

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

le 23 mai 2006

06-109073-664

Aux : Associations et parties intéressées

Je suis heureuse de vous informer que le document révisé intitulé “Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des gaz médicaux” 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](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index_f.html)

Ce document révisé, qui remplace la dernière version de 2001, énoncent les principes et pratiques d'application générale acceptables pour l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) et devraient permettre aux manufacturiers, emballeurs, étiqueteurs, grossistes, soignants à domicile et importateurs de gaz médicaux de se conformer au Titre 2, Partie C du Règlement sur les aliments et drogues sur les BPF.

Ce document a été modifié pour qu'il témoigne les changements dans la réglementation et pour clarifier certains aspects de la fabrication des gaz médicaux. Plusieurs interprétations ont été clarifiées et certaines exigences ont été ajoutées à certaines sections, par exemple, analyses des matières premières, service du contrôle de la qualité, analyses du produit fini, et dossiers. Cette révision inclut également l'ajout d'une section “Gestion de la qualité”, l'ajout de l'annexe A et l'annexe A1 (“Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot” et “Autorités réglementaires désignées”), et une mise à jour de la liste de références.

Ce document est publié à titre d'ébauche pour commentaires. Veuillez noter que tous les commentaires reçus dans les 60 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 au gestionnaire de l'Unité d'inspection BPF des médicaments, par la poste, par télécopieur au (613) 957-6709, ou par courriel à [GMP\\_questions\\_BPF@hc-sc.gc.ca](mailto:GMP_questions_BPF@hc-sc.gc.ca).

Directrice générale par intérim

*Original signé par*

Diana Dowthwaite



**NOTRE MANDAT :**

Promouvoir une saine alimentation et une utilisation éclairée des médicaments, des aliments et des produits de santé naturels et maximiser la sécurité et l'efficacité des médicaments, des aliments, des produits de santé naturels, des matériels médicaux, des produits biologiques et de biotechnologie connexes disponibles sur le marché canadien et utilisés dans le système de santé.

# **Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments**

## **Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des gaz médicaux (GUIDE-0031)**

Remplace :  
1<sup>er</sup> juillet 2000

Émis le :  
Ébauche pour commentaires

Entrée en vigueur :  
s/o

This document is also available in English.

**TABLE DES MATIÈRES**

Introduction .....	5
Gestion de la qualité .....	5
Glossaire .....	8
Règlement .....	12
C.02.002 .....	12
Vente	
C.02.003 .....	12
Locaux	
C.02.004 .....	13
Équipement	
C.02.005 .....	14
Personnel	
C.02.006 .....	16
Hygiène	
C.02.007 .....	18
C.02.008 .....	19
Analyse des matières premières	
C.02.009 .....	20
C.02.010 .....	21
Contrôle de la fabrication	
C.02.011 .....	23
C.02.012 .....	27
Service du contrôle de la qualité	
C.02.013 .....	29
C.02.014 .....	30
C.02.015 .....	31
Analyse du matériel d'emballage	
C.02.016 .....	32
C.02.017 .....	34
Analyse du produit fini	
C.02.018 .....	36
C.02.019 .....	37
Dossiers	
C.02.020 .....	40
C.02.021 .....	41
C.02.022 .....	41
C.02.023 .....	41
C.02.024 .....	41

Gaz médicaux	
C.02.030 .....	44
Annexe A - Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot .....	45
Annexe A1 - Autorités réglementaires désignées .....	46
Annexe B - Références .....	49
Membres du comité BPF .....	51

## INTRODUCTION

Ces lignes directrices énoncent les principes et pratiques d'application générale acceptables pour l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (l'Inspectorat) et qui devraient permettre aux fabricants, emballeurs, étiqueteurs, grossistes, distributeurs, soignants à domicile et importateurs de gaz médicaux de se conformer au Titre 2, Partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Les interprétations qui figurent dans les lignes directrices principales des BPF sont remplacées par celles données dans ce document pour les gaz médicaux. Ce document sera utilisé comme guide pour juger de la conformité au titre du Règlement sur les BPF lors des inspections d'établissement effectuées en vertu de l'article 23 de la Loi sur les aliments et drogues. Toutefois, ces lignes directrices ne devraient pas être considérées comme la seule interprétation du Règlement sur les BPF et ne visent pas à englober tous les cas possibles. Tout autre moyen utilisé afin de se conformer au Règlement sur les BPF sera aussi considéré avec les justifications scientifiques appropriées. De plus, l'avènement de technologies nouvelles pourront nécessiter de nouvelles approches. Les établissements peuvent se servir de ce document comme point de départ pour la définition d'exigences qui reflètent leurs besoins particuliers.

L'application du Règlement sur les BPF aux gaz médicaux pourrait différer de son application aux autres produits pharmaceutiques, étant donné leurs caractéristiques de fabrication et de manipulation uniques. Par exemple, la synthèse ou la fabrication d'un gaz médical crée une situation spéciale dans la mesure où le produit qui en résulte peut être utilisé comme une matière première ou vendu comme un produit fini, en vrac ou conditionné. Les présentes lignes directrices ne s'appliquent pas aux préparations en aérosol ou aux mélanges de matières solides servant à produire des gaz.

Les lignes directrices sur les BPF sont disponibles sur le site Web de la Conformité et l'application de la loi de Santé Canada à l'adresse suivante :

[http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index\\_f.html](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index_f.html)

## GESTION DE LA QUALITÉ

### PRINCIPE

Le détenteur d'une licence d'établissement ou un établissement auquel s'appliquent les exigences du Titre 2 doit veiller à ce que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, la distribution, les analyses et la vente en gros des drogues répondent aux exigences de l'autorisation de mise en marché et n'entraînent aucun risque pour le consommateur, lié à une sécurité ou à une qualité déficientes. Les cadres supérieurs sont responsables de l'atteinte de cet objectif de qualité, qui exige la participation et l'engagement du personnel des différents services à tous les échelons de l'établissement ainsi que de ses fournisseurs. Pour atteindre efficacement un tel objectif, un système d'assurance de la qualité complet, faisant appel à de bonnes pratiques de fabrication et, par conséquent, au contrôle de la qualité, doit être conçu et mis en œuvre. Ce système doit être entièrement documenté et on doit en contrôler l'efficacité. Toutes les composantes des systèmes d'assurance de la qualité doivent être appuyées par un personnel qualifié ainsi que par des locaux, du matériel et des installations adéquats. Il existe des responsabilités réglementaires additionnelles pour les détenteurs de la licence d'établissement et pour les personnes autorisées à mettre des médicaments en marché. Les concepts

de base de l'assurance de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et du contrôle de la qualité sont interdépendants. Ils sont décrits dans cette section afin de souligner leur importance fondamentale et leurs liens avec la production et le contrôle des médicaments.

## **ASSURANCE DE LA QUALITÉ**

L'assurance de la qualité est un vaste concept qui couvre tous les aspects qui influencent individuellement ou collectivement la qualité d'une drogue. C'est la somme des mesures organisées prises pour que les drogues soient de la qualité requise pour répondre à leur utilisation. L'assurance de la qualité comprend donc de Bonnes pratiques de fabrication et d'autres facteurs extérieurs à ces lignes directrices.

Le système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication de drogues doit fournir la preuve que :

1. les drogues sont conçues et élaborées de façon à tenir compte des exigences des BPF;
2. les responsabilités de gestion sont clairement définies;
3. les systèmes, installations et procédures sont adéquats;
4. les opérations de production et de contrôle sont clairement spécifiées et que les BPF sont adoptées;
5. des ententes sont prises concernant l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et du matériel d'emballage appropriés;
6. le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle en cours de fabrication et des activités de validation sont effectués;
7. le produit fini est traité, emballé, étiqueté, vérifié et analysé conformément aux procédures établies;
8. les drogues ne sont pas vendues ni fournies avant qu'un service chargé du contrôle de la qualité n'ait déclaré que chaque lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise en marché et de tout autre règlement sur la production, le contrôle et la distribution de drogues;
9. des ententes satisfaisantes existent pour s'assurer que les drogues sont entreposées, distribuées et ultérieurement manipulées de façon à ce que la qualité soit maintenue tout au long de leur durée de conservation;
10. il existe une procédure d'auto-inspection et/ou de vérification de la qualité par laquelle on évalue régulièrement l'efficacité du système d'assurance de la qualité et son application.

## **BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) CONCERNANT LES DROGUES**

Les BPF sont un aspect de l'assurance de la qualité qui garantit que les drogues sont toujours fabriquées et contrôlées conformément aux normes de qualité applicables à leur utilisation prévue, comme l'exige l'autorisation de mise en marché.

Les BPF visent la production et le contrôle de la qualité et leurs exigences de base sont les suivantes :

1. les méthodes de fabrication sont clairement définies et contrôlées. Tous les procédés critiques sont validés, l'objectif étant de veiller à ce qu'ils soient cohérents et conformes aux spécifications;
2. les méthodes de fabrication sont contrôlées et toute modification qui est apportée à ces méthodes est évaluée. Les modifications ayant une incidence sur la qualité de la drogue sont validées, s'il y a lieu;
3. tous les éléments clés nécessaires aux BPF sont fournis, notamment :
  - du personnel compétent et bien formé;
  - des locaux et un espace adéquats;
  - des installations et des fournitures appropriées;
  - des matières, contenants et étiquettes convenables;
  - des méthodes et instructions approuvées;
  - un entreposage et un transport appropriés.
4. les instructions et procédures sont rédigées dans un langage clair et sans ambiguïté;
5. les opérateurs sont qualifiés pour effectuer et consigner les procédures;
6. durant la fabrication on tient, manuellement ou à l'aide d'instruments, des registres démontrant que toutes les étapes requises conformément aux procédures et instructions établies ont effectivement été effectuées et que la quantité et la qualité de la drogue répondent aux attentes, tout écart étant enregistré et faisant l'objet d'une enquête;
7. des registres concernant la fabrication et la distribution, qui permettent de retracer toutes les étapes de la fabrication d'un lot, sont maintenus sous une forme compréhensible et accessible;
8. la distribution des drogues réduit au strict minimum tout risque pouvant affecter leur qualité;
9. un système est disponible pour rappeler tout lot de drogue mis en vente ou entreposé;
10. toute plainte concernant les drogues mises en marché est examinée, les causes de toute lacune sur le plan de la qualité font l'objet d'une enquête et toutes les mesures qui s'imposent sont prises concernant les drogues défectueuses, pour prévenir toute répétition de l'incident.

## **CONTRÔLE DE LA QUALITÉ**

Le contrôle de la qualité est cette partie des BPF qui concerne les procédures relatives à l'échantillonnage, aux spécifications, aux analyses, à la documentation et à la mise en circulation. On s'assure ainsi que les matières ne sont pas utilisées et que les drogues ne sont pas mises en vente ou entreposées tant que leur qualité n'est pas jugée satisfaisante.

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

1. des installations appropriées, du personnel compétent et des méthodes approuvées sont disponibles pour effectuer l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, du matériel d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac ou finis et pour contrôler, au besoin, les conditions environnementales pour se conformer aux BPF;
  - 1.1 les échantillons de matières premières, de matériaux d'emballage, de produits intermédiaires en vrac et de produits finis, sont prélevés conformément aux méthodes approuvées par le Service du contrôle de la qualité;
  - 1.2 les méthodes d'analyses sont validées;
  - 1.3 des registres prouvent que toutes les procédures d'échantillonnage, d'inspection et d'analyses exigées ont été effectuées et que toute lacune est enregistrée et fait l'objet d'une enquête;
  - 1.4 les produits finis contiennent des substances actives conformes à la composition qualitative et quantitative de l'autorisation de mise en marché, répondent aux critères relatifs à leur pureté, sont dans le contenant approprié et sont étiquetés convenablement;
  - 1.5 les résultats d'inspection sont enregistrés et l'analyse des matières premières, des produits intermédiaires en vrac et les produits finis, correspond aux spécifications;
  - 1.6 l'évaluation des produits comprend une analyse et une évaluation de la documentation appropriée concernant la production et une évaluation des écarts par rapport aux procédures établies;
  - 1.7 aucun lot de drogues n'est mis en vente ou entreposé avant son approbation par le service du contrôle de la qualité, conformément aux exigences de l'autorisation de mise en marché (Avis de conformité (AC) ou une identification numérique de drogue (DIN));
  - 1.8 une quantité suffisante d'échantillons de matières premières et de drogues est conservée pour permettre, au besoin, un examen futur de la drogue et pour s'assurer que les drogues sont conservées dans leur emballage original, à moins que des emballages exceptionnellement grands ne soient fabriqués.

## GLOSSAIRE

Les définitions données ci-après s'appliquent aux termes utilisés dans ce document. Ils peuvent avoir d'autres significations dans d'autres contextes.

**ACCORD DE RECONNAISSANCE MUTUELLE** (mutual recognition agreement) - Accord international portant sur la reconnaissance mutuelle en matière de certification de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication des drogues. (C.01A.001)

**AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ** (marketing authorization) - Document officiel émis par Santé Canada, qui autorise la vente d'une drogue au Canada. Cette autorisation comprend un avis de conformité (AC) ou une identification numérique de drogue (DIN).



**AUTORITÉ QUALIFIÉE** (qualified authority) - Une autorité membre du Pharmaceutical Inspection Cooperation/Scheme (PIC/S) ou la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

**AUTORITÉ RÉGLEMENTAIRE** (regulatory authority) - Organisme public ou autre entité, dans un pays participant, qui est habilité à contrôler l'utilisation ou la vente de drogues dans ce pays et qui peut prendre des mesures d'exécution pour veiller à ce que les drogues commercialisées sur le territoire relevant de sa compétence satisfassent aux exigences légales.

**BILAN COMPARATIF** (reconciliation) - Comparaison des quantités de produits réellement fabriquées ou utilisées et des quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

**CERTIFICAT DE FABRICATION** (certificate of manufacture) - Un document émis par un vendeur à un distributeur ou à un importateur, qui certifie qu'un lot ou un lot de fabrication spécifique d'une drogue a été produit conformément à son document-type de production. Ce certificat inclut un sommaire détaillé de la documentation courante du lot de fabrication, ainsi que les références aux dates de modification, de fabrication et d'emballage, et est signé et daté par le service du contrôle de la qualité du vendeur.

**CERTIFICAT DE FABRICATION D'UN LOT** (fabricator's batch certificate) - Certificat délivré dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle pour un lot ou lot de fabrication d'une drogue. (Le contenu du certificat est décrit à l'annexe A). Consulter l'article C.01A.001(1) pour une description détaillée de « certificat de lot ».

**CONTENANT** (container) - voir MATÉRIEL D'EMBALLAGE.

**CONTRÔLE DES CHANGEMENTS** (change control) - Procédure écrite décrivant la mesure à prendre dans le cas où l'on propose un changement (a) aux installations, aux matériaux, à l'équipement et/ou aux procédés utilisés dans la fabrication, l'emballage et l'analyse des drogues ou (b) tout changement pouvant avoir un effet sur la qualité ou le fonctionnement des systèmes auxiliaires.

**CYCLE DE REMPLISSAGE ININTERROMPU** (uninterrupted filling sequence) - Opération de remplissage unique et continue, sans interruption ni arrêt, menée à bien sans modifier le personnel, l'équipement ou les lots de matières premières. Cette procédure concerne le remplissage individuel des bouteilles haute pression, c'est-à-dire une à une.

**CYCLE DE REMPLISSAGE SUR RAMPE** (manifold filling sequence) - Opération de remplissage simultané de plusieurs contenants au moyen d'une rampe à sorties multiples.

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

Le présent titre et les titres 2 à 4 s'appliquent au distributeur :

- a) d'une drogue visée aux annexes C ou D de la Loi, d'une drogue visée à l'annexe F du présent règlement, d'une drogue contrôlée au sens du paragraphe G.01.001(1) de celui-ci ou d'un stupéfiant au sens du Règlement sur les stupéfiants dont il n'a pas obtenu l'identification numérique;

- b) d'une drogue dont il a obtenu l'identification numérique.

**DOCUMENTS-TYPES DE PRODUCTION** (master production document) - Documents comprenant les spécifications des matières premières, du matériel d'emballage et du produit fini, la formule-type, les procédures d'échantillonnage et les procédures opératoires normalisées (PON) traitant des procédés critiques, que l'on fasse référence ou non à ces PON dans la formule-type.

**DOCUMENTS-TYPES DE REMPLISSAGE** (master filling documents) - Série d'instructions pour le remplissage des contenants d'un gaz médical comprenant une description des opérations, vérifications, spécifications et procédures de remplissage, ainsi que des méthodes de contrôle de la qualité du gaz médical.

**EMBALLER** (package) - Mettre un gaz médical qui ne requiert aucune autre forme de traitement dans son contenant définitif.

**ESSAI DE MARTELAGE** (dead ring test (hammer test) - Essai consistant à déterminer le son émis par une bouteille quand on frappe sur sa paroi latérale. Le récipient est acceptable s'il produit un son de cloche clair. Il ne peut être rempli de gaz médicaux s'il rend un son assourdi (ne s'applique pas pour les cylindres en aluminium).

**ÉTIQUETTE MÉDICALE** (medical tag) - peut être aussi défini comme étiquette et comprend tout logo, mot ou marque attaché à, appartenant à ou accompagnant un gaz médical pour assurer la conformité avec les règlements des aliments et drogues.

**FICHE DE LOT DE FABRICATION** (manufacturing batch document) - Documents décrivant en détail le matériel et les méthodes pour fabriquer, préparer et préserver un seul lot ou lot de fabrication d'un gaz médical.

**GAZ** (gas)- Produits à l'état gazeux ou produits à l'état liquide à température cryogénique.

**GAZ EN VRAC** (bulk gas) - Gaz médical (gaz simple ou mélange de gaz) qui ne requiert aucune autre forme de traitement pour être administré mais qui n'est pas dans son emballage définitif, par exemple de l'oxygène liquéfié.

**GAZ LIQUÉFIÉ** (liquified gas) - Gaz dont la température critique se situe au-dessus de 20 °C et qui reste à l'état liquide dans un contenant sous pression.

**GAZ MÉDICALE** (medical gas) - Drogue se présentant sous la forme d'un gaz comprimé, liquéfié ou réfrigéré, ou d'un mélange de ceux-ci, destinée au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'Homme ou les animaux, ou en vue de restaurer, corriger ou modifier une fonction organique chez l'Homme ou les animaux.

**IMPORTATEUR** (importer) - Personne qui importe une drogue au Canada en vue de la vente.

**LIVRAISON AU POINT DE REMPLISSAGE** (curbside delivery) - Remplissage d'un récipient cryogénique de gaz cryogénique liquéfié à l'emplacement de son utilisation.

**LOT (lot)** - Quantité de toute drogue, matière première ou matériel d'emballage, homogène à l'intérieur de limites déterminées, formant en tout ou en partie un seul lot de fabrication et identifiée par un numéro de lot distinctif figurant sur l'étiquette du produit fini.

**LOT DE FABRICATION (batch)** - Quantité de tout gaz médical homogène à l'intérieur de limites déterminées et portant un numéro de lot de fabrication distinct.

**MANUFACTURER (fabricate)** - Préparer des gaz médicaux (gaz simples ou mélanges de gaz) dans l'intention de les vendre.

**MATÉRIEL D'EMBALLAGE (packaging material)** - Étiquettes et éléments en contact direct avec le produit fini.

**MATIÈRE PREMIÈRE (raw material)** - Chacun des gaz servant à produire des mélanges de gaz médicaux.

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

**PERSONNEL QUALIFIÉ (qualified personnel)** - Personnes possédant les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires pour s'acquitter de leurs fonctions.

**PROCÉDÉ CRITIQUE (critical process)** - Procédé pouvant entraîner d'importantes différences dans la qualité d'un produit fini.

**PROCÉDURE D'OPÉRATION NORMALISÉE (PON) (standard operating procedure)** - Procédure écrite indiquant comment exécuter des opérations qui ne s'appliquent pas nécessairement de façon spécifique à un produit ou à un matériel donné, mais qui peuvent être de nature plus générale (par exemple : utilisation, entretien et nettoyage de l'équipement; validation; nettoyage des locaux et contrôle de l'environnement; échantillonnage et inspection). Certaines de ces procédures peuvent compléter le document-type et le document de production de lot de fabrication d'un produit déterminé.

**PRODUIT FINI (finished product)** - Produit ayant subi toutes les étapes de la production, y compris l'emballage dans le récipient final et l'étiquetage.

**QUARANTAINE (quarantine)** - Restriction réelle de la disponibilité de la substance ou produit à utiliser (par des moyens physiques ou par un système), jusqu'à ce qu'une autorité désignée en accorde l'utilisation.

**RAMPE (manifold)** - Équipement ou appareil permettant de remplir en même temps un ou plusieurs contenants de gaz médicaux.

**RÉCIPIENT CRYOGÉNIQUE (cryogenic vessel)** - Contenant isolé sous vide, fixe ou mobile, destiné à recevoir un gaz liquéfié à très basse température. Les modèles mobiles sont parfois appelés «Dewars».

**SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ (quality control department)** - Service distinct maintenu par un fabricant ou un importateur, qui relève uniquement de la direction et qui assure le contrôle de la qualité des opérations de production et des substances nécessaires à ces opérations ou qui en résultent.

**VALIDATION** (validation) - Opération destinée à démontrer, documents à l'appui, qu'une procédure, un procédé ou une activité conduira effectivement aux résultats escomptés. Elle comprend la qualification des systèmes et des équipements.

**VENDEUR** (vendor) - Désigne, pour le besoin de ces lignes directrices, le manufacturier de l'article.

**VENDRE EN GROS** (wholesale) - Vendre, autrement qu'au détail, une ou plusieurs des drogues suivantes sans que le nom du vendeur ne figure sur l'étiquette :

- a. toute drogue visée aux annexes C ou D de la *Loi*, toute drogue visée à l'annexe F du présent règlement ou toute drogue contrôlée au sens du paragraphe G.01.001(1) de celui-ci.
- b. un stupéfiant au sens du Règlement sur les stupéfiants. (C.01A.001)

## **RÈGLEMENT**

### **C.02.002**

Dans le présent titre :

- « gaz médical » désigne tout gaz ou mélange de gaz fabriqué ou vendu pour servir de drogue ou présenté comme pouvant servir de drogue; (medical gaz)
- « matériel d'emballage » comprend une étiquette; (packaging material)
- « service du contrôle de la qualité » désigne un service de contrôle de la qualité visé à l'article C.02.013; (quality control department)
- « spécifications » s'entend de la description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisée dans cette drogue ou du matériel d'emballage de la drogue, y compris :
  - (a) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,
  - (b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage, et
  - (c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage. (specifications)

## **VENTE**

### **C.02.003**

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

## **LOCAUX**

### **C.02.004**

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

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

## **PRINCIPE**

Dans un établissement où l'on fabrique ou emballe des gaz médicaux, la propreté des lieux de travail permet d'obtenir de bonnes conditions sanitaires, le bon ordre aide à éviter les erreurs, le contrôle des contaminants, particulièrement ceux transportés dans l'air ambiant, contribue à préserver l'intégrité du produit. La propreté, l'ordre et la prévention de la contamination exigent une bonne conception initiale et un entretien assidu. Un entretien régulier est également requis afin de prévenir la détérioration des locaux. L'objectif ultime est d'obtenir un produit de bonne qualité.

## **INTERPRÉTATION**

1. Les locaux sont situés dans un environnement qui, compte tenu des mesures prises pour protéger le procédé de fabrication, représente un risque minimum de contamination pour les matériaux ou les produits.
2. Les locaux sont adéquats pour les opérations y prenant place et sont conçus de façon à éviter les erreurs et à prévenir la contamination.
  - 2.1 Il y a suffisamment d'espace pour la réception des produits et toutes les activités de production.
  - 2.2 Les espaces de travail permettent le rangement ordonné et logique de l'équipement (y compris les pièces détachées et les outils) et des matériaux.
  - 2.3 Lorsque des zones de quarantaine sont utilisées, elles en portent clairement la mention et leur accès est réservé au personnel désigné. Lorsque la quarantaine est effectuée par l'entremise d'un système électronique, l'accès à ce système est réservé au personnel désigné.

- 2.4 Les aires de travail sont suffisamment éclairées.
3. Les différentes aires sont désignées et isolées comme il convient de manière à différencier :
  - 3.1 les contenants mis de côté pour un nettoyage, un essai ou un entretien des contenants libérés en vue de leur remplissage;
  - 3.2 les gaz employés;
  - 3.3 les gaz médicaux des gaz non médicaux, y compris leurs contenants vides respectifs;
  - 3.4 les contenants vides des contenants pleins; et
  - 3.5 les produits finis en quarantaine des contenants pouvant être utilisés.
4. Les orifices de sortie sont clairement identifiés par leur contenu.
5. On limite le nombre de tronçons morts dans lesquels la circulation peut être restreinte.
6. La nature des gaz médicaux acheminés dans des conduites qui traversent plusieurs sections est indiquée par un codage de couleur ou autre type de marquage, à intervalle suffisant en incluant le sens d'écoulement.
7. Les prises d'air utilisées dans la production de gaz médicaux sont situées de manière à prévenir la contamination par des gaz rejetés et par d'autres polluants. Les filtres, notamment ceux qui retiennent les produits dessiccateurs en aval des séchoirs, sont convenablement construits et sont examinés et remplacés au besoin.
8. Les zones de repos et de restauration, les vestiaires et les toilettes sont séparés des zones de production; ils sont suffisamment spacieux, bien aérés et hygiéniques.
9. Les locaux sont gardés en bon état.
10. Les locaux et les véhicules utilisés pour entreposer les gaz médicaux sont protégés contre toute entrée interdite sans autorisation.

## ÉQUIPEMENT

### C.02.005

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

- a) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;

- b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue; et
- c) à fonctionner selon son usage voulu.

## **PRINCIPE**

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

## **INTERPRÉTATION**

1. Les pièces en contact avec les gaz médicaux sont conçues, fabriquées et disposées de manière à permettre le nettoyage et à éviter la contamination. Les assemblages et les pièces accessoires sont conçus pour être démontés facilement.
2. Les camions-citernes et leur accessoires (tuyaux, robinets, pompes, etc.) sont convenablement construits et gardés en bon état de marche. Une attention particulière est portée aux véhicules appartenant à une entreprise sous-traitante.
3. L'équipement de remplissage et d'entreposage convient aux gaz médicaux. Les matériaux employés ne sont pas toxiques, ne réagissent pas aux gaz médicaux et résistent à la corrosion. L'équipement de remplissage est conçu de façon à empêcher toute erreur de raccordement. Il devrait être impossible de se tromper de gaz lors du remplissage des contenants. Ces derniers peuvent être raccordés à différentes soupapes au moyen d'un adaptateur ou à une rampe elle-même raccordée à plusieurs orifices de sortie des gaz médicaux, à condition que la procédure suivie soit parfaitement validée et documentée de manière à prévenir une contamination croisée. L'un ou l'autre de ces procédés exclut la possibilité de raccorder un contenant à la mauvaise conduite.
4. L'installation et le fonctionnement de l'équipement utilisé aux étapes critiques de la fabrication, de l'emballage et de l'analyse, y compris les systèmes informatisés, sont validés et cette validation est documentée. Les documents de Santé Canada intitulés « Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques » et « PIC/S Annexe 11 : systèmes informatisés » apportent plus de précisions à ce sujet.
5. L'équipement servant à la fabrication, à l'emballage-étiquetage et à l'analyse des gaz médicaux, y compris l'équipement informatisé, est régulièrement vérifié et entretenu. Les appareils de mesure sont étalonnés selon un programme établi par écrit. En cas de réparation, les dispositifs temporaires sont à éviter. Les entretiens et les étalonnages sont consignés dans des dossiers.

6. Les orifices de branchement des conduites de distribution de gaz médicaux doivent être munis d'un couvercle protecteur pour éviter toute contamination.
7. Les clapets de retenue utilisés pour prévenir toute contamination doivent être vérifiés selon un calendrier établi pour en garantir le bon fonctionnement.

## **PERSONNEL**

### **C.02.006**

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

## **PRINCIPE**

L'être humain constitue l'élément le plus important de toute entreprise de fabrication ou d'emballage de gaz médicaux. En effet, sans un personnel adéquat ayant reçu une formation convenable et faisant preuve d'un bon comportement, il est presque impossible de fabriquer, d'emballer-étiqueter, d'analyser ou d'entreposer des drogues de bonne qualité. Il est essentiel que la surveillance de la fabrication des gaz médicaux soit effectuée par un personnel compétent. Les opérations de fabrication des gaz médicaux sont de nature très technique et nécessitent une vigilance constante, un souci du détail et un niveau élevé de compétence de la part du personnel. Une formation du personnel inadéquate ou le fait de ne pas accorder d'importance au contrôle de la fabrication, sont souvent la cause pour laquelle un produit ne se conforme pas à ses spécifications.

## **INTERPRÉTATION**

1. Les responsables du service de la fabrication et du contrôle de la qualité :
  - 1.1 possèdent des compétences en gestion et des compétences professionnelles ou techniques; et
  - 1.2 ont une expérience pratique dans leur domaine de responsabilité.
  - 1.3 peuvent déléguer leur tâches et responsabilités à une personne sur les lieux ayant été formée et agréée relativement aux fonctions particulières de l'emploi occupé.
2. Les personnes chargées des opérations de remplissage et d'emballage, y compris du contrôle du matériel d'emballage imprimé et du retrait des gaz en vrac :
  - 2.1 se qualifient par leur formation et leur expérience; et



2.2 relèvent directement du responsable du service de la fabrication ou d'une personne ayant les mêmes qualifications.

Nota : Dans les postes de remplissage de gaz médicaux, le personnel chargé des analyses simples et des tâches de contrôle de la qualité conformément aux normes de l'entreprise peut posséder simplement une expérience pratique.

3. Les personnes chargées des opérations d'emballage ainsi que du contrôle de la qualité associé des gaz médicaux destinés à l'inhalothérapie :

3.1 peuvent être des inhalothérapeutes reconnus en vertu des lois provinciales régissant le corps médical ou être qualifiés par une formation pertinente; et

3.2 possèdent une expérience pratique dans leur domaine de responsabilité.

4. Un nombre suffisant d'employés possédant les qualifications et l'expérience nécessaires pour assumer leurs responsabilités sont disponibles sur les lieux.

4.1 L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne n'entraîne aucun risque pour la qualité.

4.2 Les tâches spécifiques de tous les membres du personnel responsable font l'objet d'une description écrite. Ces personnes sont investies de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités.

4.3 Des personnes qualifiées sont chargées d'exécuter les fonctions des employés clés en l'absence de ces derniers.

5. Tous les membres du personnel sont conscients des principes des BPF qui les concernent et reçoivent une formation initiale et continue en rapport avec leur champ d'activités.

5.1 La formation est assurée par des personnes qualifiées, ayant un lien avec la fonction, et est conforme à un programme établi par écrit visant tous les employés qui contribuent à la fabrication d'un gaz médical, qu'ils fassent partie du personnel technique ou du personnel d'entretien.

5.2 L'efficacité de la formation continue est évaluée périodiquement.

5.3 Une formation est offerte avant l'entrée en vigueur d'une PON nouvelle ou modifiée.

5.4 Les activités de formation sont consignées dans des dossiers.

5.5 Les personnes travaillant dans les zones où sont manipulés des produits très actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants, reçoivent une formation à cet effet.

5.6 Le rendement du personnel est vérifié périodiquement.

6. Les consultants et les entrepreneurs possèdent les qualifications, la formation et l'expérience nécessaires pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus.

## **HYGIÈNE**

### **C.02.007**

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

## **PRINCIPE**

L'hygiène qui règne dans un établissement de fabrication et d'emballage de gaz médicaux de même que sur l'attitude du personnel, a une influence sur la qualité du produit. Un gaz médical de qualité devrait être manufacturé et emballé dans une aire non contaminée par le milieu ambiant ou par un autre gaz médical. Un programme d'hygiène écrit donne une certaine assurance que le niveau de propreté des lieux est maintenu et que les dispositions des articles 8 et 11 de la *Loi sur les aliments et drogues* sont respectées.

## **INTERPRÉTATION**

1. Même si les gaz médicaux sont manipulés à l'intérieur de systèmes fermés, les aires de remplissage sont gardées raisonnablement propres et ordonnées.
  - 1.1 Un programme écrit d'hygiène ou d'entretien est disponible dans les locaux où les gaz médicaux sont manufacturés ou emballés-étiquetés.
2. Le programme d'hygiène ou d'entretien contient des procédures concernant notamment :
  - 2.1 les prescriptions de nettoyage visant les locaux;
  - 2.2 les prescriptions de nettoyage visant l'équipement de fabrication.
3. Le nettoyage de l'équipement critique servant à la fabrication, au transport, à l'entreposage et au remplissage des gaz médicaux et à nettoyer et vidanger les conduites de gaz médicaux se fait en suivant des procédures écrites, notamment en vérifiant l'absence d'agents de nettoyage ou d'autres contaminants. Toutes ces procédures sont validées et documentées. Une attention particulière est portée aux véhicules appartenant à une entreprise sous-traitante. Le document de Santé Canada

intitulé « Directive sur la validation des procédés de nettoyage » apportent d'autres précisions à ce sujet.

### **C.02.008**

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

### **PRINCIPE**

La santé des employés, leur comportement et leurs vêtements peuvent contribuer à la contamination du produit. La fabrication de gaz médicaux s'effectue généralement dans des appareils fermés. Les risques de contamination par le milieu ambiant sont donc limités. Les exigences en matière d'hygiène imposées au personnel affecté à la production de gaz médicaux sont semblables à celles imposées au personnel travaillant à d'autres formes posologiques, bien que leur application dépende grandement des opérations effectuées et des procédures utilisées.

### **INTERPRÉTATION**

1. Les exigences relatives à la santé sont disponibles par écrit et prévoient :
  - 1.1 un examen médical des employés avant leur entrée en fonction;
  - 1.2 une disposition assurant, dans la mesure du possible, qu'aucun membre du personnel atteint d'une maladie infectieuse ou présentant une plaie ouverte sur une surface exposée de son corps n'est affecté à la fabrication ou à l'emballage des gaz médicaux;
  - 1.3 des dispositions assurant que les membres du personnel chargé d'effectuer les tests d'odeur ne présentent aucune affection susceptible de fausser les résultats des tests;
  - 1.4 des dispositions assurant que les membres du personnel chargés de réaliser les inspections nécessitant l'interprétation de codes de couleurs sont capables de distinguer les couleurs correctement.
2. Le programme d'hygiène définit clairement les exigences en matière d'habillement ainsi que les règles d'hygiène applicables au personnel et aux visiteurs.

- 2.1 Là où il y a risque de contamination des gaz médicaux, le personnel porte des vêtements propres et des accessoires de protection.
- 2.2 Les opérateurs doivent éviter tout contact direct avec une partie quelconque d'un appareil en contact avec les gaz médicaux.
- 2.3 Les pratiques non hygiéniques sont interdites dans les aires de traitement.
- 2.4 Les exigences en matière d'hygiène du personnel sont clairement identifiées lorsqu'elles sont déterminantes pour la qualité du produit.

## **ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES**

Nota : Les articles C.02.009 et C.02.010 concernent uniquement les lots de gaz entrant dans la fabrication des mélanges de gaz médicaux. Pour connaître les procédés d'analyse des gaz qui n'entrent pas dans la fabrication des mélanges de gaz, consultez les articles C.02.011, C.02.018 et C.02.019.

### **C.02.009**

- (1) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première doit être analysé en fonction des spécifications de cette matière première, avant d'être utilisé pour manufacturer une drogue.
- (2) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première ne peut être utilisé pour manufacturer une drogue que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.
- (3) Nonobstant le paragraphe (1), l'eau peut, avant la fin de l'analyse visée à ce paragraphe, être utilisée pour manufacturer une drogue.
- (4) Si une propriété d'une matière première est susceptible de s'altérer au cours de l'entreposage, aucun lot ni lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, pour manufacturer une drogue, à moins que la propriété n'ait été à nouveau analysée après un intervalle approprié et trouvée conforme aux spécifications établies à son égard.
- (5) Si les spécifications visées aux paragraphes (1), (2) et (4) ne sont pas prescrites, elles doivent :
  - a) être par écrit;
  - b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications énoncées dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et
  - c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

## PRINCIPE

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

## INTERPRÉTATION

1. Les matières premières sont analysées en fonction des spécifications dès réception dans l'établissement de fabrication.
2. Le gaz servant de matière première peut être stocké dans un réservoir renfermant les précédentes livraisons du même gaz, à condition qu'un échantillon de la dernière livraison ait été analysé et jugé acceptable; le gaz est alors ajouté après vidange de la conduite d'alimentation.
3. Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent. Elles sont conformes à l'autorisation de mise en marché actuelle.
4. L'exactitude et la précision des méthodes d'analyse qui ne proviennent pas d'une pharmacopée ou l'équivalent sont établies et documentées.
5. Le gaz servant de matière première peut être stocké dans un réservoir renfermant les précédentes livraisons du même gaz. Dans ce cas :
  - 5.1 un échantillon du gaz livré est analysé pour juger s'il est satisfaisant;
  - 5.2 quand il s'agit d'un gaz simple, l'échantillon peut être prélevé et analysé après le mélange dans le réservoir de stockage en vrac, à condition que la conduite d'échantillonnage ait été vidangée de manière adéquate;
  - 5.3 quand il s'agit d'un mélange de gaz, l'analyse porte sur chaque constituant.

### C.02.010

- (1) Les analyses visées à l'article C.02.009 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé
  - a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier; ou
  - b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux du manufacturier,
    - (i) si ce manufacturier :

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

## **PRINCIPE**

L'article C.02.010 trace les grandes lignes des options possibles quant au moment d'effectuer les analyses prescrites en vertu de l'article C.02.009. L'achat des matières premières est une opération importante qui requiert une connaissance particulière et approfondie des produits et des vendeurs. Pour assurer une constance dans la fabrication des gaz médicaux, il importe que les matières premières proviennent de vendeurs fiables.

## **INTERPRÉTATION**

1. Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après réception dans les locaux de la personne qui remplit les contenants.
2. Pour les analyses autres que les analyses d'identité, l'alinéa C.02.010 (1) (b) décrit les conditions auxquelles cette personne doit se soumettre si elle choisit de se fier aux résultats d'analyses remis par le vendeur.
  - 2.1 Les preuves satisfaisant le Directeur comprennent ce qui suit :
    - 2.1.1 attestation de respect constant des BPF, conformément aux présentes lignes directrices ou rapport de vérification émis par un organisme de réglementation qualifié démontrant que le manufacturier se conforme aux lignes directrices de la ICH sur les Bonnes pratiques de fabrication pour les IPA ou à tout autre norme de qualité ou système équivalent;
    - 2.1.2. certificat d'analyse authentique accompagnant tous les lots et présentant les résultats numériques réels et mentionnant les spécifications des produits et les méthodes d'analyse validées suivies;
    - 2.1.3 analyses de vérification périodiques d'au moins un lot par année, par matière première et par vendeur, choisi par rotation.

- 2.2 Si un lot quelconque est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.
3. Les conditions de transport et d'entreposage sont telles qu'elles préviennent toute altération de la teneur et la pureté des matières premières. Afin de démontrer que ces conditions sont observées, des procédures d'opération normalisées et des dossiers relatifs à l'expédition et à la réception sont tenus et font état des points suivants :
  - 3.1 le type d'emballage à employer;
  - 3.2 les exigences en matière d'étiquetage;
  - 3.3 le mode de transport;
  - 3.4 le mode de fermeture étanche du contenant;
  - 3.5 la vérification requise pour garantir qu'aucun emballage n'a été ouvert et qu'aucun contenant n'est endommagé;
  - 3.6 des preuves démontrant que les exigences particulières à l'expédition sont observées.

## **CONTRÔLE DE LA FABRICATION**

### **C.02.011**

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

## **PRINCIPE**

Cet article exige qu'un certain nombre de mesures soient prises pour maintenir l'intégrité d'un gaz médical à partir du moment où les diverses matières premières ou gaz en vrac arrivent dans l'usine jusqu'au moment où le produit fini est libéré pour la vente. Ces mesures visent à s'assurer que tous les procédés de fabrication sont clairement définis, sont révisés suite à la lumière de l'expérience acquise et se sont montrés comme étant en mesure d'aboutir invariablement à des gaz médicaux de qualité et conformes aux spécifications établies.

## **INTERPRÉTATION**

1. Il existe des procédures écrites visant à s'assurer que les matières premières et les gaz en vrac sont entreposés dans des contenants correctement étiquetés.

2. Tous les procédés de production critiques sont validés en accord avec des protocoles pré-définis. Les « Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques » de Santé Canada fournissent des renseignements détaillés à ce sujet.
3. Les gaz en vrac sont entreposés dans des conditions et traités dans des systèmes de distribution qui empêchent tout mélange, toute détérioration ou toute contamination des produits.
4. Il existe des procédures écrites visant à s'assurer que les matières premières et les gaz en vrac :
  - 4.1 sont identifiés par un numéro de lot, un numéro de réception ou un numéro de contrôle de laboratoire;
  - 4.2 sont libérés pour les opérations de fabrication ou de remplissage conformément aux procédures écrites approuvées par le service du contrôle de la qualité; et
  - 4.3 sont entreposés dans des conditions propres à préserver leur qualité et à éviter leur utilisation par erreur.
5. Des procédures écrites approuvées par le service du contrôle de la qualité sont disponibles et visent à garantir que les contenants ne sont pas remplis tant qu'ils ne sont pas analysés pour vérifier s'ils satisfont à leurs spécifications.
6. Les opérations de traitement sont régies par une formule-type préparée et soumise à des vérifications indépendantes par des personnes ayant les compétences décrites à l'article C.02.006.
7. Les formules types, les documents types de production ou les documents types de remplissage sont établis de manière à fournir 100 % de la valeur déclarée sur l'étiquette et comportent :
  - 7.1 le nom du produit;
  - 7.2 le nom et la concentration des constituants, y compris les tolérances acceptables;
  - 7.3 le cycle de remplissage des constituants;
  - 7.4 la pression de remplissage ou le poids des constituants (gaz comprimés);
  - 7.5 les exigences en matière de contrôle de la qualité pendant et à la fin du traitement.
8. Avant le début de toute opération de traitement, les mesures nécessaires sont prises et documentées pour s'assurer que le lieu de travail et l'équipement sont propres et exempts de matières premières, de produits, de résidus de produits, d'étiquettes ou de documents non requis pour ladite opération.



9. Les dossiers de fabrication et de remplissage renferment tous les renseignements pertinents relatifs à la fabrication et au remplissage de chaque lot de fabrication de gaz médical, y compris :
  - 9.1 les exigences en matière de contrôle de la qualité pendant le traitement;
  - 9.2 l'équipement utilisé (si des systèmes multiples sont employés pour le même produit);
  - 9.3 une marque propre à une personne ou les initiales du personnel; et
  - 9.4 la désignation et le renvoi à la spécification applicable pour chaque matière première introduite dans un mélange.
10. Les fiches de fabrication complétées comprennent :
  - 10.1 les vérifications visant à s'assurer que les contenants ont été remplis;
  - 10.2 les résultats réels des contrôles de la qualité;
  - 10.3 les numéros de lot ou de lot de fabrication, de réception ou de contrôle de laboratoire de chaque matière première introduite dans un mélange; et
  - 10.4 une marque propre à une personne ou les initiales du personnel affecté à la préparation du mélange.
11. Les livraisons de gaz en vrac peuvent être stockées dans les réservoirs renfermant les livraisons précédentes du même gaz. Dans ce cas :
  - 11.1 un échantillon du gaz livré est analysé pour juger s'il est satisfaisant; ou
  - 11.2 lorsque le gaz en vrac est un gaz simple, l'échantillon peut être prélevé et analysé après le mélange dans le réservoir de stockage en vrac, à condition que la conduite d'échantillonnage ait été vidangée convenablement;
  - 11.3 quand il s'agit d'un mélange, l'analyse porte sur chaque constituant.
12. Les lots ou lots de fabrication résiduels dans les camions-citernes ou contenants cryogéniques peuvent être combinés ou le contenu du réservoir d'entreposage en vrac peut être ajouté aux contenants ou aux camions-citernes à condition qu'une analyse de concentration soit effectuée après le mélange.
13. Des instructions écrites garantissent que :
  - 13.1 les initiales du personnel affecté au contrôle de la qualité ou de la personne qualifiée désignée figurent dans les registres de remplissage;

- 13.2 le numéro de lot du gaz médical est attribué et apparaît sur chaque contenant sans avoir à figurer sur chaque contenant de transport, réservoir de stockage rempli et contenant rempli au point de remplissage, pourvu que ce numéro puisse être retracé;
- 13.3 le remplissage des cylindres sous haute pression est contrôlé en surveillant la température sur la paroi des cylindres et la pression s'il y a lieu. L'adéquation du remplissage peut être vérifiée en consultant un diagramme de température/de pression;
- 13.4 Pendant les opérations de remplissage par collecteur, il convient d'effectuer, s'il y a lieu, une vérification de la chaleur de compression sur la surface extérieure de chaque cylindre pour s'assurer de l'adéquation du remplissage;
- 13.5 les contenants remplis sont mis en quarantaine jusqu'à leur libération par le service du contrôle de la qualité;
- 13.6 chaque contenant subit un test de fuite au cours du remplissage à l'aide d'une méthode appropriée telle l'utilisation d'une solution pour la détection des fuites appliquée sur la valve. Chaque contenant rempli subit un second test de fuite après le remplissage pour la détection des fuites à la sortie de robinet. Il convient d'éviter les solutions pour la détection de fuites susceptibles de causer une corrosion ou de laisser une pellicule, comme le savon.  
Nota : Ceci ne s'applique pas aux liquides réfrigérés dans des contenants cryogéniques.
14. L'étiquetage suit le plus rapidement possible le remplissage. Si l'étiquetage est retardé, on suit les procédures visant à s'assurer qu'aucun mélange ni erreur d'étiquetage ne survient.
  - 14.1 Le retrait des étiquettes est documenté et fait l'objet d'un bilan comparatif.
  - 14.2 Les opérations d'étiquetage utilisant des étiquettes prédécoupées sont réalisées sur une ligne réservée à l'étiquetage ou contrôlées par un système de vérification entièrement automatisé ou par une seconde personne. Les vérifications sont documentées.
  - 14.3 Les opérations d'étiquetage sont documentées dans le dossier des lots de fabrication.
15. Tous les contenants sont convenablement étiquetés et identifiés de façon à ce qu'on puisse distinguer facilement leur contenu. L'identification des contenants est effectuée en fonction de procédures prédéterminées et bien enregistrées, sous la surveillance d'un personnel qualifié.
16. Le matériel et les étiquettes servant à identifier les contenants sont gardés dans un local à accès contrôlé et leur utilisation est limitée au personnel désigné.
17. Le matériel et les étiquettes qui sont périmés ou ne sont plus valables sont détruits et leur élimination enregistrée.
18. Les gaz médicaux ne peuvent être libérés sans l'approbation du service du contrôle de la qualité.

19. L'eau servant au refroidissement pendant la compression de l'air subit un contrôle de la qualité microbienne lorsqu'elle est en contact avec le gaz médical.

### **C.02.012**

- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent tenir :
- a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue qui se trouve sur le marché; et
  - b) un programme d'auto-inspection.
- (2) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur et, sous réserve des paragraphes (3) et (4), le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur doivent tenir un système visant à garantir que tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue manufacturé et emballé-étiqueté ailleurs que dans leurs locaux l'est conformément aux exigences du présent titre.
- (3) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) d'une drogue manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de cette drogue n'est pas tenu de satisfaire à l'exigence du paragraphe (2) pour cette drogue.
- (4) Dans le cas d'une drogue qui, dans un pays participant, est manufacturée ou emballée-étiquetée dans un bâtiment reconnu, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou l'importateur de cette drogue n'est pas tenu de se conformer à l'exigence du paragraphe (2) à l'égard de cette activité pour cette drogue si les conditions suivantes sont réunies :
- (a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans sa licence d'établissement;
  - (b) pour chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qu'il a reçu, il conserve une copie du certificat de lot.

### **PRINCIPE**

Le retrait a pour but de retirer du marché un gaz médical qui représente un risque substantiel pour la santé. Les gaz médicaux qui ont quitté les locaux d'un fabricant, d'un emballleur-étiqueteur, d'un distributeur, d'un grossiste ou d'un importateur peuvent se retrouver dans une variété d'endroits. Selon la gravité du risque pour la santé, il peut être nécessaire de retirer un produit du marché à un niveau ou à un autre. Les fabricants, les emballleurs-étiqueteurs, les distributeurs, les grossistes et les importateurs doivent pouvoir le faire jusqu'au niveau du consommateur s'il le faut. On peut trouver des renseignements supplémentaires au sujet des retraits dans le document intitulé « Marche à suivre pour les retraits de produits du marché. »

Cet article de règlement exige aussi que le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur, le grossiste et l'importateur ait un programme d'auto-inspection. Le programme d'auto-inspection a pour but d'établir la conformité aux BPF sous tous les aspects lors de la production et du contrôle de la qualité. Le programme d'auto-inspection est conçu pour déceler toute faiblesse dans la mise en œuvre des BPF et pour recommander des mesures correctives.

Les gaz médicaux vendus au Canada, qu'ils soient fabriqués au pays ou importés, doivent satisfaire aux dispositions sur les BPF énoncées dans le règlement. La production et l'analyse sous contrat exigent une définition, un accord et un suivi qui permettront d'éviter qu'un produit ou un service soit d'une qualité insatisfaisante. Normalement, un contrat ou une entente en bonne et due forme établit clairement les responsabilités des parties en cause.

## INTERPRÉTATION

1. Un système écrit de retrait du marché est mis en œuvre aux fins suivantes :
  - 1.1 l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est prévenu du retrait du marché;
  - 1.2 les mesures prises pour retirer du marché un gaz médical dont on suspecte ou dont on sait qu'il est défectueux s'applique sans délai et conformément à un plan prédéterminé. Les procédures à suivre sont écrites et connues de toutes les personnes concernées;
  - 1.3 les personnes chargées de lancer et de coordonner toutes les opérations de retrait sont identifiées;
  - 1.4 les opérations de retrait peuvent être mises en branle n'importe quand pendant ou en dehors des heures normales de travail;
  - 1.5 la procédure de retrait décrit les moyens à utiliser pour signaler un retrait, le mettre en œuvre et décider de sa portée;
  - 1.6 on tient compte de tout produit en transit lorsque le retrait du marché est lancé;
  - 1.7 le déroulement et l'efficacité du retrait sont évalués périodiquement;
  - 1.8 des dispositions sont prises quant à la manutention et à l'élimination des gaz médicaux retirés du marché.
2. Un programme d'auto-inspection adapté aux opérations de l'entreprise en ce qui a trait aux gaz médicaux garantit le respect du Titre 2 de la Partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
  - 2.1 l'entreprise dispose d'une procédure écrite complète qui expose les fonctions du programme d'auto-inspection;
  - 2.2 des auto-inspections sont effectuées de façon périodique;
  - 2.3 des rapports écrits portant sur les résultats des inspections et les mesures correctives sont rédigés.

3. Il appartient au fabricant, à l'emballleur-étiqueteur, au distributeur ou à l'importateur d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail ou les analyses demandés selon les principes des BPF décrites dans ces directives.
  - 3.1 Les distributeurs de gaz médicaux manufacturés, emballés-étiquetés ou analysés dans des établissements canadiens, sont seulement tenus d'avoir une copie de la licence d'établissement canadienne valide pertinente détenue par le fabricant ou l'emballleur-étiqueteur ou le laboratoire d'analyses canadien.
  - 3.2 Les importateurs de gaz en vrac et de produits finis manufacturés, emballés-étiquetés ou analysés dans un établissement étranger doivent répondre aux exigences prévues dans le document de politique intitulée *Conditions d'acceptation des rapports d'inspection étrangers pour inclure des sites étrangers sur les licences d'établissement canadiens*. L'établissement étranger doit figurer sur la licence d'établissement de l'importateur.

## SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

### C.02.013

- (1) Le fabricant, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et l'importateur d'une drogue doivent avoir sur place un service du contrôle de la qualité qui est sous la surveillance du personnel visé à l'article C.02.006.
- (2) Le service du contrôle de la qualité visé au paragraphe (1) doit être un service organisationnel distinct, relevant de la direction et fonctionnant indépendamment des autres services fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, d'emballage ou des ventes.

## PRINCIPE

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

Même si le personnel de la fabrication et celui du contrôle de la qualité poursuivent le même objectif, soit d'assurer la fabrication de gaz médicaux de haute qualité, leurs intérêts peuvent parfois entrer temporairement en conflit lorsque des décisions sont prises qui influenceront sur le rendement d'un établissement. Dans le secteur des gaz médicaux, le contrôle de la qualité est assuré au sein de plusieurs services dans le cadre d'une structure matricielle. Le personnel de ces services relève du responsable du contrôle de la qualité pour ce qui est des questions correspondantes. Il est essentiel que le contrôle de la qualité soit indépendant de la fabrication. Le principe voulant que le service du contrôle de la qualité soit sous la responsabilité d'un personnel qualifié est exposé à l'article C.02.006.

## INTERPRÉTATION

1. Il y a sur place, chez le fabricant et l'importateur, une personne responsable de prendre les décisions relatives aux exigences du contrôle de la qualité. Lorsque deux personnes ou moins composent la totalité des employés affectés aux opérations, la même personne peut être responsable à la fois de la fabrication et du contrôle de la qualité, pourvu que l'on prenne dûment en considération les situations où :
  - 1.1 il est impossible d'avoir des services organisationnels distincts sur place;
  - 1.2 les risques d'erreurs sont éliminés;
  - 1.3 les rapports hiérarchiques sont différents selon que l'employé s'occupe du contrôle de la qualité et des activités de fabrication ou d'emballage-étiquetage;
  - 1.4 l'employé est parfaitement conscient du double rôle qu'il doit jouer, comprend clairement ses responsabilités et le rapport hiérarchique, et agit en conséquence.
2. Le service du contrôle de la qualité a véritablement accès à l'équipement et aux locaux requis pour procéder à des inspections et des analyses, compte tenu de la nature des produits fabriqués.

### C.02.014

- (1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.
- (2) Une drogue qui est retournée au manufacturier, à l'emballer-étiqueteur, au distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou à l'importateur ne peut être remise en vente sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.
- (3) Un lot ou un lot de fabrication de matières premières ou de matériaux d'emballage ne peut être utilisé pour manufacturer ou emballer-étiqueter une drogue sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.
- (4) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être traité à nouveau sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

## PRINCIPE

Le service du contrôle de la qualité a la responsabilité d'approuver toutes les matières premières, tout le matériel d'emballage et tous les produits finis. Il est très important que ce service effectue des contrôles adéquats de manière à garantir la qualité du produit final. Pour maintenir ce niveau de qualité, il est également important d'examiner tous les gaz médicaux retournés et d'accorder une attention particulière aux gaz médicaux qui ont été traités à nouveau.

## **INTERPRÉTATION**

1. Toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité en application de l'article C.02.014 sont confirmées par la signature du responsable du service du contrôle de la qualité ou d'un suppléant autorisé et sont datées.
2. Le service du contrôle de la qualité s'assure que les matières premières, les gaz en vrac et le matériel d'emballage soient effectivement mis en quarantaine, échantillonnés et analysés avant d'en autoriser l'utilisation dans la fabrication ou l'emballage-étiquetage d'un gaz médical.
3. 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 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.

### **C.02.015**

- (1) Les méthodes et pratiques utilisées pour manufacturer, emballer-étiqueter, analyser, entreposer ou transporter une drogue qui peuvent avoir un effet sur sa qualité doivent être examinées et approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité avant d'être appliquées.
- (2) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que chaque plainte reçue au sujet de la qualité est étudiée et que les mesures correctives nécessaires sont prises.
- (3) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les analyses et les examens exigés dans le présent titre sont effectués par un laboratoire compétent.

## **PRINCIPE**

Les gaz médicaux sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF. La procédure de fabrication et les autres activités de contrôle sont examinées indépendamment par le service du contrôle de la qualité. Les conditions d'entreposage, de transport et de distribution des produits et matériaux réduisent au maximum les risques de dégradation. Les plaintes peuvent indiquer un problème relié à la qualité des produits. En identifiant leurs causes on peut définir les mesures correctives qui s'imposent. Les analyses effectuées par un laboratoire compétent permettent d'obtenir l'assurance que les résultats sont authentiques et exacts. Les contrats stipulant qu'on retient les services de consultants ou de laboratoires décrivent les études, la formation et l'expérience des entrepreneurs et la nature de leurs services, et peuvent être consultés aux fins d'examen ou d'inspection. Les activités de ces entrepreneurs sont enregistrées dans des dossiers.

## **INTERPRÉTATION**

1. Toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité en vertu de l'article C.02.015 sont authentifiées par la signature du directeur du service du contrôle de la qualité, ou d'une personne suppléante autorisée, et sont datées.

2. Les analyses sont menées par un laboratoire compétent, c'est-à-dire un établissement :
  - 2.1 conçu, équipé et entretenu pour répondre aux besoins de l'analyse et de l'approbation (ou le rejet) des matières premières, des gaz médicaux et des contenants;
  - 2.2 dont le responsable est qualifié conformément à l'article C.02.006 ou relève d'une personne possédant ces qualifications; et
  - 2.3 dont le personnel de laboratoire est suffisamment nombreux et qualifié pour exécuter le travail prévu.
3. Il doit faire en sorte que toute plainte ou autre information concernant un produit supposément défectueux est examinée selon des procédures écrites. La plainte est consignée avec tous les détails initiaux, puis étudiée de façon approfondie. Des mesures de suivi appropriées sont prises après enquête et évaluation de la plainte. Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une plainte sont consignées et le dossier du lot de fabrication correspondant y fait référence. Les dossiers de plainte sont régulièrement réexaminés pour rechercher tout indice de problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention. Des procédures identiques sont appliquées en cas de rappel.
4. Un système de contrôle des changements est mis en œuvre pour qu'il existe des mécanismes permanents de contrôle et d'optimisation des procédés. Tous les changements sont documentés, évalués, approuvés par le service du contrôle de la qualité et indiquent la date d'entrée en vigueur. Tout changement important peut nécessiter une nouvelle validation.

## **ANALYSE DU MATÉRIEL D'EMBALLAGE**

### **C.02.016**

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



## PRINCIPE

Si le gaz médical est présenté dans un emballage inadéquat, tous les efforts qui ont été déployés dans la recherche initiale, la mise au point du produit et la surveillance de la fabrication auront été vaines. La qualité du gaz médical est directement tributaire de la qualité de son conditionnement. Le matériel d'emballage doit faire l'objet d'examen ou d'analyse avant d'être utilisé afin de s'assurer que sa qualité est acceptable pour les gaz médicaux. L'inspection et l'analyse des contenants de gaz médicaux deviennent d'autant plus importantes puisqu'ils sont retournés et réutilisés.

## INTERPRÉTATION

1. Avant le remplissage, les contenants sont soigneusement examinés en fonction des spécifications établies à leur égard.
2. Dans le cas des contenants haute pression retournés pour le remplissage, des vérifications et des contrôles sont effectués sur chaque contenant. Ces vérifications et contrôles devraient inclure :
  - 2.1 un examen externe des valves et contenants pour déceler les bosses, les brûlures d'arc, les creux, les traces d'huile et de graisse et autres signes de détérioration pouvant rendre un contenant impropre ou dangereux à utiliser;
  - 2.2 un contrôle visant à s'assurer que les vieilles étiquettes avec numéros de lot et identification, et les étiquettes endommagées ont été enlevées;  
  
Nota : Il n'est pas nécessaire d'enlever les vieilles étiquettes sur l'épaule du contenant si elles sont identiques aux étiquettes actuellement employées, si elles sont en bon état et si elles conviennent au produit de remplissage.
  - 2.3 une évacuation ou une purge à la pression atmosphérique si le contenant renferme du gaz; ou l'inversion du contenant et une vidange s'il contient du liquide;
  - 2.4 un test d'odeur peut être effectué pendant l'évacuation d'une bouteille pour détecter la présence d'une odeur ou d'un autre gaz;
  - 2.5 un contrôle visant à établir si la re-qualification du contenant a été faite comme prévu. Chaque contenant doit être codé (marquage des bouteilles) de manière à indiquer la date du dernier essai hydrostatique :
    - 2.5.1 les bouteilles en acier sont re-qualifiées tous les cinq ans, sauf si la date est suivie d'un « \* », auquel cas la bouteille peut être re-qualifiée tous les dix ans;
    - 2.5.2 les bouteilles en aluminium sont re-qualifiées tous les cinq (5) ans;
    - 2.5.3 l'eau employée pour les essais hydrostatiques présente au moins la qualité d'une eau potable;

- 2.5.4 l'intérieur des cylindre est vérifié visuellement à des intervalles appropriés (habituellement lors de l'essai hydrostatique).
- 2.6 un essai de martelage visant à déterminer l'absence de corrosion interne;  
Nota : Ceci ne s'applique pas aux cylindres d'aluminium. Les cylindres qui produisent un bruit sourd sont mis en quarantaine pour risque de corrosion interne.
- 2.7 la vidange de chaque bouteille (au moins jusqu'à 150 millibars) ou une purge par une méthode appropriée avant l'introduction du gaz médical. Aussi, une analyse complète du gaz restant dans chaque bouteille peut être effectuée. L'efficacité de la vidange ou de la purge doit être appuyée par des données.
3. Les récipients cryogéniques subissent certains contrôles avant le remplissage. Les contrôles de pré-remplissage sont généralement indiqués dans le manuel du fabricant fourni avec chaque récipient. On procède au moins à :
  - 3.1 une vérification externe du récipient;
  - 3.2 une vérification des raccords d'admission et d'échappement;
  - 3.3 une vérification de l'étiquette.
4. En plus des vérifications indiquées ci-dessus, les gros récipients cryogéniques font l'objet d'une vérification des marquages de Transport Canada et l'emballer doit s'assurer que le dispositif de sûreté en cas de surpression placé sur l'appareil convient bien à l'usage prévu.
5. Les spécifications exigent que chaque contenant soit réservé à un type de gaz médical donné et identifié comme tel (par exemple, au moyen d'une couleur spécifique).
6. Les indicateurs de volume ou de quantité qui équipent les contenants sont vérifiés pour en garantir le bon fonctionnement.
7. Les contenants qui ne subissent pas avec succès les examens et analyses ci-dessus sont mis en quarantaine afin d'empêcher leur utilisation.
8. Les examens et les analyses sont documentés.

Nota : On peut trouver des informations additionnelles portant sur des essais ou examens plus spécifiques dans le document CAN/CSA B-340 « Sélection et utilisation des cylindres, sphères, tubes et autres contenants pour le transport des matières dangereuses de classe 2b ».

### **C.02.017**

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

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

## **PRINCIPE**

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

Le matériel d'emballage est acheté uniquement auprès des vendeurs énumérés dans les spécifications. Il est souhaitable que tous les aspects de la production et du contrôle du matériel d'emballage fassent l'objet de discussions entre le fabricant et le vendeur. Une attention particulière est accordée au matériel d'emballage imprimé; les étiquettes sont soumises à des examens ou à des analyses après leur réception dans les locaux de la personne qui emballe un gaz médical.

## **INTERPRÉTATION**

1. Cet article s'applique dans les cas improbables où les récipients seraient analysés ailleurs que dans les locaux de remplissage.

2. Les conditions de transport et d'entreposage devraient être telles qu'elles préviennent toute altération des caractéristiques du matériel d'emballage. Afin de démontrer la conformité à ces conditions, des procédures opératoires normalisées et des dossiers sont disponibles et indiquent :
  - 2.1 le type d'emballage à utiliser;
  - 2.2 les exigences relatives à l'étiquetage;
  - 2.3 les conditions de transport;
  - 2.4 la façon de sceller le contenant; et
  - 2.5 la vérification requise pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'aucun contenant n'est endommagé.

## **ANALYSE DU PRODUIT FINI**

### **C.02.018**

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

## **PRINCIPE**

L'analyse du produit fini est complémentaire aux contrôles employés au cours du processus de fabrication. C'est à ce stade que les gaz médicaux sont acceptés ou rejetés. Pour ces raisons, il incombe à chaque manufacturier, emballeur-étiqueteur, distributeur et importateur d'utiliser des spécifications et des méthodes d'analyse adéquates qui garantiront que chaque gaz médical vendu est sûr et satisfait à la norme pour laquelle il est représenté.

## **INTERPRÉTATION**

1. Les spécifications écrites renferment une description du gaz médical qui précise toutes les propriétés et qualités, y compris l'identité, la pureté et la teneur, pertinentes à la préparation et à l'utilisation de ce gaz, ainsi que les niveaux de tolérance et une description de toutes les analyses ou épreuves utilisées

pour déterminer ces propriétés et qualités, avec suffisamment de détails pour permettre leur exécution par un personnel qualifié. Les spécifications écrites contiennent aussi le nom ou la marque qui doit servir à identifier chaque gaz médical tout au long de l'opération de traitement.

2. Les spécifications sont équivalentes ou dépassent une norme reconnue figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* et sont conformes à l'autorisation de mise en marché.
3. L'exactitude et la précision des méthodes d'analyse qui ne proviennent pas d'une pharmacopée ou l'équivalent sont établies et documentées.
4. Chaque gaz médical est analysé en fonction des spécifications qui lui sont propres. Les résultats sont notés de façon claire et concise dans un document prévu à cet effet. Pour une opération de remplissage d'un gaz donné, un nombre représentatif de contenants est analysé en fonction des spécifications (en général un contenant plein par cycle de remplissage sur rampe; dans le cas des contenants haute pression remplis individuellement à la main, un contenant plein est analysé par cycle de remplissage ininterrompu. Si le cycle est interrompu, d'autres analyses sont nécessaires). Pour les mélanges de deux gaz, on analyse l'un des gaz de chaque bouteille en fonction des spécifications, généralement l'ingrédient actif. De plus, on procède à l'analyse d'identité de l'autre gaz dans une bouteille du cycle de remplissage sur rampe. Pour les mélanges de trois gaz, on analyse deux des gaz de chaque bouteille en fonction des spécifications et on procède à l'analyse d'identité du troisième gaz dans une bouteille de chaque cycle de remplissage sur rampe.
5. Dans le cas d'une livraison au point de remplissage, il n'est pas nécessaire de procéder à l'analyse des récipients remplis, à condition qu'un certificat d'analyse ait été établi pour le réservoir servant à la livraison.

#### **C.02.019**

- (1) Dans le cas de l'emballleur-étiqueteur, du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) et de l'importateur, les analyses visées à l'article C.02.018 doivent, sous réserve des paragraphes (3) et (4), être effectuées sur un échantillon prélevé
  - a) après la réception au Canada de chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue dans les locaux de l'emballleur-étiqueteur, du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou de l'importateur de la drogue; ou
  - b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue dans les locaux visés à l'alinéa (a),
    - (i) si l'emballleur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003(b) ou l'importateur
      - (A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que la drogue qui lui a été vendue par le vendeur du lot ou du lot de fabrication a été fabriquée d'une façon constante selon les spécifications établies pour cette drogue et qu'elle s'y conforme de manière constante; et

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

## **PRINCIPE**

L'alinéa C.02.019(1)(b) énonce les exigences à rencontrer si les analyses sont effectuées avant la réception dans les locaux de l'emballeur-étiqueteur, du distributeur ou de l'importateur du gaz médical.

## **INTERPRÉTATION**

1. Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après la réception dans les locaux du distributeur (C.01A.003(b)) ou de l'importateur du gaz médical, à moins que le distributeur ou l'importateur décide de se fier aux résultats d'analyse du fournisseur.
2. Des procédures d'opération normalisées et des dossiers sur les conditions de transport et d'entreposage doivent spécifier :
  - 2.1 le type d'emballage à utiliser;
  - 2.2 les exigences relatives à l'étiquetage;
  - 2.3 les conditions de transport;
  - 2.4 la façon de sceller le contenant;

- 2.5 les vérifications requises pour s'assurer qu'aucun emballage n'a été ouvert et qu'aucun contenant n'est endommagé; et
- 2.6 les preuves démontrant que les exigences relatives à l'expédition ont été respectées.

### **ÉTABLISSEMENTS TITULAIRES D'UNE LICENCE D'ÉTABLISSEMENT CANADIENNE**

- 3. Afin de démontrer la conformité aux spécifications, il suffit aux distributeurs des produits finis fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans des établissements canadiens de détenir une copie du certificat d'analyse authentique de l'établissement canadien titulaire d'une licence. Ce certificat fait état des résultats numériques réels et fait référence aux spécifications du produit et aux méthodes d'analyse qui ont été utilisées. Une deuxième analyse, y compris l'analyse d'identité, n'est pas requise.

### **BÂTIMENTS RECONNUS PAR UNE AUTORITÉ RÉGLEMENTAIRE DANS DES PAYS PARTICIPANTS**

- 4. Afin de démontrer la conformité aux spécifications, il suffit aux importateurs des produits finis fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans des bâtiments reconnus par une autorité réglementaire énumérée à l'article C.01A.019, de détenir un certificat de fabrication d'un lot de l'établissement étranger sous la forme convenue par les pays participants. Une deuxième analyse, y compris l'analyse d'identité, n'est pas requise lorsque la drogue est fabriquée, emballée-étiquetée et analysée dans un pays participant.

### **ÉTABLISSEMENTS SITUÉS DANS DES PAYS NON PARTICIPANTS**

- 5. Pour les analyses autres que les analyses d'identité, les conditions suivantes doivent être remplies si l'importateur décide de se fier aux résultats d'analyse fournis par l'établissement situé dans un pays non participant :
  - 5.1 Fournir la preuve du respect continu des BPF selon un système décrit dans l'interprétation 3 du règlement C.02.012.
  - 5.2 Chaque lot est accompagné d'un certificat d'analyse authentique ou d'une copie (une copie électronique avec signature électronique est acceptable) montrant les résultats numériques réels et mentionnant les spécifications du produit et les méthodes d'analyse utilisées.
  - 5.3 Une analyse de confirmation périodique complète d'au moins un lot par an et par manufacturier est effectuée. Les produits sont choisis en alternance. Il est acceptable que les analyses de confirmation soient effectuées par le laboratoire initial mais il est recommandé qu'elles soient effectuées par un autre laboratoire.
  - 5.4 Dans la mesure où une analyse d'identité spécifique est effectuée, un lot ou un lot de fabrication d'un produit fini destiné à une analyse de confirmation périodique peut être mis en vente avant l'achèvement de toutes les analyses avec l'approbation du service du contrôle de la qualité.

6. En cas de non conformité aux exigences relatives à l'analyse du produit fini, une enquête sur l'étendue de la non-conformité du produit est effectuée. Cette vérification peut inclure :
  - 6.1 une réévaluation de la conformité aux BPF; et
  - 6.2 des analyses de confirmation complète supplémentaires fondées sur le risque associé à la non-conformité.
7. L'identification positive de chaque lot ou lot de fabrication faisant partie d'un envoi d'un produit fini est effectuée sur un échantillon prélevé après sa réception dans les locaux de l'importateur.

## **DOSSIERS**

### **C.02.020**

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



- b) une preuve satisfaisante des examens ou analyses visés à l'article C.02.016.
- (5) Le manufacturier doit conserver dans ses locaux au Canada :
- a) les plans et devis détaillés de chacun des bâtiments où la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée ou analysée; et
  - b) la description de la conception et de la construction de ces bâtiments.
- (6) Le manufacturier, l'emballer-étiqueteur et l'analyste doivent conserver dans leurs locaux au Canada des renseignements sur les employés qui supervisent les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser la drogue, notamment le titre, les responsabilités, les qualifications, l'expérience et la formation de ces personnes.

#### **C.02.021**

- (1) Sous réserve du paragraphe (2), les dossiers à tenir et les preuves à conserver au terme du présent titre qui portent sur les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter, analyser et entreposer une drogue doivent être conservés pendant au moins un an après la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.
- (2) Les dossiers et les preuves exigés par le présent titre au sujet de l'analyse des matières premières et des matériaux d'emballage-étiquetage doivent être conservés pendant au moins cinq ans après la dernière utilisation de ceux-ci au cours des opérations visant à manufacturer ou à emballer-étiqueter la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

#### **C.02.022**

Le distributeur visé à l'article C.01A.003, le grossiste et l'importateur d'une drogue doivent conserver les dossiers sur la vente de chaque lot ou lot de fabrication de la drogue qui leur permettent de retirer du marché un lot ou un lot de fabrication, pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

#### **C.02.023**

- (1) Sur réception d'une plainte ou d'autres renseignements sur la qualité, les anomalies ou les dangers d'une drogue, le fabricant, l'emballer-étiqueteur, le détaillant ou le distributeur visés à l'alinéa C.01A.003(b) ou l'importateur de la drogue doivent ouvrir un dossier contenant la plainte ou d'autres renseignements et les résultats des enquêtes menées à cet égard et conserver ce dossier pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

#### **C.02.024**

- (1) Le manufacturier, l'emballer-étiqueteur, le distributeur visé à l'article C.01A.003, l'importateur et le grossiste doivent

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

## **PRINCIPE**

Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Elle doit par conséquent couvrir tous les aspects des BPF. Le but est de définir les spécifications pour toutes les matières et toutes les méthodes de fabrication, d'emballage-étiquetage et de contrôle, de garantir que les personnes autorisées détiennent toutes les informations voulues pour décider ou non d'autoriser la vente d'un gaz médical, et d'établir un système de suivi qui permette d'enquêter sur le cheminement complet d'un lot ou lot de fabrication potentiellement défectueux.

On ne peut prouver que des gaz médicaux ont été manufacturés et emballés-étiquetés conformément aux conditions prescrites qu'en établissant de bons systèmes de tenue de dossiers. Les informations et preuves doivent garantir que les gaz médicaux importés ont été fabriqués et emballés-étiquetés d'une manière semblable à ceux produits au Canada.

## **INTERPRÉTATION**

C.02.020 à C.02.024

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

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

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

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

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

1. Les dossiers doivent comprendre une copie des documents-types de remplissage et/ou de production dûment vérifiés, datés et signés. Chaque étape du procédé doit être documentée. Cependant, plutôt que de répéter le détail de chaque opération dans les fiches de fabrication, on peut se reporter aux documents-types de remplissage qui renferment tous ces renseignements.
2. L'article C.02.020 concerne uniquement les manufacturiers, les emballeurs-étiqueteurs, les distributeurs visés à l'alinéa C.01A.003(b) et les importateurs, dans la mesure où ils effectuent des opérations sur les gaz médicaux.
3. L'alinéa C.02.020(1)(d) ne s'applique pas aux gaz médicaux. Toutefois, si les procédures écrites d'une entreprise exigent que soit fixée une date de péremption, l'entreprise en question doit suivre ses procédures et attribuer une date de péremption au produit. NOTA - Pour discussion - La FDA et l'EMEA imposent des exigences en matière de stabilité - discussion ouverte sur la pertinence de l'exemption en vertu de l'article C.02.030 et de l'indication d'une date de péremption.
4. Les documents suivants doivent être tenus par le fabricant, l'emballeur-étiqueteur, le détaillant, le distributeur (C.01A.003) et l'importateur d'un gaz médical en regard des opérations effectuées au Canada :
  - 4.1 les dossiers de distribution de tous les gaz médicaux vendus, y compris les échantillons fournis aux professionnels de la santé sont conservés ou sont facilement accessibles de manière à permettre un rappel complet et rapide de tout lot ou lot de fabrication d'un gaz médical. Cela n'implique cependant pas nécessairement de retracer chaque lot d'un produit;
  - 4.2 les dossiers sur les plaintes ou d'autres renseignements reçus relatifs à la qualité, aux anomalies ou aux dangers d'un gaz médical et les dossiers des enquêtes menées à cet égard, y compris les mesures correctives qui ont été prises;
  - 4.3 les dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection et sur les mesures prises.
5. Les documents suivants doivent être tenus par le fabricant de mélanges de gaz médicaux :
  - 5.1 les spécifications écrites relatives aux matières premières;
  - 5.2 les résultats des analyses des matières premières;
  - 5.3 l'origine des matières premières fournies.
6. Les documents suivants doivent être tenus par l'emballeur-étiqueteur :

- 6.1 les spécifications écrites relatives au matériel d'emballage;
  - 6.2 les résultats des examens ou analyses du matériel d'emballage;
  - 6.3 l'origine du matériel d'emballage fourni.
7. Les dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé en vertu de l'article C.02.007 doivent être tenus par le fabricant et l'emballeur des gaz médicaux.
  8. Les dossiers exigés en vertu des articles C.02.021(1), C.02.022 et C.02.023 sont habituellement conservés pendant au moins un an après la date de péremption de la drogue à laquelle ils se rapportent. Toutefois, en ce qui concerne les gaz médicaux, pour lesquels il n'est pas nécessaire de fixer une date de péremption, les dossiers exigés en vertu des articles C.02.021(1), C.02.22 et C.02.23 sont conservés pendant au moins cinq ans après la date de fabrication ou d'emballage-étiquetage.
  9. Des dossiers renfermant les compétences / l'expérience de tout consultant embauché dans le but d'appliquer les BPF et le type de services fournis par ce dernier sont conservés.

## **GAZ MÉDICAUX**

### **C.02.030**

Les dispositions de l'alinéa C.02.020(1)(d) et des articles C.02.025, C.02.027 et C.02.028 ne s'appliquent pas aux gaz médicaux.

## ANNEXE A

### EXIGENCES INTERNATIONALES HARMONISÉES POUR LA CERTIFICATION D'UN LOT

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

##### **Note explicative**

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

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

Ces exigences harmonisées ont été acceptées par les Autorités réglementaires des pays ou groupes suivants : Australie, Canada, Communauté européenne, Nouvelle-Zélande et Suisse.

## ANNEXE A1

Autorités réglementaires désignées

	<b>Autorités réglementaires</b>	<b>Drogues ou catégories de drogues</b>	<b>Activités</b>
1	Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques Berne, Suisse	Produits pharmaceutiques pour usage humain ou vétérinaire  Drogues visées aux annexes C et D de la Loi	Manufacture, emballage-étiquetage, analyse
2	Inspectorat régional des médicaments de la Suisse du Nord-Ouest (IRM-NO), Bâle, Suisse	Produits pharmaceutiques pour usage humain ou vétérinaire  Drogues visées aux annexes C et D de la Loi	Manufacture, emballage-étiquetage, analyse
3	Inspectorat régional des médicaments de la Suisse de l'Est et centrale (IRM-EC), Zurich, Suisse	Produits pharmaceutiques pour usage humain ou vétérinaire Drogues visées aux annexes C et D de la Loi	Manufacture, emballage-étiquetage, analyse
4	Inspectorat régional des médicaments de la Suisse du Sud (IRM-S), Tessin, Suisse	Produits pharmaceutiques pour usage humain ou vétérinaire  Drogues visées aux annexes C et D de la Loi	Manufacture, emballage-étiquetage, analyse
5	Inspectorat romand de la fabrication des agents thérapeutiques (IRFAT), Lausanne, Suisse	Produits pharmaceutiques pour usage humain ou vétérinaire  Drogues visées aux annexes C et D de la Loi	Manufacture, emballage-étiquetage, analyse

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

[ENTÊTE DE LA COMPAGNIE / MANUFACTURIER EXPORTATEUR]

1. **Nom du produit.**  
Marque déposée, nom ou marque de commerce dans le pays importateur.
2. **Pays importateur.**
3. **Numéro d'autorisation de mise en marché.**

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

- 4. Teneur.**  
Identité (nom) et quantité par unité posologique pour tous les ingrédients actifs/composants.
- 5. Forme posologique** (forme pharmaceutique).
- 6. Contenu net** (contenu indiqué sur l'emballage) **et type** (ex. ampoules, bouteilles, carton).
- 7. Numéro de lot de fabrication.**  
En relation avec le produit.
- 8. Date de fabrication.**  
Selon les exigences nationales (locales).
- 9. Date limite d'utilisation** (expiration).
- 10. Nom et adresse du (des) manufacturier (s) - bâtiment(s) reconnu(s) de fabrication.**  
S'il y a plus d'un bâtiment reconnu de fabrication, tous les bâtiments reconnus impliqués dans la fabrication, incluant l'emballage et le contrôle de la qualité du lot, doivent être indiqués avec leur nom et adresse. Le nom et l'adresse doivent correspondre aux renseignements figurant sur l'Autorisation de fabriquer/Licence d'établissement.
- 11. Numéro d'autorisation de fabriquer / Licence ou Certificat de conformité aux BPF du manufacturier.**  
Le numéro de chacun des bâtiments reconnus mentionnés sous l'item 10 doit être indiqué.
- 12. Résultats d'analyse.**  
Devrait inclure les références aux spécifications approuvées, les résultats obtenus et les méthodes utilisées (peut renvoyer à un certificat d'analyse séparé qui doit être daté, signé et joint).
- 13. Commentaires/remarques.**  
Tout autre information pouvant être utile à l'importateur et/ou l'inspecteur vérifiant la conformité du certificat de lot (ex. conditions d'entreposage ou de transport particulières).
- 14. Énoncé d'attestation** (de certification).  
L'énoncé d'attestation devrait couvrir toutes les activités de fabrication, incluant l'emballage et le contrôle de la qualité. Le texte suivant devrait être utilisé : « Par la présente, j'atteste que les renseignements ci-dessus sont exacts et authentiques. Ce lot de produits a été fabriqué, incluant son emballage et son contrôle de la qualité, au(x) bâtiment(s) reconnu(s) mentionné(s) ci-dessus, en toute conformité avec les exigences BPF de l'autorité réglementaire locale, ainsi qu'aux exigences/spécifications de l'autorisation de mise en marché du pays importateur. Les données visant le traitement du lot, l'emballage et les analyses ont été revues et trouvées conformes aux BPF ».

- 15. Nom et titre/poste de la personne approuvant la libération du lot.**  
Incluant l'identification du nom et de l'adresse du bâtiment reconnu de fabrication (compagnie), si plus d'un bâtiment reconnu a été identifié sous l'item 10.
- 16. Signature de la personne approuvant la libération du lot.**
- 17. Date de signature.**



## ANNEXE B

### RÉFÉRENCES

1. **Directives sur la validation des procédés de nettoyage**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/cleaning-nettoyage\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/cleaning-nettoyage_tc-tm_f.html)
2. **Loi sur les aliments et drogues**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/legislation/acts-lois/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/legislation/acts-lois/index_f.html)
3. **Règlement sur les aliments et drogues**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/legislation/acts-lois/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/legislation/acts-lois/index_f.html)
4. **ICH Q2A : Texte concernant la validation des méthodes d'analyse**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q2a\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q2a_f.html)
5. **ICH Q2B : Validation des méthodes d'analyse: méthodologie**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q2b\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q2b_f.html)
6. **ICH Q7A : Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/legislation/gazette1/q7a\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/legislation/gazette1/q7a_tc-tm_f.html)
7. **Lignes directrices sur la validation de procédés :**  
**Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/mhsp-schpp\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/mhsp-schpp_tc-tm_f.html)  
**Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/isp-sipp\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/isp-sipp_tc-tm_f.html)  
**Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gsp-sgpp\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gsp-sgpp_tc-tm_f.html)  
**Formage-Remplissage-Scellage des médicaments**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/ffsd-frsm\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/ffsd-frsm_tc-tm_f.html)  
**Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/app-papp\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/app-papp_tc-tm_f.html)
8. **Classification des observations BPF en fonction du risque (GUI-0023)**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui\\_23\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui_23_tc-tm_f.html)

9. **Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilités des manufacturiers, des emballeurs-étiqueteurs, des laboratoires d'analyse, des distributeurs et des importateurs de médicaments**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/req\\_resp-exig\\_resp\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/req_resp-exig_resp_f.html)
10. **Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui\\_29\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_29_tc-tm_f.html)
11. **Recueil des décisions relatives à l'interprétation des BPF pour les gaz médicaux (GUI-0062)**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui\\_62\\_tc-tm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui_62_tc-tm_f.html)
12. **Marche à suivre pour les retraits de produits du marché**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/proces/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/proces/index_f.html)

**Membres du Comité sur les BPF sur les drogues**

Nom	Titre / Bureau	Lieu
Louise Jodoin, présidente	Gestionnaire par intérim, Unité d'inspection BPF des médicaments, Division de la coordination de la conformité et de l'application de la loi, IDGPSA *	Ottawa, ON
Matthew Bown	Analyste principal en politique par intérim, Division de la politiques et de la planification stratégique, IDGPSA	Ottawa, ON
Richard Ferland	Agent des ARM **, Assurance de la qualité, IDGPSA	Longueuil, QC
Francisco Fernandes	Spécialiste de la conformité, Centre opérationnel de l'Ontario, IDGPSA	Toronto, ON
Taras Gedz	Évaluateur, Bureau des sciences pharmaceutiques, DPT***	Ottawa, ON
Simon Jones	Conseiller en évaluation scientifique, Division de l'évaluation chimique de la fabrication, DMV****	Ottawa, ON
Raymond Giroux	Spécialiste des médicaments, Centre opérationnel du Québec, IDGPSA	Longueuil, QC
Tho Huynh	Spécialiste des médicaments, Centre opérationnel du Québec, IDGPSA	Longueuil, QC
Vincent Tong	Agent de conformité, Unité d'inspection BPF des médicaments, Division de la coordination de la conformité et de l'application de la loi, IDGPSA	Ottawa, ON
Stephen McCaul	Agent des ARM, Assurance de la qualité, IDGPSA	Scarborough, ON
Johanne Veenstra, secrétaire	Spécialiste des médicaments par intérim, Unité d'inspection BPF des médicaments, Division de la coordination de la conformité et de l'application de la loi, IDGPSA	Ottawa, ON
Paul Gustafson	Spécialiste des médicaments, Centre opérationnel du Manitoba et de la Saskatchewan, IDGPSA	Winnipeg, MB
Will Stevens	Biologiste/évaluateur principal, Centre d'évaluation des produits biologiques, DPBTG *****	Ottawa, ON
Sheila Welock	Spécialiste des médicaments, Centre opérationnel de l'Ouest, IDGPSA	Burnaby, C.-B.

- \* Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA)
- \*\* Accord de reconnaissance mutuelle (ARM)
- \*\*\* Direction des produits thérapeutiques (DPT)
- \*\*\*\* Direction des médicaments vétérinaires (DMV)
- \*\*\*\*\* Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG)