



## **SANTÉ CANADA**

### **LOI SUR LES ALIMENTS ET DROGUES**

#### ***Règlement sur les aliments et drogues - Modification***

Le présent avis a pour but d'informer le public de l'intention de Santé Canada de procéder à l'élaboration d'un cadre de réglementation pour les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA).

Santé Canada s'est engagé à établir un processus d'élaboration des règlements ouvert et transparent, c'est pourquoi nous aimerions inviter, par la présente, toutes les parties intéressées à présenter leurs observations au sujet de la proposition de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada.

#### **IPA d'usage humain**

Au cours de la dernière décennie, on a reconnu, à l'échelle internationale, qu'il était nécessaire d'étendre l'application des bonnes pratiques de fabrication (BPF) aux ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) afin d'assurer la qualité et l'uniformité globales des médicaments commercialisés. L'International Conference on Harmonization (ICH) a donc créé, en 1997, un groupe de travail chargé d'élaborer des lignes directrices sur le BPF pour les IPA. Une ébauche de ces lignes directrices a été publiée pour commentaires par Santé Canada en juillet 1999; suivi de discussions avec l'industrie pharmaceutiques et les associations au cours d'un atelier sur les différents thèmes de l'ICH organisé en novembre de la même année. Le document de consensus final, intitulé « *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients* » (Q7A) a été adopté par le Comité directeur de l'ICH le 10 novembre 2000, et il est en cours de mise en oeuvre dans les trois régions de l'ICH, à savoir les États-Unis, le Japon et l'Union européenne.

Santé Canada adopte présentement les lignes directrices ICH Q7A pour les IPA. Un projet de règlement visant à garantir l'application de ces lignes directrices aux ingrédients pharmaceutiques actifs d'usage humain sera élaboré.

On peut prendre connaissance du document *les lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication aux ingrédients pharmaceutiques actifs* à l'adresse suivante:

<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/>

## **IPA d'usage vétérinaire**

Bien que l'application du document ICH Q7A soit limitée, en vertu du mandat de l'ICH, aux IPA qui entreront dans la composition des médicaments d'usage humain, il est reconnu, à l'échelle internationale, que les principes et les pratiques qui y sont énoncés conviennent également aux IPA d'usage vétérinaire.

Par conséquent, notre intention est de concevoir le projet de règlement de manière à ce qu'il permette l'application future des règles de BPF aux IPA d'usage vétérinaire.

## **Approche proposée**

D'ici à ce que le cadre de règlement soit en place, Santé Canada encourage l'industrie à se familiariser avec les principes énoncés dans le guide *ICH Q7A* et à les mettre en application. Toutefois, chaque fois que la sécurité sera en cause, Santé Canada suivra la politique de conformité et d'application (POL-0001) de la DGPSA.

En outre, une approche graduelle sera utilisée afin de faciliter la transition vers un climat de confiance et la mise en oeuvre intégrale du cadre de règlement.

## **Consultations**

Lorsque le règlement proposé aura été élaboré, il sera publié dans la partie I de la *Gazette du Canada* pendant une période minimale de 75 jours aux fins d'observations. Cette publication devrait se faire au printemps 2004.

Le présent avis d'intention est affiché sur le site web de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments à l'adresse suivante :

<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/>

Les observations au sujet de cet avis peuvent être envoyées par la poste à la Division de la politique et de la réglementation, Centre national de coordination, Inspectorat, Direction générale des produits de santé et des aliments, 11, avenue Holland, Tour A, 2<sup>e</sup> étage, Localisateur postal : 3002C, Ottawa (Ontario), K1A 0K9 au plus tard le 24 janvier 2003 ou par courrier électronique à l'adresse [Insp\\_pol@hc-sc.gc.ca](mailto:Insp_pol@hc-sc.gc.ca) ou encore par télécopieur au 613-952-9805.

Il faut aussi préciser quelles parties des observations ou des commentaires ne devraient pas être divulguées en vertu de la *Loi sur l'accès à l'information*, (particulièrement en ce qui concerne les articles 19 et 20 de cette Loi), les raisons pour lesquelles ces parties ne devraient pas être divulguées et la durée de la période au cours de laquelle elles devraient rester confidentielles. Il faudrait aussi préciser quelles parties des observations peuvent être divulguées grâce à un consentement obtenu en vertu de la *Loi sur l'accès à l'information*.



# **LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE**

Ligne directrice sur les bonnes pratiques de fabrication  
applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs  
ICH thème Q7A



Publication autorisée par le  
ministre de la Santé



Date d'approbation	2002/10/03
Date mis en vigueur	Cette ligne directrice entrera en vigueur à la date de l'entrée en vigueur des règlements qui lui sont associés.

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

*Santé Canada*

Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;
- et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

*Direction générale des produits de santé et des aliments*

## **LE SITE WEB DE LA DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES / DIRECTION DES PRODUITS BIOLIGIQUES ET DES THÉRAPIES GÉNÉTIQUES**

### **LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!**

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d'étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

**le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques**

à

[www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut)

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2002

Disponible au Canada par l'entremise de  
Santé Canada - Publications  
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A  
Pré Tunney  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995

télécopieur : (613) 941-5366

*also available in English under the following Title:* Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients

N° de catalogue  
ISBN

## AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

## TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION .....	<u>- 1 -</u>
1.1	Objectif .....	<u>- 1 -</u>
1.2	Applicabilité réglementaire .....	<u>- 1 -</u>
1.3	Portée .....	<u>- 2 -</u>
2.	GESTION DE LA QUALITÉ .....	<u>- 5 -</u>
2.1	Principes .....	<u>- 5 -</u>
2.2	Responsabilités des unités de qualité .....	<u>- 6 -</u>
2.3	Responsabilité des activités de production .....	<u>- 7 -</u>
2.4	Audits internes (auto-inspections) .....	<u>- 8 -</u>
2.5	Examen de la qualité des produits .....	<u>- 8 -</u>
3.	PERSONNEL .....	<u>- 8 -</u>
3.1	Qualifications du personnel .....	<u>- 8 -</u>
3.2	Hygiène du personnel .....	<u>- 9 -</u>
3.3	Consultants .....	<u>- 9 -</u>
4.	BÂTIMENTS ET INSTALLATIONS .....	<u>- 10 -</u>
4.1	Conception et construction .....	<u>- 10 -</u>
4.2	Services publics .....	<u>- 11 -</u>
4.3	Eau .....	<u>- 12 -</u>
4.4	Confinement .....	<u>- 12 -</u>
4.5	Éclairage .....	<u>- 13 -</u>
4.6	Eaux usées et rejets .....	<u>- 13 -</u>
4.7	Hygiène et entretien .....	<u>- 13 -</u>
5.	ÉQUIPEMENT DE FABRICATION .....	<u>- 14 -</u>
5.1	Conception et construction .....	<u>- 14 -</u>
5.2	Entretien et nettoyage de l'équipement .....	<u>- 15 -</u>
5.3	Étalonnage .....	<u>- 16 -</u>
5.4	Systèmes informatisés .....	<u>- 16 -</u>
6.	DOCUMENTATION ET DOSSIERS .....	<u>- 18 -</u>
6.1	Système de documentation et spécifications .....	<u>- 18 -</u>
6.2	Dossier de nettoyage et d'utilisation de l'équipement .....	<u>- 19 -</u>
6.3	Dossiers des matières premières, des produits intermédiaires, du matériel d'étiquetage et	

	d'emballage pour des IPA	- 19 -
6.4	Instructions-types de production (dossiers-types de production et de contrôle)	- 20 -
6.5	Dossiers de production des lots de fabrication (dossiers de production et de contrôle des lots de fabrication)	- 21 -
6.6	Dossiers des contrôles en laboratoire	- 22 -
6.7	Examen des dossiers de production des lots de fabrication	- 23 -
7.	GESTION DES MATIÈRES	- 24 -
7.1	Contrôles généraux	- 24 -
7.2	Réception et mise en quarantaine	- 24 -
7.3	Échantillonnage et essai des matières de fabrication réceptionnées	- 25 -
7.4	Entreposage	- 26 -
7.5	Réévaluation	- 27 -
8.	CONTRÔLES DE PRODUCTION ET EN COURS DE FABRICATION	- 27 -
8.1	Opérations de production	- 27 -
8.2	Limites de temps	- 28 -
8.3	Échantillonnages et contrôles en cours de fabrication	- 28 -
8.4	Mélange des lots de produits intermédiaires ou d'IPA	- 29 -
8.5	Contrôle de la contamination	- 30 -
9.	EMBALLAGE ET ÉTIQUETAGE À DES FINS D'IDENTIFICATION DES IPA ET DES PRODUITS INTERMÉDIAIRES	- 31 -
9.1	Généralités	- 31 -
9.2	Matériaux d'emballage	- 31 -
9.3	Contrôle et émission des étiquettes	- 32 -
9.4	Opérations d'emballage et d'étiquetage	- 32 -
10.	ENTREPOSAGE ET DISTRIBUTION	- 33 -
10.1	Procédures de mise en entrepôt	- 33 -
10.2	Procédures de distribution	- 34 -
11.	CONTRÔLES EN LABORATOIRE	- 34 -
11.1	Contrôles généraux	- 34 -
11.2	Essai des produits intermédiaires et des IPA	- 36 -
11.3	Validation des procédures analytiques	- 37 -
11.4	Certificats d'analyse	- 37 -
11.5	Surveillance de la stabilité des IPA	- 37 -
11.6	Date de péremption et de réanalyse	- 38 -

11.7	Échantillons de réserve/conservés .....	<u>- 39 -</u>
12.	VALIDATION .....	<u>- 39 -</u>
12.1	Politique de validation .....	<u>- 39 -</u>
12.2	Documentation de validation .....	<u>- 40 -</u>
12.3	Qualification .....	<u>- 40 -</u>
12.4	Approches de la validation du procédé .....	<u>- 41 -</u>
12.5	Programme de validation du procédé .....	<u>- 42 -</u>
12.6	Examen périodique des systèmes validés .....	<u>- 43 -</u>
12.7	Validation du nettoyage .....	<u>- 43 -</u>
12.8	Validation des méthodes analytiques .....	<u>- 44 -</u>
13.	CONTRÔLE DES CHANGEMENTS .....	<u>- 45 -</u>
14.	REJET ET RÉUTILISATION DES MATÉRIAUX .....	<u>- 46 -</u>
14.1	Rejet .....	<u>- 46 -</u>
14.2	Retraitement .....	<u>- 46 -</u>
14.3	Reprise .....	<u>- 47 -</u>
14.4	Récupération des matières et des solvants .....	<u>- 47 -</u>
14.5	Retours .....	<u>- 48 -</u>
15.	PLAINTES ET RAPPELS .....	<u>- 48 -</u>
16.	FABRICANTS (Y COMPRIS LABORATOIRES) EN SOUS-TRAITANCE .....	<u>- 49 -</u>
17.	AGENTS, COURTIERS, NÉGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RÉEMBALLEURS ET RÉÉTIQUETEURS .....	<u>- 50 -</u>
17.1	Applicabilité .....	<u>- 50 -</u>
17.2	Traçabilité des produits intermédiaires et des IPA distribués .....	<u>- 50 -</u>
17.3	Gestion de la qualité .....	<u>- 50 -</u>
17.4	Réemballage, réétiquetage et détention des IPA et des produits intermédiaires ..	<u>- 51 -</u>
17.5	Stabilité .....	<u>- 51 -</u>
17.6	Transfert de l'information .....	<u>- 51 -</u>
17.7	Traitement des plaintes et des rappels .....	<u>- 52 -</u>
17.8	Traitement des retours .....	<u>- 52 -</u>
18.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES APPLICABLES AUX IPA FABRIQUÉS PAR UN PROCÉDÉ DE CULTURE CELLULAIRE/FERMENTATION .....	<u>- 52 -</u>
18.1	Généralités .....	<u>- 52 -</u>

---

18.2	Maintenance des banques de cellules et tenue des dossiers	- 54 -
18.3	Culture cellulaire/fermentation	- 55 -
18.4	Récolte, isolement et purification	- 56 -
18.5	Étapes d'élimination/inactivation virale	- 57 -
19.	IPA DESTINÉS À DES ESSAIS CLINIQUES	- 57 -
19.1	Généralités	- 57 -
19.2	Qualité	- 58 -
19.3	Équipement et installations	- 58 -
19.4	Contrôle des matières premières	- 59 -
19.5	Production	- 59 -
19.6	Validation	- 59 -
19.7	Changements	- 59 -
19.8	Contrôles de laboratoire	- 60 -
19.9	Documentation	- 60 -
20.	GLOSSAIRE	- 61 -

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 Objectif

La présente ligne directrice vise à servir de guide pour les bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables à la fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) dans le cadre d'un système de gestion de la qualité approprié. Il vise également à faire en sorte que les IPA possèdent réellement les caractéristiques de qualité et de pureté qui leur sont attribuées ou qui sont alléguées à leur sujet.

Dans cette ligne directrice, on entend par « fabrication » l'ensemble des opérations de réception des matières, de production, d'emballage, de réemballage, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, d'entreposage et de distribution des IPA ainsi que les contrôles connexes. Dans la présente ligne directrice, le verbe « doit » dénote une recommandation dont on s'attend à ce qu'elle soit suivie, sauf s'il est démontré qu'elle est inapplicable ou si elle est remplacée par une autre option dont on a établi qu'elle offrait un niveau au moins équivalent d'assurance de la qualité. Pour les fins de cette ligne directrice, les termes « bonnes pratiques de fabrication en vigueur » et « bonnes pratiques de fabrication » sont équivalents.

La ligne directrice n'aborde pas les questions de la sécurité du personnel affecté à la fabrication et de la protection de l'environnement. Ces contrôles relèvent essentiellement du fabricant et sont régis par les lois de chaque pays.

La présente ligne directrice ne prétend nullement définir les exigences relatives aux demandes d'homologation, ni modifier les normes relatives à la pharmacopée. Il ne restreint nullement le pouvoir de l'organisme réglementaire compétent d'établir des exigences précises d'homologation applicables aux IPA dans le contexte des autorisations de mise en marché/fabrication ou des demandes d'homologation de médicaments. Toutes les exigences énoncées dans les documents de la demande d'homologation doivent être satisfaites.

### 1.2 Applicabilité réglementaire

D'un pays à l'autre de la communauté mondiale, la classification légale des matières considérées comme des IPA peut varier. Lorsqu'une matière est classée dans la catégorie des IPA dans la région ou dans le pays où elle est fabriquée ou utilisée dans un produit pharmaceutique, elle doit être fabriquée conformément aux instructions de la présente ligne directrice.

### 1.3 Portée

La présente ligne directrice s'applique à la fabrication des IPA servant à la fabrication de produits pharmaceutiques (médicinaux) à usage humain. Il ne s'applique à la fabrication des IPA stériles que jusqu'au stade précédant immédiatement l'étape de leur stérilisation. La stérilisation et le traitement aseptique des IPA stériles ne sont pas abordés dans la présente ligne directrice, mais doivent être effectués conformément aux BPF applicables aux produits pharmaceutiques (médicinaux) établies par les autorités locales.

La présente ligne directrice couvre les IPA fabriqués par synthèse chimique, extraction, culture cellulaire/fermentation, récupération à partir de sources naturelles ou par toute combinaison de ces procédés. On trouvera à la section 18 des instructions s'appliquant spécifiquement aux IPA fabriqués par un procédé de culture cellulaire/fermentation.

La présente ligne directrice exclut tous les IPA liés aux vaccins, aux cellules entières, au sang total et au plasma, aux dérivés du sang et du plasma (fractionnement du plasma) et à la thérapie génique. Toutefois, il s'applique aux IPA ayant pour matière première le sang ou le plasma. Soulignons que les substrats cellulaires (cellules de mammifères, de végétaux, d'insectes ou de micro-organismes, sources tissulaires ou animales, y compris les animaux transgéniques) et les étapes préliminaires de la fabrication peuvent être assujettis aux BPF, mais ne sont pas couverts par cette ligne directrice. En outre, la présente ligne directrice ne s'applique pas aux gaz médicaux, aux produits pharmaceutiques (médicinaux) en vrac ou aux aspects de la fabrication et du contrôle propres aux produits radiopharmaceutiques.

On trouvera à la section 19 des instructions qui ne s'appliquent qu'à la fabrication des IPA utilisés dans les produits pharmaceutiques (médicinaux) destinés spécifiquement aux essais cliniques (produits médicaux de recherche).

Un « produit de départ d'un IPA » est une matière première, un produit intermédiaire ou un IPA que l'on utilise dans la production d'un IPA et qui constitue un élément structural important de ce dernier. Un produit de départ d'un IPA peut être un produit commercial ou une matière achetée à un ou à plusieurs fournisseurs en vertu d'un contrat ou d'une entente commerciale, ou encore être fabriqué par le fabricant lui-même. Normalement, les produits de départ des IPA possèdent une structure et des propriétés chimiques définies.

La compagnie doit préciser le point à partir duquel débute la production de l'IPA et justifier ce choix par écrit. Dans le cas des procédés synthétiques, c'est ce que l'on appelle le point à partir duquel les produits de départ des IPA sont introduits dans le procédé. Pour les autres procédés

(p. ex. fermentation, extraction, purification, etc.), cette justification doit être faite au cas par cas. Le tableau 1 donne de plus amples explications sur le point à partir duquel le produit de départ d'un IPA est normalement introduit dans le procédé.

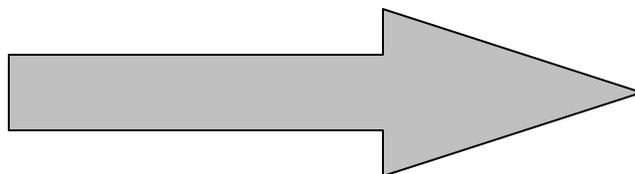
C'est à partir de ce point que les BPF appropriées, énoncées dans la présente ligne directrice, doivent être appliquées à ces produits intermédiaires et/ou aux étapes de fabrication de l'IPA, y compris en principe la validation des étapes critiques du procédé dont on a déterminé qu'elles influent sur la qualité de l'IPA. Toutefois, soulignons que le fait qu'une entreprise choisisse de valider une étape du procédé ne sous-entend pas nécessairement que celle-ci est critique.

Les directives présentées dans ce document doivent normalement s'appliquer aux étapes indiquées dans les cases grisées du tableau 1. Cela ne signifie nullement pas que toutes les étapes illustrées doivent être mises en oeuvre. Le degré de rigueur des BPF applicables à la fabrication des IPA doit augmenter progressivement des premières aux dernières étapes, y compris la purification et l'emballage. Le traitement physique des IPA, notamment la granulation, l'enrobage ou la manipulation physique de la taille des particules (p. ex. broyage, micronisation), doit être réalisé en respectant au minimum les normes de la présente ligne directrice.

Les présentes BPF ne s'appliquent pas aux étapes antérieures à celle, dûment définie, de l'introduction du « produit de départ de L'ipa ».

**Tableau 1: Application de la présente ligne directrice à la fabrication des IPA**

Type de fabrication	Application de la présente ligne directrice aux étapes (indiquées dans les cases grisées) utilisées dans ce type de fabrication				
Fabrication chimique	Production du produit de départ de l'IPA	Introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé	Production des produits intermédiaires	Isolement et purification	Traitement physique et emballage
IPA issus de sources animales	Recueil des organes, des liquides ou des tissus	Coupe, mélange et/ou traitement initial	Introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé	Isolement et purification	Traitement physique et emballage
IPA extraits de sources végétales	Recueil des végétaux	Coupe et extraction(s) initiale(s)	Introduction du produit de départ de l'IPA dans le procédé	Isolement et purification	Traitement physique et emballage
Extraits de plante utilisés comme IPA	Recueil des végétaux	Coupe et extraction initiale		Étape additionnelle d'extraction	Traitement physique et emballage
IPA constitués de plantes finement broyées ou pulvérisées	Recueil des végétaux et/ou culture et récolte	Coupe/broyage			Traitement physique et emballage
Biotechnologie: fermentation/ culture cellulaire	Constitution d'une banque de cellules principale et d'une banque de cellules de travail	Maintenance de la banque de cellules de travail	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement et purification	Traitement physique et emballage
Fermentation « classique » pour produire un IPA	Constitution d'une banque de cellules	Maintenance de la banque de cellules	Introduction des cellules dans la fermentation	Isolement et purification	Traitement physique et emballage



**Degré d'exigence croissant des BPF**

## **2. GESTION DE LA QUALITÉ**

### **2.1 Principes**

- 2.10 La qualité doit être la responsabilité de toutes les personnes participant à la fabrication.
- 2.11 Chaque fabricant doit élaborer, documenter et mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité mettant activement à contribution tant la direction que le personnel de fabrication visé.
- 2.12 Le système de gestion de la qualité doit couvrir la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources, ainsi que les opérations nécessaires pour garantir avec certitude la conformité de l'IPA aux spécifications de qualité et de pureté établies. Toutes les activités ayant trait à la qualité doivent être définies et documentées.
- 2.13 Il doit exister une ou plusieurs unités de qualité indépendantes de la production qui assument les responsabilités de l'assurance (AQ) et du contrôle (CQ) de la qualité. À cette fin, on peut créer des unités distinctes d'AQ et de CQ, ou encore affecter une seule personne ou un groupe à ces fonctions, selon la taille et la structure de l'organisation.
- 2.14 On doit désigner les personnes autorisées à libérer les produits intermédiaires et les IPA.
- 2.15 Toutes les activités liées à la qualité doivent être consignées au moment où elles sont effectuées.
- 2.16 Tout écart par rapport aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée, de même que ses conclusions.
- 2.17 Aucune matière ne doit être libérée ou utilisée avant d'avoir subi avec succès l'étape de l'évaluation par l'unité de qualité compétente, sauf si des systèmes appropriés sont en place pour autoriser une telle utilisation (p. ex. libération sous quarantaine, décrite à la section 10.20, ou utilisation de matières premières ou de produits intermédiaires en attendant que l'évaluation soit terminée).

- 2.18 Il doit exister des procédures permettant d'aviser en temps utile les gestionnaires responsables des inspections réglementaires, des manquements graves aux BPF, des défauts du produit et des mesures connexes (p. ex. plaintes liées à la qualité, rappels, mesures réglementaires, etc.).

## **2.2 Responsabilités des unités de qualité**

- 2.20 Les unités de qualité doivent être mises à contribution pour toutes les questions touchant la qualité.

- 2.21 Les unités de qualité doivent examiner et approuver tous les documents appropriés ayant trait à la qualité.

- 2.22 Les responsabilités principales des unités de qualité indépendantes ne doivent pas être déléguées. Ces responsabilités doivent être décrites par écrit et doivent inclure à tout le moins les suivantes:

1. Libérer ou rejeter tous les IPA. Libérer ou rejeter les produits intermédiaires destinés à une utilisation hors du contrôle du fabricant d'origine.
2. Établir un système pour libérer ou rejeter les matières premières, les produits intermédiaires, le matériel d'emballage et d'étiquetage.
3. Examiner les dossiers de contrôle en laboratoire et de production des lots pour les étapes critiques du procédé avant la libération de l'IPA pour fins de distribution.
4. Veiller à ce que les écarts critiques fassent l'objet d'une enquête et soient éclaircis.
5. Approuver toutes les spécifications et les instructions-types de production.
6. Approuver toutes les procédures ayant une incidence sur la qualité des produits intermédiaires ou des IPA.
7. S'assurer que les vérifications internes (auto-inspections) sont effectuées.
8. Approuver les fabricants en sous-traitance des produits intermédiaires et des IPA.
9. Approuver les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité du produit intermédiaire ou de l'IPA.
10. Examiner et approuver les rapports et les protocoles de validation.
11. Veiller à ce que les plaintes portant sur la qualité fassent l'objet d'une enquête et soient réglées.
12. Veiller à ce que l'on utilise des systèmes efficaces pour l'entretien et l'étalonnage de l'équipement critique.

13. Veiller à ce que les matières soient soumises aux essais appropriés et que les résultats de ces derniers sont communiqués.
14. S'assurer de l'existence de données sur la stabilité pour appuyer les dates de réanalyse ou de péremption et les conditions d'entreposage applicables aux IPA et/ou aux produits intermédiaires selon le cas.
15. Procéder à des examens de la qualité du produit (définis à la section 2.5).

### **2.3 Responsabilité des activités de production**

La responsabilité des activités de production doit être décrite par écrit et doit inclure notamment les volets suivants:

1. Préparer, examiner, approuver et distribuer les instructions pour la production des produits intermédiaires ou des IPA conformément à des procédures écrites.
2. Produire les IPA et, au besoin, les produits intermédiaires, conformément aux instructions préalablement approuvées.
3. Examiner tous les dossiers des lots de production et vérifier qu'ils ont été dûment remplis et signés.
4. Faire en sorte que tous les écarts aux procédures de production soient signalés et évalués et que les écarts critiques fassent l'objet d'une enquête dont les conclusions sont consignées par écrit.
5. Veiller à la propreté des installations de production et, au besoin, à leur désinfection.
6. Veiller à ce que les étalonnages nécessaires soient effectués et que des dossiers soient tenus à cet égard.
7. S'assurer que les locaux et l'équipement sont bien entretenus et que des dossiers sont tenus à cet égard.
8. Veiller à ce que les rapports et les protocoles de validation soient examinés et approuvés.
9. Évaluer les changements proposés touchant les produits, les procédés ou l'équipement.
10. Veiller à la qualification des locaux et de l'équipement neufs ou, s'il y a lieu, modifiés.

## **2.4 Audits internes (auto-inspections)**

- 2.40 Afin de vérifier la conformité aux principes de BPF applicables aux IPA, des audits internes périodiques doivent être effectués selon un calendrier approuvé.
- 2.41 Les conclusions des audits et les mesures correctives doivent être notées et portées à l'attention des gestionnaires compétents de l'entreprise. Les mesures correctives convenues doivent être mises en œuvre de façon rapide et efficace.

## **2.5 Examen de la qualité des produits**

- 2.50 Des examens périodiques de la qualité des IPA doivent être effectués en vue de vérifier la constance du procédé. Ces examens doivent normalement être effectués et documentés chaque année et doivent porter notamment sur les aspects suivants:

- Examen des résultats des contrôles critiques en cours de fabrication ainsi que des analyses critiques de l'IPA.
- Examen de tous les lots non conformes aux spécifications établies.
- Examen de tous les écarts critiques ou de tous les cas de non-conformité et des enquêtes connexes.
- Examen de tout changement apporté aux procédés ou aux méthodes d'analyse.
- Examen des résultats du programme de surveillance de la stabilité.
- Examen de tous les retours, plaintes et rappels liés à la qualité.
- Examen du caractère adéquat des mesures correctives.

- 2.51 On doit évaluer les résultats de cet examen et le bien-fondé d'apporter des mesures correctives ou de revalidation. Les raisons de telles mesures correctives doivent être documentées. Les mesures correctives convenues doivent être mises en œuvre de façon rapide et efficace.

## **3. PERSONNEL**

### **3.1 Qualifications du personnel**

- 3.10 La fabrication des produits intermédiaires et des IPA et la surveillance des opérations doivent être confiées à un personnel qualifié possédant les connaissances, la formation et/ou l'expérience requises pour mener à bien ces tâches.

- 3.11 Les responsabilités de tous les membres du personnel participant à la fabrication des produits intermédiaires et des IPA doivent être précisées par écrit.
- 3.12 Une formation doit être dispensée régulièrement par des personnes qualifiées, à tout le moins au sujet des opérations particulières effectuées par l'employé et des BPF applicables aux fonctions de l'employé. Des dossiers de formation doivent être tenus. La formation doit faire l'objet d'évaluations périodiques.

### **3.2 Hygiène du personnel**

- 3.20 Les employés doivent avoir de bonnes habitudes d'hygiène et de santé.
- 3.21 Les employés doivent porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication à laquelle ils sont affectés et changer de vêtements à une fréquence appropriée. Au besoin, ils doivent porter des vêtements protecteurs additionnels destinés à recouvrir la tête, le visage, les mains et les bras, afin de protéger les produits intermédiaires et les IPA de toute contamination.
- 3.22 Les employés doivent éviter tout contact direct avec les produits intermédiaires ou les IPA.
- 3.23 Les employés ne doivent avoir le droit de fumer, de manger, de boire, de mâcher de la gomme et d'entreposer des aliments que dans certaines zones désignées, distinctes des zones de fabrication.
- 3.24 Les employés souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des lésions ouvertes sur la surface exposée du corps ne doivent pas s'adonner à des activités susceptibles de compromettre la qualité des IPA. Un employé dont il est démontré à un moment donné (soit par un examen médical, soit par l'observation d'un superviseur) qu'il souffre d'une maladie apparente ou présente des lésions ouvertes doit être écarté de toute activité où son état de santé pourrait nuire à la qualité des IPA, jusqu'à ce que le problème soit corrigé ou que le personnel médical qualifié ait déterminé que la participation de l'employé est sans danger pour l'innocuité ou la qualité des IPA.

### **3.3 Consultants**

- 3.30 Les consultants prodiguant des conseils sur la fabrication et le contrôle des produits intermédiaires ou des IPA doivent avoir un niveau de scolarité, de formation et d'expérience suffisant pour formuler des avis sur la question pour laquelle leurs services

sont retenus.

- 3.31 On doit tenir des dossiers indiquant le nom, l'adresse, les qualifications et le type de services offerts par ces consultants.

## **4. BÂTIMENTS ET INSTALLATIONS**

### **4.1 Conception et construction**

- 4.10 La situation géographique, la conception et la construction des bâtiments et des installations servant à la fabrication des produits intermédiaires et des IPA doivent être de nature à faciliter le nettoyage, la maintenance et l'exécution des opérations de manière adaptée au type et au stade du procédé de fabrication. Les installations doivent également être conçues de manière à réduire au minimum les risques de contamination. Dans les cas où des spécifications microbiologiques ont été établies pour le produit intermédiaire ou l'IPA, les installations doivent également être conçues de manière à limiter l'exposition aux contaminants microbiologiques indésirables, s'il y a lieu.
- 4.11 Les locaux et les installations doivent avoir un espace adéquat permettant la disposition ordonnée de l'équipement et des matières afin de prévenir les mélanges et la contamination.
- 4.12 Lorsque l'équipement lui-même (p. ex. systèmes fermés ou confinés) assure la protection adéquate du matériel, cet équipement peut être placé à l'extérieur.
- 4.13 La circulation des produits et du personnel dans les bâtiments ou les installations doit être organisée de manière à prévenir les mélanges et la contamination.
- 4.14 On doit prévoir des zones réservées ou d'autres systèmes de contrôle pour les activités suivantes:
- Réception, identification, échantillonnage et mise en quarantaine des matières entrantes, avant leur libération ou leur rejet.
  - Mise en quarantaine avant libération ou rejet des produits intermédiaires et des IPA.
  - Échantillonnage des produits intermédiaires et des IPA.
  - Mise en attente des matières rejetées avant de déterminer comment en disposer (p. ex. retour, retraitement ou destruction).

- Entreposage des matières libérées.
  - Opérations de production.
  - Opérations d'emballage et d'étiquetage.
  - Opérations en laboratoire.
- 4.15 Des installations sanitaires, adéquates et propres doivent être prévues pour les employés. Ces installations sanitaires doivent être équipées d'eau chaude et d'eau froide selon le cas, de savon ou de détergent, de séchoirs à air ou de serviettes jetables après usage. Les installations sanitaires doivent être séparées des zones de fabrication tout en étant facilement accessibles à partir de ces dernières. Des cabines de douche et des vestiaires doivent également être prévus, au besoin.
- 4.16 Les opérations réalisées en laboratoire doivent normalement se dérouler à l'extérieur des zones de production. Certaines zones de laboratoire, notamment celles servant au contrôle en cours de fabrication, peuvent être situées dans les zones de production, dans la mesure où les opérations du procédé de production ne nuisent pas à la précision des mesures de laboratoire et où le laboratoire et ses opérations ne nuisent pas au procédé de production, au produit intermédiaire ou au IPA.
- 4.2 Services publics**
- 4.20 Tous les services publics susceptibles d'influer sur la qualité du produit (p. ex. vapeur, gaz, air comprimé et chauffage, ventilation et climatisation) doivent être qualifiés et surveillés de manière appropriée; en cas de dépassement des limites, il convient de prendre les mesures appropriées. Des dessins des réseaux des services publics doivent être disponibles.
- 4.21 S'il y a lieu, il faut prévoir des systèmes de ventilation, de filtration et d'évacuation de l'air adéquats. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à réduire au minimum les risques de contamination et de contamination croisée et doivent inclure les appareils appropriés de contrôle de la pression d'air, des micro-organismes (au besoin), de la poussière, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication. Une attention particulière doit être accordée aux zones où les IPA sont exposés à l'environnement.
- 4.22 Si l'air est remis en circulation dans les zones de production, des mesures appropriées doivent être prises pour limiter les risques de contamination et de contamination croisée.
- 4.23 Les conduites installées de manière permanente doivent être identifiées de manière appropriée, notamment par l'identification de chaque tuyau, des documents, des systèmes

de contrôle informatisés ou d'autres moyens. Les conduites doivent être situées à des endroits permettant d'éviter les risques de contamination du produit intermédiaire ou de l'IPA.

- 4.24 Les drains doivent être d'une taille adéquate et être munis d'une coupure anti-refoulement ou, au besoin, d'un dispositif de prévention du siphonage.

### **4.3 Eau**

- 4.30 On doit démontrer que l'eau utilisée dans la fabrication des IPA est adaptée à son utilisation prévue.

- 4.31 Sauf justification contraire, l'eau de procédé doit, au minimum, être conforme aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la qualité de l'eau potable.

- 4.32 Si la qualité de l'eau potable ne suffit pas à garantir la qualité de l'IPA et si des spécifications plus rigoureuses en matière de qualité chimique et/ou microbiologique de l'eau s'imposent, on doit établir des spécifications appropriées en ce qui concerne les propriétés physiques et chimiques, les numérations microbiennes totales, les organismes indésirables et/ou les endotoxines.

- 4.33 Lorsque l'eau utilisée dans le procédé est traitée par le fabricant pour atteindre un niveau de qualité défini, le procédé de traitement doit être validé et surveillé à l'intérieur des limites d'intervention appropriées.

- 4.34 Lorsque le fabricant d'un IPA non stérile le destine à un autre procédé conduisant à la fabrication d'un produit pharmaceutique (médicinal) stérile ou allègue qu'il peut servir à cette fin, l'eau utilisée dans les dernières étapes d'isolement et de purification doit faire l'objet d'une surveillance et d'un contrôle de la numération microbienne totale, de la présence d'organismes indésirables et des endotoxines.

### **4.4 Confinement**

- 4.40 On doit prévoir des zones de production réservées, pouvant inclure les installations, l'équipement de traitement de l'air et/ou l'équipement de transformation, pour la fabrication de produits hautement sensibilisants tels que les pénicillines ou les céphalosporines.

- 4.41 Des zones de production réservées doivent également être envisagées en présence d'une substance de nature infectieuse ou présentant une toxicité ou une activité pharmacologique élevée (p. ex. certains stéroïdes ou agents anticancéreux cytotoxiques), sauf si des procédures validées d'inactivation et de nettoyage ont été instaurées et respectées.
- 4.42 On doit élaborer et mettre en œuvre des mesures appropriées pour prévenir la contamination croisée imputable à la circulation des employés et des produits d'une zone réservée à une autre.
- 4.43 Aucune activité de production (y compris pesage, broyage ou emballage) des matières non pharmaceutiques hautement toxiques comme les herbicides et les pesticides ne doit avoir lieu dans les locaux et/ou avec l'équipement servant à la production des IPA. La manutention et l'entreposage de ces matières non pharmaceutiques hautement toxiques doivent s'effectuer séparément des activités visant les IPA.

#### **4.5 Éclairage**

- 4.50 On doit prévoir un éclairage adéquat dans toutes les zones afin de faciliter le nettoyage, la maintenance et le bon déroulement des opérations.

#### **4.6 Eaux usées et rejets**

- 4.60 Les eaux usées, les rejets et les autres déchets (p. ex. sous-produits solides, liquides ou gazeux de fabrication) produits à l'intérieur et au voisinage immédiat des bâtiments doivent être mis au rebut de façon sécuritaire, rapide et hygiénique. Les contenants et/ou les conduites à déchets doivent être clairement identifiés.

#### **4.7 Hygiène et entretien**

- 4.70 Les locaux servant à la fabrication des produits intermédiaires et des IPA doivent être adéquatement entretenus et réparés et leur propreté doit être assurée.
- 4.71 On doit élaborer des procédures écrites attribuant les différentes responsabilités en matière d'hygiène et décrivant les calendriers de nettoyage ainsi que les méthodes, l'équipement et les matières devant être utilisés pour nettoyer les locaux et les installations.

- 4.72 Au besoin, des procédures écrites doivent également être élaborées pour le recours aux rodenticides, aux insecticides, aux fongicides, aux fumigants ainsi que pour l'emploi des agents de nettoyage et d'assainissement, en vue de prévenir la contamination de l'équipement, des matières premières, du matériel d'emballage et d'étiquetage, des produits intermédiaires et des IPA.

## 5. ÉQUIPEMENT DE FABRICATION

### 5.1 Conception et construction

- 5.10 La conception, la taille et la situation de l'équipement servant à la fabrication des produits intermédiaires et des IPA doivent être adaptées à son utilisation prévue ainsi qu'aux opérations de nettoyage, de décontamination (au besoin) et d'entretien.
- 5.11 La construction de l'équipement doit être telle que les surfaces entrant en contact avec les matières premières, les produits intermédiaires ou les IPA n'en altèrent pas la qualité au-delà des spécifications officielles ou établies.
- 5.12 L'équipement de production ne doit être utilisé qu'à l'intérieur de sa plage de fonctionnement caractérisée.
- 5.13 Les principales pièces d'équipement (p. ex. réacteurs, contenants d'entreposage) et les chaînes de traitement installées de façon permanente qui servent à la fabrication d'un produit intermédiaire ou d'un IPA doivent être identifiées de manière appropriée.
- 5.14 Aucune substance associée au fonctionnement de l'équipement, notamment lubrifiants, fluides de chauffage ou réfrigérants, ne doit entrer en contact avec les produits intermédiaires ou les IPA afin de ne pas altérer leur qualité au-delà des spécifications officielles ou d'autres spécifications établies. Toute dérogation à cette règle doit faire l'objet d'une évaluation visant à s'assurer qu'elle n'a aucun effet négatif sur l'adaptation du produit à son utilisation prévue. Dans la mesure du possible, on doit utiliser des huiles et des lubrifiants de catégorie alimentaire.
- 5.15 Si c'est approprié, on doit utiliser des pièces d'équipement fermées ou confinées. Lors de l'utilisation d'équipement ouvert ou de l'ouverture de l'équipement, on doit prendre les précautions appropriées pour réduire au minimum le risque de contamination.
- 5.16 On doit conserver une série de dessins à jour de l'équipement et des installations critiques (p. ex. instruments et systèmes de services publics).

## 5.2 Entretien et nettoyage de l'équipement

- 5.20 On doit établir des calendriers et des procédures (y compris pour l'attribution des responsabilités) pour l'entretien préventif de l'équipement.
- 5.21 On doit établir des procédures écrites pour le nettoyage de l'équipement et sa libération subséquente pour fins d'utilisation dans la fabrication des produits intermédiaires et des IPA. Les procédures de nettoyage doivent contenir des renseignements assez détaillés pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque type d'équipement de manière reproductible et efficace. Ces procédures doivent porter notamment sur les aspects suivants:
- Attribution des responsabilités pour le nettoyage de l'équipement.
  - Calendriers de nettoyage, y compris, au besoin, calendriers de décontamination.
  - Description complète des méthodes et des matières, y compris la dilution des agents de nettoyage utilisés pour l'équipement.
  - Au besoin, des instructions pour le démontage et le remontage de chaque pièce d'équipement de manière à effectuer un nettoyage minutieux.
  - Instructions pour la suppression ou l'oblitération de l'identification du lot précédent.
  - Instructions pour prévenir la contamination de l'équipement propre avant son utilisation.
  - Inspection de la propreté de l'équipement immédiatement avant son utilisation, si possible.
  - Établissement du temps maximum pouvant s'écouler entre la fin du traitement et le nettoyage de l'équipement, s'il y a lieu.
- 5.22 L'équipement et les ustensiles doivent être nettoyés, entreposés et, au besoin, décontaminés ou stérilisés pour prévenir la contamination ou la recirculation d'une matière qui altérerait la qualité du produit intermédiaire ou de l'IPA au-delà des spécifications officielles ou d'autres spécifications établies.
- 5.23 Lorsque l'équipement est affecté à une production continue ou à une production de lots successifs du même produit intermédiaire ou IPA, il doit être nettoyé à une fréquence appropriée pour prévenir l'accumulation et la recirculation des contaminants (p. ex. agents de décomposition ou niveaux indésirables de micro-organismes).

- 5.24 On doit nettoyer l'équipement non réservé entre la production de deux produits différents afin de prévenir la contamination croisée.
- 5.25 Les critères d'acceptation relatifs aux résidus et le choix des procédures de nettoyage et des agents nettoyants doivent être définis et justifiés.
- 5.26 Le contenu et le dernier nettoyage de chaque pièce d'équipement doivent être précisés par des moyens appropriés.

### **5.3 Étalonnage**

- 5.30 L'équipement de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et d'essai essentiel pour assurer la qualité des produits intermédiaires ou des IPA doit être étalonné conformément à des procédures écrites et à un calendrier établi.
- 5.31 Les étalonnages de l'équipement doivent être effectués à l'aide de produits étalons rattachables à des produits étalons certifiés, s'ils existent.
- 5.32 Des dossiers de ces étalonnages doivent être tenus.
- 5.33 La date du dernier étalonnage de l'équipement critique doit être connue et vérifiable.
- 5.34 Les instruments ne répondant pas aux critères d'étalonnage ne doivent pas être utilisés.
- 5.35 Tout écart par rapport aux normes d'étalonnage approuvées pour un instrument critique doit faire l'objet d'une enquête visant à déterminer si celui-ci pourrait avoir eu une incidence sur la qualité des produits intermédiaires ou des IPA fabriqués à l'aide de cet appareil depuis le dernier étalonnage réussi.

### **5.4 Systèmes informatisés**

- 5.40 Les systèmes informatisés liés aux BPF doivent être validés. L'ampleur et la portée de la validation sont fonction de la diversité, de la complexité et du degré d'importance de l'application informatisée.
- 5.41 La qualification opérationnelle et la caractérisation de l'installation appropriées doivent démontrer la capacité du matériel et du logiciel de réaliser les opérations voulues.

- 5.42 Un logiciel disponible dans le commerce qui a été qualifié n'exige pas le même niveau d'essai. Si un système existant n'a pas été validé au moment de l'installation, il est possible d'effectuer une validation rétrospective si l'on dispose de la documentation appropriée.
- 5.43 Les systèmes informatisés doivent être dotés de contrôles suffisants pour prévenir l'accès ou la modification des données sans autorisation. Il doit exister des contrôles pour prévenir l'omission de données (p. ex. systèmes mis hors tension et données non saisies). Il doit exister un dossier indiquant toute modification apportée aux données, l'entrée précédente, l'auteur de la modification et le moment où celle-ci a été faite.
- 5.44 Des procédures écrites doivent régir l'exploitation et la maintenance des systèmes informatisés.
- 5.45 Lors de la saisie manuelle de données critiques, il doit y avoir une vérification additionnelle de l'exactitude de la saisie, effectuée soit par un second opérateur, soit par le système lui-même.
- 5.46 Les incidents liés aux systèmes informatisés susceptibles d'altérer la qualité des produits intermédiaires ou des IPA, ou encore la fiabilité des dossiers ou des résultats des essais, doivent être consignés et faire l'objet d'enquêtes.
- 5.47 Les changements apportés aux systèmes informatisés doivent être effectués conformément à une procédure établie et doivent être formellement autorisés, documentés et mis à l'essai. On doit tenir des dossiers de tous les changements, y compris les modifications et les améliorations apportées au matériel, au logiciel et à tout autre élément critique du système. Ces dossiers doivent démontrer que le système est maintenu dans un état validé.
- 5.48 Si une interruption ou une panne du système risque d'entraîner la perte définitive de dossiers, un système de secours doit être prévu. Un moyen d'assurer la protection des données doit être mis en œuvre pour tous les systèmes informatisés.
- 5.49 Les données peuvent être enregistrées au moyen d'un second dispositif, outre le système informatique.

## 6. DOCUMENTATION ET DOSSIERS

### 6.1 Système de documentation et spécifications

- 6.10 Tous les documents ayant trait à la fabrication des produits intermédiaires ou des IPA doivent être préparés, examinés, approuvés et distribués conformément à des procédures écrites. Ces documents peuvent se présenter sous forme imprimée ou électronique.
- 6.11 La mise en circulation, la révision, le remplacement et le retrait de tous les documents doivent faire l'objet d'un contrôle par la tenue à jour d'un historique des révisions.
- 6.12 Une procédure doit être instituée pour conserver tous les documents appropriés (p. ex. rapports d'historique de développement, rapports de mise à l'échelle, rapports de transfert technique, rapports de validation de procédé, dossiers de formation, dossiers de production, dossiers de contrôle et dossiers de distribution). Les périodes de conservation de ces documents doivent être précisées.
- 6.13 Tous les dossiers de production, de contrôle et de distribution doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du lot de fabrication. Pour les IPA assujettis à des dates de réanalyse, les dossiers doivent être conservés pendant au moins trois ans après la distribution complète du lot de fabrication.
- 6.14 Les entrées aux dossiers doivent être effectuées de manière indélébile dans les espaces prévus à cette fin, directement après avoir effectué les activités en question, et l'auteur de l'entrée doit être identifié. Les corrections apportées aux entrées doivent être datées et signées et ne doivent pas masquer l'entrée originale, qui doit rester lisible.
- 6.15 Durant la période de conservation, les originaux ou les copies des dossiers doivent être faciles à consulter à l'établissement où les activités qui y sont consignées ont eu lieu. Les dossiers rapidement accessibles à partir d'un autre lieu par moyen électronique ou autre sont acceptables.
- 6.16 Les spécifications, les instructions, les procédures et les dossiers peuvent être conservés sous forme d'originaux ou de copies réelles telles que photocopies, microfilms, microfiches, ou par d'autres moyens de reproduction exacte du dossier d'origine. Lorsqu'on utilise des techniques de réduction comme le microfilm ou les dossiers électroniques, on doit pouvoir disposer d'un équipement d'extraction et des moyens voulus pour produire une copie imprimée.

6.17 On doit établir et documenter des spécifications pour les matières premières, les produits intermédiaires au besoin, les IPA et le matériel d'étiquetage et d'emballage. En outre, des spécifications pourraient être appropriées pour certains autres produits, notamment les adjuvants de procédé, les joints d'étanchéité ou les autres matières utilisées durant la production des produits intermédiaires ou des IPA susceptibles d'avoir une incidence importante sur la qualité. Des critères d'acceptation des contrôles en cours de fabrication doivent être établis et documentés.

6.18 Si l'on utilise des signatures électroniques dans les documents, celles-ci doivent être authentifiées et sécurisées.

## **6.2 Dossier de nettoyage et d'utilisation de l'équipement**

6.20 Les dossiers concernant l'utilisation, le nettoyage, la décontamination et/ou la stérilisation et l'entretien des pièces d'équipement majeures doivent indiquer la date, l'heure (s'il y a lieu), le produit et le numéro de lot de fabrication de chaque lot traité dans cet équipement, ainsi que le nom de la personne ayant effectué le nettoyage et l'entretien.

6.21 Si l'équipement est réservé à la fabrication d'un produit intermédiaire ou d'un IPA, il n'est pas nécessaire de tenir des dossiers pour chaque équipement individuel si les lots de fabrication du produit intermédiaire ou de l'IPA se suivent selon une séquence retraçable. Lorsqu'un utilise un équipement réservé, les dossiers de nettoyage, d'entretien et d'utilisation peuvent faire partie du dossier du lot de fabrication ou être distincts de celui-ci.

## **6.3 Dossiers des matières premières, des produits intermédiaires, du matériel d'étiquetage et d'emballage pour des IPA**

6.30 Des dossiers doivent être tenus et indiquer notamment:

- Le nom du fabricant, l'identité et la quantité de chaque envoi de chaque lot de matières premières, de produits intermédiaires ou de matériel d'étiquetage et d'emballage pour les IPA; le nom du fournisseur; le ou les numéros de contrôle du fournisseur, s'ils sont connus, ou tout autre numéro d'identification; le numéro alloué à la réception; la date de réception.
- Les résultats de tout essai ou examen effectué et les conclusions qui en découlent.
- Les dossiers retraçant l'utilisation des matières.
- La documentation de l'examen du matériel d'étiquetage et d'emballage des IPA attestant leur conformité aux spécifications établies.

- La décision finale concernant les matières premières, les produits intermédiaires ou le matériel d'emballage et d'étiquetage des IPA rejetés.

6.31 Des étiquettes-types (approuvées) doivent être conservées pour fins de comparaison avec les étiquettes émises.

#### **6.4 Instructions-types de production (dossiers-types de production et de contrôle)**

6.40 Pour assurer l'uniformité des lots de fabrication, des instructions-types de production pour chaque produit intermédiaire et IPA doivent être élaborées, datées et signées par une personne et être vérifiées, datées et signées de manière indépendante par une autre personne appartenant à l'unité de qualité.

6.41 Les instructions-types de production doivent comprendre :

- Le nom du produit intermédiaire ou de l'IPA fabriqué et un code de référence d'un document d'identification, s'il y a lieu.
- Une liste complète des matières premières et des intermédiaires désignés par des noms ou des codes suffisamment spécifiques pour identifier toute caractéristique de qualité particulière.
- Une description précise de la quantité ou du rapport de chaque matière première ou de chaque intermédiaire devant être utilisé, y compris l'unité de mesure. Lorsque la quantité n'est pas fixe, le calcul de la taille ou du taux de production de chaque lot de fabrication doit être précisé. Les variations de quantité doivent être incluses lorsqu'elles sont justifiées.
- Le lieu de production et l'équipement principal utilisé.
- Les instructions de production détaillées, y compris:
  - les séquences à suivre,
  - les plages des paramètres de procédé à utiliser,
  - les instructions d'échantillonnage et les contrôles en cours de fabrication ainsi que leurs critères d'acceptation, s'il y a lieu,
  - les limites de temps pour chaque étape de traitement ou pour le procédé total, s'il y a lieu,
  - les plages de rendement attendues pour chaque phase du procédé ou à un moment donné.

- Selon le cas, les annotations spéciales et les précautions à prendre, ou les renvois à celles-ci.
- Les instructions d'entreposage des produits intermédiaires ou des IPA pour assurer leur adaptation à l'utilisation prévue, y compris le matériel d'étiquetage et d'emballage et les conditions d'entreposage particulières et leur durée limite, s'il y a lieu.

## **6.5 Dossiers de production des lots de fabrication (dossiers de production et de contrôle des lots de fabrication)**

- 6.50 Des dossiers de production des lots de fabrication doivent être préparés pour chaque produit intermédiaire et chaque IPA, et on doit y retrouver tous les renseignements concernant la production et le contrôle de chaque lot. Le dossier de production d'un lot de fabrication doit être vérifié avant d'être émis, afin de s'assurer qu'il s'agit de la bonne version et d'une reproduction fidèle et lisible de l'instruction-type de production appropriée. Si le dossier de production de lot de fabrication est produit à partir d'une partie distincte du document-type, ce document doit inclure une référence à l'instruction-type de production actuellement utilisée.
- 6.51 Ces dossiers doivent être numérotés à l'aide d'un numéro d'identification ou de lot unique, et datés et signés au moment de leur émission. En production continue, le code de produit, la date et l'heure peuvent servir d'identificateur unique jusqu'à l'attribution du numéro final.
- 6.52 Les renseignements sur chaque étape importante menée à bien qui sont consignés dans les dossiers de production des lots de fabrication (dossiers de contrôle et de production des lots de fabrication) doivent inclure les suivants:
- Date et, s'il y a lieu, heure.
  - Nature de l'équipement principal utilisé (p. ex. réacteurs, séchoirs, broyeurs, etc.).
  - Identification spécifique de chaque lot de fabrication, y compris poids, mesures et numéros de lots des matières premières, des intermédiaires ou de toute matière retraitée utilisée durant la fabrication.
  - Résultats réels consignés pour les paramètres de procédé critiques.
  - Tout échantillonnage effectué.
  - Signatures des personnes ayant effectué et directement supervisé ou vérifié chaque étape critique du procédé.

- Résultats des tests en cours de fabrication et en laboratoire.
- Rendement réel à la fin de certaines phases ou à certains moments.
- Description de l'emballage et de l'étiquette des produits intermédiaires ou des IPA.
- Étiquette représentative de l'IPA ou du produit intermédiaire s'il est commercialisé.
- Tout écart noté, son évaluation, l'enquête effectuée (s'il y a lieu), ou la référence à cette enquête si dossier distinct.
- Résultats des essais de libération.

6.53 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la conduite des enquêtes sur les écarts critiques ou la non-conformité aux spécifications d'un lot de fabrication de produit intermédiaire ou d'IPA. L'enquête doit également porter sur les autres lots de fabrication qui pourraient avoir été touchés par la non-conformité ou l'écart en question.

## **6.6 Dossiers des contrôles en laboratoire**

6.60 Les dossiers des contrôles en laboratoire doivent contenir toutes les données produites au moyen de tous les essais réalisés pour assurer la conformité aux spécifications et aux normes établies, y compris les examens et les épreuves, à savoir:

- Une description des échantillons reçus pour fins d'essai, y compris le nom ou la source du matériel, le numéro de lot de fabrication ou tout autre code distinctif, la date d'échantillonnage et, s'il y a lieu, la quantité d'échantillon et sa date de réception pour fins d'essai.
- La mention de chaque méthode d'essai utilisée ou une référence à celle-ci.
- La mention du poids ou de la mesure de l'échantillon utilisé pour chaque essai tel que décrit par la méthode; les données sur la préparation et l'essai des étalons de référence, des réactifs et des solutions étalons ou un renvoi à ces données.
- La consignation de toutes les données brutes produites durant chaque essai, en plus des graphiques, des courbes et des spectres obtenus par les instruments de laboratoire, correctement identifiés pour indiquer la matière et le lot de fabrication visés par l'essai.
- La consignation de tous les calculs effectués en relation avec l'essai, où sont notamment indiqués les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence.
- Une description des résultats de l'essai et de leur comparaison avec les critères d'acceptation établis.

- La signature de la personne ayant effectué chaque essai et la date à laquelle chaque essai a été effectué.
- La date et la signature d'une seconde personne attestant avoir examiné l'exactitude, l'exhaustivité et la conformité aux normes établies des dossiers originaux.

6.61 Des dossiers complet doivent également être tenus pour:

- Les modifications apportées à une méthode analytique établie.
- L'étalonnage périodique des instruments de laboratoire, des appareils, des jauges et des dispositifs d'enregistrement.
- Tous les essais de stabilité effectués sur les IPA.
- Les enquêtes sur les cas de non-conformité.

## **6.7 Examen des dossiers de production des lots de fabrication**

6.70 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour l'examen et l'approbation des dossiers de production et de contrôle en laboratoire des lots de fabrication, y compris l'emballage et l'étiquetage, afin d'établir la conformité du produit intermédiaire ou de l'IPA aux spécifications établies avant la libération ou la distribution du lot de fabrication visé.

6.71 Les dossiers de production et de contrôle en laboratoire des lots de fabrication pour les étapes critiques du procédé doivent être examinés et approuvés par les unités de qualité avant la libération ou la distribution de chaque lot d'IPA. Les dossiers de production et de contrôle en laboratoire des étapes non critiques du procédé peuvent être examinés par le personnel de production qualifié ou par d'autres unités en suivant les procédures approuvées par les unités de qualité.

6.72 Tous les écarts, les enquêtes et les rapports de non-conformité doivent être examinés dans le cadre de l'examen des dossiers du lot de fabrication avant la libération de chaque lot.

6.73 Les unités de qualité peuvent déléguer à l'unité de production la responsabilité et le pouvoir de libérer les produits intermédiaires, sauf ceux expédiés à l'extérieur, hors du contrôle de l'entreprise de fabrication.

## **7. GESTION DES MATIÈRES**

### **7.1 Contrôles généraux**

- 7.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, l'entreposage, la manutention, l'échantillonnage, l'essai et l'approbation ou le rejet des matières.
- 7.11 Les fabricants de produits intermédiaires et d'IPA doivent disposer d'un système pour évaluer les fournisseurs de matières critiques.
- 7.12 L'achat des matières doit respecter des spécifications convenues et se faire auprès d'un fournisseur ou de fournisseurs approuvés par les unités de qualité.
- 7.13 Si le fournisseur d'une matière critique n'en est pas le fabricant, le nom et l'adresse de ce fabricant doivent être connus par le fabricant du produit intermédiaire et/ou de l'IPA.
- 7.14 Le changement de source d'approvisionnement en matières premières critiques doit respecter les modalités de la section 13, Contrôle des changements.

### **7.2 Réception et mise en quarantaine**

- 7.20 Sur réception et avant l'acceptation, chaque contenant ou regroupement de contenants de matières doit faire l'objet d'un examen visuel visant à vérifier l'étiquetage (y compris la corrélation entre le nom utilisé par le fournisseur et celui donné par le fabricant, s'ils sont différents), le bon état des contenants, l'intégrité du scellement et l'absence de signes de tentative d'altération ou de contamination. Les matières doivent être conservées en quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été échantillonnées, examinées ou testées selon le cas et libérées pour fins d'utilisation.
- 7.21 Avant que les matières réceptionnées ne soient mélangées aux réserves existantes (p. ex. solvants ou substances entreposées dans des silos), on doit vérifier qu'elles sont appropriées et les tester au besoin avant de les libérer. Des procédures doivent être établies pour empêcher le rejet par erreur des matières réceptionnées dans les réserves existantes.

7.22 Si des livraisons en vrac sont effectuées dans des réservoirs non réservés, on doit pouvoir garantir avec certitude l'absence de contamination croisée imputable aux réservoirs. Les moyens de fournir cette garantie pourraient inclure au moins l'un des suivants:

- certificat de nettoyage
- analyse des impuretés à l'état de traces
- vérification du fournisseur.

7.23 Les gros contenants d'entreposage, ainsi que leurs collecteurs et leurs conduites de remplissage et d'évacuation doivent être identifiés de manière appropriée.

7.24 Chaque contenant ou regroupement de contenants (lots) où sont entreposées les matières doit être identifié par un code distinctif ou un numéro de lot ou de réception. Ce numéro doit être utilisé pour consigner la disposition de chaque lot de fabrication. Un système doit être en place pour permettre de connaître le statut de chaque lot.

### **7.3 Échantillonnage et essai des matières de fabrication réceptionnées**

7.30 On doit effectuer au moins un essai pour vérifier l'identité de chaque lot de matières, à l'exception des matières décrites ci-après à la section 7.32. Un certificat d'analyse du fournisseur peut remplacer la réalisation d'autres essais, dans la mesure où le fabricant dispose d'un système pour évaluer les fournisseurs.

7.31 L'approbation du fournisseur doit inclure une évaluation fournissant des preuves adéquates (p. ex. antécédents de qualité) établissant que le fabricant peut, de façon constante, fournir des matières conformes aux spécifications. Avant de réduire les essais internes, des analyses complètes doivent être effectuées sur au moins trois lots. Toutefois, au moins une analyse complète doit être effectuée à des intervalles appropriés et être comparée aux certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers.

7.32 Les adjuvants de fabrication, les matières premières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou celles qui sont transférées à une autre unité sous le contrôle de l'entreprise ne doivent pas subir d'essais si un certificat d'analyse du fabricant a été obtenu, établissant que ces matières premières sont conformes aux spécifications établies. L'examen visuel des contenants, des étiquettes et la consignation des numéros de lots doivent aider à établir l'identité de ces matières. L'absence d'essais internes de ces matières doit être justifiée et documentée.

- 7.33 Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières duquel ils ont été prélevés. Les méthodes de prélèvement doivent préciser le nombre de contenants et la partie du contenant visée par l'échantillonnage ainsi que la quantité de matières devant être prélevée dans chaque contenant. Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent s'appuyer sur un plan d'échantillonnage prenant en considération l'importance du matériau, sa variabilité, les antécédents de qualité du fournisseur et la quantité requise pour l'analyse.
- 7.34 L'échantillonnage doit être effectué à des endroits définis et conformément à des procédures visant à prévenir la contamination tant du matériau échantillonné que des autres matières.
- 7.35 Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être ouverts avec précaution et être bien refermés par la suite. Ils doivent être marqués pour indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

#### **7.4 Entreposage**

- 7.40 Les matières doivent être manipulées et entreposées de manière à prévenir la dégradation, la contamination et la contamination croisée.
- 7.41 Les fûts, sacs ou boîtes en fibres servant à l'entreposage des matières ne doivent pas être posés sur le sol et, au besoin, doivent être adéquatement espacés pour permettre leur nettoyage et leur inspection.
- 7.42 Les matières doivent être entreposées dans des conditions et pendant une période n'ayant pas d'effets défavorables sur leur qualité et doivent normalement faire l'objet d'un contrôle permettant d'utiliser en premier les stocks les plus anciens.
- 7.43 Certaines matières, dans des contenants appropriés, peuvent être entreposées à l'extérieur, dans la mesure où les étiquettes d'identification demeurent lisibles et que les contenants sont bien nettoyés avant leur ouverture et leur utilisation.
- 7.44 Les matières rejetées doivent être identifiées et assujetties à un système de quarantaine visant à prévenir leur utilisation non autorisée à des fins de fabrication.

## 7.5 Réévaluation

7.50 Au besoin, les matières doivent faire l'objet d'une réévaluation visant à déterminer si elles sont propres à l'utilisation (p. ex. après un entreposage prolongé ou une exposition à la chaleur ou à l'humidité).

## 8. CONTRÔLES DE PRODUCTION ET EN COURS DE FABRICATION

### 8.1 Opérations de production

8.10 Les matières premières servant à la fabrication des produits intermédiaires et des IPA doivent être pesées ou mesurées dans des conditions appropriées qui n'altèrent pas leur adaptation à leur utilisation prévue. Les instruments de pesée et de mesure doivent avoir une précision adéquate pour l'utilisation prévue.

8.11 Si une matière est fractionnée pour fins d'utilisation ultérieure dans les opérations de production, le contenant la recevant doit être adéquat et indiquer les renseignements suivants:

- nom de la matière première et/ou code d'article;
- numéro de réception ou de contrôle;
- poids ou mesure de la substance dans le nouveau contenant;
- date de réévaluation ou de réanalyse s'il y a lieu.

8.12 Les opérations critiques de pesée, de mesure ou de fractionnement doivent être faites devant témoin ou assujetties à un contrôle équivalent. Avant l'utilisation, le personnel de production doit vérifier que les matières sont celles spécifiées dans le dossier du lot de fabrication correspondant au produit intermédiaire ou à l'IPA visé.

8.13 Les autres activités critiques doivent se dérouler devant témoin ou être assujetties à un contrôle équivalent.

8.14 Les rendements réels doivent être comparés aux rendements escomptés aux étapes désignées du procédé de production. Les rendements escomptés, avec les marges appropriées, doivent être établis d'après les données antérieures obtenues en laboratoire, durant la phase pilote ou lors de la fabrication. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquêtes visant à déterminer leur incidence ou leur incidence possible sur la qualité finale des lots de fabrication visés.

- 8.15 Tout écart doit être documenté et expliqué. Tout écart critique doit faire l'objet d'une enquête.
- 8.16 Le statut des principales pièces d'équipement sur le plan du traitement doit être indiqué soit sur chacune des pièces, soit par une documentation appropriée, par des systèmes de contrôle informatisés ou par d'autres moyens.
- 8.17 Les matières devant être reprises ou retraitées doivent faire l'objet d'un contrôle approprié pour prévenir toute utilisation non autorisée.

## **8.2 Limites de temps**

- 8.20 Si les instructions-types de production précisent des limites de temps (se reporter à la section 6.41), celles-ci doivent être respectées pour assurer la qualité des produits intermédiaires et des IPA. Les écarts doivent être documentés et évalués. Les limites de temps peuvent être inappropriées en cas de traitement visant l'atteinte d'une valeur cible (p. ex. ajustement du pH, hydrogénation, séchage conformément à une spécification prédéterminée), car la fin de la réaction ou de l'étape de fabrication est alors déterminée par un échantillonnage et des essais en cours de fabrication.
- 8.21 Les produits intermédiaires conservés pour fins de traitement ultérieur doivent être entreposés dans des conditions appropriées pour assurer leur adaptation à l'utilisation prévue.

## **8.3 Échantillonnages et contrôles en cours de fabrication**

- 8.30 Des procédures écrites doivent être établies pour surveiller l'avancement et contrôler le rendement des étapes de fabrication à l'origine de la variabilité des caractéristiques de qualité des produits intermédiaires et des IPA. Les contrôles en cours de fabrication et leurs critères d'acceptation doivent être définis à partir de l'information obtenue durant le stade de développement ou des données historiques.
- 8.31 Les critères d'acceptation, le type et l'étendue des essais peuvent varier selon la nature du produit intermédiaire ou de l'IPA fabriqué, de la réaction ou de l'étape du procédé effectué et du degré de variabilité dans la qualité du produit introduit par le procédé. Des contrôles en cours de fabrication moins rigoureux pourraient être appropriés dans les premières étapes du procédé, alors que des contrôles plus serrés seraient plus judicieux dans les dernières étapes (p. ex. étapes d'isolement et de purification).

- 8.32 Les contrôles critiques en cours de fabrication (et la surveillance critique du procédé), y compris les points et les méthodes de contrôle, doivent être énoncés par écrit et être approuvés par les unités de qualité.
- 8.33 Les contrôles en cours de fabrication peuvent être effectués par le personnel qualifié du département de production et le procédé peut être ajusté sans l'approbation préalable des unités de qualité, si les ajustements sont effectués à l'intérieur des limites préétablies approuvées par ces dernières. Tous les essais et résultats doivent être parfaitement documentés et faire partie du dossier du lot de fabrication.
- 8.34 Des procédures écrites doivent décrire les méthodes d'échantillonnage en cours de fabrication des matières, des produits intermédiaires et des IPA. Les plans et les procédures d'échantillonnage doivent s'appuyer sur des méthodes d'échantillonnage scientifiquement éprouvées.
- 8.35 L'échantillonnage en cours de fabrication doit être réalisé conformément aux procédures conçues pour prévenir la contamination du matériel prélevé et des autres produits intermédiaires ou IPA. Des procédures doivent être établies pour assurer l'intégrité des échantillons après leur recueil.
- 8.36 Les enquêtes en cas de non-conformité ne sont normalement pas nécessaires pour les essais en cours de fabrication qui sont réalisés afin de surveiller et/ou de modifier le procédé.

#### **8.4 Mélange des lots de produits intermédiaires ou d'IPA**

- 8.40 Pour les fins de la ligne directrice, le mélange est défini comme étant le procédé consistant à combiner des matières ayant les mêmes spécifications pour produire un produit intermédiaire ou un IPA homogène. Le mélange en cours de fabrication de fractions provenant d'un même lot (p. ex. recueil de plusieurs charges de centrifugation à partir d'un seul lot de cristallisation) ou la combinaison de fractions provenant de lots différents pour traitement ultérieur sont considérés comme faisant partie du procédé de production et n'entrent pas dans la même catégorie que le mélange.
- 8.41 On ne doit pas mélanger des lots non conformes à d'autres lots pour les rendre conformes aux spécifications. Chaque lot incorporé au mélange doit avoir été fabriqué selon un procédé établi, avoir fait l'objet d'essais individuels et avoir été jugé conforme aux spécifications avant le mélange.

- 8.42 Les opérations de mélange acceptables incluent notamment les suivantes:
- Mélange de lots de faible volume pour accroître la taille des lots.
  - Mélange des résidus (c.-à-d. quantité relativement faible de matière isolée) à partir de lots du même produit intermédiaire ou du même IPA pour former un seul lot.
- 8.43 Les procédés de mélange doivent être adéquatement contrôlés et documentés et le lot ainsi formé doit subir des essais visant à assurer sa conformité aux spécifications établies, s'il y a lieu.
- 8.44 Le dossier de lot du procédé de mélange doit assurer la traçabilité jusqu'aux lots individuels constituant le mélange.
- 8.45 Lorsque les caractéristiques physiques de l'IPA sont critiques (p. ex. IPA destinés à entrer dans la composition de suspensions ou de formes posologiques orales solides), on doit valider les opérations de mélange afin de démontrer l'homogénéité du lot obtenu. La validation doit inclure l'essai des caractéristiques critiques (p. ex. répartition de la taille des particules, masse volumique en vrac, masse volumique après tassement) susceptibles d'être altérées par le procédé de mélange.
- 8.46 Si le mélange risque de nuire à la stabilité, un essai de stabilité des lots finaux après mélange doit être effectué.
- 8.47 La date de péremption ou de réanalyse du lot après mélange doit être fonction de la date de fabrication du lot ou du résidu le plus ancien présent dans le mélange.

## **8.5 Contrôle de la contamination**

- 8.50 Des matières résiduelles peuvent être transférées aux lots successifs du même produit intermédiaire ou IPA si le contrôle est inadéquat, par exemple dans les cas où des résidus adhèrent à la paroi d'un microniseur, où subsiste une couche résiduelle de cristaux humides au fond de la centrifugeuse après évacuation du contenu, ou lorsque l'évacuation de liquides ou de cristaux d'un récipient de fabrication est incomplète lors du transfert de la matière à l'étape suivante du procédé. Cette recirculation ne doit pas provoquer celle de produits dégradants ou d'une contamination microbienne susceptibles de nuire au profil d'impuretés établi pour l'IPA visé.

- 8.51 Les opérations de production doivent être menées de manière à prévenir la contamination des produits intermédiaires ou des IPA par d'autres matières.
- 8.52 Des précautions doivent être prises pour éviter la contamination lors de la manutention des IPA après leur purification.

## **9. EMBALLAGE ET ÉTIQUETAGE À DES FINS D'IDENTIFICATION DES IPA ET DES PRODUITS INTERMÉDIAIRES**

### **9.1 Généralités**

- 9.10 On doit établir des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'examen et/ou l'essai et la libération et la manutention du matériel d'emballage et d'étiquetage.
- 9.11 Les matériaux d'emballage et d'étiquetage doivent respecter les spécifications établies. Lorsqu'ils ne sont pas conformes, on doit les rejeter afin de prévenir leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils sont inadéquats.
- 9.12 On doit tenir des dossiers pour chaque envoi d'étiquettes et de matériel d'emballage où sont consignés leur réception, leur examen ou leur essai et leur acceptation ou leur rejet.

### **9.2 Matériaux d'emballage**

- 9.20 Les contenants doivent assurer une protection adéquate contre la détérioration ou la contamination du produit intermédiaire ou de l'IPA susceptible de se produire durant le transport et l'entreposage recommandé.
- 9.21 Les contenants doivent être propres et, lorsque cela est indiqué en raison de la nature du produit intermédiaire ou de l'IPA, être décontaminés pour garantir qu'ils conviennent à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas être réactifs, additifs ou absorbants afin de ne pas altérer la qualité du produit intermédiaire ou de l'IPA au-delà des limites spécifiées.
- 9.22 Si les contenants sont réutilisés, ils doivent être nettoyés conformément aux procédures documentées, et toutes les étiquettes antérieures doivent être enlevées ou oblitérées.

### **9.3 Contrôle et émission des étiquettes**

- 9.30 L'accès aux aires d'entreposage des étiquettes doit être restreint au personnel autorisé.
- 9.31 Des procédures doivent être suivies pour rapprocher les quantités d'étiquettes émises, utilisées et retournées et pour évaluer les écarts observés entre le nombre de contenants étiquetés et le nombre d'étiquettes émises. Ces écarts doivent faire l'objet d'enquêtes, lesquelles doivent être approuvées par les unités de qualité.
- 9.32 Toutes les étiquettes surnuméraires portant des numéros de lot de fabrication ou d'autres indications liées à un lot doivent être détruites. Les étiquettes retournées doivent être conservées et entreposées de manière à prévenir les interversions et à permettre une identification appropriée.
- 9.33 Les étiquettes obsolètes et périmées doivent être détruites.
- 9.34 Les dispositifs d'impression utilisés pour imprimer les étiquettes destinées aux opérations d'emballage doivent faire l'objet de contrôles visant à faire en sorte que l'ensemble du processus soit conforme à l'impression spécifiée dans le dossier de production du lot de fabrication.
- 9.35 On doit examiner attentivement les étiquettes imprimées émises pour un lot de fabrication donné afin de vérifier leur identité et leur conformité aux spécifications dans le dossier-type de production. Les résultats de cet examen doivent être documentés.
- 9.36 Une étiquette imprimée représentative des étiquettes utilisées doit être conservée dans le dossier de production du lot de fabrication.

### **9.4 Opérations d'emballage et d'étiquetage**

- 9.40 Il doit exister des procédures documentées visant à garantir l'utilisation des étiquettes et du matériel d'emballage appropriés.
- 9.41 Les opérations d'étiquetage doivent être conçues de manière à prévenir les interversions. On doit prévoir une séparation physique ou spatiale des opérations portant sur d'autres produits intermédiaires ou IPA.

- 9.42 Les étiquettes utilisées sur les contenants de produits intermédiaires ou d'IPA doivent indiquer le nom ou le code d'identification, le numéro de lot de fabrication du produit et les conditions d'entreposage, lorsque ces renseignements sont critiques pour assurer la qualité du produit intermédiaire ou de l'IPA.
- 9.43 Si le produit intermédiaire ou l'IPA est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion du matériel du fabricant, l'étiquette doit également indiquer le nom et l'adresse du fabricant, la quantité contenue, les conditions de transport particulières et toute exigence légale spéciale, le cas échéant. Dans le cas des produits intermédiaires ou des IPA ayant une date de péremption, celle-ci doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Dans le cas des produits intermédiaires ou des IPA ayant une date de réanalyse, celle-ci doit être indiquée sur l'étiquette et/ou le certificat d'analyse.
- 9.44 On doit inspecter les installations d'emballage et d'étiquetage immédiatement avant leur utilisation pour s'assurer que toutes les matières qui ne sont pas nécessaires pour l'opération d'emballage suivante ont été enlevées. Cet examen doit être consigné dans les dossiers de production du lot, dans le registre de l'installation ou dans un autre système de documentation.
- 9.45 Les produits intermédiaires ou les IPA emballés et étiquetés doivent être examinés pour s'assurer que les contenants et les emballages du lot portent la bonne étiquette. Cet examen doit faire partie de l'opération d'emballage. Les résultats de ces examens doivent être consignés dans le dossier de contrôle ou de production du lot.
- 9.46 Les contenants de produits intermédiaires ou d'IPA transportés hors du contrôle du fabricant doivent être scellés de manière à ce que, si le sceau est brisé ou manquant, le destinataire soit alerté de la possibilité que le contenu puisse avoir été altéré.

## **10. ENTREPOSAGE ET DISTRIBUTION**

### **10.1 Procédures de mise en entrepôt**

- 10.10 Des installations doivent être disponibles pour l'entreposage de toutes les matières dans des conditions appropriées (p. ex. humidité et température contrôlées au besoin). Des dossiers de ces conditions doivent être tenus si celles-ci sont critiques pour le maintien des caractéristiques de la matière.

- 10.11 Sauf s'il existe un autre système pour prévenir l'utilisation non intentionnelle ou non autorisée de matières en quarantaine, rejetées, retournées ou rappelées, des aires d'entreposage distinctes doivent avoir été prévues pour leur entreposage temporaire, jusqu'à ce qu'une décision sur leur disposition ait été prise.

## **10.2 Procédures de distribution**

- 10.20 Les IPA et les produits intermédiaires ne doivent être libérés pour distribution à des tiers qu'après avoir été libérés par les unités de qualité. Les IPA et les produits intermédiaires peuvent être transférés sous quarantaine à une autre unité sous le contrôle du fabricant, sur autorisation des unités de qualité et si les mesures de contrôle et les documents appropriés sont en place.
- 10.21 Le transport des IPA et des produits intermédiaires doit se dérouler de manière à ne pas avoir de répercussions négatives sur leur qualité.
- 10.22 Les conditions d'entreposage ou de transport spéciales applicables à un produit intermédiaire ou à un IPA doivent être spécifiées sur l'étiquette.
- 10.23 Le fabricant doit s'assurer que l'accepteur sous-traitant (entrepreneur) du transport de l'IPA ou du produit intermédiaire connaît et respecte les conditions de transport et d'entreposage appropriées.
- 10.24 Un système doit être en place pour faire en sorte que la distribution de chaque lot de fabrication de produit intermédiaire et/ou d'IPA puisse être facilement localisée de manière à permettre son rappel.

## **11. CONTRÔLES EN LABORATOIRE**

### **11.1 Contrôles généraux**

- 11.10 Les unités de qualité indépendantes doivent avoir à leur disposition des installations de laboratoire adéquates.
- 11.11 Il doit exister des procédures documentées décrivant l'échantillonnage, l'essai, l'approbation ou le rejet des matières ainsi que la consignation et la conservation des données de laboratoire. Les dossiers de laboratoire doivent être tenus conformément à la section 6.6

- 11.12 Toutes les spécifications, les procédures d'essai et tous les plans d'échantillonnage doivent être scientifiquement valides et appropriés pour assurer la conformité des matières premières, des produits intermédiaires, des IPA et du matériel d'étiquetage et d'emballage aux normes de qualité et/ou de pureté établies. Les spécifications et les procédures d'essai doivent être conformes à celles définies à l'étape de l'homologation. On peut établir des spécifications additionnelles en plus de ces dernières. Les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures d'essai, y compris leurs modifications, doivent être rédigés par l'unité organisationnelle appropriée avant d'être examinés et approuvés par les unités de qualité.
- 11.13 Des spécifications appropriées doivent être établies pour les IPA conformément aux normes acceptées et compte tenu du procédé de fabrication. Les spécifications doivent inclure le contrôle des impuretés (p. ex. impuretés organiques, impuretés inorganiques et solvants résiduels). Si une spécification de pureté microbiologique s'applique à l'IPA, on doit établir et respecter des limites d'intervention appropriées pour les numérations microbiennes totales et les organismes indésirables. Si une spécification pour les endotoxines s'applique à l'IPA, on doit établir et respecter des limites d'intervention appropriées.
- 11.14 Les contrôles en laboratoire doivent être effectués et documentés au moment de leur exécution. Tout écart par rapport aux procédures susmentionnées doit être documenté et expliqué.
- 11.15 Tout résultat non conforme doit faire l'objet d'une enquête et être documenté conformément à une procédure établie. Cette procédure doit exiger l'analyse des données, l'évaluation du degré d'importance du problème, l'affectation des tâches pour les mesures correctives et les conclusions. Tout rééchantillonnage et/ou toute réanalyse après des résultats non conformes doit se dérouler conformément à une procédure documentée.
- 11.16 Les réactifs et les solutions étalons doivent être préparés et étiquetés conformément à des procédures écrites. Les dates « utiliser avant » doivent être respectées s'il y a lieu pour les réactifs analytiques ou les solutions étalons.
- 11.17 On doit se procurer les étalons de référence primaires requis pour la fabrication des IPA. La source de chaque étalon de référence primaire doit être documentée. Des dossiers doivent être tenus pour l'entreposage de chaque étalon de référence primaire et son utilisation conformément aux recommandations du fournisseur. Les étalons de référence primaires fournis par une source officiellement reconnue sont normalement utilisés sans

essai s'ils sont entreposés dans des conditions conformes aux recommandations du fournisseur.

- 11.18 Lorsqu'on ne peut se procurer un étalon de référence primaire auprès d'une source officiellement reconnue, on doit établir un « étalon primaire interne ». Des essais appropriés doivent être effectués pour établir avec certitude l'identité et la pureté de l'étalon de référence primaire. Les résultats de ces essais doivent être consignés de la manière appropriée.
- 11.19 Les étalons de référence secondaires doivent être préparés, identifiés, mis à l'essai, approuvés et entreposés de la manière appropriée. Le caractère adéquat de chaque lot d'étalons de référence secondaires doit être déterminé avant sa première utilisation en le comparant à un étalon de référence primaire. Chaque lot d'étalons de référence secondaires doit faire l'objet d'une requalification périodique conformément à un protocole écrit.

## **11.2 Essai des produits intermédiaires et des IPA**

- 11.20 Pour chaque lot de produits intermédiaires et d'IPA, les essais de laboratoire appropriés doivent être effectués afin de déterminer leur conformité aux spécifications.
- 11.21 Normalement, pour chaque IPA, on doit établir un profil d'impuretés décrivant les impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un lot typique produit par un procédé de production contrôlé donné. Le profil d'impuretés doit inclure l'identité ou une désignation analytique qualitative quelconque (p. ex. temps de rétention), l'intervalle de concentration de chaque impureté observée et la classification de chaque impureté identifiée (p. ex. inorganique, organique, solvant). Le profil d'impuretés est généralement tributaire du procédé de production et de l'origine de l'IPA. Les profils d'impuretés ne sont normalement pas nécessaires pour les IPA extraits d'un tissu végétal ou animal. Les produits issus de la biotechnologie sont couverts par la ligne directrice Q6B de l'ICH.
- 11.22 À une fréquence appropriée, on doit comparer le profil d'impuretés à celui figurant dans la présentation réglementaire ou aux données historiques, afin de déceler tout changement de l'IPA découlant des modifications apportées aux matières premières, aux paramètres de fonctionnement de l'équipement ou au procédé de production.
- 11.23 Des essais microbiologiques appropriés doivent être effectués sur chaque lot de produits

intermédiaires et d'IPA lorsque la qualité microbienne est précisée.

### **11.3 Validation des procédures analytiques** - se reporter à la section 12.

### **11.4 Certificats d'analyse**

11.40 Sur demande, des certificats d'analyse authentiques doivent être émis pour chaque lot de fabrication de produits intermédiaires ou d'IPA.

11.41 Le certificat d'analyse doit indiquer le nom du produit intermédiaire ou de l'IPA et, au besoin, son grade, le numéro de lot de fabrication et la date de sa libération. Pour les produits intermédiaires ou les IPA présentant une date de péremption, cette dernière doit figurer sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les produits intermédiaires ou les IPA présentant une date de réanalyse, cette dernière doit figurer sur l'étiquette et/ou sur le certificat d'analyse.

11.42 Sur le certificat doivent être énumérés tous les essais effectués conformément aux exigences officinales ou à celles du client, notamment les limites d'acceptation et les résultats numériques obtenus (si les résultats des essais sont numériques).

11.43 Les certificats doivent être datés et signés par le personnel autorisé des unités de qualité et doivent indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine. Lorsque l'analyse a été effectuée par un réemballeur ou une entreprise de retraitement, le certificat d'analyse doit indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du réemballeur ou de l'entreprise de retraitement et une référence au nom du fabricant d'origine.

11.44 Advenant l'émission de nouveaux certificats par les réemballeurs/entreprises de retraitement, leurs agents ou leurs courtiers, ou en leur nom, ces certificats doivent indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire ayant effectué l'analyse. Ils doivent également contenir une référence au nom et à l'adresse du fabricant d'origine et au certificat du lot d'origine, dont une copie doit être jointe.

### **11.5 Surveillance de la stabilité des IPA**

11.50 Un programme d'essais continus et documentés doit être conçu pour surveiller les caractéristiques de stabilité des IPA, dont les résultats doivent servir à confirmer les conditions d'entreposage appropriées et les dates de réanalyse ou de péremption.

- 11.51 Les procédures utilisées pour l'essai de la stabilité doivent être validées et être indicatrices de la stabilité du produit.
- 11.52 Les échantillons destinés à l'essai de stabilité doivent être entreposés dans des contenants simulant les caractéristiques du contenant commercial. Par exemple, si l'IPA est commercialisé dans des sacs contenus dans des fûts en fibres, les échantillons doivent être emballés dans des sacs faits du même matériau et dans des fûts plus petits de composition matérielle similaire ou identique à celle des fûts commercialisés.
- 11.53 Normalement, on doit soumettre les trois premiers lots de production commerciale au programme de surveillance de la stabilité afin de confirmer la date de réanalyse ou de péremption. Toutefois, lorsque les données d'études antérieures montrent que l'IPA est en principe stable pendant au moins deux ans, on peut utiliser moins de trois lots.
- 11.54 Par la suite, on doit soumettre au moins un lot de fabrication d'IPA par an (sauf si aucun IPA n'est produit cette année-là) au programme de surveillance de la stabilité et lui faire subir des essais au moins annuellement pour confirmer sa stabilité.
- 11.55 Les IPA dont la durée de conservation est plus courte doivent faire l'objet d'essais plus fréquents. Ainsi, pour les IPA d'origine biotechnologique/biologique et autres pouvant se conserver un an ou moins, on doit prélever des échantillons et les tester tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois par la suite. Lorsqu'on dispose de données confirmant que la stabilité de l'IPA n'est pas compromise, l'élimination des intervalles d'essais précis (p. ex. essai aux neuf mois) peut être envisagée.
- 11.56 S'il y a lieu, les conditions d'entreposage des échantillons doivent respecter les recommandations de l'ICH sur la stabilité.

## **11.6 Date de péremption et de réanalyse**

- 11.60 Lorsqu'un produit intermédiaire est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant et qu'une date de péremption ou de réanalyse lui est attribuée, des données d'appui sur la stabilité doivent être disponibles (p. ex. données publiées, résultats des essais).
- 11.61 La détermination d'une date de péremption ou de réanalyse d'un IPA doit être fondée sur une évaluation des données dérivées des études de stabilité. La pratique courante consiste à utiliser une date de réanalyse, et non pas une date de péremption.

11.62 Les dates préliminaires de péremption ou de réanalyse des IPA peuvent être déterminées d'après les lots de fabrication obtenus à l'échelle pilote si (1) les lots à l'échelle pilote ont été produits par une méthode de fabrication simulant le procédé final qui sera utilisé à l'échelle de fabrication commerciale et (2) la qualité de l'IPA est représentative de celle du produit qui sera fabriqué à une échelle commerciale.

11.63 On doit prélever un échantillon représentatif pour effectuer une réanalyse.

### **11.7 Échantillons de réserve/conservés**

11.70 Des échantillons de réserve sont emballés et conservés pour faire éventuellement l'objet d'une évaluation ultérieure de la qualité des lots d'IPA, et non pas à des fins d'essais de stabilité futurs.

11.71 Des échantillons de réserve de chaque lot d'IPA, identifiés de manière appropriée, doivent être conservés pendant un an après la date de péremption du lot de fabrication établie par le fabricant, ou pendant trois ans après la distribution du lot, si cette période est plus longue que la précédente. Pour les IPA présentant une date de réanalyse, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après la date de distribution complète du lot par le fabricant.

11.72 L'échantillon de réserve doit être entreposé dans le même système d'emballage que celui servant à l'entreposage de l'IPA ou dans un système équivalent ou plus protecteur que le système d'emballage commercial. On doit conserver des quantités suffisantes pour effectuer au moins deux analyses officinales complètes ou, lorsqu'il n'y a pas de monographie officinale, deux analyses complètes des spécifications.

## **12. VALIDATION**

### **12.1 Politique de validation**

12.10 La politique générale, les intentions et l'approche de l'entreprise à l'égard de la validation, y compris la validation des procédés de production, des procédures de nettoyage, des méthodes analytiques, des procédures d'essai en cours de fabrication, des systèmes informatisés et des personnes responsables de la conception, de l'examen, de l'approbation et de la documentation de chaque phase de validation, doivent être documentées.

12.11 Les paramètres et les caractéristiques critiques doivent normalement être répertoriés durant le stade de développement ou à partir des données historiques et les intervalles nécessaires pour obtenir un fonctionnement reproductible doivent être définis. Les aspects abordés sont notamment les suivants:

- Définition de l'IPA en ce qui concerne ses caractéristiques critiques.
- Définition des paramètres de procédé susceptibles de nuire aux caractéristiques critiques de l'IPA.
- Détermination de l'intervalle de chaque paramètre de procédé critique devant être utilisé durant le contrôle systématique du procédé et de la fabrication.

12.12 La validation doit également couvrir les opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de l'IPA.

## **12.2 Documentation de validation**

12.20 Un protocole de validation écrit doit être établi et préciser les modalités de validation d'un procédé donné. Le protocole doit être examiné et approuvé par les unités de qualité et les autres unités désignées.

12.21 Le protocole de validation doit spécifier les étapes critiques du procédé et les critères d'acceptation ainsi que le type de validation devant être effectué (p. ex. rétrospective, prospective, concomitante) et le nombre de cycles du procédé.

12.22 Un rapport de validation renvoyant au protocole de validation doit être préparé et contenir un résumé des résultats obtenus, des commentaires sur tout écart observé et les conclusions appropriées, y compris les changements recommandés pour corriger les lacunes.

12.23 Tout écart par rapport au protocole de validation doit être documenté et justifié de façon appropriée.

## **12.3 Qualification**

12.30 Avant d'entamer les activités de validation du procédé, on doit procéder à la qualification appropriée de l'équipement critique et des systèmes auxiliaires. La qualification s'effectue généralement par le biais des activités suivantes, individuellement ou combinées:

- Qualification de la conception: vérification documentée de l'adéquation à l'utilisation prévue de la conception proposée des installations, de l'équipement ou des systèmes.
- Qualification de l'installation: vérification documentée de la conformité à la conception approuvée, aux recommandations du fabricant ou aux exigences des utilisateurs de l'équipement ou des systèmes tels qu'ils sont installés ou modifiés.
- Qualification opérationnelle: vérification documentée du fonctionnement conforme aux exigences à toutes les valeurs des gammes d'exploitation prévues de l'équipement ou des systèmes, tels qu'installés ou modifiés.
- Qualification du rendement: vérification documentée du rendement efficace et reproductible, d'après la méthode et les spécifications de procédé approuvées, de l'équipement et des systèmes auxiliaires quand ils sont raccordés ensemble.

#### 12.4 Approches de la validation du procédé

- 12.40 La validation du procédé est la preuve documentée attestant que le procédé, exploité à l'intérieur des valeurs établies, peut permettre de façon efficace et reproductible de produire un intermédiaire ou un IPA conforme aux spécifications et aux attributs de qualité prédéterminés.
- 12.41 Il existe trois approches de la validation. La validation prospective est l'approche privilégiée, mais il existe certaines exceptions où l'on peut envisager d'autres approches. Les différentes approches et les circonstances de leur utilisation sont présentées ci-après.
- 12.42 La validation prospective s'impose normalement pour tous les procédés de fabrication des IPA définis au paragraphe 12.12. La validation prospective effectuée sur un procédé de fabrication d'un IPA doit avoir été terminée avant la distribution commerciale du produit pharmaceutique final fabriqué à partir de cet IPA.
- 12.43 On peut procéder à une validation concomitante lorsque l'on ne dispose pas de données de cycles de production en double, car un nombre limité seulement de lots d'IPA a été produit, les lots d'IPA sont produits peu fréquemment, ou encore les lots d'IPA sont produits à l'aide d'un procédé validé qui a été modifié. Avant la fin de la validation concomitante, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le produit pharmaceutique final pour fins de distribution commerciale après une surveillance et des essais minutieux des lots d'IPA.
- 12.44 On peut faire une exception pour la validation rétrospective dans le cas des procédés bien

établis qui ont été utilisés sans changement significatif de la qualité des IPA après des modifications apportés aux matières premières, à l'équipement, aux systèmes, aux installations ou au procédé de fabrication. Cette approche de validation peut être utilisée lorsque:

- 1) Les caractéristiques de qualité critiques et les paramètres de procédé critiques ont été définis.
- 2) Des critères d'acceptation et des contrôles en cours de fabrication appropriés ont été établis.
- 3) On ne recense aucune déficience significative du produit ou du procédé attribuable à des causes autres qu'une erreur de l'opérateur ou à une panne matérielle non liée à l'adéquation de l'équipement.
- 4) Des profils d'impuretés ont été établis pour l'IPA existant.

12.45 Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots de fabrication produits durant la période d'examen, y compris ceux qui ne répondaient pas aux spécifications, et doivent être en nombre suffisant pour permettre de démontrer l'uniformité du procédé. Les échantillons conservés peuvent faire l'objet d'essais pour obtenir des données afin de valider rétrospectivement le procédé.

## **12.5 Programme de validation du procédé**

12.50 Le nombre de cycles du procédé pour fins de validation doit dépendre de sa complexité ou de l'importance du changement de procédé envisagé. Pour la validation prospective et concomitante, trois lots de production positifs consécutifs doivent être utilisés à titre de guide; toutefois, dans certaines situations, un nombre supérieur de cycles de procédé est nécessaire pour établir l'uniformité de celui-ci (p. ex. procédés de IPA complexes ou procédés de IPA présentant un temps d'exécution prolongé). Pour la validation rétrospective, on doit généralement examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer l'uniformité du procédé, mais le nombre de lots examinés peut être moindre si cela est justifié.

12.51 Les paramètres de procédé critiques doivent être contrôlés et surveillés durant les études de validation du procédé. Les paramètres de procédé sans lien avec la qualité, telles les variables contrôlées dans le but de réduire la consommation d'énergie ou l'utilisation d'un équipement, n'ont pas besoin d'être inclus dans la validation du procédé.

12.52 La validation du procédé doit confirmer que le profil d'impuretés pour chaque IPA ne

dépasse pas les limites spécifiées. Le profil d'impuretés doit être comparable ou supérieur aux données historiques et, s'il y a lieu, au profil établi durant l'élaboration du procédé ou pour les lots utilisés dans les études pivots cliniques et toxicologiques.

## **12.6 Examen périodique des systèmes validés**

- 12.60 Les systèmes et les procédés doivent faire l'objet d'une évaluation périodique visant à vérifier qu'ils fonctionnent toujours de manière valide. Lorsqu'aucun changement significatif n'a été apporté au système ou au procédé et qu'un examen de la qualité a confirmé que le système ou le procédé produisait de façon constante une matière conforme à ces spécifications, la revalidation n'est normalement pas nécessaire.

## **12.7 Validation du nettoyage**

- 12.70 Les procédures de nettoyage doivent normalement être validées. En général, la validation du nettoyage doit porter principalement sur les situations ou sur les étapes du procédé où la contamination ou la recirculation des matières pose le plus grand risque pour la qualité de l'IPA. Par exemple, au début de la production, il peut être inutile de valider les procédures de nettoyage de l'équipement si les résidus sont éliminés par les étapes subséquentes de purification.
- 12.71 La validation des procédures de nettoyage doit refléter les schémas d'utilisation réels de l'équipement. Si différents IPA ou produits intermédiaires sont fabriqués dans le même équipement et que cet équipement est nettoyé par le même procédé, un produit intermédiaire ou IPA représentatif peut être choisi pour la validation du nettoyage. Cette sélection doit se fonder sur la solubilité et sur la difficulté du nettoyage ainsi que sur le calcul des limites de résidus à partir de l'activité, de la toxicité et de la stabilité.
- 12.72 Le protocole de validation du nettoyage doit décrire l'équipement devant être nettoyé, les procédures, les matières, les niveaux de nettoyage acceptables, les paramètres à surveiller et contrôler et les méthodes analytiques. Le protocole doit également préciser les types d'échantillons devant être obtenus et les modalités de collecte et d'étiquetage de ces derniers.
- 12.73 L'échantillonnage doit se faire notamment par frottis, par rinçage ou par d'autres méthodes (p. ex. extraction directe) selon le cas, afin de permettre de détecter la présence de résidus tant insolubles que solubles. Les méthodes d'échantillonnage utilisées doivent permettre de mesurer quantitativement le niveau des résidus demeurant sur la surface de l'équipement

après le nettoyage. L'échantillonnage par frottis peut être impossible lorsque les surfaces de contact du produit ne sont pas facilement accessibles en raison de la construction de l'équipement ou des limites du procédé (p. ex. surface intérieure des boyaux, ou des conduites de transfert, réacteurs fermés munis de petits orifices ou accueillant des matières toxiques, et petits appareils complexes tels que microniseurs et microfluidiseurs).

- 12.74 On doit utiliser des méthodes analytiques validées assez sensibles pour déceler les résidus ou les contaminants. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être assez sensible pour déceler le niveau acceptable établi du résidu ou du contaminant. Le niveau de récupération réalisable de la méthode doit être établi. Les limites de résidus doivent être pratiques, réalisables, vérifiables et doivent être fondées sur les résidus les plus nocifs. Pour établir ces limites, on peut s'appuyer sur l'activité pharmacologique, toxicologique ou physiologique minimale connue de l'IPA ou de son élément le plus nocif.
- 12.75 Les études de nettoyage/décontamination de l'équipement doivent viser la contamination par les micro-organismes et les endotoxines dans le cas des procédés où il est nécessaire de réduire la numération microbiologique totale ou la teneur en endotoxines dans l'IPA, ou pour d'autres procédés où une telle contamination pourrait être préoccupante (p. ex. IPA non stériles utilisés pour fabriquer des produits stériles).
- 12.76 Les procédures de nettoyage doivent faire l'objet d'une surveillance à une fréquence appropriée après la validation, afin de s'assurer qu'elles sont efficaces lorsqu'elles sont utilisées dans les conditions normales de production. La propreté de l'équipement peut être surveillée par des essais analytiques et par un examen visuel, lorsque cela est possible. L'inspection visuelle peut permettre de déceler la contamination apparente concentrée dans des surfaces réduites, qui passerait inaperçue lors d'un échantillonnage et/ou d'une analyse.

## **12.8 Validation des méthodes analytiques**

- 12.80 Les méthodes analytiques doivent être validées, sauf si la méthode employée fait partie de la pharmacopée pertinente ou d'une autre référence standard reconnue. L'adéquation de toutes les méthodes d'essai utilisées doit néanmoins être vérifiée dans les conditions réelles d'utilisation et être documentée.
- 12.81 Les méthodes doivent être validées en tenant compte des caractéristiques incluses dans les

lignes directrices de l'ICH sur la validation des méthodes analytiques. Le degré de validation analytique effectuée doit être fonction de l'objet de l'analyse et du stade du procédé de production de l'IPA.

- 12.82 On doit envisager la qualification appropriée de l'équipement analytique avant de commencer la validation des méthodes analytiques.
- 12.83 Des dossiers complets doivent être tenus de toute modification d'une méthode analytique validée. Ces dossiers doivent indiquer la raison de la modification et les données appropriées pour vérifier que la modification produit des résultats aussi précis et fiables que la méthode établie.

### 13. CONTRÔLE DES CHANGEMENTS

- 13.10 Un système structuré de contrôle des changements doit être établi pour évaluer tous les changements susceptibles d'altérer la production et le contrôle du produit intermédiaire ou de l'IPA.
- 13.11 Des procédures écrites doivent prévoir l'identification, la documentation, l'examen approprié et l'approbation des changements apportés aux matières premières, aux spécifications, aux méthodes analytiques, aux installations, aux systèmes de soutien, à l'équipement (y compris le matériel informatique), aux étapes de fabrication, au matériel d'étiquetage et d'emballage et aux logiciels.
- 13.12 Toute proposition de changement liée aux BPF doit être rédigée, examinée et approuvée par les unités organisationnelles appropriées, avant d'être examinée et approuvée par les unités de qualité.
- 13.13 L'incidence possible du changement proposé sur la qualité du produit intermédiaire ou de l'IPA doit être évaluée. Une procédure de classification pourrait faciliter la détermination du niveau d'essai, de validation et de documentation requis pour justifier les changements proposés à un procédé validé. Les changements peuvent être classifiés (p. ex. changements mineurs ou majeurs) selon leur nature et leur étendue, ainsi que selon les effets qu'ils pourraient avoir sur le procédé. Une évaluation scientifique doit déterminer quels essais et quelles études de validation additionnels s'imposent pour justifier un changement apporté à un procédé validé.
- 13.14 Lors de la mise en œuvre de changements approuvés, on doit prendre des mesures pour

faire en sorte que tous les documents visés par les changements soient révisés.

- 13.15 Une fois le changement apporté, on doit procéder à une évaluation des premiers lots produits ou mis à l'essai dans les conditions modifiées.
- 13.16 On doit évaluer la possibilité que les changements critiques influent sur les dates de péremption ou de réanalyse établies. Au besoin, les échantillons de produit intermédiaire ou d'IPA produits par le procédé modifié peuvent être assujettis à un programme accéléré de stabilité et/ou être incorporés au programme de surveillance de la stabilité existant.
- 13.17 Les fabricants de la forme posologique actuelle doivent être avertis des changements apportés aux processus de contrôle du procédé et de production établis susceptibles de modifier la qualité de l'IPA.

## **14. REJET ET RÉUTILISATION DES MATÉRIAUX**

### **14.1 Rejet**

- 14.10 Les produits intermédiaires et les IPA non conformes aux spécifications établies doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine. Ces produits intermédiaires ou IPA peuvent être retraités ou repris conformément aux procédures ci-après. Le devenir final des matières rejetées doit être consigné.

### **14.2 Retraitement**

- 14.20 La réintroduction d'un produit intermédiaire ou d'un IPA, y compris s'il n'est pas conforme aux normes ou aux spécifications, et son retraitement par la répétition d'une étape de cristallisation ou d'autres étapes appropriées de manipulation chimique ou physique (p. ex. distillation, filtration, chromatographie, broyage) faisant partie du procédé de fabrication établi est généralement jugée acceptable. Toutefois, si ce retraitement est appliqué à une majorité de lots de fabrication, il doit être intégré au procédé de fabrication standard.
- 14.21 La poursuite d'une étape du procédé après qu'un essai de contrôle en cours de fabrication a montré que l'étape a été incomplètement réalisée est considérée comme faisant partie du procédé normal, et non pas du retraitement.
- 14.22 La réintroduction d'une matière n'ayant pas réagi dans un procédé et la répétition d'une

réaction chimique sont considérées comme du retraitement, sauf si ces étapes font partie intégrante du procédé établi. Un tel retraitement doit être précédé d'une évaluation attentive visant à s'assurer que la qualité du produit intermédiaire ou de l'IPA n'en souffrira pas à cause de la formation possible de sous-produits et d'autres matières ayant réagi excessivement.

### 14.3 Reprise

- 14.30 Avant de décider de reprendre des lots non conformes aux normes ou aux spécifications établies, on doit effectuer une enquête sur les raisons de la non-conformité.
- 14.31 Les lots qui ont été repris doivent faire l'objet d'une évaluation, d'essais, d'essais de stabilité au besoin et de notes au dossier appropriés attestant que le produit repris est de qualité équivalente à celle du produit du procédé d'origine. La validation concomitante est souvent l'approche appropriée pour les procédures de reprise. On dispose ainsi d'un protocole pour définir la procédure de reprise, la manière dont elle sera menée à bien et les résultats escomptés. Si un lot seulement doit être repris, on peut rédiger un rapport et libérer le lot une fois qu'il sera jugé acceptable.
- 14.32 Les procédures doivent prévoir la comparaison du profil d'impuretés de chaque lot repris et celui des lots fabriqués par le procédé établi. Lorsque les méthodes analytiques normales sont inadéquates pour caractériser le lot de fabrication repris, d'autres méthodes doivent être utilisées.

### 14.4 Récupération des matières et des solvants

- 14.40 La récupération (p. ex. à partir de la liqueur-mère ou des filtrats) des réactifs, des produits intermédiaires ou de l'IPA est jugée acceptable dans la mesure où existent des procédures approuvées pour cette étape et où les matières récupérées satisfont à des spécifications adaptées à leur utilisation prévue.
- 14.41 Les solvants peuvent être récupérés et réutilisés dans les mêmes procédés ou dans des procédés différents, dans la mesure où les procédures de récupération sont contrôlées et surveillées pour s'assurer que les solvants respectent les normes appropriées avant d'être réutilisés ou mélangés à d'autres matières approuvées.
- 14.42 Les solvants et les réactifs frais ou récupérés peuvent être combinés si des essais adéquats ont démontré leur adéquation à tous les procédés de fabrication dans lesquels ils pourraient

être utilisés.

14.43 L'utilisation de solvants récupérés, de liqueurs-mères et d'autres matières récupérées doit être adéquatement documentée.

#### **14.5 Retours**

14.50 Les produits intermédiaires ou les IPA retournés doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine.

14.51 Si les conditions dans lesquelles les produits intermédiaires ou les IPA retournés ont été entreposés ou expédiés avant ou pendant leur retour ou si l'état de leur contenant jettent un doute sur leur qualité, les produits intermédiaires ou les IPA retournés doivent être retraités, repris ou détruits selon le cas.

14.52 Des dossiers des produits intermédiaires ou des IPA retournés doivent être tenus. Pour chaque retour, la documentation doit indiquer:

- Le nom et l'adresse du consignataire.
- Le numéro de lot et la quantité retournée du produit intermédiaire ou de l'IPA.
- Le motif du retour.
- L'utilisation ou la disposition du produit intermédiaire ou de l'IPA retourné.

### **15. PLAINTES ET RAPPELS**

15.10 Toutes les plaintes liées à la qualité, reçues oralement ou par écrit, doivent être consignées et faire l'objet d'une enquête conformément à une procédure écrite.

15.11 Les dossiers de la plainte doivent mentionner:

- Le nom et l'adresse du plaignant.
- Le nom (et, s'il y a lieu, le titre) et le numéro de téléphone de la personne déposant la plainte.
- La nature de la plainte (y compris nom et numéro de lot de fabrication de l'IPA).
- La date de réception de la plainte.
- La première mesure prise (y compris date et identité de la personne ayant pris la mesure).
- Toute mesure de suivi prise.

- La réponse fournie au plaignant (y compris la date d'envoi de la réponse).
- La décision finale concernant le lot du produit intermédiaire ou de l'IPA.

15.12 Les dossiers des plaintes doivent être conservés afin de permettre l'évaluation des tendances, des fréquences pour chaque produit et de la gravité de la plainte dans le but de prendre des mesures correctives additionnelles et, au besoin, immédiates.

15.13 Il doit exister une procédure écrite définissant les circonstances dans lesquelles le rappel d'un produit intermédiaire ou d'un IPA doit être envisagé.

15.14 La procédure doit préciser les personnes devant participer à l'évaluation de l'information, la manière dont le rappel doit être amorcé, les personnes devant être informées du rappel et les modalités de traitement de la matière rappelée.

15.15 Advenant une situation grave ou pouvant mettre la vie en danger, on doit informer les autorités locales, nationales et/ou internationales et leur demander conseil.

## **16. FABRICANTS (Y COMPRIS LABORATOIRES) EN SOUS-TRAITANCE**

16.10 Tous les fabricants (y compris les laboratoires) en sous-traitance doivent respecter les BPF définies dans le présent ligne directrice. Une attention particulière doit être accordée à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.

16.11 Les fabricants (y compris les laboratoires) en sous-traitance doivent faire l'objet d'une évaluation par le donneur d'ordre visant à vérifier la conformité aux BPF des opérations particulières effectuées chez ces derniers.

16.12 Il doit exister un contrat écrit et approuvé ou une entente formelle entre le donneur d'ordre et le contractant, qui définit en détail les responsabilités en matière de BPF, y compris les mesures de la qualité, de chaque partie.

16.13 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre de vérifier la conformité aux BPF des installations du contractant.

16.14 Lorsque la sous-traitance est autorisée, le sous-traitant ne doit confier à un tiers aucun travail qui lui est confié en vertu du contrat sans que le donneur d'ordre ait au préalable évalué et approuvé les arrangements proposés.

16.15 Les dossiers de fabrication et de laboratoire doivent être conservés sur les lieux où les activités se déroulent et doivent être facilement accessibles.

16.16 Aucun changement ne doit être apporté au procédé, à l'équipement, aux méthodes d'essai, aux spécifications ou aux autres exigences contractuelles sans en avoir au préalable informé le donneur d'ordre et lui avoir fait approuver ces changements.

## **17. AGENTS, COURTIERS, NÉGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RÉEMBALLEURS ET RÉÉTIQUETEURS**

### **17.1 Applicabilité**

17.10 La présente section s'applique à toute partie autre que le fabricant d'origine susceptible de négociation et/ou de prise de possession, de réemballage, de réétiquetage, de manipulation, de distribution ou d'entreposage d'un produit intermédiaire ou d'un IPA.

17.11 Tous les agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs et réétiqueteurs doivent respecter les BPF définies dans le présent ligne directrice.

### **17.2 Traçabilité des produits intermédiaires et des IPA distribués**

17.20 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs ou réétiqueteurs doivent assurer la traçabilité complète des IPA et des produits intermédiaires qu'ils distribuent. Les documents qui doivent être conservés et rester accessibles incluent les suivants:

- Identité du fabricant d'origine
- Adresse du fabricant d'origine
- Bons de commande
- Connaissances (documents de transport)
- Documents de réception
- Nom ou désignation de l'IPA ou du produit intermédiaire
- Numéro de lot du fabricant
- Dossiers de transport et de distribution
- Tous les certificats d'analyse authentiques, y compris ceux du fabricant d'origine
- Date de réanalyse ou de préemption.

### **17.3 Gestion de la qualité**

- 17.30 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs ou réétiqueteurs doivent établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité conforme aux exigences de la section 2.

#### **17.4 Réemballage, réétiquetage et détention des IPA et des produits intermédiaires**

- 17.40 Le réemballage, le réétiquetage et la détention des IPA et des produits intermédiaires doivent être assujettis aux contrôles de BPF appropriés, conformément au présent ligne directrice, pour éviter les interversions de produits et la perte d'identité ou de pureté de l'IPA ou du produit intermédiaire.
- 17.41 Le réemballage doit être effectué dans des conditions environnementales appropriées pour éviter la contamination et la contamination croisée.

#### **17.5 Stabilité**

- 17.50 Les études de stabilité requises pour justifier l'attribution des dates de péremption ou de réanalyse doivent être effectuées si l'IPA ou le produit intermédiaire est réemballé dans un type de contenant différent de celui utilisé par le fabricant d'origine.

#### **17.6 Transfert de l'information**

- 17.60 Les agents, courtiers, distributeurs, réemballeurs ou réétiqueteurs doivent transférer à leur client toute l'information sur la qualité ou les aspects réglementaires transmise par le fabricant de l'IPA ou du produit intermédiaire et communiquer à ce dernier l'information transmise par le client.
- 17.61 L'agent, le courtier, le négociant, le distributeur, le réemballeur ou le réétiqueteur qui fournit l'IPA ou le produit intermédiaire au client doit lui indiquer le nom du fabricant d'origine de l'IPA ou du produit intermédiaire ainsi que les numéros de lots de fabrication visés.
- 17.62 Sur demande, l'agent doit également communiquer l'identité du fabricant d'origine de l'IPA ou du produit intermédiaire aux autorités réglementaires. Le fabricant d'origine peut répondre aux autorités réglementaires soit directement, soit par ses agents autorisés, selon le lien juridique unissant les agents autorisés et le fabricant d'origine de l'IPA ou du produit intermédiaire. (Dans ce contexte, « autorisé » signifie autorisé par le fabricant.)

- 17.63 Les instructions applicables spécifiquement aux certificats d'analyse énoncées à la section 11.4 doivent être respectées.

### **17.7 Traitement des plaintes et des rappels**

- 17.70 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs ou réétiqueteurs doivent tenir des dossiers des plaintes et des rappels, conformément aux instructions de la section 15, pour toutes les plaintes et les rappels portés à leur attention.
- 17.71 Si la situation l'exige, les agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs ou réétiqueteurs doivent examiner la plainte de concert avec le fabricant d'origine de l'IPA ou du produit intermédiaire afin de déterminer s'il y a lieu de prendre toute mesure additionnelle, soit auprès des autres clients ayant reçu cet IPA ou produit intermédiaire, soit auprès des autorités réglementaires, soit les deux. La partie appropriée doit procéder à une enquête sur la cause de la plainte ou du rappel et documenter celle-ci.
- 17.72 Lorsqu'une plainte est référée au fabricant d'origine de l'IPA ou du produit intermédiaire, le dossier tenu par les agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs ou réétiqueteurs doit contenir toute réponse reçue du fabricant d'origine de l'IPA ou du produit intermédiaire (y compris la date et l'information fournie).

### **17.8 Traitement des retours**

- 17.80 Les retours doivent être traités conformément à la section 14.52. Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, réemballeurs ou réétiqueteurs doivent tenir des dossiers des IPA et des produits intermédiaires retournés.

## **18. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES APPLICABLES AUX IPA FABRIQUÉS PAR UN PROCÉDÉ DE CULTURE CELLULAIRE/FERMENTATION**

### **18.1 Généralités**

- 18.10 La section 18 vise les contrôles particuliers applicables aux IPA ou aux intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou par fermentation à partir d'organismes naturels ou recombinants qui n'ont pas été adéquatement abordés dans les sections précédentes. Cette section n'est pas destinée à être considérée indépendamment des autres. En général, les principes de BPF énoncés dans les autres sections du présent document s'appliquent. Soulignons que les principes de fermentation applicables aux procédés « classiques » de

production des petites molécules et aux procédés utilisant des organismes recombinants et non recombinants pour la production de protéines et/ou de polypeptides sont les mêmes, la différence se situant au niveau du degré de contrôle. Dans la mesure du possible, ces différences seront abordées dans la présente section. En général, le degré de contrôle des procédés biotechnologiques utilisés pour produire des protéines et des polypeptides est supérieur à celui des procédés de fermentation classique.

- 18.11 Le terme « procédé biotechnologique » fait référence à l'utilisation de cellules ou d'organismes qui ont été produits ou modifiés par la technologie de l'ADN recombinant, par la technique des hybridomes, ou par une autre technologie, dans le but de produire des IPA. Les IPA issus de procédés biotechnologiques sont généralement constitués de substances de poids moléculaire élevé, comme les protéines et les polypeptides, pour lesquelles des instructions particulières sont données dans la présente section. Certains IPA de faible poids moléculaire, p. ex. antibiotiques, acides aminés, vitamines et hydrates de carbone, peuvent également être produits par la technologie de l'ADN recombinant. Le degré de contrôle applicable à ces types d'IPA est similaire à celui utilisé pour la fermentation classique.
- 18.12 Le terme « fermentation classique » fait référence aux procédés utilisant les micro-organismes existants à l'état naturel et/ou modifiés par des méthodes traditionnelles (p. ex. irradiation ou mutagenèse chimique) pour produire des IPA. Les IPA issus de la « fermentation classique » sont généralement des produits de faible poids moléculaire, p. ex. antibiotiques, acides aminés, vitamines et hydrates de carbone.
- 18.13 La production d'IPA ou de produits intermédiaires par culture cellulaire ou fermentation fait intervenir des procédés biologiques tels que la culture des cellules ou l'extraction et la purification de substances d'organismes vivants. Soulignons qu'il peut exister des étapes de procédé additionnelles, p. ex. modification physicochimique, qui font partie intégrante du procédé de fabrication. Les matières premières utilisées (éléments constitutifs des milieux de culture et des tampons) présentent un risque de croissance de contaminants microbiologiques. Selon la source, la méthode de préparation et l'utilisation prévue de l'IPA ou du produit intermédiaire, le contrôle de la charge microbienne, de la contamination virale et/ou des endotoxines durant la fabrication et la surveillance du procédé aux étapes appropriées pourraient être nécessaires.
- 18.14 Des contrôles appropriés doivent être établis à tous les stades de la fabrication pour assurer la qualité du produit intermédiaire et/ou de l'IPA. Si le présent ligne directrice vise les étapes à partir de la culture cellulaire/fermentation, des étapes antérieures (p. ex.

constitution de banques de cellules) doivent être encadrées par les contrôles de procédé appropriés. La présente ligne directrice couvre la culture cellulaire/fermentation à partir du moment où l'on sort un flacon de la banque de cellules pour l'utiliser dans la fabrication.

18.15 L'équipement et les contrôles environnementaux appropriés doivent être utilisés pour réduire au minimum le risque de contamination. Les critères d'acceptation de la qualité de l'environnement et la fréquence de la surveillance doivent être fonction de l'étape de production et de ses conditions (systèmes ouverts, fermés ou confines).

18.16 En général, les contrôles du procédé doivent prendre en considération:

- La maintenance de la banque de cellules de travail (s'il y a lieu).
- L'inoculation et l'expansion appropriées de la culture.
- Le contrôle des paramètres de fonctionnement critiques durant la fermentation/culture cellulaire.
- La surveillance de la croissance cellulaire, de la viabilité (pour la plupart des procédés de culture cellulaire) et de la productivité, s'il y a lieu.
- Les procédures de récolte et de purification qui éliminent les cellules, les débris cellulaires et les éléments constitutifs des milieux de culture tout en protégeant le produit intermédiaire ou l'IPA de la contamination (notamment de nature microbiologique) et de la dégradation de sa qualité.
- La surveillance de la charge microbienne et, si nécessaire, des concentrations d'endotoxines aux stades de production appropriés.
- Les risques pour la sécurité d'origine virale, décrits dans ligne directrice de l'ICH Q5A *Qualité des produits issus de la biotechnologie : Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.*

18.17 S'il y a lieu, on doit démontrer l'élimination des éléments constitutifs des milieux de culture, des protéines des cellules hôtes, des autres impuretés liées au procédé et des contaminants et des impuretés liés au produit.

## **18.2 Maintenance des banques de cellules et tenue des dossiers**

18.20 L'accès aux banques de cellules doit être restreint au personnel autorisé.

18.21 Les banques de cellules doivent être conservées dans des conditions propres à assurer leur viabilité et à prévenir leur contamination.

- 18.22 On doit tenir des dossiers sur l'utilisation des flacons des banques de cellules et sur les conditions d'entreposage.
- 18.23 S'il y a lieu, les banques de cellules doivent faire l'objet d'une surveillance périodique visant à déterminer leur caractère adéquat.
- 18.24 Pour de plus amples renseignements, prière de se reporter à la ligne directrice de la Q5D de l'ICH *Qualité des produits issus de la biotechnologie: Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie*.

### **18.3 Culture cellulaire/fermentation**

- 18.30 Lorsque l'addition aseptique de substrats cellulaires, d'un milieu de culture, de tampons et de gaz est nécessaire, on doit utiliser dans la mesure du possible des systèmes fermés ou confinés. Si l'inoculation du récipient initial ou les transferts ou les additions subséquents (milieux de culture, tampons) sont effectués dans des récipients ouverts, des contrôles et des procédures doivent être en place pour réduire au minimum le risque de contamination.
- 18.31 Lorsque la contamination microbienne peut nuire à la qualité de l'IPA, les manipulations des récipients ouverts doivent être effectuées sous une hotte bioconfinée ou dans un environnement contrôlé par des moyens similaires.
- 18.32 Les employés doivent porter des vêtements appropriés et prendre des précautions spéciales pour manipuler les cultures.
- 18.33 Les paramètres de fonctionnement critiques (p. ex. température, pH, taux d'agitation, addition de gaz, pression) doivent être surveillés pour le respect du procédé établi. La croissance cellulaire, la viabilité (pour la plupart des procédés de culture cellulaire) et, s'il y a lieu, la productivité doivent également être surveillées. Les paramètres critiques varient d'un procédé à l'autre et, dans le cas de la fermentation classique, certains paramètres (p. ex. viabilité cellulaire) n'ont pas besoin d'être surveillés.
- 18.34 L'équipement servant à la culture cellulaire doit être nettoyé et stérilisé après usage. Selon le cas, l'équipement servant à la fermentation doit être nettoyé et décontaminé ou stérilisé.
- 18.35 Les milieux de culture doivent être stérilisés avant utilisation s'il y a lieu pour protéger la qualité de l'IPA.

- 18.36 Des procédures appropriées doivent être établies pour permettre de déceler toute contamination et de déterminer les mesures à prendre le cas échéant. Les procédures doivent notamment porter sur la détermination des conséquences de la contamination sur le produit et sur les modalités de décontamination de l'équipement afin de le remettre dans un état permettant de l'utiliser dans les lots subséquents. Les organismes étrangers observés durant les procédés de fermentation doivent être identifiés selon le cas et l'effet de leur présence sur la qualité du produit doit être évalué si nécessaire. Les résultats de telles évaluations doivent être pris en considération dans la disposition de la matière produite.
- 18.37 Des dossiers sur les incidents de contamination doivent être tenus.
- 18.38 L'équipement partagé (servant à plusieurs produits) pourrait devoir faire l'objet d'essais additionnels après le nettoyage entre plusieurs productions consécutives de produit, selon le cas, afin de réduire au minimum les risques de contamination croisée.

#### **18.4 Récolte, isolement et purification**

- 18.40 Les étapes de récolte, visant soit à éliminer les cellules ou les éléments cellulaires, soit à recueillir les éléments cellulaires après la désintégration des cellules, doivent être réalisés à l'aide d'un équipement et dans des zones conçues pour réduire les risques de contamination.
- 18.41 Les procédures de récolte et de purification permettant d'éliminer ou d'inactiver l'organisme producteur, les débris cellulaires et les constituants des milieux (tout en réduisant au minimum la dégradation, la contamination et la perte de qualité) doivent être suffisantes pour garantir la récupération du produit intermédiaire ou de l'IPA avec une qualité constante.
- 18.42 Toutes les pièces d'équipement doivent être adéquatement nettoyées et, au besoin, décontaminées après usage. Le traitement de plusieurs lots successifs sans nettoyage peut être acceptable si la qualité du produit intermédiaire ou de l'IPA n'en est pas compromise.
- 18.43 Si l'on utilise des systèmes ouverts, la purification doit être effectuée dans des conditions environnementales appropriées pour la préservation de la qualité des produits.
- 18.44 Des contrôles additionnels, p. ex. l'utilisation de résines chromatographiques réservées ou d'autres essais, pourraient être appropriés si l'équipement doit être employé pour plusieurs

produits différents.

## **18.5 Étapes d'élimination/inactivation virale**

- 18.50 Pour de plus amples renseignements, prière de se reporter à la ligne directrice Q5A de l'ICH *Qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale*.
- 18.51 Les étapes d'élimination et d'inactivation virale sont des étapes de traitement critiques pour certains procédés et doivent être effectuées dans le respect des paramètres validés.
- 18.52 Les précautions appropriées doivent être prises pour prévenir la contamination virale lors des étapes précédant immédiatement et suivant l'élimination et l'inactivation. Par conséquent, la fabrication en milieu ouvert doit être effectuée dans des zones séparées de celles des autres activités de traitement et munies d'unités de traitement de l'air distinctes.
- 18.53 Normalement, le même équipement n'est pas utilisé pour différentes étapes de purification. Toutefois, si le même équipement doit être utilisé, celui-ci doit être nettoyé et décontaminé de manière appropriée avant d'être réutilisé. Les précautions appropriées doivent être prises pour prévenir tout risque de recirculation du virus (p. ex. par le biais de l'équipement ou de l'environnement) à partir des étapes antérieures.

## **19. IPA DESTINÉS À DES ESSAIS CLINIQUES**

### **19.1 Généralités**

- 19.10 Toutes les mesures de contrôle mentionnées dans les sections précédentes du présent ligne directrice ne conviennent pas à la fabrication d'un nouvel IPA utilisé en recherche durant son développement. On trouvera à la section 19 des instructions précises propres à ces circonstances.
- 19.11 Les contrôles utilisés dans la fabrication des IPA destinés aux essais cliniques doivent être adaptés au stade de développement du produit pharmaceutique auquel il doit être incorporé. Les procédures de fabrication et d'essai doivent être assez souples pour permettre d'apporter des modifications, à mesure que l'on comprend mieux le processus et que les essais cliniques du produit pharmaceutique progressent du stade préclinique au

stade clinique. Lorsque le développement du médicament atteint le stade où l'IPA est produit pour fins d'utilisation dans les produits pharmaceutiques destinés aux essais cliniques, les fabricants doivent s'assurer que les IPA sont fabriqués dans des locaux adéquats à l'aide de procédures de production et de contrôle appropriées pour assurer la qualité de l'IPA.

## **19.2 Qualité**

- 19.20 Les concepts de BPF appropriés doivent être appliqués à la production des IPA destinés aux essais cliniques, en prévoyant un mécanisme adéquat d'approbation de chaque lot de fabrication.
- 19.21 Une unité de qualité indépendante de la production doit être mise sur pied pour l'approbation ou le rejet de chaque lot de fabrication d'IPA destiné aux essais cliniques.
- 19.22 Certaines des fonctions d'essai généralement effectuées par les unités de qualité peuvent avoir lieu à l'intérieur d'autres unités organisationnelles.
- 19.23 Au chapitre des mesures de la qualité, on doit prévoir un système pour l'essai des matières premières, des matériaux d'emballage, des produits intermédiaires et des IPA.
- 19.24 Les problèmes de fabrication et de qualité doivent être évalués.
- 19.25 L'étiquetage des IPA destinés aux essais cliniques doit faire l'objet de contrôles appropriés et doit indiquer que le produit est destiné à la recherche.

## **19.3 Équipement et installations**

- 19.30 Durant toutes les phases du développement clinique, y compris l'utilisation d'installations ou de laboratoires à petite échelle pour fabriquer les lots d'IPA destinés aux essais cliniques, des procédures doivent être en place pour assurer l'étalonnage, la propreté et l'adéquation pour son utilisation prévue de l'équipement.
- 19.31 Les procédures applicables à l'utilisation des installations doivent faire en sorte que la maintenance des matières réduise au minimum le risque de contamination et de contamination croisée.

## **19.4 Contrôle des matières premières**

19.40 Les matières premières utilisées dans la production des IPA destinés aux essais cliniques doivent être évaluées au moyen d'essais, ou être accompagnées à leur réception par une analyse du fournisseur et faire l'objet d'un essai d'identité. Lorsqu'une matière est jugée dangereuse, l'analyse du fournisseur devrait suffire.

19.41 Dans certains cas, l'adéquation d'une matière première à son utilisation prévue peut être déterminée avant usage sur la foi de son acceptabilité dans des réactions à petite échelle (p. ex. essais d'utilisation) plutôt que sur celle d'essais analytiques seulement.

## 19.5 Production

19.50 La production des IPA destinés aux essais cliniques doit être documentée dans des cahiers de laboratoire, des dossiers de lots ou par tout autre moyen approprié. Ces documents doivent comprendre des renseignements sur l'utilisation des matières de production, de l'équipement, du traitement et des observations scientifiques.

19.51 Les rendements escomptés peuvent être plus variables et moins bien définis que ceux utilisés dans les procédés commerciaux. Des enquêtes sur les variations du rendement ne sont pas prévues.

## 19.6 Validation

19.60 Il est généralement inapproprié de valider le procédé de production des IPA destinés aux essais cliniques, lorsqu'un seul lot d'IPA est produit ou que les changements apportés au procédé durant le développement de l'IPA rendent la reproduction des lots difficile ou inexacte. La combinaison des contrôles, de l'étalonnage et, s'il y a lieu, de la qualification de l'équipement, assure la qualité de l'IPA durant cette phase de développement.

19.61 La validation du procédé doit être effectuée conformément à la section 12 lorsque les lots sont produits à des fins commerciales, même lorsque ces lots sont produits à une échelle pilote ou réduite.

## 19.7 Changements

19.70 Les changements font partie du processus de développement, à mesure que l'on acquiert des connaissances et que le niveau de l'échelle de production augmente. Tout changement apporté à la production, aux spécifications ou aux procédures d'essai doit être adéquatement consigné.

## **19.8 Contrôles de laboratoire**

- 19.80 Même lorsque les méthodes analytiques utilisées pour évaluer un lot d'IPA destinés aux essais cliniques ne sont pas encore validées, elles doivent reposer sur des bases scientifiques solides.
- 19.81 Un système de conservation d'échantillons de réserve de tous les lots doit être en place. Ce système doit garantir qu'une quantité suffisante de chaque échantillon de réserve sera conservée pendant une période d'une durée appropriée après l'approbation, la cessation ou l'interruption d'une application.
- 19.82 L'attribution de dates de péremption et de réanalyse définies à la section 11.6 s'applique aux IPA existants utilisés dans les essais cliniques. Dans le cas des nouveaux IPA, la section 11.6 ne s'applique normalement pas dans les premiers stades des essais cliniques.

## **19.9 Documentation**

- 19.90 Un système doit être en place pour faire en sorte que l'information acquise durant le développement et la fabrication de l'IPA destiné aux essais cliniques soit consignée et disponible.
- 19.91 La mise au point et la mise en œuvre des méthodes analytiques utilisées pour appuyer la libération d'un lot d'IPA destiné aux essais cliniques doivent être documentées de la manière appropriée.
- 19.92 On doit utiliser un système permettant de conserver les dossiers et les documents de production et de contrôle. Ce système doit faire en sorte que les dossiers et les documents soient conservés pendant une période d'une durée appropriée après l'approbation, la cessation ou l'interruption d'une application.

## 20. GLOSSAIRE

### **Adjuvant de procédé**

Matière, à l'exclusion des solvants, utilisée comme adjuvant dans la fabrication d'un produit intermédiaire ou d'un IPA, mais qui ne participe pas directement à une réaction chimique ou biologique (p. ex. adjuvants de filtration, carbone activé, etc.).

### **Assurance de la qualité (AQ)**

L'ensemble de toutes les dispositions organisées prises dans le but de s'assurer que tous les IPA présentent la qualité requise pour leur utilisation prévue et que des systèmes qualité sont en place.

### **Charge microbienne**

Niveau et type (p. ex. indésirables ou non) de micro-organismes pouvant être présents dans les matières premières, les produits de départ des IPA, les produits intermédiaires ou les IPA. La charge microbienne ne doit pas être considérée comme de la contamination, sauf si les niveaux établis sont dépassés ou si des organismes jugés indésirables ont été détectés.

### **Contamination**

Introduction involontaire d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de corps étrangers, dans des matières premières, des produits intermédiaires ou des IPA durant la production, l'échantillonnage, l'emballage ou le réemballage, l'entreposage ou le transport.

### **Contamination croisée**

Contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit.

### **Contrôle de la qualité (CQ)**

Vérification ou essai visant à s'assurer de la conformité aux spécifications.

### **Contrôle de procédé**

Voir Contrôle en cours de fabrication.

### **Contrôle en cours de fabrication (ou contrôle de procédé)**

Vérifications effectuées durant la production afin de surveiller et, au besoin, de modifier le procédé et/ou de s'assurer que le produit intermédiaire ou l'IPA est conforme à ses spécifications.

### **Critères d'acceptation**

Intervalles, limites numériques ou autres mesures servant à l'acceptation des résultats des essais.

### **Critique**

Décrit une étape ou une condition du procédé, une exigence d'un essai ou tout autre paramètre ou élément pertinent qui doit être contrôlé à l'intérieur de critères prédéterminés pour garantir la conformité de l'IPA à ses spécifications.

### **Date de péremption**

Date indiquée sur le contenant ou les étiquettes d'un IPA indiquant la période durant laquelle l'IPA doit en principe conserver ses caractéristiques d'utilisation s'il est entreposé dans des conditions définies, et après laquelle il ne doit pas être employé.

### **Date de réanalyse**

Date à laquelle une matière doit être réexaminée pour s'assurer qu'elle est toujours adaptée à son utilisation prévue.

### **Écart**

Déviations par rapport à une instruction approuvée ou une norme établie.

### **Étalon de référence primaire**

Substance dont on a démontré, par une série exhaustive d'essais analytiques, qu'il s'agissait d'une matière authentique devant présenter une pureté élevée. Cet étalon peut être: (1) fourni par une source officiellement reconnue, (2) préparé par synthèse indépendante, (3) obtenu à partir d'une matière de production existante de pureté élevée ou 4) préparé par purification additionnelle d'une matière de production existante.

### **Étalon de référence secondaire**

Substance de qualité et de pureté établies, par comparaison avec un étalon de référence primaire, utilisée comme étalon de référence pour l'analyse en laboratoire.

### **Étalonnage**

Opération démontrant qu'un instrument ou un dispositif particulier produit des résultats se situant à l'intérieur des limites spécifiées par comparaison avec ceux produits par un produit de référence ou un étalon rattachable à l'intérieur d'une gamme de mesures appropriées.

### **Fabricant en sous-traitance**

Fabricant effectuant certaines étapes de la fabrication pour le compte du fabricant d'origine.

## **Fabrication**

Toutes les opérations de réception des matières, de production, d'emballage, de réemballage, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, d'entreposage et de distribution des IPA et les contrôles connexes.

## **Impureté**

Tout élément présent dans le produit intermédiaire ou l'IPA qui n'est pas l'entité désirée.

## **Ingrédient pharmaceutique actif (IPA) (ou substance médicamenteuse)**

Toute substance ou tout mélange de substances devant entrer dans la fabrication d'un produit pharmaceutique (médicinal) et qui, lorsqu'il sert à la fabrication d'un médicament, devient un ingrédient actif du produit pharmaceutique. Ces substances doivent en principe procurer une activité pharmacologique ou un autre effet directement recherché dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une affection, ou encore, modifier la structure et la fonction de l'organisme.

## **Liqueur-mère**

Liquide résiduel qui subsiste à la fin des étapes de cristallisation ou d'isolement. Une liqueur-mère peut contenir des matières n'ayant pas réagi, des produits intermédiaires, de l'IPA et/ou des impuretés. Elle peut être utilisée pour fins de traitement ultérieur.

## **Lot de fabrication (ou lot)**

Quantité définie de matière produite par un procédé ou une série de procédés de sorte que l'on s'attende à ce qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites établies. Dans le cas de la production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite à l'intérieur d'un intervalle de temps fixe.

## **Matériel d'emballage**

Tout matériel destiné à protéger un produit intermédiaire ou un IPA durant l'entreposage et le transport.

## **Matière**

Terme général utilisé pour désigner les matières premières (matières de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les produits intermédiaires, les IPA et le matériel d'emballage et d'étiquetage.

## **Matière première**

Terme général utilisé pour désigner les matières de départ, les réactifs et les solvants destinés à servir à la production des produits intermédiaires ou des IPA.

### **Numéro de lot de fabrication (ou numéro de lot)**

Combinaison unique de chiffres, de lettres et/ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle l'historique de la production et de la distribution peut être établi.

### **Procédure**

Description documentée des opérations à effectuer, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un produit intermédiaire ou d'un IPA.

### **Production**

Toutes les opérations liées à la préparation d'un IPA, de la réception des matières au traitement et à l'emballage de l'IPA.

### **Produit de départ de l'IPA**

Matière première, produit intermédiaire ou IPA utilisé dans la production d'un IPA et incorporé à titre de fragment structural important à la structure de celui-ci. Un produit de départ d'IPA peut être un article du commerce, une matière achetée à un ou à plusieurs fournisseurs en vertu d'un contrat ou d'une entente commerciale, ou être produit par le fabricant lui-même. Les produits de départ des IPA possèdent généralement une structure et des propriétés chimiques définies.

### **Produit intermédiaire**

Matière produite durant les étapes du traitement d'un IPA qui doit subir d'autres changements moléculaires ou étapes de purification avant de devenir un IPA. Les produits intermédiaires ne sont pas toujours isolés. (Nota : La présente ligne directrice ne vise que les produits intermédiaires produits après le point défini par le fabricant comme étant celui à partir duquel commence la production de l'IPA.)

### **Produit pharmaceutique (médicinal)**

Forme posologique contenue dans l'emballage final immédiatement destiné à la commercialisation (référence Q1A).

### **Profil d'impuretés**

Description des impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un IPA.

### **Protocole de validation**

Plan écrit précisant comment la validation sera effectuée et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole d'un procédé de fabrication définit l'équipement de fabrication, les plages de fonctionnement et des paramètres de procédé critiques, les caractéristiques des produits, l'échantillonnage, les données d'essais à recueillir, le nombre de cycles de validation et les résultats d'essais acceptables.

### **Qualification**

Opération visant à prouver et à documenter que l'équipement ou les systèmes secondaires sont correctement installés, fonctionnent bien et produisent réellement les résultats escomptés. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification individuelles ne constituent pas en elles-mêmes une validation du procédé.

### **Quarantaine**

Statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces dans l'attente d'une décision quant à leur approbation ou à leur rejet.

### **Rendement escompté**

Quantité de matières ou pourcentage du rendement théorique prévu à tout stade approprié de la production, d'après les données antérieures obtenues en laboratoire, à l'échelle pilote ou en cours de fabrication.

### **Rendement théorique**

Quantité qui serait produite à tout stade approprié de la production, d'après la quantité de matières à utiliser, en l'absence de toute perte ou erreur dans la production réelle.

### **Reprise**

Fait de soumettre un produit intermédiaire ou un IPA non conforme aux normes ou aux spécifications à une ou à plusieurs étapes de traitement différentes du procédé de fabrication établi pour obtenir un produit intermédiaire ou un IPA de qualité acceptable (p. ex. recristallisation à l'aide d'un solvant différent).

### **Retraitement**

Réintroduction d'un produit intermédiaire ou d'un IPA, y compris s'il n'est pas conforme aux normes ou aux spécifications, dans le procédé et répétition d'une étape de cristallisation ou d'autres étapes appropriées de manipulation chimique ou physique (p. ex. distillation, filtration, chromatographie, broyage) faisant partie du procédé de fabrication établi. La poursuite d'une étape du procédé après qu'un essai de contrôle en cours de fabrication a montré que cette étape était incomplète est considérée comme faisant partie du procédé normal, et non pas comme un retraitement.

### **Signature (signer)**

Voir la définition de « signer ».

### **Signer (signature)**

Attestation qu'un individu a effectué une action ou un examen en particulier, pouvant prendre la forme d'initiales, de signature complète à la main, d'un sceau personnel ou d'une signature électronique authentifiée et sécurisée.

### **Solvant**

Liquide inorganique ou organique utilisé comme véhicule pour la préparation de solutions ou de suspensions dans la fabrication d'un produit intermédiaire ou d'un IPA.

### **Spécification**

Liste d'essais, de références à des procédures analytiques et des critères d'acceptation appropriés qui constituent les limites numériques, les intervalles ou d'autres critères pour l'essai décrit. Établit l'ensemble des critères auxquels une matière doit se conformer pour être jugée acceptable pour son utilisation prévue. « Conformité aux spécifications » signifie que la matière, lorsqu'elle est testée conformément aux procédures analytiques énumérées, satisfait aux critères d'acceptation spécifiés.

### **Substance médicamenteuse**

Voir Ingrédient pharmaceutique actif.

### **Système informatique**

Groupe d'éléments matériels et logiciels connexes, conçus et assemblés en vue de remplir une fonction ou un groupe de fonctions spécifiques.

### **Système informatisé**

Procédé ou opération intégré au moyen d'un système informatique.

### **Unité de qualité**

Unité organisationnelle indépendante de la production qui assume les responsabilités d'assurance et de contrôle de la qualité. Il peut s'agir d'unités distinctes d'AQ et de CQ, ou encore d'un seul individu ou groupe, selon la taille et la structure de l'organisation.

### **Validation**

Programme documenté fournissant un degré élevé d'assurance qu'un procédé, une méthode ou un système produira de façon constante un résultat répondant aux critères d'acceptation prédéterminés.