure organisationnelle.
- 3190 **ÉTIQUETTE** (label) - « Sont assimilés aux étiquettes les inscriptions, mots ou marques accompagnant
3191 les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou emballages (article 2 de la *Loi*). **Tel que défini sous**
3192 «emballer-étiqueter», l'action d'étiqueter renvoie à apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la
3193 drogue. » (C.01A.001)
- 3194 **FABRICANT** (manufacturer) ou **DISTRIBUTEUR** (distributor) - Voir la définition sous
3195 « Distributeur ».
- 3196 **FILTRE DE STÉRILISATION** (sterilizing filter) - Filtre utilisé pour stériliser un matériau. Les filtres de
3197 stérilisation sont classés avec un diamètre de pore égal ou inférieur à 0,2 µm.
- 3198 **FORME POSOLOGIQUE** (dosage form) - Drogue qui a été traitée au point d'être maintenant sous une
3199 forme pouvant être administrée en doses individuelles.
- 3200 **FORMULE-TYPE** (master formula) - Document ou ensemble de documents spécifiant la nature et la
3201 quantité des matières premières et du matériel d'emballage, et comportant une description détaillée des
3202 procédures à appliquer et des précautions à prendre pour produire une quantité donnée de produit fini,
3203 ainsi que les instructions de fabrication comprenant les contrôles à effectuer au cours de celle-ci.
3204
- 3205 **GAZ MÉDICAL** (medical gas) - « Tout gaz ou mélange de gaz fabriqué, -vendu ou représenté comme
3206 pouvant servir de drogue. » (C.02.002)
- 3207 **IMPORTER** (import) - « Importer une drogue au Canada en vue de la vendre. » (C.01A.001)
3208
- 3209 **INGRÉDIENT PHARMACEUTIQUE ACTIF** (active pharmaceutical ingredient) - « Toute substance
3210 ou tout mélange de substances devant entrer dans la fabrication d'un produit pharmaceutique (médical) et
3211 qui, lorsqu'ils servent à la fabrication d'une drogue, deviennent un ingrédient actif du médicament. Ces
3212 substances sont censées produire l'effet pharmacologique ou tout autre effet directement recherché dans le
3213 diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une affection, ou encore, modifier la
3214 structure et les fonctions de l'organisme. » (CIH, Q7A)
- 3215 **INSTALLATION CONFINÉE** (self-contained facility) - Local permettant de séparer complètement et
3216 entièrement tous les aspects de l'opération, y compris le déplacement du personnel et de l'équipement, et
3217 dans lesquels les procédures, les mesures de contrôle et la surveillance sont bien établies. Ces installations
3218 comprennent des barrières physiques ainsi que des équipements distincts, comme les systèmes de
3219 traitement de l'air. **Une installation** confinée ne se trouve pas nécessairement dans un bâtiment distinct ou
3220 séparé.
- 3221 **LICENCE D'ÉTABLISSEMENT POUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES** (drug
3222 establishment licence) - Licence délivrée à un établissement pharmaceutique canadien dont l'inspection et
3223 l'évaluation sont conformes aux exigences applicables figurant dans les Titres 2 à 4 du *Règlement sur les*
3224 *aliments et drogues*.

- 3225 **LOT (lot)** - Quantité de toute drogue sous forme posologique, d'une matière première ou d'un matériel
3226 d'emballage, homogène à l'intérieur de limites déterminées, formant en tout ou en partie un seul lot de
3227 fabrication et identifiée par un numéro de lot distinctif figurant sur l'étiquette du produit fini.
- 3228 **LOT DE FABRICATION (batch)** - Quantité de toute drogue sous forme posologique ou d'une matière
3229 première ou d'un matériel d'emballage, homogène à l'intérieur de limites déterminées, fabriquée
3230 conformément à une commande unique de production sous l'attestation des signataires responsables de
3231 ladite commande. En cas de fabrication continue, le lot de fabrication correspond à une fraction définie de
3232 la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. Parfois, il est nécessaire de diviser un lot de
3233 fabrication en un certain nombre de sous-lots de fabrication qui sont ultérieurement rassemblés en vue de
3234 former un lot final de fabrication homogène.
- 3235 **LOTS DE FABRICATION VISÉS POUR DES ESSAIS SYSTÉMATIQUES (commitment batches)** -
3236 « Lots de production d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux pour lesquels des
3237 études de stabilité sont entreprises ou terminées après qu'un avis de conformité a été émis, dans le cadre
3238 d'un engagement pris au moment de la présentation. » (ICH Q1A (R2))
- 3239 **LOTS PRIMAIRES (primary batches)** - « Lot de substance médicamenteuse ou de produit
3240 médicamenteux utilisé pour une étude systématique de stabilité et à partir duquel les données de stabilité
3241 sont présentées dans une demande d'homologation en vue d'établir respectivement une période de
3242 réanalyse pour les contre-essais ou une durée de conservation. » (ICH Q1A (R2))
- 3243 **MANUFACTURER (fabricate)** - « Préparer et préserver une drogue en vue de la vendre. » (C.01A.001)
- 3244 **MATÉRIEL D'EMBALLAGE (packaging material)** - Étiquettes, matériel d'emballage imprimé et autres
3245 éléments en contact direct avec la forme posologique (voir C.02.002).
- 3246 **MATIÈRE PREMIÈRE (raw material)** - Toute substance, autre qu'une drogue semi-finie ou du matériel
3247 d'emballage, destinée à être utilisée dans la fabrication de drogues, y compris les substances qui
3248 apparaissent dans la formule-type mais qui sont absentes dans le produit fini, tel que les solvants et les
3249 agents accessoires de production.
- 3250 **MÉTHODE DE LA MATRICE (matrixing)** - « Conception d'une étude de stabilité, où seul un sous-
3251 ensemble sélectionné du nombre total d'échantillons possibles pour toutes les combinaisons de facteurs est
3252 soumis aux essais à un point précis du calendrier d'analyses. Ultérieurement, un autre sous-ensemble
3253 d'échantillons parmi toutes les combinaisons de facteurs est soumis aux essais. La méthode suppose que la
3254 stabilité des sous-ensembles d'échantillons soumis aux essais représente la stabilité de tous les
3255 échantillons à un point donné du calendrier d'analyses. Les différences dans les échantillons pour le même
3256 produit médicamenteux doivent indiquer, par exemple, s'il s'agit de différents lots, de différentes forces,
3257 de différents formats avec un même système de fermeture du contenant et, peut-être dans certains cas, de
3258 différents systèmes de conditionnement. » (CIH, Q1A(R)) La méthode de la matrice peut également
3259 s'appliquer à d'autres domaines, comme la validation.
- 3260 **MÉTHODE DES EXTRÊMES (bracketing)** - « Conception d'une étude de stabilité où ne sont analysés
3261 que les échantillons aux extrêmes de certaines variables (p. ex., forces, format du contenant), selon le
3262 même calendrier d'analyses que dans les études régulières. L'étude présume que la stabilité des
3263 échantillons correspondant à des conditions intermédiaires serait représentée par celle des extrêmes.

- 3264 Lorsque des produits ayant plusieurs forces doivent être étudiés, l'utilisation des extrêmes s'applique
3265 seulement s'il existe une relation très étroite, par la composition, entre les diverses forces du produit
3266 (p. ex., une série de comprimés produits par différentes forces de compression d'un même granulé de base,
3267 ou une série de capsules obtenues par différentes charges de remplissage de la même composition de base
3268 introduites dans des capsules vides de différentes tailles). La méthode des extrêmes peut s'appliquer à
3269 différents formats de contenant ou à des quantités différentes placées dans des systèmes de
3270 conditionnement identiques et de même capacité. » (ICH, Q1A(R))
- 3271 **NUMÉRO DE LOT** (lot number) - « Toute combinaison de lettres, de chiffres ou de lettres et de chiffres
3272 au moyen de laquelle tout aliment ou toute drogue peut être retracé au cours de la fabrication et identifié au
3273 cours de la distribution. » (A.01.010)
- 3274 **NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION** (batch number) - Combinaison caractéristique de chiffres et
3275 (ou) de lettres qui identifie spécifiquement un lot de fabrication et qui figure sur les dossiers de lot de
3276 fabrication, les certificats d'analyse, etc.
- 3277 **PAYS PARTICIPANT À UN ARM** (MRA country) - Pays participant à un accord de reconnaissance
3278 mutuelle avec le Canada. (C.01A.001)
- 3280 **PÉRIODE DE RÉ-ANALYSE** (retest period) - « Période pendant laquelle on peut considérer que la
3281 substance médicamenteuse demeure conforme aux spécifications et peut, par conséquent, continuer à être
3282 utilisée dans la fabrication d'un produit médicamenteux donné, à condition que l'entreposage soit
3283 conforme aux conditions spécifiées. Après cette période, le lot de substance médicamenteuse doit être
3284 soumis à une ré-analyse pour vérifier s'il est toujours conforme à ses spécifications, puis utilisé
3285 immédiatement. » (ICH, Q1A(R))
- 3286 **PRÉMÉLANGE MÉDICAMENTEUX** (drug premix) - « Drogue à usage vétérinaire qui a fait l'objet
3287 d'une identification numérique et dont l'étiquette porte qu'elle doit être combinée à un aliment au sens de
3288 l'article 2 de la *Loi relative aux aliments du bétail*. » (C.01A.001)
- 3289 **PRÉMÉLANGE MÉDICAMENTEUX DILUÉ** (dilute drug premix) - « Drogue à usage vétérinaire
3290 résultant de la combinaison d'un prémélange médicamenteux à un aliment au sens de l'article 2 du
3291 *Règlement de 1983 sur les aliments du bétail*, au taux le plus bas des posologies approuvées pour cette
3292 drogue. » (C.01.A.001)
- 3293 **PROCÉDÉ ASEPTIQUE** (aseptic process) - Méthode de production d'un produit stérile consistant à
3294 combiner et à assembler une drogue en vrac stérile ou des matières premières stériles avec du matériel
3295 d'emballage stérile dans un environnement de classe A ou B (voir le tableau à l'article C.02.029 de ces
3296 lignes directrices).
- 3297 **PROCÉDÉ CRITIQUE** (critical process) - Procédé pouvant, s'il n'est pas maîtrisé correctement,
3298 entraîner d'importantes différences dans la qualité d'un produit fini.
- 3299 **PROCÉDURE DE CONVERSION** (changeover procedure) - Série logique d'étapes validées assurant un
3300 nettoyage adéquat des locaux et de l'équipement avant le traitement d'un produit différent.
- 3301 **PROCÉDURE OPÉRATOIRE NORMALISÉE (PON)** (standard operating procedure [SOP]) -
3302 Procédure écrite indiquant comment exécuter des opérations qui ne s'appliquent pas nécessairement de
3303 façon spécifique à un produit ou un matériel donné, mais qui peuvent être de nature plus générale (par

- 3304 exemple : utilisation, entretien et nettoyage de l'équipement; validation; nettoyage des locaux et contrôle
3305 de l'environnement; échantillonnage et inspection). Certaines de ces procédures peuvent compléter le
3306 document-type et le document de production de lot de fabrication d'un produit déterminé.
- 3307 **PRODUCTION** (production) - Ensemble des opérations concernant la préparation d'un produit fini,
3308 depuis la réception des matières premières et du matériel d'emballage, en passant par leur transformation
3309 et leur emballage, jusqu'à l'obtention du produit fini, y compris l'entreposage.
- 3310 **PRODUCTION CONSÉCUTIVE** (campaign production) - Traitement séquentiel de matériel, qu'il
3311 s'agisse de plusieurs produits dans un établissement multi-produits ou de plusieurs lots du même produit
3312 dans un établissement dédié à ce dernier, pendant une période définie. Des productions consécutives
3313 peuvent avoir lieu à n'importe quelle étape d'un procédé où des pièces ou suites et (ou) pièce
3314 d'équipement sont réutilisées pour plusieurs produits ou lots.
- 3315 **PRODUIT FINI** (finished product) - Produit ayant subi toutes les étapes de la production, y compris
3316 l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.
- 3317 **PRODUIT INTERMÉDIAIRE EN VRAC** (bulk process intermediate) - Forme intermédiaire d'une
3318 drogue de l'annexe C ou D (p. ex., produit intermédiaire en vrac final, matériel en vrac, concentré en vrac,
3319 substance médicamenteuse) qui doit subir d'autres traitements avant de devenir le produit final. Celui-ci
3320 est généralement caractérisé par une période d'attente, des conditions d'entreposage et l'exécution
3321 d'analyses en cours de fabrication.
- 3322 **PRODUIT PHARMACEUTIQUE** (pharmaceutical) - « Toute drogue non visée aux annexes C ou D de
3323 la *Loi*. » (C.01A.001)
- 3324 **PRODUIT RADIOPHARMACEUTIQUE** (radiopharmaceutical) - « Drogue dont le noyau instable subit
3325 une désintégration spontanée avec émission de particules nucléaires ou de photons. » (C.03.201)
- 3326 **PRODUITS DU GROUPE 2** (group 2 products) - Drogues énumérées à l'annexe D de la *Loi* et faisant
3327 l'objet du programme d'autorisation de mise en circulation des lots par Santé Canada, qui exigent le plus
3328 haut niveau d'évaluation après la délivrance de l'avis de conformité (AC). Cette évaluation comprend des
3329 analyses ciblées, l'examen de protocole et l'autorisation écrite de vente pour chaque lot au Canada sous
3330 forme de lettre d'autorisation de mise en circulation.
- 3331 **PURETÉ** (purity) - Critère qui indique dans quelle mesure une matière première ou une drogue sous
3332 forme posologique est exempte de substances chimiques, biologiques ou physiques non souhaitables ou
3333 adultérantes tel qu'il est défini dans les spécifications.
- 3334 **QUALIFICATION D'INSTALLATION** (installation qualification) - Démonstration, documents à
3335 l'appui, que l'équipement utilisé pour le traitement et les systèmes auxiliaires ont été bien choisis et bien
3336 installés.
- 3337 **QUALIFICATION OPÉRATIONNELLE** (operational qualification) - Démonstration, documents à
3338 l'appui, que l'équipement utilisé pour le traitement et les systèmes auxiliaires fonctionnent bien et
3339 conformément aux spécifications établies.

- 3340 **QUARANTAINE** (quarantine) - Restriction réelle de la disponibilité du matériel ou du produit à utiliser
3341 (par des moyens physiques ou par l'entremise d'un système), jusqu'à ce que le service du contrôle de la
3342 qualité en autorise la mise en circulation.
- 3343 **RÉCUPÉRATION** (recovery) - Introduction de la totalité ou d'une partie d'un lot de fabrication de
3344 qualité requise dans un autre lot de fabrication, à un stade précis de la fabrication.
- 3345 **RÉ-EMBALLER-RÉ-ÉTIQUETER** (re-packaging / re-labelling) - Remplacement de l'emballage ou de
3346 l'étiquetage de produits ayant déjà été emballés et étiquetés.
- 3347 **REGISTRE D'EMBALLAGE DE LOT DE FABRICATION** (packaging batch record) - Registre
3348 démontrant que le lot du produit a été emballé conformément aux documents-types de production
3349 approuvés.
- 3350 **REGISTRE DE LOT DE FABRICATION** (manufacturing batch record) - Registre montrant que le lot
3351 du produit a été fabriqué conformément aux documents-types de production approuvés.
- 3352 **REMPLISSAGE** (filling) - Opération qui consiste à introduire la drogue en vrac dans son contenant final
3353 et à fermer le contenant.
- 3354 **REPRISE** (reworking) - « Soumettre une drogue semi-finie, un produit intermédiaire en vrac (produit
3355 biologique intermédiaire final en vrac) ou un produit final appartenant à un lot ou à un lot de fabrication
3356 unique à un procédé de fabrication différent en raison de la non-conformité du produit aux spécifications
3357 prédéterminées. La reprise est une activité imprévue et n'est pas pré-autorisée dans le cadre de
3358 l'autorisation de mise en marché. » (BPF de l'OMS)
- 3359 **RETRAITEMENT** (reprocessing) - Soumettre, en tout ou en partie, un lot ou lot de fabrication d'une
3360 drogue semi-finie, d'un produit intermédiaire en vrac (produit biologique intermédiaire final en vrac) ou
3361 d'une drogue en vrac appartenant à un lot ou à un lot de fabrication unique à une étape antérieure du
3362 procédé de fabrication validé, en raison de la non-conformité du produit aux spécifications prédéterminées.
3363 Les procédures de retraitement sont parfois nécessaires et sont validées ou pré-autorisées par le service du
3364 contrôle de la qualité ou dans le cadre de l'autorisation de mise en marché.
- 3365 **SAS** (airlock) - Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces,
3366 d'habitude de différentes classes d'environnement, afin de contrôler le flux d'air entre ces pièces lors des
3367 entrées et sorties. Un sas est conçu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.
- 3368 **SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ** (quality control department) - Fonction maintenue par
3369 un manufacturier, emballeur-étiqueteur, distributeur ou importateur, qui relève uniquement de la direction
3370 et qui surveille la qualité des opérations de production et qui exerce un contrôle sur les matériaux requis
3371 résultant de ces opérations.
3372
- 3373 **SITE ALTERNATIF POUR LA CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS** (alternate sample
3374 retention site) - Site alternatif destiné à la conservation des échantillons indiqué dans la Licence
3375 d'établissement pour les produits pharmaceutiques, conformément à l'article C.02.025 (1) du *Règlement*
3376 *sur les aliments et drogues*.
- 3377 **SOMME DES MASSES** (mass balance) - « Opération consistant à additionner le résultat obtenu pour la
3378 teneur lors de l'analyse et les niveaux des produits de dégradation afin de déterminer dans quelle mesure le

- 3379 total se rapproche du 100 % de la valeur initiale, en tenant compte de la marge d'erreur analytique. » (CIH,
3380 Q1A(R))
- 3381 **SPÉCIFICATIONS** (specifications) - « Description détaillée d'une drogue, des matières premières
3382 utilisées dans la fabrication d'une drogue, ainsi que du matériel d'emballage de la drogue, y compris:
- 3383 (a) La liste des propriétés et des qualités de la drogue, des matières premières ou du matériel
3384 d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris
3385 l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,
- 3386 (b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première
3387 ou du matériel d'emballage;
- 3388 (c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités des la dogue, de la matière
3389 première ou du matériel d'emballage. » (C.02.002.)
- 3390 **STÉRILE** (sterile) - Exempt de microorganismes viables.
- 3391 **STÉRILISATION EN PHASE TERMINALE** (terminal sterilization) - Stérilisation d'une drogue dans
3392 son contenant final fermé.
- 3393 **STIMULATION DE LA CROISSANCE** (growth promotion) - Essai dans le cadre duquel un milieu
3394 préparé subit une épreuve au moyen de microorganismes présélectionnés afin d'assurer que ce milieu peut
3395 supporter une croissance.
- 3396 **SYSTÈME** (system) - Ensemble d'activités et de techniques interagissant les unes avec les autres selon
3397 certaines règles et formant un tout organisé.
- 3398 **SYSTÈMES INFORMATISÉS** (computerized systems) - Comprend tous les composants nécessaires,
3399 dont le matériel, les logiciels, le personnel et la documentation nécessaire, pour saisir, traiter, transférer,
3400 stocker, afficher et gérer l'information.
- 3401
- 3402 **TENEUR** (potency) - Activité ou quantité de la fraction active ou toute autre forme de cette fraction
3403 déclarée sur l'étiquette.
- 3404 **TRANSFORMATION** (formulating) - Opération consistant à préparer des composantes et à combiner
3405 des matières premières pour former une drogue en vrac.
- 3406 **USAGE PARENTÉRAL** (parenteral use) - « Signifie l'administration d'une drogue au moyen d'une
3407 seringue hypodermique, d'une aiguille ou de quelque autre instrument, à travers ou dans la peau ou une
3408 muqueuse. » (C.01.001)
- 3409
- 3410 **VALIDATION** (validation) - Opération destinée à démontrer, documents à l'appui, qu'une procédure, un
3411 procédé ou une activité conduit effectivement aux résultats escomptés. Elle comprend la qualification des
3412 systèmes et des équipements.
- 3413 **VALIDATION DU PROCÉDÉ** (process validation) - Établir, avec un niveau d'assurance élevé, une
3414 preuve documentée qu'un procédé particulier donnera constamment un produit conforme à ses
3415 spécifications et à des caractéristiques de qualité prédéterminées. La validation d'un procédé peut prendre

- 3416 la forme d'une validation prospective, concomitante ou rétrospective, ou d'une certification ou d'une
3417 revalidation du procédé.
- 3418 **VENDEUR** (vendor) - Personne qui se définit comme étant le manufacturier d'un produit (matière
3419 première, matériel d'emballage, substances médicinales, réactifs).
- 3420
- 3421 **VENDRE** (sell) - « “Vendre” comprend mettre en vente, exposer pour la vente, avoir en sa possession
3422 pour la vente et distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie. » (article 2 de la *Loi*
3423 *sur les aliments et drogues*)
- 3424 **VENDRE EN GROS** (wholesale) - « Vendre, autrement qu'au détail, une ou plusieurs des drogues
3425 suivantes sans que le nom du vendeur ne figure sur l'étiquette :
- 3426 (a) toute drogue visée aux annexes C ou D de la *Loi*, toute drogue visée à l'annexe F du présent
3427 règlement ou toute drogue contrôlée au sens du paragraphe G.01.001 (1) de celui-ci;
- 3428
- 3429 (b) un stupéfiant au sens du *Règlement sur les stupéfiants*. » (C.01A.001)

3430

ANNEXE C

3431

RÉFÉRENCES

34321. **Loi sur les aliments et drogues**
3433 <http://laws.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html>
34342. **Règlement sur les aliments et drogues**
3435 <http://laws.justice.gc.ca/fr/F-27/C.R.C.-c.870/index.html>
34363. **Loi réglementant certaines drogues et autres substances**
3437 <http://lois.justice.gc.ca/fr/C-38/texte.html>
34384. **Conditions d'acceptation des rapports d'inspection étrangers pour inclure des sites étrangers sur les licences d'établissements canadiens**
3439
3440 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/licences/directives/pol_13_tc-tm_f.html
34415. **Questions et réponses relatives aux BPF**
3442 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/question/index_f.html
3443
34446. **Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe C (GUI-0026)**
3445 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/sched_c-annexe_c_tc-tm_f.html
34467. **Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe D, Partie 1 Drogues Biologiques (GUI-0027)**
3447
3448 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/sched_d_part1-annexe_d_part1_tc-tm_f.html
3449
34508. **Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe D, Partie 2, Sang et composants de sang humain**
3451
3452 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/info-prod/don/sched_d_part2-annexe_d_part2_tc-tm_f.html
3453
34549. **Classification des observations BPF en fonction du risque (GUI-0023)**
3455 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui_23_tc-tm_f.html
345610. **Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport (GUI-0069)**
3457
3458 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0069_tc-tm_f.html
345911. **Bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux (GUI-0031)**
3460 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui_0031_tc-tm_f.html
346112. **Recueil des décisions relatives à l'interprétation des BPF pour les gaz médicaux (GUI-0062)**
3462 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui_62_tc-tm_f.html
346313. **Marche à suivre pour les retraits de produits du marché**
3464 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/proces_f.html

- 3465**14.** **Directives sur la validation des procédés de nettoyage**
3466 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/cleaning-nettoyage_tc-tm_f.html
- 3467**15.** **Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)**
3468 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_29_tc-tm_f.html
- 3469**16.** **Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilités des manufacturiers, des emballeurs-étiqueteurs, des distributeurs et des importateurs de médicaments (GUI-0042)**
3470
3471
3472 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/req_resp-exig_resp_f.html
- 3473**17.** **Lignes directrices sur la validation de procédés:**
- 3474 **Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques (GUI-0010)_**
3475 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/mhsp-schpp_tc-tm_f.html
- 3476 **Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques (GUI-0009)_**
3477 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/isp-sipp_tc-tm_f.html
- 3478 **Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques (GUI-0007)**
3479 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gsp-sgpp_tc-tm_f.html
- 3480 **Formage-Remplissage-Scellage des médicaments (GUI-0008)**
3481 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/ffsd-frsm_tc-tm_f.html
- 3482 **Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques (GUI-0006)**
3483 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/app-papp_tc-tm_f.html
- 3484**18.** **Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/s)**
3485
3486 <http://www.picscheme.org/index.htm>
- 3487**19.** **Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) - Topics and Guidelines, Quality Topics**
3488 <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 3489**20.** **ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products**
3490 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA419.pdf>
- 3491**21.** **ICH Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms**
3492 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA413.pdf>
- 3493**22.** **ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology**
3494 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>
- 3495**23.** **ICH Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients**
3496 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA433.pdf>
- 3497**24.** **ICH Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products**
3498 <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA412.pdf>

- 3499**25.** **Données de stabilité requises à l'appui de changements touchant les drogues nouvelles commercialisées**
3500
3501 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/marnd_dncom_pol_f.html
- 3502**26.** **Essais de stabilité de substances et produits médicamenteux existants**
3503 http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/stabt_stabe_f.html
3504



3505

Liste des collaborateurs

3506	Nom	Lieu
3507 3508 3509	Tonino Antonetti Unité d'inspection BPF des médicaments, Division de la coordination de la conformité et de l'application de la loi, Inspectorat de la DGPSA	Ottawa, ON
3510 3511	Richard Ferland Division de la gestion de la qualité et de l'information, Inspectorat de la DGPSA	Longueuil, QC
3512 3513	Francisco Fernandes Centre opérationnel de l'Ontario, Inspectorat de la DGPSA	Toronto, ON
3514 3515	Taras Gedz Bureau des essais cliniques, Direction des produits thérapeutiques	Ottawa, ON
3516 3517	Raymond Giroux Centre opérationnel du Québec, Inspectorat de la DGPSA	Longueuil, QC
3518 3519	Paul Gustafson Centre opérationnel du Manitoba et de la Saskatchewan, Inspectorat de la DGPSA	Winnipeg, MB
3520 3521	Tho Huynh Centre opérationnel du Québec, Inspectorat de la DGPSA	Longueuil, QC
3522 3523 3524	Louise Jodoin Unité d'inspection BPF des médicaments, Division de la coordination de la conformité et de l'application de la loi, Inspectorat de la DGPSA	Ottawa, ON
3525 3526	Simon Jones Division de l'évaluation chimique de la fabrication, Direction des médicaments vétérinaires	Ottawa, ON
3527 3528	Stephen McCaul Division de la gestion de la qualité et de l'information, Inspectorat de la DGPSA	Scarborough, ON
3529 3530	Will Stevens Centre d'évaluation des produits biologiques, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques	Ottawa, ON
3531 3532 3533	Johanne Veenstra Unité d'inspection BPF des médicaments, Division de la coordination de la conformité et de l'application de la loi, Inspectorat de la DGPSA	Ottawa, ON
3534 3535	Sheila Welock Centre opérationnel de l'Ouest, Inspectorat de la DGPSA	Burnaby, BC

3536

3537 **Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments -
Centres opérationnels**

3539 **CENTRE OPÉRATIONNEL DE L'ATLANTIQUE**

3540 Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

3541 16^e étage, suite 1625

3542 1505, rue Barrington

3543 Halifax, Nova Scotia

3544 B3J 3Y6

3545 Tel: (902) 426-2160

3546 Fax: (902) 426-6676

3547 Courriel: insp_aoc-coa@hc-sc.gc.ca

3548 **CENTRE OPÉRATIONNEL DU QUÉBEC**

3549 Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

3550 1001, boul. St-Laurent ouest

3551 Longueuil, Québec

3552 J4K 1C7

3553 Tel: (450) 646-1353

3554 Fax: (450) 928-4455

3555 Courriel: QOC-COQ@hc-sc.gc.ca

3556 **CENTRE OPÉRATIONNEL DE L'ONTARIO**

3557 Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

3558 2301, avenue Midland

3559 Scarborough, Ontario

3560 M1P 4R7

3561 Tel: (416) 973-1600

3562 Fax: (416) 973-1954

3563 Courriel: insp_onoc-coon@hc-sc.gc.ca

3564 **CENTRE OPÉRATIONNEL DU MANITOBA ET DE LA SASKATCHEWAN**

3565 Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

3566 51, boul. Lagimodière

3567 Winnipeg, Manitoba

3568 R2J 3Y1

3569 Tel: (204) 984-1341

3570 Fax: (204) 984-2155

3571 Courriel: Insp_MSOC_COMS@hc-sc.gc.ca

3572 CENTRE OPÉRATIONNEL DE L'OUEST

3573 Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

3574 4e étage

3575 4595, Canada Way

3576 Burnaby, British-Columbia

3577 V5G 1J9

3578 Tel: (604) 666-3704

3579 Fax: (604) 666-3149

3580 Courriel: insp_woc-coo@hc-sc.gc.ca

3581 INSPECTORAT OTTAWA

3582 Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

3583 Édifice Graham Spry, 2^e étage

3584 250, avenue Lanark

3585 Localisateur d'adresse: #2002B

3586 Ottawa, Ontario

3587 K1A 0K9

3588 Tel: (613) 957-1492

3589 Fax: (613) 957-6709

3590 Courriel: GMP_questions_BPF@hc-sc.gc.ca

3591
