Health Canada Santé Canada

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

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

Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) – édition 2009, version 2

GUI-0001

Remplace :
Édition 2009

Date d'émission:
Le 4 mars 2011

Date d'entrée en vigueur :
Le 4 mars 2011

Avis de non-responsabilité :
Le présent document ne constitue pas une partie de la Loi sur les aliments et drogues (Loi) ou de ses Règlements connexes. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la Loi ou les Règlements et le présent document, la Loi ou les Règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la Loi, aux Règlements et aux politiques administratives applicables. Le présent document n'est pas destiné à fournir un avis juridique relatif à l'interprétation de la Loi ou des Règlements. Si une partie réglementée a des questions concernant ses obligations ou ses responsabilités légales en vertu de la Loi ou des Règlements, elle devrait demander l'avis d'un conseiller juridique.

Canada

Table des matières

1.0 Introduction 4
2.0 But 4
3.0 Portée 4
4.0 Gestion de la qualité 6
4.1 Principe directeur 6
4.2 Interdépendance des éléments liés à la qualité 6
4.2.1 Assurance de la qualité 6
4.2.2 Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des drogues 7
4.2.3 Contrôle de la qualité 8
5.0 Règlement 9
C.02.002 9
Vente 9
C.02.003 9
Locaux 10
Règlement 10
C.02.004 10
Équipement 12
C.02.005 13
Personnel 15
C.02.006 15
Hygiène 17
C.02.007 17
C.02.008 19
Analyse des matières premières 21
C.02.009 21
C.02.010 24
Contrôle de la fabrication 27
C.02.011 27
C.02.012 36
Service du contrôle de la qualité 40
C.02.013 40
C.02.014 41
C.02.015 43
Analyse du matériel d'emballage 48
C.02.016 48
C.02.017 49
Analyse du produit fini 51

C.02.018 52
C.02.019 53
Dossiers 57
C.02.020 57
C.02.021 58
C.02.022 58
C.02.023 58
C.02.024 58
Échantillons 62
C.02.025 63
C.02.026 63
Stabilité 64
C.02.027 64
C.02.028 65
Produits stériles 68
C.02.029 68
Gaz médicaux 89
C.02.030 89
Annexe A : Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot 90
Annexe A1 : Contenu du certificat de fabrication d'un lot pour les médicaments exportés dans le cadre d'un Accord de reconnaissance mutuelle (ARM) 91
Annexe B : Acronymes et glossaire 93
Annexe C : Annexes à l'édition actuelle des Lignes directrices des Bonne pratiques de fabrication (BPF) . 105
Références 106
Programmes régionaux de l'Inspectorat - Coordonnées 109

1.0 Introduction

Ces lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) se rapportent au Titre 2, partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues* (http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/C.R.C.-ch.870/index.html). Elles s'appliquent aux produits pharmaceutiques, radiopharmaceutiques, biologiques et vétérinaires et ont été élaborées par Santé Canada en consultation avec les intervenants. Ces lignes directrices ont pour but d'appliquer les exigences réglementaires de façon plus uniforme et de permettre à l'industrie réglementée de se conformer plus facilement à ces exigences.

Le Titre 1A, partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues* définit les activités pour lesquelles la conformité aux Bonnes pratiques de fabrication doit être démontrée avant qu'une licence d'établissement pharmaceutique ne soit délivrée. Outre ces lignes directrices, d'autres directives portant sur des sujets précis sont fournies dans l'annexe C au présent document ou dans des documents distincts. Des directives additionnelles concernant la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la distribution, et l'importation des gaz médicaux sont fournies dans le document Bonnes pratiques de fabrication des gaz médicaux (GUI-0031) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0031_gmp-bpf_med_gases-gaz_ltr-doc-fra.php).

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

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

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

La présente édition de ce document inclut des modifications réglementaires récentes, des éclaircissements de certaines interprétations courantes et une actualisation du tableau intitulé Graphique 1.0 : *Règlements* des BPF qui s'appliquent aux activités demandant une licence.

2.0 But

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

3.0 Portée

Ces lignes directrices s'appliquent aux produits pharmaceutiques, radiopharmaceutiques, biologiques et vétérinaires et ont été élaborées par Santé Canada en consultation avec les intervenants.

Graphique 1.0 : Règlements des BPF qui s'appliquent aux activités demandant une licence

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

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

★ - Tableau - Là où applicable selon la nature des activités.

4.0 Gestion de la qualité

4.1 Principe directeur

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

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

4.2 Interdépendance des éléments liés à la qualité

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

4.2.1 Assurance de la qualité

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

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

1. les drogues sont conçues et mises au point conformément aux BPF;
2. les responsabilités de gestion sont clairement définies;
3. les systèmes, les installations et les procédures sont adéquats et qualifiés;
4. les activités de production et de contrôle sont précisées clairement;
5. les méthodes analytiques et les procédés critiques sont validés;
6. des ententes sont prises concernant l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et du matériel d'emballage appropriés;
7. tout le contrôle nécessaire sur les produits intermédiaires, et toute la surveillance en cours de fabrication sont exercés;

8. les activités exécutées en sous-traitance sont soumises aux contrôles requis et conformes aux exigences des BPF;

9. la fabrication, l'emballage-étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros se font conformément aux procédures établies;

10. les drogues ne sont ni vendues ni fournies tant que le service du contrôle de la qualité n'a pas attesté que chaque lot a été produit et contrôlé conformément à l'autorisation de mise en marché et de toute la réglementation concernant la production, le contrôle et la mise en circulation des drogues;

11. les dispositions voulues sont prises pour que les drogues soient entreposées, distribuées puis manipulées de façon à en préserver la qualité pour toute la durée de conservation;

12. Le système de gestion des risques à la qualité vise à faire en sorte que :
-l'évaluation du risque à la qualité est basée sur des connaissances scientifiques, l'expérience avec le processus et prend en compte la protection du patient
-le niveau d'effort, de la formalité et de la documentation du processus de gestion des risques à la qualité est proportionnel au niveau du risque.

13. l'efficacité, l'applicabilité, et l'amélioration continue du système de gestion de qualité est assurée par la revue régulière de gestion et les auto-inspections;

14. toutes les drogues font l'objet d'un examen annuel de la qualité des produits permettant de vérifier si les procédés sont uniformes et si les spécifications relatives aux matières premières et au produit fini sont adéquates, et de découvrir ainsi les tendances et les améliorations à apporter aux produits et aux procédés.

4.2.2 Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des drogues

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

Les exigences de base des BPF sont les suivantes :

1. les procédés de fabrication sont clairement définis et contrôlés, de manière à être uniformes et conformes aux spécifications approuvées;

2. les étapes essentielles des procédés de fabrication et les modifications importantes de ces procédés sont validées;

3. tous les éléments essentiels au respect des BPF sont en place :
   - personnel compétent et bien formé;
   - locaux et espaces adéquats;
   - installations et fournitures appropriées;
   - matières, contenants et étiquettes convenables;
   - méthodes et instructions approuvées;
   - entreposage et transport appropriés.

4. les instructions et procédures écrites sont claires et ne prêtent pas à confusion;

5. les exploitants ont la formation requise pour suivre et consigner les procédures;

6. pendant la fabrication, des registres sont tenus, prouvant que toutes les étapes prévues dans les procédures et les directives ont été suivies et que la quantité et la qualité de la drogue sont celles prévues. Les écarts font l'objet d'une enquête et sont documentés;

7. des registres compréhensibles et accessibles sont tenus sur la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'analyse, la distribution, l'importation et la vente en gros, permettant de remonter toutes les étapes de la fabrication d'un lot;

8. un contrôle de l'entreposage, de la manipulation et du transport des drogues est exercé pour réduire au minimum les risques pour la qualité de ces produits;

9. il y a un système de retrait des drogues du marché;

10. les plaintes au sujet d'une drogue sont étudiées, les causes de l'altération du produit sont recherchées, et des mesures permettant de corriger le problème et d'en éviter la répétition sont prises.

4.2.3 Contrôle de la qualité

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

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

1. Il y a des installations appropriées, du personnel compétent et des méthodes approuvées pour effectuer l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, du matériel d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac ou finis, et, s'il y a lieu, pour contrôler les conditions environnementales afin d'assurer le respect des BPF;

    1.1 le prélèvement d'échantillons de matières premières, de matériaux d'emballage, de produits intermédiaires en vrac et de produits finis se fait selon les procédures approuvées par le service du contrôle de la qualité;

    1.2 les méthodes d'analyse sont validées;

    1.3 des registres permettent de prouver que toutes les procédures d'échantillonnage, d'inspection et d'analyse exigées ont été suivies et que tout écart est consigné et fait l'objet d'une enquête;

1.4 les résultats des inspections et des analyses des matériaux et des produits finis en fonction de tous les paramètres décrits dans les spécifications sont versés dans des dossiers;

1.5 les procédures relatives à la mise en circulation prévoient un examen et une évaluation des documents de production et une évaluation des écarts par rapport aux procédures définies;

1.6 aucune drogue n'est mise en circulation pour être vendue ou fournie sans l'approbation préalable du service de contrôle de la qualité;

1.7 un nombre suffisant d'échantillons de matières premières et de produits finis sont conservés pour permettre la réalisation d'examens futurs, s'il y a lieu.

5.0 Règlement
C.02.002
Dans le présent Titre,

-« gaz médical » désigne tout gaz ou mélange de gaz fabriqué ou vendu pour servir de drogue ou présenté comme pouvant servir de drogue; (*medical gas*)

-« matériel d'emballage » comprend une étiquette; (*packaging material*)

-« spécifications » s'entend de la description détaillée d'une drogue, de la matière première utilisée dans cette drogue ou du matériel d'emballage de la drogue, y compris :

a) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,

b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,

c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage. (*specifications*)

C.02.002.1
Le présent titre ne s'applique pas aux activités visant à manufacturer, à emballer-étiqueter, à analyser, à entreposer ou à importer un agent antimicrobien.

Vente
C.02.003
Il est interdit au distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et à l'importateur de vendre une drogue qui n'a pas été manufacturée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée conformément aux exigences du présent titre.

Locaux

Règlement
C.02.004
Les locaux dans lesquels un lot ou un lot de fabrication d'une drogue est manufacturé, emballé-étiqueté ou entreposé sont conçus, construits et entretenus de manière :

a) à permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée;

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

c) à empêcher la contamination de la drogue ou l'introduction de toute matière étrangère à la drogue.

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

Interprétation
1. Les locaux dans lesquels les drogues sont manufacturées ou emballées sont situés dans un environnement qui, compte tenu des mesures prises pour protéger le procédé de fabrication, représente un risque minimal de contamination pour les matériaux ou les produits.

2. Les locaux sont conçus, construits et entretenus de manière à empêcher la pénétration d'insectes et autres animaux nuisibles ainsi que la migration de substances étrangères de l'extérieur à l'intérieur de l'édifice et d'une pièce à l'autre.

   2.1 Les portes, fenêtres, murs, plafonds et planchers sont tels qu'ils ne présentent ni cavités ni fissures (autres que celles prévues lors de leur conception).

   2.2 Les portes des aires de fabrication et d'emballage qui donnent directement sur l'extérieur ne sont utilisées qu'en cas d'urgence. Ces portes sont scellées de façon appropriée. Les aires de réception et d'expédition ne permettent pas un accès direct aux aires de production.

   2.3 Les aires de production sont séparées des aires de non-production. Les aires où s'effectuent la fabrication, l'emballage et les analyses sont clairement définies et isolées si nécessaire. Les analyses biologiques et microbiologiques et les analyses d'isotopes radioactifs ont lieu dans des aires confinées.

   2.4 Les animaleries sont isolées.

   2.5 Les activités d'ingénierie, les chaufferies, les génératrices, etc. sont isolées des aires de production.

3. Dans les aires où les matières premières, le matériel d'emballage primaire, les drogues semi-finies ou les drogues sont exposées, les points suivants s'appliquent dans la mesure où ils sont nécessaires pour prévenir la contamination.

3.1 Les planchers, murs et plafonds permettent le nettoyage. Les briques, blocs de béton et autres matières poreuses sont scellés. Les matériaux de surface susceptibles de libérer des particules sont à éviter.

3.2 Les planchers, murs, plafonds et autres surfaces sont durs, lisses et exempts d'angles aigus où des substances étrangères peuvent s'accumuler.

3.3 Les joints entre les murs, les plafonds et les planchers sont scellés.

3.4 Les tuyaux, appareils d'éclairage, orifices d'aération et autres éléments des services ne présentent pas de surfaces qui ne peuvent être nettoyées.

3.5 Les égouts de sol sont grillagés et munis de siphons.

3.6 On maintient la qualité de l'air en contrôlant la poussière, en surveillant la différence de pression entre les zones de production, en vérifiant et en remplaçant périodiquement les filtres à air. Les installations de traitement de l'air sont conçues en tenant compte de la direction, de la vitesse et du volume d'air. Ces installations sont vérifiées régulièrement afin de confirmer leur conformité aux spécifications. Des dossiers sont tenus à cet effet.

4. La température et l'humidité sont contrôlées dans la mesure nécessaire à la protection du matériel.

5. Les zones de repos et de restauration, les vestiaires et les toilettes sont séparés des zones de production; ils sont suffisamment spacieux, bien aérés et hygiéniques.

6. Les locaux sont conçus de façon à éviter les erreurs et à permettre une circulation rationnelle des produits et du personnel.

6.1 Il y a suffisamment d'espace pour la réception des produits et toutes les activités de production.

6.2 Les espaces de travail permettent le rangement ordonné et logique de l'équipement (y compris les pièces détachées et les outils) et des matériaux.

6.3 Lorsque des zones de quarantaine sont utilisées, elles en portent clairement la mention et leur accès est réservé au personnel désigné. Lorsque la quarantaine est effectuée par l'entremise d'un système électronique, l'accès à ce système est réservé au personnel désigné.

6.4 Le prélèvement des échantillons de matières premières s'effectue dans une zone séparée. Si le prélèvement est effectué dans la zone d'entreposage, il est réalisé de façon à éviter toute contamination ou contamination croisée.

6.5 Les aires de travail sont suffisamment éclairées.

7. Les installations et systèmes auxiliaires à la production [p. ex., chauffage, ventilation, air climatisé (CVAC), collecteur de poussières, système d'alimentation en eau purifiée, vapeur, air comprimé, azote etc.] destinés aux immeubles où des drogues sont manufacturées ou emballées-étiquetées sont

qualifiés et soumis à des vérifications périodiques. Des directives additionnelles sont fournies dans le document de Santé Canada intitulé Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_29-fra.php).

8. Les sorties d'écoulement des liquides et des gaz utilisés pour la production des drogues sont clairement identifiées quant à leur contenu.

9. Les locaux sont maintenus en bon état. Les réparations et les opérations d'entretien ne font courir aucun risque à la qualité des drogues.

10. Si nécessaire, l'équipement et les systèmes de contrôle connexes sont installés et maintenus dans des locaux à part, à l'abri des interférences électriques, des vibrations, d'une humidité excessive ou d'autres facteurs externes.

11. Il incombe au manufacturier et à l'emballeur de pouvoir démontrer que les locaux sont conçus de manière à réduire au minimum le risque de contamination croisée entre les produits.

    11.1 La production consécutive est acceptable dans le cas où, selon le produit, une telle méthode est justifiée de manière satisfaisante, peut être validée de façon rigoureuse et lorsque des mesures de contrôle et de surveillance validées sont en place afin de réduire au minimum les risques de contamination croisée.

    11.2 Des installations confinées sont nécessaires pour :

        11.2.1 certaines classes de drogues hautement sensibilisantes comme les pénicillines et les céphalosporines.

        11.2.2 d'autres classes de drogues très puissantes, comme les stéroïdes puissants, les cytotoxiques ou les drogues potentiellement pathogènes (p. ex., les vaccins vivants), pour lesquelles des procédés de nettoyage ou d'inactivation validées ne peuvent être établis (p. ex., le niveau acceptable de résidus est inférieur à la limite de détection des meilleures méthodes analytiques disponibles)

    11.3 Pour les types de produits énumérés aux interprétations 11.2.1 et 11.2.2, la contamination externe par des résidus de produits pharmaceutiques provenant du contenant définitif et de l'emballage primaire n'excède pas les limites établies.

        11.3.1 L'entreposage dans des zones communes est permis une fois que les produits sont mis dans leurs contenants définitifs et que des contrôles sont en place pour minimiser tout risque de contamination croisée.

    11.4 Aucune activité de production de substances non pharmaceutiques hautement toxiques, comme les pesticides et herbicides, n'est menée dans les locaux utilisés pour la production de drogues.

Équipement

Règlement
C.02.005
L'équipement servant à manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit être conçu, fabriqué, entretenu, utilisé et disposé de façon :

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

b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue; et

c) à fonctionner selon son usage voulu.

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

Interprétation
1. L'équipement est conçu, construit et installé de façon à en permettre le nettoyage, la désinfection et l'inspection.

    1.1 Les pièces en contact avec les matières premières, les intermédiaires semi-finies ou les drogues sont accessibles ou amovibles pour les nettoyer.

    1.2 Les réservoirs utilisés pour le traitement des liquides et des pommades sont munis d'assemblages qui peuvent être démontés et nettoyés. L'équipement validé dont le nettoyage se fait en circuit fermé peut être démonté pour des vérifications périodiques.

    1.3 L'assemblage des filtres est conçu pour être facile à démonter.

    1.4 L'équipement est placé à une distance suffisante des autres équipements et des murs pour permettre le nettoyage de l'équipement et de l'aire adjacente.

    1.5 Les appareils fixes sont scellés adéquatement aux points de contact du plancher.

    1.6 L'équipement entreposé demeure propre, sec et protégé de toute contamination.

2. L'équipement ne contribue pas à l'incorporation de matières étrangères à la drogue.

    2.1 Les surfaces qui entrent en contact avec les matières premières, les intermédiaires semi-finies ou les drogues en vrac sont lisses et faites de matériaux non toxiques, résistants à la corrosion, non réactifs aux drogues en cours de fabrication ou d'emballage et capables de supporter des opérations répétées de nettoyage et de désinfection.

2.2 La conception de l'équipement est telle que la possibilité qu'un lubrifiant ou que d'autres substances d'entretien contaminent la drogue est réduite au minimum.

2.3 L'équipement fabriqué d'un matériau susceptible de perdre des particules ou de retenir des micro-organismes ne vient pas en contact avec les matières premières, les drogues semi-finies ou les drogues et ne les contamine pas.

2.4 Les chaînes et les engrenages de transmission sont placés dans un espace clos ou adéquatement recouverts.

2.5 Les réservoirs, trémies et autres appareils de fabrication semblables sont munis de couvercles.

3. L'équipement est mis en service de manière à prévenir la contamination.

3.1 Les fours, autoclaves et autres appareils semblables ne contiennent qu'une matière première, qu'une drogue semi-finie ou qu'une drogue à la fois, à moins que des précautions ne soient prises pour prévenir la contamination et les mélanges.

3.2 L'emplacement de l'équipement empêche la contamination par des produits étrangers.

3.3 La disposition de l'équipement facilite le déplacement des matières et réduit le va-et-vient du personnel.

3.4 L'équipement est disposé de façon à ce que les opérations de production ayant lieu dans une zone commune soient compatibles et à prévenir la contamination croisée.

3.5 Le contenu de la tuyauterie est clairement étiqueté et, le cas échéant, le sens du courant est clairement indiqué.

3.6 L'équipement de production dédié est disponible lorsqu'approprié.

3.7 L'équipement de purification, d'entreposage et de distribution de l'eau est mis en service de manière à assurer une source fiable d'eau d'une pureté chimique et microbienne appropriée.

4. L'équipement est maintenu en bon état de fonctionnement.

4.1 Lorsqu'il existe une possibilité de contamination pendant la fabrication ou l'emballage d'une drogue, les surfaces sont exemptes de fissures, de peinture écaillée et d'autres défauts.

4.2 Les joints d'étanchéité sont fonctionnels.

4.3 Le recours à des mesures temporaires (p. ex., l'emploi de ruban adhésif) est à éviter.

4.4 Les pièces d'équipement qui entrent en contact avec les drogues sont entretenues de façon à fabriquer ou emballer des drogues qui satisfont aux spécifications. L'équipement servant aux opérations de traitement ou d'analyse importantes est entretenu conformément à un programme écrit d'entretien préventif. De plus, des registres d'entretien sont tenus.

5. L'équipement est conçu, installé et entretenu en fonction de son utilisation prévue.

5.1 Les appareils de mesure ont une capacité, une précision et une exactitude appropriées. Ils sont étalonnés en fonction d'intervalles définis et font l'objet d'un compte-rendu.

5.2 L'équipement qui ne convient pas à l'usage auquel il est destiné est retiré des aires de fabrication, d'emballage-étiquetage et d'analyse. Lorsque l'équipement ne peut être retiré, une étiquette indiquant clairement qu'il ne convient pas à l'usage prévu doit y être apposée.

5.3 L'équipement servant à des opérations critiques de fabrication, d'emballage-étiquetage et d'analyse, y compris les systèmes informatiques, fait l'objet d'une qualification d'installation et opérationnelle. La qualification de l'équipement est documentée. Des directives additionnelles sont fournies dans le document de Santé Canada intitulé Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029) et dans PIC/S Annexe 11 : Systèmes informatisés (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/comput-inform_tc-tm-fra.php).

5.4 L'équipement servant aux opérations de traitement et d'analyse importantes est étalonné, inspecté ou vérifié conformément à un programme écrit. De plus, des registres sont tenus.

5.5 Des registres de l'utilisation de l'équipement servant aux opérations de traitement ou d'analyse importantes sont tenus. Ces registres doivent comprendre l'identification des produits, la date des opérations et les temps d'arrêt causés par des défaillances ou des pannes fréquentes ou graves. Ces renseignements doivent être recueillis pour aider à déceler les tendances négatives relatives au rendement.

Personnel

Règlement
C.02.006
Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue doit être manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé sous la surveillance d'un personnel qui, sur le plan des fonctions et responsabilités en cause, a reçu une formation technique, une formation théorique de même qu'un autre type de formation que le Directeur juge satisfaisantes dans l'intérêt de la santé du consommateur ou de l'acheteur.

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

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

Interprétation

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

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

    1.2 ont une expérience pratique dans leur domaine de responsabilité;

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

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

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

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

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

3. La personne responsable des opérations d'emballage, y compris du contrôle du matériel d'emballage imprimé et du retrait des drogues en vrac :

    3.1 se qualifie par sa formation et son expérience; et

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

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

    4.1 se qualifient par une formation théorique et une expérience pertinentes; et

    4.2 peuvent déléguer leurs fonctions et leurs responsabilités à une personne qui répond aux exigences prévues en vertu de l'interprétation 4.1.

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

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

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

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

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

6.1 La formation est assurée par des personnes qualifiées, ayant un lien avec la fonction, et est conforme à un programme établi par écrit visant tous les employés qui contribuent à la fabrication d'une drogue, qu'ils fassent partie du personnel technique, ou du personnel chargé de l'entretien ou des opérations de nettoyage.

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

6.3 Une formation est offerte avant l'application d'une procédure opératoire normalisée (PON) nouvelle ou modifiée.

6.4 Les activités de formation sont consignées dans des dossiers.

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

6.6 Le rendement du personnel est vérifié périodiquement.

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

Hygiène

Règlement
C.02.007

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

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

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

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

Principe

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

Un programme d'hygiène écrit donne une certaine assurance que le niveau de propreté de l'usine est maintenu et que les dispositions des articles 8 et 11 de la *Loi sur les aliments et drogues* (http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html).

Interprétation

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

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

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

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

   2.3 les intervalles de nettoyage;

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

   2.5 les responsabilités de tout entrepreneur de l'extérieur;

   2.6 les procédés d'élimination des déchets;

   2.7 les mesures de lutte antiparasitaire;

   2.8 les précautions à prendre afin de prévenir la contamination d'une drogue lors de l'emploi de rongicides, d'insecticides et d'agents de fumigation;

   2.9 les procédés de contrôle microbien et environnemental, comprenant des mesures d'alerte et les limites en vigueur, dans les aires où l'on manufacture ou emballe des produits vulnérables; et

   2.10 le personnel responsable de l'application des méthodes de nettoyage.

3. Le programme d'hygiène est mis en application et parvient efficacement à prévenir les conditions non salubres.

   3.1 Les techniques de nettoyage de l'équipement de fabrication sont validées en fonction du document de Santé Canada intitulé Directive sur la validation des procédés de nettoyage (GUI-0028) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_0028_tc-tm-fra.php).

   3.2 Les résidus des procédés de nettoyage déposés sur l'équipement sont enlevés, par exemple les détergents, les solvants, etc.

3.3 Il y a des preuves démontrant que le nettoyage et l'entreposage systématiques permettent effectivement de prévenir la prolifération microbienne. Lorsque cela est nécessaire, des agents d'assainissement et des désinfectants, comme l'isopropanol, sont filtrés pour éliminer les spores.

Certains hyperliens donnent accès à des sites d'un organisme qui n'est pas assujetti à la *Loi sur les langues officielles*. L'information qui s'y trouve est donc dans la langue du site.

3.4 Les méthodes d'analyse utilisées pour détecter les résidus et les contaminants sont validées. Des directives sur la validation des méthodes d'analyse peuvent être obtenues dans des publications telles que le document de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) intitulé ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf) ou dans n'importe quelle norme figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.

3.5 Une technique de nettoyage qui requiert l'enlèvement complet du produit peut ne pas avoir besoin d'être appliquée entre les lots d'une même drogue si elle répond aux exigences de l'interprétation 3.1.

4. Les personnes qui supervisent l'application du programme d'hygiène :

4.1 se qualifient par leur formation ou leur expérience; et

4.2 relèvent directement d'une personne ayant les qualifications décrites en vertu de l'interprétation 1 de l'article C.02.006.

5. Les opérations poussiéreuses sont effectuées dans des endroits isolés. Il faut éviter d'utiliser des collecteurs de poussières portatifs dans les aires de production, surtout dans les salles de remplissage, à moins que l'efficacité de leur système de filtration d'échappement n'ait été démontrée et que l'entretien des unités ne se fasse régulièrement conformément à des procédures écrites approuvées.

Règlement
C.02.008

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

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

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

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

Principe

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

Interprétation

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

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

        Remarque : Une personne qui est porteuse d'une maladie transmissible ne doit pas avoir accès aux zones où une drogue est exposée. La probabilité de transmission de la maladie par un produit pharmaceutique dépend de la nature de la maladie et du genre de travail effectué par la personne porteuse. Certaines maladies peuvent être transmises par un produit pharmaceutique si la personne infectée qui manipule le produit ne suit pas les directives appropriées en matière d'hygiène. Cependant, une personne peut également être porteuse d'une maladie transmissible sans le savoir. Par conséquent, en plus des directives strictes en matière d'hygiène personnelle, des systèmes doivent être mis en place de manière à former une barrière efficace empêchant la contamination du produit. Ces consignes doivent être suivies en tout temps par l'ensemble du personnel. S'il s'avère qu'un employé est porteur d'une maladie transmissible, l'entreprise doit communiquer avec Santé Canada et effectuer une évaluation des risques pour déterminer s'il y a une incidence sur les produits.

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

    1.3 Des vérifications sont effectuées afin d'empêcher les personnes présentant des signes apparents de maladie ou des lésions ouvertes susceptibles de compromettre la qualité des produits de manipuler des matières premières, du matériel d'emballage primaire, des drogues semi-finies ou des drogues exposés, jusqu'à ce que leur état ne présente plus de risques.

    1.4 Une appréciation de l'état de santé d'un employé avant son retour au travail à la suite d'une absence attribuable à une maladie susceptible de compromettre la qualité des produits.

    1.5 Une procédure mise en place qui décrit les mesures à prendre dans les cas où une personne ayant manipulé des matières premières, du matériel d'emballage primaire, des drogues semi-finies ou des drogues exposés se révèle atteinte d'une maladie transmissible.

    1.6 Le personnel chargé des inspections visuelles doit subir un examen de la vue périodique et/ou une requalification périodique.

2. Le programme d'hygiène écrit définit clairement les exigences en matière d'habillement ainsi que les règles d'hygiène que doivent suivre le personnel de l'entreprise et les visiteurs.

2.1 Dans les endroits on l'on peut contaminer une matière première, un produit en cours de fabrication ou une drogue, les personnes portent des vêtements propres et les articles de protection nécessaires.

2.2 Les opérateurs doivent éviter de toucher les matières premières, le matériel d'emballage primaire, les drogues semi-finies ou les drogues.

2.3 Des pratiques non hygiéniques, telles que fumer, manger, boire, mâcher ainsi que de conserver des plantes, de la nourriture, des boissons, du tabac et des médicaments personnels sont interdites dans les zones de production, de même que dans toute autre zone où ces pratiques pourraient compromettre la qualité des produits.

2.4 Les règles concernant l'hygiène personnelle, en particulier le lavage des mains, sont précisées et observées par le personnel.

2.5 Les règles concernant les cosmétiques et le port de bijoux sont précisées et observées par le personnel.

2.6 Les vêtements de travail sales mais réutilisables sont déposés après usage dans des récipients fermés réservés à cet effet en attendant d'être lavés et, au besoin, désinfectés ou stérilisés. Une procédure formelle de nettoyage des vêtements de protection sous la supervision de l'entreprise est en place. Le lavage des vêtements à domicile est inacceptable.

2.7 Les consignes d'hygiène personnelle, y compris le port de vêtements protecteurs, s'appliquent à toute personne appelée à pénétrer dans les zones de production.

Analyse des matières premières

Règlement
C.02.009

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

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

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

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

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

a) être par écrit;

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

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

Principe

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

Interprétation

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

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

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

4. L'eau purifiée répondant à une des normes figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* est utilisée dans la préparation de drogues non stériles, sauf si une exigence spécifique est incluse dans l'une de ces normes ou dans l'autorisation de mise en marché.

    4.1 Les spécifications doivent inclure les exigences visant la numération microbienne totale, qui ne doit pas dépasser 100 unité formatrice de colonie (ufc)/ml.

    4.2 L'eau purifiée doit être vérifiée de façon régulière afin de garantir l'absence des microorganismes non-désirables (p. ex., *Escherichia coli* et *Salmonella* pour l'eau utilisée dans les préparations orales, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* pour l'eau utilisée dans les préparations topiques).

5. Les méthodes d'analyse sont validées et les résultats de cette validation sont documentés. La validation complète n'est pas requise pour les méthodes incluses dans les normes figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*, mais l'utilisateur doit établir que la méthode est applicable dans les conditions courantes d'utilisation. Des études sur le transfert des méthodes sont menées le cas échéant.

    Remarque : Des directives sur la validation de types particuliers de méthodes d'analyse peuvent être obtenues dans des publications telles que le document de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) intitulé *ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures:Text and Methodology* ou dans n'importe quelle norme figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.

6. Un échantillon de chaque lot de matière première est analysé en fonction de tous les paramètres décrits dans les spécifications. L'échantillon est obtenu suivant un plan d'échantillonnage valide statistiquement reconnu.

6.1 De plus, le test d'identité est effectué sur chaque contenant d'un lot d'une matière première en utilisant une méthode spécifique.

6.2 Toutefois, au lieu d'effectuer le test d'identité sur chaque contenant, il est acceptable de l'effectuer à l'aide d'un échantillon composite prélevé sur chaque contenant, pourvu que les conditions suivantes soient respectées :

6.2.1 il existe un test satisfaisant;

6.2.2 le nombre de contenants pour chaque échantillon composite ne dépasse pas 10; et

6.2.3 une analyse de teneur est effectuée sur chaque échantillon composite dans le but d'établir la somme des masses de l'échantillon composite.

6.3 Au lieu d'effectuer le test d'identité sur chaque contenant, il est acceptable de l'effectuer seulement sur un pourcentage des contenants à condition de pouvoir prouver qu'aucun contenant de matière première n'aura été incorrectement étiqueté.

6.3.1 L'interprétation 6.3 s'applique si la matière première provient d'un fabricant ou d'une usine qui manufacture un seul produit. L'interprétation 6.3 s'applique aussi si la matière première provient directement du fabricant ou dans un contenant scellé du fabricant dont la fiabilité est prouvée et dont le système d'assurance qualité prévoit des vérifications régulières faites par l'acheteur lui-même (le fabricant de la drogue) ou en son nom.

6.3.2 L'interprétation 6.3 ne s'applique pas lorsque les matières premières utilisés pour des parentéraux ou qui sont fournies par des intermédiaires tels que des courtiers puisque, dans de tels cas, la source le fabricant est inconnue ou ne fait pas l'objet de vérifications.

6.3.3 Parmi les preuves, il doit y avoir un rapport de vérification sur place effectuée chez le fournisseur par une personne satisfaisant aux exigences décrites à l'interprétation 1 de l'article C.02.006, et qui porte, au minimum, sur les aspects suivants :

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

6.3.3.2 du système d'assurance qualité du fabricant de la matière première; et

6.3.3.3 des conditions de fabrication dans lesquelles la matière première est produite et contrôlée.

6.4 Lorsque, après avoir quitté le lieu de sa fabrication, un lot de fabrication d'une matière première quelconque subit toute manipulation substantielle (p. ex., réemballage par un tiers)

avant sa réception dans les locaux de la personne qui transforme la matière première en formes posologiques, chaque contenant de ce lot est échantillonné et son contenu est positivement identifié.

7. Seules sont utilisées pour la fabrication les matières premières qui ont été libérées par le service du contrôle de la qualité et dont la date de réanalyse ou la date limite d'utilisation fixée est encore valide.

7.1 Toute matière première est mise en quarantaine, évaluée et analysée avant d'être utilisée si elle a été entreposée après la date de réanalyse fixée. Cette date ou la date limite d'utilisation est déterminée en fonction des données de stabilité acceptables obtenues dans des conditions d'entreposage prédéfinies, ou de toute autre preuve acceptable. Un lot de fabrication de matière première peut être analysé de nouveau et utilisé immédiatement (soit dans les 30 jours) après cette réanalyse tant qu'il demeure conforme aux spécifications et que sa date limite d'utilisation n'est pas dépassée. Une matière première entreposée après la date limite d'utilisation indiquée ne doit pas servir à la fabrication.

Règlement
C.02.010

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

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

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

(i) si ce manufacturier

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que les matières premières qui lui ont été vendues par le vendeur du lot ou du lot de fabrication sont fabriquées d'une façon constante selon les spécifications établies pour ces matières et qu'elles s'y conforment de manière constante, et

(B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le Directeur, et

(ii) si les matières premières n'ont pas été transportées ni entreposées dans des conditions pouvant modifier leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

(2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières reçu dans les locaux du manufacturier, doit être soumis à une analyse d'identité.

Principe
L'article C.02.010 trace les grandes lignes des options possibles quant au moment d'effectuer les analyses prescrites en vertu de l'article C.02.009. L'achat des matières premières est une opération importante qui requiert une connaissance particulière et approfondie des produits et des manufacturiers. Pour assurer une

constance dans la fabrication des drogues, il importe que les matières premières proviennent d'un manufacturier fiable.

Interprétation

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

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

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

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

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

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

1.2 Un rapport de vérification est disponible :

Certains hyperliens donnent accès à des sites d'un organisme qui n'est pas assujetti à la *Loi sur les langues officielles*. L'information qui s'y trouve est donc dans la langue du site.

1.2.1 Dans le cas des ingrédients médicinaux/ingrédients pharmaceutiques actifs, le rapport de vérification est émis par une autorité réglementaire qualifiée démontrant que le fournisseur d'IPA se conforme au document de la CIH intitulé ICH Q7: Good Manufacturing Practices Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf) ou à tout autre norme de qualité ou système équivalent. Ce rapport doit dater de moins de 3 ans, mais il est valide pendant 4 ans à compter de la date de l'inspection. Si un tel rapport n'est pas disponible ou si le rapport date de plus de 4 ans, une vérification sur place du fournisseur de l'IPA, basée sur la même norme ou son équivalent, effectuée par une personne satisfaisant aux exigences décrites à l'interprétation 1 de l'article C.02.006, est acceptable; et

1.2.2 Dans le cas des autres matières premières, un rapport de vérification basé sur une vérification régulière sur place effectuée par une personne qui répond aux exigences décrites à l'interprétation 1 de l'article C.02.006 est acceptable.

1.3 Une analyse de confirmation complète est effectuée sur les trois premiers lots de chaque matière première reçue d'un fournisseur ou suite à toute modification significative au procédé de fabrication. Il faut obtenir les résultats concernant le profil des solvants résiduels. De plus, pour les IPA, il faut aussi obtenir les résultats concernant le profil des impuretés.

1.4 La façon dont les questions liées aux résultats des analyses insatisfaisantes et à toute requalification ultérieure du fournisseur doivent être évaluées.

1.5 La liste des matières premières non visées par le programme réduit d'analyse (p. ex., lots retraités).

1.6 Une analyse de confirmation complète portant sur au moins un lot par année d'une matière première reçue de chacun des fournisseurs, la matière première étant choisie par alternance.

1.6.1 En outre, lorsque plusieurs matières premières sont reçues du même fournisseur, une analyse de confirmation est effectuée pour chaque matière première au moins une fois tous les cinq ans.

1.7 Un document émis pour chaque fournisseur indiquant que les critères d'accréditation sont respectés. Le document est approuvé par le service du contrôle de la qualité et est mis à jour selon une fréquence appropriée.

1.8 En général, étant donné la nature de ses activités, un courtier ou un grossiste de matières premières ne peut pas être directement accrédité. Toutefois, lorsque le courtier ou le grossiste fournit des matières reçues du fournisseur initial sans que des changements aient été apportés aux étiquettes, à l'emballage, au certificat d'analyse et aux renseignements généraux, l'accréditation de la source originale demeure acceptable.

2. Analyse d'identité :

Une analyse d'identité spécifique est effectuée sur tous les lots de matières premières reçus dans les locaux de la personne qui transforme la matière première en formes posologiques. Cette analyse est réalisée conformément à l'article C.02.009, interprétation 6.

3. Pourvu que l'analyse d'identité mentionnée à l'interprétation 2 plus haut soit effectuée, le lot de matière première choisi pour l'analyse de confirmation peut être utilisé pour la fabrication avant que tous les tests soient terminés, sur approbation du service du contrôle de la qualité.

4. Les conditions de transport et d'entreposage sont telles qu'elles préviennent toute altération de la teneur, de la pureté et des caractéristiques physiques des matières premières. Afin de démontrer que ces conditions sont observées, des procédures opératoires normalisées et des registres concernant les expéditions et les réceptions sont disponibles et font état des points suivants :

4.1 le type d'emballage en contact direct et servant de protection à la matière première;

4.2 les prescriptions en matière d'étiquetage, y compris les conditions d'entreposage et les précautions spéciales ou les mises en garde concernant la matière première emballée;

4.3 le(s) mode(s) de transport approuvé(s) pour l'expédition de la matière première emballée;

4.4 la description de la méthode de scellage du contenant de matière première;

4.5 la vérification requise pour garantir qu'aucun emballage n'a été altéré et qu'il n'y a pas de contenants endommagés; et

4.6 des preuves démontrant que les exigences particulières relatives aux expéditions sont observées (p. ex., réfrigération).

5. Lorsqu'une livraison ou un chargement de matières premières est constitué de différents lots de fabrication, ceux-ci sont considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

6. Lorsqu'un même lot de fabrication d'une matière première est reçu subséquemment, ce lot est aussi considéré séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

Toutefois, l'analyse complète en fonction des spécifications peut ne pas être nécessaire si toutes les conditions suivantes sont remplies :

6.1 une analyse d'identité spécifique a été réalisée;

6.2 la matière première n'a pas été réemballée ni réétiquetée;

6.3 la date de réanalyse de la matière première, fixée par le fournisseur, n'est pas dépassée; et

6.4 il existe des preuves indiquant que toutes les conditions préétablies de transport et d'entreposage ont été respectées.

Contrôle de la fabrication

Règlement
C.02.011
(1) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur doivent avoir, par écrit, des méthodes établies par un personnel compétent qui garantissent que la drogue est conforme à ses spécifications.

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

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

Interprétation

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

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

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

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

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

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

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

8. Seul le personnel désigné a accès aux zones de production.

9. Les locaux ou le matériel destinés à la fabrication ou à l'emballage-étiquetage de produits pharmaceutiques ne peuvent servir à la fabrication ou à l'emballage des produits non pharmaceutiques que si les procédures de conversion validées d'un type de produit à un autre ont été mises en application.

10. Avant de commencer toute opération de traitement, des mesures sont prises et documentées afin de s'assurer de la propreté de la zone de travail et de l'équipement utilisés et de l'absence de matières premières, produits, résidus, étiquettes ou documents non requis pour l'opération en question.

    10.1 Des opérations sur des produits différents ne doivent pas être effectuées simultanément ou consécutivement dans la même pièce à moins qu'il n'y ait aucun risque d'erreur ou de contamination croisée.

    10.2 Des vérifications doivent être effectuées pour s'assurer que les lignes de transfert et les autres pièces d'équipement servant à transférer les produits d'une zone à une autre sont correctement reliées.

11. À chaque étape du traitement, les produits et le matériel sont protégés adéquatement des contaminations microbiennes et de tout autre type de contamination.

12. Les contrôles en cours de fabrication effectués dans la zone de fabrication ne présentent aucun risque pour la qualité du produit.

13. L'exactitude et la précision des instruments de mesure sont vérifiées régulièrement, et l'on tient à jour les dossiers à cet effet.

14. À tout moment durant le traitement, tous les matériaux, les contenants de vrac, les principales pièces d'équipement et les locaux utilisés sont étiquetés ou autrement identifiés avec le nom du produit fabriqué, à sa concentration, au numéro de lot de fabrication et, le cas échéant, à l'étape de fabrication.

15. Les matières et produits rejetés sont clairement identifiés comme tels et sont entreposés séparément dans une zone d'accès réservée ou sont contrôlés au moyen d'un système qui fera en sorte qu'ils soient retournés aux fournisseurs ou, le cas échéant, qu'ils soient traités de nouveau ou détruits. Toute mesure prise est consignée dans un dossier.

16. Dès leur réception, tous les produits (matières premières, matériel d'emballage, drogues semi-finies ou produits intermédiaires en vrac) sont comptabilisés, documentés, étiquetés et gardés en quarantaine jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère.

17. Des procédures ou des dispositions appropriées sont mises en œuvre pour assurer l'identité du contenu de chaque récipient. Les récipients dans lesquels les échantillons ont été prélevés sont identifiés.

18. À chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients est contrôlée ainsi que leur fermeture et la correspondance de l'information entre le bon de commande, le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur.

19. Les récipients endommagés et tous les incidents qui pourraient avoir un effet défavorable sur la qualité d'un produit sont consignés et signalés au service du contrôle de la qualité. Chaque incident fait l'objet d'une enquête.

20. Les récipients sont nettoyés sur réception si nécessaire et munis d'étiquettes portant les informations prescrites.

21. Les étiquettes des drogues semi-finies ou en vrac, des matières premières et du matériel d'emballage portent les informations suivantes :

    21.1 nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, son numéro de code ou de référence;

    21.2 numéro(s) de lot de fabrication attribué(s) par le fournisseur et numéro(s) de lot attribué(s) à la réception par le manufacturier ou l'emballeur-étiqueteur;

    21.3 statut du contenu (p. ex., en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé, à retourner, rappelé) apparaît sur l'étiquette lorsqu'un système manuel est utilisé;

    21.4 date limite d'utilisation ou date après laquelle une réanalyse s'impose; et

21.5 étape de fabrication du produit semi-fini, le cas échéant.

Remarque : Lorsque des systèmes d'entreposage entièrement informatisés sont utilisés, des systèmes de sauvegarde sont disponibles en cas de panne, de manière à respecter les exigences de l'interprétation 21.

22. Les matières premières sont distribuées et vérifiées par des personnes qualifiées, selon une procédure écrite; ces mesures visent à garantir que les matières premières prévues sont pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés. Les matières premières utilisées aux différentes étapes de la fabrication sont contenues dans des récipients convenablement fermés et entreposés conformément aux conditions compatibles avec les conditions d'entreposage acceptées pour ce type de matière.

Formule type de fabrication

23. Les opérations de traitement sont décrites dans une formule-type préparée et soumise à des vérifications indépendantes effectuées par des personnes ayant les compétences décrites à l'article C.02.006, interprétation 1, y compris les employés du service du contrôle de la qualité.

24. Les formules-types sont établies de manière à fournir pas moins de 100 % de la teneur déclarée sur l'étiquette. Le sur titrage peut être permis pour compenser les pertes survenant durant le traitement, à condition d'être approuvé et appuyé par des documents justificatifs, le cas échéant. Dans des cas exceptionnels, le sur titrage pour compenser les pertes attribuables à la dégradation se produisant pendant la fabrication ou la durée de conservation doit être justifié scientifiquement et être conforme à l'autorisation de mise en marché. La formule-type comporte également :

24.1 le nom du produit et le code de référence correspondant à ses spécifications;

24.2 la description de la forme posologique, la concentration du produit et la taille du lot de fabrication;

24.3 la liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication, y compris la quantité de chacune, son nom reconnu et un numéro de référence distinctif (mention est faite de toute substance utilisée dans la fabrication pouvant ne pas se retrouver dans le produit fini);

24.4 une évaluation du rendement final escompté avec ses limites acceptables, ainsi que des rendements intermédiaires le cas échéant;

24.5 l'identification des principaux équipements utilisés et des codes internes applicables, s'il y a lieu;

24.6 les méthodes ou la référence aux méthodes à utiliser pour la mise en service de l'équipement servant aux opérations critiques (p. ex., le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation, etc.);

24.7 les instructions détaillées pour chaque étape de fabrication (p. ex., la vérification des matières premières, le prétraitement, l'ordre d'addition des matières, le temps de mélange, les températures, etc.);

24.8 les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication et leurs valeurs limites; et

24.9 le cas échéant, les exigences concernant l'entreposage des produits et des matières utilisées en cours de fabrication, y compris les informations sur le système de fermeture du contenant, sur l'étiquetage, sur les conditions d'entreposage, sur le temps de retenue maximal validé et sur toute précaution particulière à observer.

Formule type d'emballage

25. Dans le cas d'un produit emballé, la formule-type comprend également, pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque format d'emballage, les renseignements suivants :

25.1 le format de l'emballage exprimé en nombre d'unités, en poids ou en volume de produit dans le contenant final;

25.2 la liste complète du matériel nécessaire à l'emballage d'un lot-type, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le code ou le numéro de référence des spécifications de chaque matériel;

25.3 le cas échéant, un exemplaire ou une reproduction du matériel d'emballage imprimé et des spécimens indiquant où sont apposés le numéro de lot et la date limite d'utilisation;

25.4 les précautions particulières à observer, y compris l'inspection minutieuse de la zone d'emballage et de l'équipement avant le début des opérations pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger. Ces vérifications sont consignées;

25.5 une description des opérations d'emballage, y compris toutes les opérations connexes importantes, et de l'équipement à utiliser; et

25.6 les détails des contrôles en cours d'emballage avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Opérations de fabrication

26. Chaque lot de fabrication traité est régi par une fiche de fabrication portant son numéro propre préparée par du personnel qualifié, à partir de la formule-type de manière à prévenir les erreurs de transcription ou de calcul et vérifiée aussi par une personne qualifiée.

27. Les renseignements suivants sont inscrits sur la fiche de lot de fabrication, au fur et à mesure qu'ils deviennent disponibles durant le traitement :

27.1 le nom du produit;

27.2 le numéro du lot fabriqué;

27.3 la date et l'heure du début et de la fin de chaque étape intermédiaire importante (p. ex., le mélange, le chauffage, etc.) et de la fin de la fabrication;

27.4 le numéro de lot de fabrication et/ou le numéro de contrôle analytique et la quantité de chaque matière première réellement pesée et utilisée (dans le cas d'une matière première active, la

quantité doit être modifiée si, au dosage, la valeur obtenue est inférieure à 98 %, calculée sur une base « telle quelle » et en fonction de laquelle la formule-type a été élaborée);

27.5 la confirmation par une personne qualifiée de l'ajout de chaque ingrédient à un lot de fabrication;

27.6 l'identité de la personne exécutant chaque étape du processus et du responsable de la vérification de ces étapes;

27.7 les résultats réels des contrôles de la qualité en cours de fabrication exécutés aux étapes appropriées du processus et l'identité des personnes qui les ont effectués;

27.8 le rendement réel du lot de fabrication aux étapes appropriées du traitement et le rendement final réel accompagné d'explications en cas d'écart par rapport au rendement escompté;

27.9 des notes portant sur des problèmes particuliers, notamment les explications détaillées de tout écart par rapport à la formule-type de fabrication avec une approbation écrite; et

27.10 à l'issue du processus, la signature de la personne responsable de ce processus.

28. Les lots de fabrication ne sont combinés qu'avec l'autorisation du service du contrôle de la qualité et conformément à des procédures écrites préétablies.

28.1 L'introduction d'une partie d'un lot de fabrication antérieur, conforme à la qualité requise, dans le lot suivant du même produit à un stade donné de la fabrication est approuvée au préalable. Cette récupération s'effectue suivant une procédure validée, et elle est consignée.

Opérations d'emballage

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35.4 identité des opérateurs chargés des étapes importantes;

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

35.6 apparence générale des emballages;

35.7 présence de tous les éléments d'emballage;

35.8 utilisation des produits et du matériel d'emballage spécifiés;

35.9 exactitude des données imprimées au cours de l'emballage;

35.10 fonctionnement correct des contrôles de ligne;

35.11 précautions s'appliquant à un produit partiellement emballé;

35.12 notes portant sur des problèmes particuliers, notamment l'explication détaillée de tout écart par rapport aux instructions d'emballage, avec l'approbation écrite d'un membre du personnel qualifié;

35.13 quantité, numéro du lot et/ou numéro de contrôle analytique de chaque matériel d'emballage et de la drogue en vrac émise pour fins d'utilisation; et

35.14 bilan comparatif de la quantité de matériel d'emballage imprimé et de drogue en vrac utilisés, détruits ou retournés en inventaire.

36. Afin d'éviter les erreurs, les échantillons prélevés sur une ligne d'emballage n'y sont pas remis.

37. Dans la mesure du possible, les échantillons d'articles d'emballage imprimés, y compris des spécimens portant le numéro de lot, la date limite d'utilisation et toute inscription additionnelle, sont joints aux fiches d'emballage.

38. L'étiquetage est effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture du contenant. Si l'étiquetage est remis à plus tard, des procédures sont mises en place afin d'éviter toute confusion ou erreur d'étiquetage.

39. À la fin d'une opération d'emballage, tout article non utilisé portant le numéro de lot est détruit et cette destruction est consignée. Une procédure est prévue dans le cas où des articles imprimés, sans numéro de lot, sont retournés en inventaire.

40. Le matériel d'emballage périmé ou hors d'usage est détruit et sa destruction consignée.

41. Les produits qui ont subi un traitement inhabituel lors de l'emballage font l'objet d'une inspection et d'une enquête réalisées par une personne qualifiée. Cette opération fait l'objet d'un compte-rendu détaillé.

42. Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produits en vrac, du nombre d'articles d'emballage imprimés et du nombre d'unités emballées est enquêtée et expliquée de façon satisfaisante avant la libération du lot. L'utilisation d'un système validé de vérification électronique de tout le matériel d'emballage imprimé peut remplacer le bilan comparatif.

43. Le matériel d'emballage imprimé est :

    43.1 entreposé dans une aire dont l'accès est réservé à des employés désignés supervisés par des personnes qui possèdent les compétences mentionnées à l'article C.02.006;

    43.2 retiré de la zone à accès restreint sur présentation d'une fiche d'emballage;

    43.3 mis en circulation et vérifié par des personnes ayant les compétences mentionnées à l'article C.02.006, interprétation 3; et

    43.4 identifié de manière à être facilement reconnaissable pendant l'emballage.

44. Afin d'éviter les mélanges, on utilise de préférence des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes précoupées. On évite d'imprimer les étiquettes en série (c'est-à-dire d'imprimer plus d'une étiquette par feuille).

45. Les étiquettes prédécoupées, les boîtes de carton et les autres articles d'emballage en vrac imprimés sont entreposés et transportés dans des contenants individuels fermés.

46. L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations d'impression effectuées hors ligne ou au cours d'un emballage manuel nécessitent une attention particulière. La vérification en ligne de toutes les étiquettes par des moyens électroniques peut également être utile pour éviter les mélanges, mais dans ce cas, des vérifications ponctuelles sont faites pour s'assurer que les lecteurs de codes électroniques, compteurs d'étiquettes et autres dispositifs semblables fonctionnent correctement.

47. Le bon déroulement de toute opération d'impression (du numéro de code ou de la date limite d'utilisation par exemple), effectuée séparément ou au cours de l'emballage, doit être vérifié et la vérification consignée.

48. Les matières premières, le matériel d'emballage, les produits intermédiaires, les drogues en vrac et les produits finis sont (a) entreposés dans des zones distinctes et à l'écart des zones de fabrication immédiates et (b) sont transportés conformément aux conditions prescrites par le service du contrôle de la qualité afin d'en préserver la qualité et l'innocuité.

49. Tous les produits finis ou semi-finis sont mis en quarantaine et identifiés comme tels, conformément à l'interprétation 21, jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère.

50. Chaque emballage d'une drogue est identifié au moyen d'un numéro de lot.

Examen annuel de la qualité des produits

51. Un examen périodique ou continu de la qualité de toutes les drogues doit être effectué afin de vérifier l'uniformité des procédés existants, le caractère approprié des spécifications actuelles dans le cas des matières premières et du produit fini afin de déceler toute tendance et de déterminer les améliorations à apporter au produit et aux procédés utilisés. Généralement, cet examen doit être effectué et documenté annuellement en tenant compte des examens précédents et il doit comprendre au moins les éléments suivants :

    51.1 l'examen des contrôles critiques effectués en cours de fabrication, des résultats des analyses menées sur le produit fini et des spécifications du produit fini;

    51.2 l'examen de tous les lots qui ne sont pas conformes aux spécifications établies et de l'enquête dont ils ont fait l'objet;

    51.3 l'examen de toute non-conformité ou de tout écart important, de l'enquête qui s'y rapporte et de l'efficacité des mesures correctives et préventives prises en conséquence;

    51.4 l'examen de toutes les modifications apportées aux procédés, aux méthodes d'analyse, aux matières premières, aux matériaux d'emballage, ou aux fournisseurs critiques;

    51.5 l'examen des résultats du programme permanent de stabilité et de toute tendance défavorable;

    51.6 l'examen de tous les retours reliés à la qualité, plaintes et rappels liés à la qualité ainsi que des enquêtes menées à ces occasions;

    51.7 l'examen du bien-fondé de toute mesure corrective antérieure liée au procédé du produit ou à l'équipement;

    51.8 la qualification de l'équipement et des systèmes (p. ex., chauffage, ventilation et climatisation, eau, gaz comprimés, etc.); et

    51.9 l'examen des ententes pour s'assurer qu'elles sont à jour.

52. Les examens de la qualité peuvent être regroupés par type de produits (p. ex., formes posologiques solides, formes posologiques liquides, produits stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié).

53. Le service du contrôle de la qualité de l'importateur ou du distributeur doit s'assurer que l'examen est effectué rapidement.

54. Le cas échéant, il existe une entente entre les différentes parties impliquées (p. ex., l'importateur et le manufacturier) qui décrit les responsabilités de chaque partie concernant l'élaboration et l'évaluation de l'examen de la qualité ainsi que la prise de mesures correctives et préventives.

55. Le service du contrôle de la qualité doit évaluer les résultats de cet examen et déterminer si des mesures correctives et préventives doivent être prises ou s'il convient de procéder à une revalidation. Les raisons de ces mesures correctives doivent être documentées. Les mesures correctives et préventives convenues doivent être mises en œuvre rapidement et efficacement. Des procédures facilitant la gestion et l'examen de ces mesures doivent être mises en place et leur efficacité doit être vérifiée au cours d'une auto-inspection.

Règlement
C.02.012

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

a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue qui se trouve sur le marché; et

b) un programme d'auto-inspection.

(2) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur et, sous réserve des paragraphes (3) et (4), le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur doivent tenir un système visant à garantir que tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue manufacturé et emballé-étiqueté ailleurs que dans leurs locaux l'est conformément aux exigences du présent titre.

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

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

a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans sa licence d'établissement;

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

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

Les drogues qui ont quitté les locaux d'un manufacturier, d'un emballeur-étiqueteur, d'un distributeur, d'un grossiste ou d'un importateur peuvent se retrouver dans une variété d'endroits. Selon la gravité du risque pour la santé, il peut être nécessaire de retirer un produit du marché à un niveau ou à un autre. Les manufacturiers, les emballeurs-étiqueteurs, les distributeurs, les grossistes et les importateurs doivent pouvoir le faire jusqu'au niveau du consommateur, s'il le faut. On peut trouver des renseignements supplémentaires au sujet des retraits dans le document de Santé Canada intitulé Politique sur les retraits/rappels (POL-0016) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/info-prod/drugs-drogues/pol_0016_tc-tm-fra.php).

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

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

Interprétation

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

    1.1 Santé Canada est prévenu du retrait du marché;

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

    1.3 Les personnes responsables d'amorcer et de coordonner le retrait sont identifiées;

    1.4 Les opérations de retrait peuvent être mises en branle en tout temps pendant ou en dehors des heures normales de travail;

    1.5 La marche à suivre fait état des moyens employés pour notifier les intéressés, mettre en œuvre le retrait du marché et décider de sa portée;

    1.6 Les dossiers de distribution permettent de retracer chaque produit individuellement en tenant compte des produits en transit, des échantillons prélevés par le service du contrôle de la qualité et des échantillons professionnels distribués;

    1.7 Les grossistes doivent se procurer les produits pharmaceutiques auprès de sociétés titulaires d'une licence d'établissement comme l'exige le Titre 1A, Partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues* afin de favoriser un système de contrôle permettant un rappel complet et rapide;

1.8 Une entente écrite décrit clairement les responsabilités de chacun lorsque l'importateur ou le distributeur assume certaines ou toutes les responsabilités du grossiste en ce qui concerne les rappels;

1.9 Les produits rappelés sont identifiés et entreposés à part dans un endroit d'accès restreint jusqu'à ce que l'on ait déterminé le moyen d'en disposer;

1.10 Le déroulement et l'efficacité du rappel sont évalués et consignés à intervalles réguliers. Un rapport final est établi comportant un bilan comparatif; et

1.11 Tous les établissements canadiens et étrangers ayant pris part à la fabrication, la distribution ou l'importation du produit retiré sont avisés.

2. Un programme d'auto-inspection, adapté aux opérations de l'entreprise concernant les drogues, garantit le respect du Titre 2, Partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues*.

2.1 L'entreprise dispose d'une procédure écrite complète qui expose les fonctions du programme d'auto-inspection.

2.2 Le programme d'un manufacturier procédant à la transformation d'une drogue, des matières premières à la forme posologique, doit porter sur tous les aspects des opérations. En ce qui concerne les emballeurs-étiqueteurs, les distributeurs, les importateurs et les grossistes qui se limitent à l'emballage ou à la distribution de drogues fabriquées par un autre manufacturier, le programme écrit n'aborde que les aspects des opérations sur lesquels ils exercent un contrôle dans leurs locaux.

2.3 L'équipe d'auto-inspection se compose de membres du personnel ayant reçu une formation appropriée et connaissant bien les BPF.

2.4 Des auto-inspections sont effectuées de façon périodique.

2.5 Les membres appropriés de la direction de l'entreprise évaluent les rapports sur les résultats des inspections et sur les mesures correctives. Des mesures correctives son mises en œuvre dans un délai raisonnable.

3. Afin de confirmer que les entrepreneurs participant à la fabrication et à l'emballage-étiquetage se conforment aux BPF :

3.1 Toutes les ententes conclus en matière de fabrication et d'emballage-étiquetage en sous-traitance sont conformes à l'autorisation de mise en marché de la drogue;

3.2 La fabrication ou l'emballage-étiquetage en sous-traitance sont régis par une entente écrite spécifiant les dispositions prises par les parties concernées. L'entente précise leurs responsabilités respectives dans la fabrication ou l'emballage-étiquetage et le contrôle du produit;

3.2.1 Les aspects techniques de l'entente sont définis par des personnes qualifiées possédant des connaissances appropriées en technologie pharmaceutique et en BPF;

3.2.2 L'entente permet au distributeur ou à l'importateur d'inspecter les installations de l'entrepreneur;

3.2.3 L'entente précise clairement, au minimum, qui est responsable des tâches suivantes :

3.2.3.1 achat, échantillonnage, analyse et mise en circulation des matières premières et du matériel d'emballage;

3.2.3.2 production, contrôle de la qualité et contrôles en cours de fabrication; et

3.2.3.3 validation du procédé.

3.2.4 Le sous-traitant ne doit sous-traiter aucune partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans avoir obtenu l'autorisation écrite du donneur d'ordre;

3.2.5 L'entente précise de quelle façon le service du contrôle de la qualité du distributeur ou de l'importateur libérant les lots destinés à la vente doit s'assurer que chaque lot a été manufacturé et emballé-étiqueté conformément aux exigences de l'autorisation de mise en marché; et

3.2.6 L'entente décrit la façon dont les matières premières, le matériel d'emballage, les drogues semi-finies et en vrac et les produits finis doivent être traités s'ils sont refusés.

3.3 Le processus de retrait du marché/plaintes de l'entrepreneur fait mention que tout dossier pertinent à l'évaluation de la qualité d'une drogue, dans l'éventualité de plaintes ou de défectuosité présumée, est accessible au distributeur ou à l'importateur;

3.4 Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur communique à l'entrepreneur toutes les informations nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément à l'autorisation de mise en marché et à toute autre exigence légale. Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur s'assure que l'entrepreneur est pleinement conscient de tous les problèmes liés au produit, au travail demandé ou aux analyses, problèmes qui pourraient constituer un risque pour les locaux, l'équipement, le personnel ou les autres produits ou matériaux;

3.5 Il appartient au manufacturier, à l'emballeur-étiqueteur, au distributeur ou à l'importateur d'évaluer la compétence constante de l'entrepreneur pour ce qui est de réaliser le travail ou les analyses demandés selon les principes des BPF décrits dans ces lignes directrices;

3.5.1 Les distributeurs de drogues fabriquées, emballées-étiquetées ou analysées dans des établissements canadiens sont seulement tenus d'avoir une copie de la licence d'établissement canadienne valide pertinente détenue par le manufacturier ou l'emballeur-étiqueteur ou le laboratoire d'analyses canadien; et

3.5.2 Les importateurs de drogues fabriquées, emballées-étiquetées ou analysées dans un établissement étranger doivent répondre aux exigences prévues dans le document de Santé Canada intitulé Guide sur les preuves de conformité aux BPF des médicaments provenant de sites étrangers (GUI-0080) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0080-fra.php).

Service du contrôle de la qualité

Règlement
C.02.013

(1) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur d'une drogue ont dans leurs locaux au Canada un service du contrôle de la qualité qui est sous la surveillance du personnel visé à l'article C.02.006.

(2) Sauf dans le cas d'un grossiste, le service du contrôle de la qualité est un service organisationnel distinct, qui relève de la direction et fonctionne indépendamment des autres services fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, d'emballage ou des ventes.

Principe

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

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

Interprétation

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

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

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

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

Règlement
C.02.014

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

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

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

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

Principe

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

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

Interprétation

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

2. L'évaluation pour la mise en circulation des produits finis doit tenir compte de tous les facteurs pertinents, notamment les conditions de production, le résultat des contrôles en cours de fabrication, les documents de fabrication et d'emballage, la conformité aux spécifications du produit fini, l'examen de l'emballage final et, le cas échéant, la révision des conditions d'entreposage et de transport.

    2.1 Les écarts ainsi que les produits qui sont à la limite de la conformité sont évalués selon une procédure écrite. La décision et la justification sont documentées. Au besoin, les écarts que présentent les lots font l'objet d'une analyse de tendances.

    2.2 Tous les cas de non-conformité, de défectuosité ou d'erreur, y compris ceux relatifs aux locaux, à l'équipement, à l'hygiène et aux analyses, qui peuvent influer sur la qualité et l'innocuité des lots de fabrication mis en circulation ou en attente de l'être, devraient être évalués et la justification, documentée.

    2.3 Le service du contrôle de la qualité de l'importateur ou du distributeur doit s'assurer de la conformité avec les documents-types de production courants et avec l'autorisation de mise en marché.

3. Le service du contrôle de la qualité s'assure que les matières premières et le matériel d'emballage sont effectivement mis en quarantaine, échantillonnés et analysés avant d'en autoriser l'utilisation dans la fabrication ou l'emballage-étiquetage.

4. Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits finis ayant fait l'objet d'un retour du marché sont détruits; leur remise en vente ne peut être envisagée qu'après un examen critique selon une procédure écrite. Lors de cet examen, la raison du retour, la nature du produit, les conditions spécifiques d'entreposage et de transport requises, son état et l'historique de la situation, y compris le temps écoulé depuis sa livraison, sont pris en considération. Toute mesure prise fait l'objet d'un compte rendu.

    4.1 Il existe des documents justifiant la mise en inventaire de produits retournés afin que ceux-ci soient remis en vente. Les grossistes doivent obtenir des directives de la part des importateurs ou des distributeurs pour prendre une décision éclairée concernant la mise en inventaire des produits retournés.

5. Les matières premières et produits finis refusés sont clairement étiquetés en tant que tels et mis en quarantaine. Ils sont soit retournés au fournisseur, retraités ou détruits. Toute mesure prise fait l'objet d'un compte rendu.

6. La reprise de tout lot ou lot de fabrication d'une drogue est approuvée par le service du contrôle de la qualité. L'approbation par le service du contrôle de la qualité d'un lot ou lot de fabrication faisant l'objet d'une reprise est basée sur des données scientifiques documentées qui peuvent inclure la validation. La reprise de produits non conformes à leurs spécifications est effectuée dans des cas exceptionnels seulement. Elle n'est permise que si les conditions suivantes sont satisfaites :

    6.1 la qualité du produit fini n'est pas affectée;

    6.2 le lot faisant l'objet d'une reprise est conforme aux spécifications;

    6.3 il est repris conformément à une procédure définie et approuvée par le service du contrôle de la qualité;

    6.4 tous les risques ont été évalués;

    6.5 des dossiers complets concernant la reprise sont conservés;

    6.6 un nouveau numéro est attribué au lot de fabrication; et

    6.7 le lot faisant l'objet d'une reprise est inclus dans le programme permanent de stabilité.

7. Le retraitement de tout lot ou lot de fabrication d'une drogue est approuvé par le service du contrôle de la qualité. L'approbation par le service du contrôle de la qualité d'un lot ou lot de fabrication retraité est basée sur des données scientifiques documentées qui peuvent inclure la validation. Le retraitement de produits non conformes à leurs spécifications est effectué dans des cas exceptionnels seulement. Il n'est permis que si les conditions suivantes sont satisfaites :

7.1 la qualité du produit fini n'est pas affectée;

7.2 le lot retraité est conforme aux spécifications;

7.3 il est retraité conformément à une procédure définie et approuvée par le service du contrôle de la qualité;

7.4 tous les risques ont été évalués;

7.5 des dossiers complets concernant le retraitement sont conservés;

7.6 un nouveau numéro est attribué au lot de fabrication; et

7.7 les opérations de retraitement sont validées afin de démontrer que la qualité du produit fini demeure intacte.

8. La récupération n'est pas considérée comme une opération de retraitement ou de reprise. Les directives concernant la récupération se trouvent à l'article C.02.011, interprétation 28.1.

9. Il revient au service du contrôle de la qualité de décider s'il y a lieu de réaliser des analyses additionnelles ou des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité ou repris ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé. Cette décision fait l'objet d'un compte rendu.

Règlement
C.02.015

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

(2) Le responsable du service du contrôle de la qualité veille à ce que la plainte ou le renseignement reçu au sujet de la qualité d'une drogue — ou des défauts ou dangers qu'elle comporte — fasse l'objet d'une enquête et à ce que les mesures correctives nécessaires soient prises, dans le cas où la plainte ou le renseignement concerne une activité sur laquelle le service exerce un contrôle de la qualité.

(2.1) Dans le cas contraire, il l'achemine au responsable du service du contrôle de la qualité qui exerce un contrôle de la qualité sur l'activité en cause.

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

Principe

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

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

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

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

2. Établir et actualiser des ententes écrites décrivant clairement les responsabilités respectives du fabricant, de l'emballeur-étiqueteur, du distributeur, de l'importateur et du grossiste relativement aux plaintes ou à l'information reçues au sujet de la qualité d'un médicament, de ses défauts ou des dangers qu'il présente. D'autres directives concernant les ententes sont présentées à l'interprétation 3 de l'article C.02.012 Contrôle de la fabrication, relative aux rappels, et à l'interprétation 3 de l'article C.02.015 Service du contrôle de la qualité, relative aux conditions d'entreposage et de transport.

3. Il doit s'assurer que des directives et des procédures sont mises en place et mises en œuvre concernant les conditions d'entreposage et de transport, telles que la température, l'humidité, le contrôle de l'éclairage, la rotation des stocks, l'hygiène et toute autre précaution nécessaire au maintien de la qualité de la drogue et de sa distribution sécuritaire. Des directives plus détaillées sur l'entreposage et le transport sont contenues dans le document de Santé Canada intitulé Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport (GUI-0069) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0069-fra.php). Des procédures opératoires normalisées et des dossiers en matière d'expédition et de réception sont disponibles et comprennent :

    3.1 une description de la configuration d'expédition et du type d'emballage à utiliser pour l'expédition du produit fini;

    3.2 les exigences relatives à l'étiquetage, y compris les conditions d'entreposage et les précautions particulières ou les mises en garde concernant les expéditions du produit fini;

    3.3 le ou les moyens de transport approuvés pour l'expédition du produit fini;

    3.4 les vérifications nécessaires pour garantir qu'aucun des produits finis expédiés n'a été altéré et qu'aucun contenant n'est endommagé;

    3.5 les preuves que les exigences en matière d'expédition (p. ex., le contrôle de la température) ont été respectées, le cas échéant; et

    3.6 Une entente écrite décrit clairement les responsabilités respectives du manufacturier, de l'emballeur-étiqueteur, du distributeur, de l'importateur, du grossiste et du transporteur en ce qui concerne l'entreposage et le transport de la drogue.

4. Il doit veiller à ce que les échantillons de matières premières, de matériel d'emballage, de drogues semi-finies ou en vrac et de produits finis soient prélevés selon une procédure écrite détaillée. Les échantillons sont représentatifs des lots à partir desquels ils sont prélevés.

5. Il doit faire en sorte que toute plainte ou autre information concernant un produit supposé défectueux soit examinée selon des procédures écrites. La plainte est consignée avec tous les détails initiaux, puis étudiée de façon approfondie. Des mesures de suivi appropriées sont prises après enquête et évaluation de la plainte. Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une plainte sont consignées et le dossier du lot de fabrication correspondant y fait référence. Les dossiers de plainte sont régulièrement réexaminés pour rechercher tout indice de problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention.

6. Un système de contrôle des changements est mis en œuvre pour qu'il existe des mécanismes permanents de contrôle et d'optimisation des procédés. Tous les changements sont documentés, évalués, approuvés par le service du contrôle de la qualité et indiquent la date d'entrée en vigueur. Tout changement important peut nécessiter une nouvelle validation.

7. Les analyses sont effectuées par un laboratoire qui se conforme à toutes les exigences relatives aux BPF.

    7.1 Les laboratoires sont conçus, équipés et entretenus pour répondre aux besoins de l'analyse.

        7.1.1 Dans le laboratoire de microbiologie, un suivi environnemental est effectué périodiquement. Les cultures microbiologiques et les analyses d'échantillons sont effectuées dans un environnement où les risques de contamination sont réduits au minimum.

        7.1.2 Les locaux utilisés pour effectuer le test de stérilité ne devraient pas constituer un environnement microbiologique de qualité inférieure aux limites prescrites pour la fabrication de produits stériles par un procédé aseptique qui doit être effectuée sous des conditions locales de Classe A dans un environnement général de Classe B ou dans un isolateur de Classe A dans un environnement approprié et avec accès limité au personnel non-essentiel.

    7.2 La personne responsable du laboratoire est soit (a) expérimentée, détient un diplôme universitaire dans une science reliée au travail effectué et possède une expérience pratique dans le domaine de sa responsabilité ou soit (b) relève d'une personne ayant ces qualifications (voir l'article C.02.006, interprétation 1).

    7.3 Le personnel du laboratoire est en nombre suffisant et possède les compétences nécessaires pour effectuer le travail qu'il entreprend.

    7.4 Les appareils et instruments de contrôle du laboratoire sont adaptés aux méthodes d'analyse employées. Les appareils sont entretenus et des dossiers sont tenus à cet effet conformément aux interprétations de l'article C02.005.

    7.5 Les systèmes informatiques font l'objet d'une qualification et les feuilles de calcul sont qualifiées.

7.6 L’eau servant aux tests microbiens et aux analyses répond aux exigences de ces tests ou de ces essais.

7.7 Tous les réactifs et milieux de culture sont inscrits sur un registre lors de leur réception ou de leur préparation. Les réactifs préparés au laboratoire le sont selon des procédures écrites et sont convenablement étiquetés.

7.7.1 Les milieux préparés sont stérilisés à l’aide de techniques validées et conservés à des températures contrôlées.

7.7.2 Une étiquette portant le numéro de lot, la date limite d’utilisation et les renseignements d’identification du milieu est apposée sur chaque milieu de culture préparé. La date limite d’utilisation du milieu est appuyée par les résultats d’un essai de performance de la croissance qui montrent que le comportement du milieu répond toujours aux critères d’acceptation jusqu’à la date limite d’utilisation.

7.7.3 Des tests de stérilité et des essais de performance de la croissance sont effectués pour vérifier la qualité des milieux de culture.

7.7.4 Tous les milieux de culture achetés et prêts à utiliser qui sont reçus sont accompagnés d’un certificat d’analyse portant une date limite d’utilisation et indiquant les conditions d’entreposage du milieu ainsi que les microorganismes de contrôle de la qualité utilisés dans les essais de la stimulation de la croissance et les tests de sélectivité effectués sur ce milieu.

7.7.4.1 Des procédures sont en place pour s’assurer que les milieux sont transportés dans des conditions permettant de minimiser la perte d’humidité et de contrôler la température.

7.7.4.2 Les milieux sont entreposés conformément aux directives du fournisseur.

7.7.4.3 Des tests de stérilité et des essais de performance de la croissance sont effectués sur les lots reçus, à moins que le fournisseur ne soit accrédité. Il faut procéder périodiquement à des analyses de confirmation sur les milieux prêts à utiliser reçus de chaque fournisseur accrédité.

7.7.4.4 Tous ces tests et essais sont consignés.

7.8 Les étalons de référence se présentent sous la forme des étalons courants figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*. Si ceux-ci n'ont pas été établis ou ne sont pas disponibles, des étalons primaires peuvent être utilisés. Les étalons secondaires sont vérifiés à partir d’un étalon de référence figurant à l'annexe B ou de l’étalon primaire et font l'objet d'une analyse de confirmation complète à des intervalles prédéterminés. Tous les étalons de référence sont entreposés et utilisés de façon à préserver leur qualité. Des dossiers concernant leur analyse, leur entreposage et leur utilisation sont tenus.

7.9 Tous les résultats d’analyse non conformes sont enquêtés pour en déterminer la cause.

7.9.1 Des procédures en place indiquent les mesures à prendre dans le cadre de cette enquête.

7.9.2 Dans le cas d'une erreur statistique ou de laboratoire clairement identifiée, les résultats originaux peuvent être invalidés et l'analyse, répétée. Les résultats originaux doivent être conservés et une explication est consignée dans le registre.

7.9.3 Lorsqu'aucune erreur statistique ou de laboratoire n'est clairement identifiée et que l'analyse est reprise, le nombre de nouvelles analyses à effectuer sur l'échantillon original ou sur un nouvel échantillon ainsi que le traitement statistique des données qui résultent de ces analyses sont précisés d'avance dans la procédure.

7.9.4 Tous les résultats d'analyse valides, qu'ils soient conformes ou suspects, doivent être signalés et pris en considération dans la décision de libérer le lot de fabrication.

7.9.5 Si le résultat original jugé non conforme se révèle valide, le lot de fabrication est considéré comme présentant un écart par rapport à la norme et un examen complet est effectué. L'examen est effectué selon des procédures écrites et devrait inclure une évaluation de la cause fondamentale, une description des mesures correctives et des actions préventives prises et des conclusions.

7.10 Afin de garantir que les entrepreneurs qui effectuent des analyses se conforment aux exigences de la partie C du Titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues* :

7.10.1 un laboratoire sous-traitant canadien doit être titulaire d'une licence d'établissement courante et valide. Un site d'analyse étranger doit figurer sur la licence d'établissement canadienne, comme l'indique le document de Santé Canada intitulé Guide sur les preuves de conformité aux BPF des médicaments provenant de sites étrangers (GUI-0080);

7.10.2 toutes les dispositions relatives aux analyses effectuées par un laboratoire externe sont conformes à l'autorisation de mise en marché du produit pharmaceutique concerné, y compris l'analyse de drogues semi-finies, de produits intermédiaires, de matières premières, de matériel d'emballage et toute autre analyse nécessaire exigée en vertu du Titre 2, Partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues*;

7.10.3 une entente écrite traitant de toutes les activités d'analyse est conclue entre le laboratoire sous-traitant et les parties concernées. L'entente précise les responsabilités de chacun en ce qui concerne tous les aspects de l'analyse;

7.10.3.1 Le volet technique de l'entente est rédigé par des membres compétents du personnel ayant les connaissances nécessaires en matière d'analyse et de BPF;

7.10.3.2 L'entente permet la vérification des installations et des activités du laboratoire externe;

7.10.3.3 L'entente décrit clairement, au minimum, qui est responsable :

7.10.3.3.1 des conditions dans lesquelles doivent s'effectuer la collecte, le transport et l'entreposage des échantillons avant l'analyse;

7.10.3.3.2 de conserver les échantillons des études de stabilité à une température et à un taux d'humidité prédéterminés, le cas échéant;

7.10.3.3.3 des méthodes d'analyse à utiliser, de leurs limites et de leur validation; et

7.10.3.3.4 de conserver les résultats d'analyse et la documentation d'appui (des directives supplémentaires sont contenues dans les énoncés d'interprétation de l'article C.02.021).

7.10.3.4 Aucune tâche ne peut être confiée en sous-traitance sans autorisation écrite.

Analyse du matériel d'emballage

Règlement
C.02.016

(1) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage doit, avant d'être utilisé pour le conditionnement d'une drogue, faire l'objet d'examens ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce matériel.

(2) Un lot ou un lot de fabrication de matériel d'emballage ne peut être utilisé pour l'emballage d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications établies pour ce matériel.

(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent

a) être par écrit;

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

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

Principe

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

Interprétation

1. Chaque matériel servant à l'emballage-étiquetage d'une drogue est assujetti à des spécifications (telles que définies à l'article C.02.002) qui sont approuvées et datées par la personne responsable du service

du contrôle de la qualité ou par un remplaçant désigné qui répond aux exigences décrites à l'interprétation 1.4 de l'article C.02.006. L'utilisation de matériel recyclé ou remis en condition pour l'emballage primaire n'est permise qu'après une évaluation complète des risques encourus, y compris tout effet néfaste sur l'intégrité du produit. Les spécifications doivent prévoir des dispositions spéciales à ce sujet.

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

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

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

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

6. Le plan d'échantillonnage du matériel d'emballage doit tenir compte : la quantité reçue, le niveau de qualité exigé, la nature du matériel (p. ex., matériel d'emballage primaire et/ou matériel d'emballage imprimé), les méthodes de fabrication et les connaissances du système d'assurance qualité du manufacturier du matériel d'emballage. Le nombre d'échantillons prélevés doit être déterminé statistiquement et précisé dans le plan d'échantillonnage.

6.1 En raison du risque plus élevé lié à l'utilisation d'étiquettes prédécoupées, ces étiquettes sont inspectées dès réception au moyen de méthodes appropriées pour s'assurer de l'absence d'étiquettes étrangères.

7. L'échantillonnage doit se faire dans un environnement approprié et il faut prendre des précautions afin de prévenir toute contamination

Règlement
C.02.017
(1) Les examens ou les analyses visés à l'article C.02.016 doivent être effectués sur un échantillon prélevé

a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe-étiquette une drogue; ou

b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe une drogue :

(i) si cette personne

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que le matériel d'emballage qui lui a été vendu par le vendeur du lot ou du lot de fabrication est fabriqué d'une façon constante selon les spécifications établies pour ce matériel et qu'il s'y conforme de manière constante, et

(B) effectue des examens ou des analyses de vérification complets à une fréquence satisfaisant le Directeur; et

(ii) si le matériel d'emballage n'a pas été transporté ni entreposé dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.

(2) Sur réception d'un lot ou d'un lot de fabrication de matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe-étiquette la drogue,

a) le lot ou le lot de fabrication du matériel d'emballage doit être soumis à un examen ou à une analyse d'identité; et

b) les étiquettes doivent être examinées ou analysées pour assurer leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

Principe

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

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

Interprétation

1. L'analyse ou l'examen est effectué sur un échantillon prélevé après la réception du matériel d'emballage dans les locaux de la personne qui emballe la drogue à moins que le fournisseur ne soit accrédité. S'il est utilisé, un programme d'accréditation du fournisseur est décrit dans une procédure opératoire normalisée. Un tel programme doit comprendre au moins les éléments suivants :

1.1 Une entente écrite décrivant les responsabilités particulières de chacune des parties. L'entente précise :

1.1.1 toutes les analyses que le fournisseur doit effectuer, ainsi que le contenu et la présentation du certificat d'analyse faisant état des résultats numériques réels, s'il y a lieu, et faisant mention des spécifications du produit;

1.1.2 que le fournisseur doit informer l'emballeur-étiqueteur de la drogue de tout changement apporté au traitement ou aux spécifications du matériel d'emballage; et

1.1.3 que le fournisseur doit informer l'emballeur-étiqueteur de la drogue en cas d'écarts importants durant la fabrication d'un lot particulier de matériel d'emballage;

1.2 À la place d'une entente écrite, une vérification sur place des installations et des contrôles du fournisseur par une personne qualifiée est acceptable. La vérification couvre tous les critères

décrits à l'interprétation 1.1. Ces vérifications sont effectuées selon une fréquence appropriée et les résultats sont documentés;

1.3 La procédure d'accréditation décrit également la façon dont on remédiera aux résultats des analyses insatisfaisantes et à toute requalification;

1.4 Un document atteste que chaque fournisseur rencontre les critères d'accréditation. Ce document est approuvé par le service du contrôle de la qualité et est mis à jour selon une fréquence appropriée;

1.5 Lorsqu'un programme d'accréditation est mis en place, l'examen ou une analyse de confirmation complète d'au moins un lot par année par fournisseur est effectué pour le matériel d'emballage non imprimé; et

1.6 En général, de par la nature de ses opérations, un courtier ou un grossiste de matériel d'emballage ne peut être directement accrédité. Toutefois, lorsqu'un courtier ou un grossiste fournit le matériel reçu du fournisseur initial sans modifier les étiquettes originales, l'emballage, le certificat d'analyse ou les renseignements généraux, alors l'accréditation de la source initiale demeure acceptable.

2. Dans la mesure où le matériel est convenablement identifié, le lot de matériel d'emballage destiné à une analyse de confirmation peut être utilisé à des fins d'emballage avant l'achèvement de l'analyse en question, avec l'approbation du service du contrôle de la qualité.

3. Les conditions de transport et d'entreposage sont telles qu'elles préviennent toute altération des caractéristiques du matériel d'emballage. Afin de démontrer la conformité à ces conditions, des procédures opératoires normalisées et des dossiers sont disponibles et indiquent :

3.1 le type d'emballage à utiliser;

3.2 les exigences relatives à l'étiquetage;

3.3 les conditions de transport;

3.4 la façon de sceller le contenant; et

3.5 la vérification requise pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'il n'y a pas de contenants endommagés.

4. L'identification positive de tout le matériel d'emballage et l'examen de toutes les étiquettes et autre matériel d'emballage imprimé sont effectués après leur réception dans les locaux de la personne qui emballe la drogue.

5. Si une livraison ou une expédition de matériel d'emballage comprend différents lots, chaque lot est considéré comme distinct aux fins de l'échantillonnage, des analyses et de la mise en circulation.

Analyse du produit fini

Règlement
C.02.018

(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit, avant sa mise en vente, être analysé en fonction des spécifications établies pour cette drogue.

(2) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente que s'il est conforme aux spécifications établies pour cette drogue.

(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent

a) être par écrit;

b) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité; et

c) être conformes à la *Loi* et au présent *Règlement*.

Principe

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

Interprétation

1. Les spécifications écrites sont approuvées par la personne responsable du service du contrôle de la qualité ou par un remplaçant désigné qui répond aux exigences décrites à l'article C.02.006 relativement à cette activité.

    1.1. Les spécifications écrites contiennent une description de la drogue sous la forme posologique, incluant toutes les propriétés et qualités, y compris les caractéristiques physiques, l'identité, la pureté et la teneur. Les spécifications renferment aussi les limites d'acceptation ainsi qu'une description de toutes les analyses utilisées pour évaluer la conformité aux limites d'acceptation établies, d'une façon suffisamment détaillée pour en permettre l'exécution par du personnel qualifié. Lorsqu'un identificateur unique est utilisé pour l'analyse d'identité, il est décrit dans les spécifications.

    1.2 Les spécifications sont équivalentes ou dépassent une norme reconnue figurant à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* et sont conformes à l'autorisation de mise en marché.

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

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

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

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

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

Règlement

C.02.019

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

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

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

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

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

(B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le Directeur; et

(ii) si la drogue n'a pas été transportée ni entreposée dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.

(2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue reçu au Canada dans les locaux de l'emballeur-étiqueteur, du distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) ou de l'importateur doit, lorsque la période de vie utile de cette drogue est de plus de 30 jours, être soumis à une analyse d'identité, celle-ci devant être confirmée par l'emballeur-étiqueteur après l'emballage-étiquetage.

(3) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) d'une drogue manufacturée, emballée-étiquetée et analysée au Canada par le titulaire d'une licence d'établissement autorisant ces activités à l'égard de cette drogue n'est pas tenu de satisfaire aux exigences prévues aux paragraphes (1) et (2) pour cette drogue.

(4) Dans le cas d'une drogue qui, dans un pays participant, est manufacturée, emballée-étiquetée et analysée dans un bâtiment reconnu, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) ou l'importateur de cette drogue n'est pas tenu de se conformer aux exigences des paragraphes (1) et (2) pour cette drogue si les conditions suivantes sont réunies :

a) l'adresse du bâtiment est indiquée dans sa licence d'établissement;

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

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

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

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

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

Établissement situés dans des pays non-participants à un ARM
4. Pour les analyses autres que les analyses d'identité, les conditions suivantes doivent être remplies si l'emballeur-étiqueteur ou l'importateur décide de se fier aux résultats d'analyse fournis par un établissement situé dans un pays non participant :

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

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

4.2.1 Pour les produits stérilisés en phase terminale, une preuve documentée est obtenue du manufacturier, démontrant que chaque charge de stérilisateur a été analysée séparément; et

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

4.3 Il existe des preuves corroborant que chaque lot ou lot de fabrication reçu a été transporté et entreposé de manière à ne pas altérer la qualité de la drogue. D'autres exigences sont exposées à l'interprétation 3 de l'article C.02.015;

4.4 Une analyse de confirmation périodique complète d'au moins un lot par an, par forme posologique et par manufacturier est effectuée. Pour chaque forme posologique, les produits sont choisis en alternance;

4.4.1 De plus, lorsque plusieurs drogues sont reçues d'un même manufacturier, une analyse de confirmation est effectuée au moins une fois à toutes les cinq années pour chaque drogue;

4.4.2 Une analyse de confirmation doit être effectuée par un autre laboratoire. Dans certains cas exceptionnels (p. ex., produits biologiques), le laboratoire initial peut effectuer l'analyse de confirmation s'il y a une justification appropriée; et

4.4.3 Aucune analyse de confirmation de la stérilité, de la présence de pyrogènes, d'endotoxines bactériennes, de particules ou de l'innocuité générale n'est requise.

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

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

5.1 une réévaluation de la conformité aux BPF; et

5.2 des analyses de confirmation complètes supplémentaires fondées sur le risque associé à la non-conformité.

6. L'identification positive de chaque lot ou lot de fabrication faisant partie d'un envoi d'une drogue est effectuée sur un échantillon prélevé après sa réception dans les locaux de l'emballeur-étiqueteur ou de l'importateur. Cette analyse d'identité s'applique aux lots reçus de tout établissement d'un pays non participant. Une analyse chimique-biologique en laboratoire doit être réalisée à moins que la forme

posologique ne possède des caractéristiques physiques uniques. Parmi les méthodes d'identification acceptables figurent :

6.1 l'analyse chimique;

6.2 l'analyse biologique; et

6.3 la vérification physique lorsque le produit possède des identificateurs uniques.

6.3.1 Le principe de l'identificateur unique doit être appliqué avant que le manufacturier ne réalise l'analyse d'identité chimique ou biologique finale. Lorsque seulement une partie d'un lot est emballée-étiquetée pour le Canada, l'analyse d'identité doit être réalisée une fois que l'identificateur unique a été apposé sur le produit canadien étiqueté.

6.3.2 Au moins une fois par année ou lorsqu'une modification survient, le manufacturier doit confirmer par écrit à l'importateur le caractère unique de l'identificateur pour chaque produit et chaque teneur. Si une telle confirmation ne peut être obtenue, l'importateur devra procéder à une analyse d'identité chimique ou biologique.

6.3.3 L'identificateur unique doit être confirmé sur le certificat d'analyse pour chaque lot reçu du manufacturier.

Remarque : L'examen de l'étiquette ou de la forme et de la dimension du contenant n'est généralement pas considéré comme une analyse d'identité adéquate.

6.3.4 Les identificateurs uniques suivants sont considérés comme étant acceptables :

6.3.4.1 Les comprimés et les capsules sur lesquels un logo unique est gravé, bosselé ou imprimé;

6.3.4.2 Une identification permanente sur le système de fermeture d'une drogue indiquant le nom et la concentration du contenu. Cette marque doit être apposée dans le cadre d'un procédé de remplissage continu et lorsque la fermeture ne peut être enlevée sans être détruite;

6.3.4.3 Un système de fermeture de couleur dans le cadre d'un procédé de remplissage continu, lorsque le manufacturier utilise un bouchon ou un dispositif de fermeture d'une couleur unique pour un produit et une teneur;

6.3.4.4 Un flacon de couleur, parfois employé pour les drogues photosensibles, s'il est unique à un produit, une teneur et un manufacturier;

6.3.4.5 Un établissement réservé à la fabrication d'un seul produit;

6.3.4.6 L'étiquetage, lorsque les contenants préimprimés sont intégrés à la chaîne de remplissage et que le numéro de lot est soit préimprimé, soit imprimé ou gaufré sur l'emballage dans le cadre d'un procédé continu; et

6.3.4.7 Les produits du groupe 2 visés par le programme d'autorisation de mise en circulation des lots de Santé Canada.

Dossiers

Règlement
C.02.020

(1) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur doivent conserver dans leurs locaux au Canada, pour chaque drogue vendue

a) les documents-types de production;

b) une preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été manufacturé, emballé-étiqueté, analysé et entreposé conformément aux méthodes énoncées dans les documents-types de production;

c) une preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été manufacturée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée sont conformes aux exigences du présent titre;

d) une preuve attestant la durée pendant laquelle la drogue, placée dans le contenant dans lequel elle est vendue, demeurera conforme aux spécifications établies à son égard; et

e) une preuve satisfaisante des analyses visées à l'article C.02.018.

(2) Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur doivent fournir au Directeur, à sa demande, les résultats des analyses des matières premières et des matériaux d'emballage-étiquetage effectuées pour chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue vendue.

(3) Le manufacturier doit conserver dans ses locaux :

a) les spécifications écrites de ces matières premières; et

b) une preuve satisfaisante des analyses des matières premières visées à l'article C.02.009.

(4) La personne qui emballe une drogue doit conserver dans ses locaux :

a) les spécifications écrites du matériel d'emballage; et

b) une preuve satisfaisante des examens ou analyses visés à l'article C.02.016.

(5) Le manufacturier doit conserver dans ses locaux au Canada :

a) les plans et devis détaillés de chacun des bâtiments où la drogue est manufacturée, emballée-étiquetée ou analysée; et

b) la description de la conception et de la construction de ces bâtiments.

(6) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur et l'analyste doivent conserver dans leurs locaux au Canada des renseignements sur les employés qui supervisent les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter ou analyser la drogue, notamment le titre, les responsabilités, les qualifications, l'expérience et la formation de ces personnes.

C.02.021

(1) Sous réserve du paragraphe (2), les dossiers à tenir et les preuves à conserver au terme du présent titre qui portent sur les opérations visant à manufacturer, emballer-étiqueter, analyser et entreposer une drogue, doivent être conservés pendant au moins un an après la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

(2) Les dossiers et les preuves exigées par le présent titre au sujet de l'analyse des matières premières et des matériaux d'emballage-étiquetage doivent être conservés pendant au moins cinq ans après la dernière utilisation de ceux-ci au cours des opérations visant à manufacturer ou à emballer-étiqueter la drogue, sauf disposition contraire de la licence d'établissement de l'intéressé.

C.02.022

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

C.02.023

(1) Sur réception d'une plainte ou d'un renseignement au sujet de la qualité d'une drogue — ou des défauts ou dangers qu'elle comporte — le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003b) ou l'importateur de la drogue, selon le cas :

a) s'il s'agit d'une plainte ou d'un renseignement visé au paragraphe C.02.015(2), ouvre un dossier sur la plainte ou le renseignement, les enquêtes menées à leur égard et, le cas échéant, les mesures correctives prises;

b) s'il s'agit d'une plainte ou d'un renseignement visé au paragraphe C.02.015(2.1), ouvre un dossier sur la plainte ou le renseignement et y note les nom et adresse du responsable du service du contrôle de la qualité à qui la plainte ou le renseignement a été acheminé et la date de l'acheminement.

(2) Le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le grossiste, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) ou l'importateur de la drogue, selon le cas, conserve le dossier pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue, sauf disposition contraire de sa licence d'établissement.

C.02.024

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

a) tenir des dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection exigé à l'article C.02.012 et les mesures prises relativement à ce programme; et

b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

(2) La personne qui manufacture ou emballe-étiquette une drogue doit :

a) tenir des dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé à l'article C.02.007; et

b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

Principe

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

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

Interprétation

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

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

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

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

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

1. Si un système électronique est employé pour créer, modifier ou conserver les registres à tenir conformément au *Règlement*, il doit être validé pour la fin à laquelle il est destiné.

2. Les documents suivants sont conservés par le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur d'une drogue.

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

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

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

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

        2.2.1 Cette preuve comprend les fiches de fabrication, les fiches d'emballage, les méthodes d'analyse et les résultats d'analyses des matières premières, du matériel d'emballage et de la drogue sous forme posologique. Cependant, lorsque la drogue est fabriquée ou emballée dans des locaux autres que ceux du distributeur ou de l'importateur, il suffit que les résultats d'analyses des matières premières et du matériel d'emballage soient fournis sur demande dans un délai raisonnable.

        2.2.2 Un certificat de fabrication est considéré comme un document acceptable à titre de documentation sur le lot de fabrication. La documentation complète du lot de fabrication est disponible sur demande dans un délai raisonnable.

        2.2.3 Lorsqu'un importateur de drogues de pays non participants utilise un système de « certificats de fabrication », la documentation complète sur un lot de fabrication est obtenue au moins une fois par année par drogue.

        2.2.4 Un certificat de fabrication ne peut être utilisé seul lors d'une reprise. En cas de changement aux documents de fabrication, la documentation complète est remise à l'importateur ou au distributeur, lui indiquant les changements effectués.

2.3 La preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été fabriquée, emballée-étiquetée, analysée et entreposée satisfont aux exigences du Titre 2, Partie C, du *Règlement sur les aliments et drogues*.

2.3.1 Cette preuve inclut les dossiers produits en vertu du paragraphe C.02.012(2) et les preuves de validation. Pour d'autres directives, consulter le document de Santé Canada intitulé Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilité des manufacturiers, des emballeurs-étiqueteurs, des laboratoires d'analyse, des distributeurs et des importateurs de médicaments (GUI-0042) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/req_resp-exig_resp_tc-tm-fra.php).

2.3.2 Des dossiers exposant en détail les compétences et l'expérience de tout consultant embauché dans le but d'appliquer les BPF et le type de services fournis par ce dernier sont conservés.

2.4 La preuve établissant la période durant laquelle la drogue placée dans le contenant dans lequel elle est vendue sera conforme à ses spécifications.

2.4.1 Les documents à conserver comprennent le programme écrit de stabilité, les données produites conformément au programme et les conclusions permettant d'établir la période durant laquelle chaque drogue placée dans son emballage commercial demeure conforme à ses spécifications. Ces documents englobent aussi les données produites dans le cadre du programme permanent de stabilité.

2.5 Pour chaque lot de drogues sous forme posologique, il existe une preuve adéquate que la drogue est conforme aux spécifications établies pour le produit fini.

3. Les documents suivants sont conservés par le manufacturier, l'emballeur-étiqueteur, le distributeur, le grossiste et l'importateur d'une drogue en regard des opérations effectuées au Canada.

3.1 Les dossiers de distribution de toutes les drogues vendues, y compris les échantillons fournis aux professionnels de la santé.

3.1.1 Les dossiers de toutes les drogues vendues sont conservés ou sont facilement accessibles de manière à permettre un rappel complet et rapide de tout lot ou lot de fabrication d'une drogue. Cela n'implique cependant pas nécessairement de retracer le produit par son numéro de lot.

3.1.2 Les dossiers doivent indiquer que tous les clients qui ont reçu une drogue rappelée ont été avisés.

3.2 Les dossiers des résultats découlant du programme d'auto-inspection, de l'évaluation et des conclusions, et les mesures de redressement qui ont été prises.

4. Les documents suivants sont conservés par chaque manufacturier, emballeur-étiqueteur, distributeur, grossiste et importateur d'une drogue :

4.1 les dossiers des plaintes ou de renseignements au sujet de la qualité d'une drogue — ou des défauts ou dangers qu'elle comporte — et des enquêtes subséquentes menées, y compris les mesures correctives qui ont été prises;

4.2 les dossiers concernant les renseignements reçus au sujet de la qualité d'une drogue ou des défauts ou dangers qu'elle comporte.

5. Les documents suivants sont conservés par le manufacturier :

5.1 les spécifications écrites des matières premières;

5.2 les résultats d'analyses des matières premières;

5.3 la provenance des matières premières;

5.4 les dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé en vertu de l'article C.02.007 du présent Titre; et

5.5 les plans et spécifications détaillés de chaque bâtiment affecté à la fabrication, y compris une description de la conception et de la construction.

6. Les documents suivants sont conservés par la personne qui emballe ou étiquette une drogue :

6.1 les spécifications écrites du matériel d'emballage;

6.2 les résultats des examens ou analyses du matériel d'emballage;

6.3 la provenance du matériel d'emballage; et

6.4 les dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé en vertu de l'article C.02.007 du présent Titre.

7. Les renseignements suivants sont conservés par chaque manufacturier, emballeur-étiqueteur et analyste :

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

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

Échantillons

Règlement

C.02.025

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

(2) Le manufacturier doit conserver un échantillon de chaque lot ou chaque lot de fabrication des matières premières utilisées pour manufacturer une drogue pendant au moins deux ans après la dernière date d'utilisation de celles-ci, sauf disposition contraire de sa licence d'établissement.

C.02.026

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

Principe

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

Interprétation

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

    1.1 Les échantillons sont conservés dans leur emballage commercial ou dans un contenant équivalent du point de vue de sa stabilité. Un échantillon représentatif plus petit que l'emballage commercial peut être conservé dans le cas des grands formats de produits finis, s'il est appuyé par des données sur sa stabilité. Cette dernière exception ne s'applique pas aux produits stériles.

    1.2 Les échantillons sont entreposés dans les conditions indiquées sur l'étiquette.

    1.3 Les échantillons sont conservés selon une procédure écrite.

    1.4 Les échantillons peuvent être conservés par un autre site canadien conformément à une entente écrite soulignant les responsabilités précises de chacune des parties.

2. Le manufacturier de la drogue conserve un échantillon de chaque lot ou lot de fabrication de matières premières, qu'il s'agisse d'ingrédients actifs ou inactifs.

    2.1 L'échantillon est conservé dans le même système d'emballage dans lequel la matière première est conservée ou dans un système d'emballage équivalent au système d'emballage du fournisseur de la matière première ou conférant une meilleure protection.

    2.2 L'échantillon est entreposé dans les conditions recommandées par le fournisseur.

    2.3 Les échantillons sont conservés selon une procédure écrite.

3. En déterminant le format de l'échantillon à conserver, il importe de se rappeler que Santé Canada a besoin d'une quantité de produit suffisante pour effectuer les analyses servant à préciser si la drogue ou la matière première satisfait à ses spécifications. Comme il se pourrait que le manufacturier, le distributeur ou l'importateur souhaite analyser son produit en cas de plainte, l'échantillon devrait représenter au moins le double de la quantité nécessaire à la réalisation de toutes les analyses exigées.

4. Cette exigence n'est pas applicable au nombre d'unités normalement requis pour l'analyse de stérilité et l'essai des pyrogènes, ni à l'eau, aux solvants et aux gaz médicaux.

5. Santé Canada prendra en considération des méthodes substituts de conservation d'échantillons pour des sites situés à l'étranger pour les distributeurs et les importateurs de produits pharmaceutiques, radiopharmaceutiques, biologiques et vétérinaires, tel que mentionné au paragraphe C.02.025(1) si une demande est présentée. Pour plus de renseignements, veuillez consulter le document intitulé Lignes directrices sur les sites alternatifs pour la rétention d'échantillons (GUI-0014).

Stabilité

Règlement
C.02.027
Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur d'une drogue doivent déterminer la période durant laquelle la drogue, placée dans l'emballage dans lequel elle est vendue, demeurera conforme à ses spécifications.

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

Interprétation
1. La stabilité de la drogue est déterminée avant sa mise en marché et avant que des modifications importantes susceptibles d'altérer la durée de conservation de la drogue ne soient apportées à la formulation, aux procédés de fabrication ou au matériel d'emballage. Cette détermination est faite conformément aux lignes directrices de Santé Canada et de la CIH qui comprennent les conditions d'entreposage des échantillons des études de stabilité.

    1.1 Les données obtenues lors des études de stabilité accélérée ne sont considérées que comme des données préliminaires. Elles doivent être appuyées par des analyses à long terme. Lorsque la durée de conservation est fixée selon des données recueillies sous des conditions accélérées et des données extrapolées à long terme, elle doit être vérifiée à l'aide de données supplémentaires sur la stabilité à long terme dès que ces données sont disponibles.

    1.2 Les études de stabilité sont effectuées sur la drogue pour chaque type d'emballage dans lequel elle est vendue au Canada.

1.3 Dans le cas de drogues nouvelles, au moins trois lots à l'échelle commerciale de chaque teneur sont échantillonnés afin de vérifier ou confirmer la durée de conservation suite à l'approbation, sauf si ces données sont fournies dans le cadre de la demande d'autorisation de mise en marché. Dans le cas de drogues déjà commercialisées (p. ex., produits génériques), deux lots à l'échelle commerciale de chacune des teneurs sont échantillonnés. La méthode de la matrice et des extrêmes peut être appliquée si cela est justifié.

1.4 Dans le cas des produits importés, les études de stabilité venant d'établissements étrangers sont acceptables à condition qu'elles satisfassent aux exigences des diverses directives de Santé Canada et de la CIH à propos de la stabilité et que l'établissement puisse prouver qu'il se conforme aux BPF.

1.5 La durée de conservation est établie en fonction de la date de fabrication.

1.6 Des données de stabilité sont disponibles pour les drogues avant et après leur constitution, leur reconstitution ou leur dilution, le cas échéant.

1.7 Les méthodes d'analyse utilisées pour évaluer la stabilité sont validées conformément au document intitulé ICH Q2(R1): Validation of Analytical procedures: Text and Methodology. Les essais doivent indiquer la stabilité (p. ex., ils doivent être suffisamment spécifiques pour permettre la détection et la quantification des produits de dégradation et la distinction entre substances dégradées et substances non dégradées). Des limites sont incluses pour chaque produit de dégradation spécifié et non spécifié et pour l'ensemble des produits de dégradation.

Règlement
C.02.028
Le distributeur visé à l'alinéa C.01A.003*b*) et l'importateur d'une drogue doivent surveiller, dans le cadre d'un programme permanent, la stabilité de la drogue dans l'emballage dans lequel elle est vendue.

Principe
Le programme permanent de stabilité, disponible par écrit, a pour but de surveiller de façon continue la validité de la durée de conservation du produit et de déterminer la période durant laquelle le produit demeure conforme à ses spécifications sous les conditions d'entreposage recommandées. Des données suffisantes pour chaque forme posologique emballée doivent être disponibles pour supporter la date limite d'utilisation figurant sur l'étiquette.

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

   - référence à la formule type de fabrication et d'emballage
   - nombre de lots de fabrication de chaque teneur, de chaque taille d'emballage et grosseur des lots,
   - méthodes d'analyse physique, chimique, microbiologique et biologique appropriées,
   - critères d'acceptation,
   - système(s) de fermeture du contenant,

- fréquence des analyses,
- conditions d'entreposage (et écarts admissibles) des échantillons,
- orientation des échantillons d'après le pire des scénarios, et
- autres paramètres applicables spécifiques à la drogue.

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

Certains hyperliens donnent accès à des sites d'un organisme qui n'est pas assujetti à la *Loi sur les langues officielles*. L'information qui s'y trouve est donc dans la langue du site.

1.2 Au moins un lot de fabrication de chaque teneur et de chaque système de fermeture du contenant de la drogue fait l'objet du programme permanent de stabilité chaque année où la drogue est produite. La méthode de la matrice et des extrêmes peut être appliquée si elle est justifiée conformément au document de la CIH ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf).

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

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

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

Graphique 2.0 : Stabilité

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

Remarque : Graphique 2.0 peut servir de guide pour le choix des paramètres à vérifier dans le cadre du programme de stabilité. Chaque produit doit être examiné séparément.

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

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

Produits stériles

Règlement
C.02.029
Une drogue devant être stérile doit, outre les exigences énoncées dans le présent titre, être manufacturée et emballée-étiquetée :

a) dans des locaux distincts et clos;

b) sous la surveillance d'un personnel ayant reçu une formation en microbiologie; et

c) selon une méthode scientifiquement reconnue pour en assurer la stérilité.

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

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

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

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

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

   3.2 Les procédés aseptiques qui excluent l'intervention humaine, comme les systèmes de robotique, de formage-remplissage-scellage et les technologies d'isolement, peuvent remplacer la stérilisation en phase terminale, à condition que des données démontrent que ces procédés présentent un niveau de stérilité acceptable. Toutes les méthodes de ce type qui sont mises en place sont entièrement validées en tenant compte de tous les facteurs critiques de la technologie employée ainsi que de la surveillance régulière à exercer.

4. Exigences et surveillance relatives à la classe environnementale :

Drogues soumises à une stérilisation en phase terminale

4.1 La transformation peut se faire dans un environnement de classe C, au minimum, dans la mesure où la drogue semi-finie peut subir immédiatement les étapes de traitement subséquentes comme la filtration et la stérilisation, afin de minimiser la charge microbienne et particulaire.

4.2 La transformation peut se faire dans un environnement de classe D si des mesures additionnelles sont prises pour minimiser la contamination, notamment le recours à des systèmes fermés de fabrication.

4.3 Le remplissage de drogues d'administration parentérale est effectué dans une aire aseptique de classe B au minimum ou dans une zone de classe A situé dans un environnement général de classe C au minimum, avant la stérilisation en phase terminale.

4.3.1 Les drogues d'administration parentérale qui doivent être stérilisées en phase terminale peuvent être remplies dans un environnement de classe C si le procédé ou le produit ne comportent pas un risque élevé de contamination microbienne. Parmi les situations à haut risque figurent les opérations de remplissage qui sont lentes, l'usage de contenants à large ouverture ou une exposition à l'environnement de contenants remplis mais non-scellés hermétiquement pour plus de quelques secondes.

4.4 Les drogues d'administration non parentérale peuvent être remplies dans un environnement de classe C, au minimum, avant la stérilisation en phase terminale.

Drogues non soumises à la stérilisation en phase terminale

4.5 Les drogues d'administration parentérales stérilisées par filtration sont transformées, au minimum, dans un environnement de classe C.

4.6 Les drogues d'administration non parentérale peuvent être transformées dans un environnement de classe D si des mesures supplémentaires sont prises pour minimiser la contamination, notamment le recours à des systèmes fermés.

4.7 La filtration stérile requiert un filtre d'au moins 0,2 μm. L'intégrité du filtre est vérifiée avant et après son emploi au moyen d'une méthode appropriée comme le point de bulle, le test de diffusion ou le test du maintien de la pression.

4.8 Les opérations de remplissage sont effectuées sous des conditions locales de classe A dans un environnement général de classe B. Toutefois, un environnement de classe inférieure peut être acceptable dans la mesure où l'on utilise des techniques automatisées ou des techniques d'isolement spéciales validées pour démontrer qu'il n'y a aucun effet négatif sur la qualité de la drogue.

Drogues non soumises à la filtration ou à la stérilisation en phase terminale

4.9 Les produits stériles, qui ne sont pas soumis à la filtration ni à la stérilisation en phase terminale, sont produits à partir de matières premières stériles et de matériel d'emballage stérile dans une aire aseptique conformément aux conditions locales de classe A dans un environnement général de classe B. Des renseignements supplémentaires sur le formage-

remplissage-scellage et sur la technologie des isolateurs figurent dans les interprétations 82 et 83 de la section Produits stériles.

5. Les normes environnementales décrites dans le tableau qui suit s'appliquent dans toute l'aire lorsqu'elle est occupée et utilisée. Pour la zone de classe A dans les conditions opérationnelles, les normes environnementales s'appliquent dans la zone immédiatement adjacente à la drogue, lorsque cette dernière est exposée à l'air, et dans un environnement général de classe B au minimum. Il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité à la norme pour les particules non-viables au point de remplissage lorsque celui-ci est en cours, en raison de la formation de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

   5.1 Le statut « non opérationnel » signifie que l'installation est complète c'est-à-dire que l'équipement est installé et en état de fonctionner mais qu'il n'est pas utilisé et que le personnel est absent. Le statut « opérationnel » ne devrait pas être mis en application avant que l'équipement et le personnel en service ne répondent à tous les critères susmentionnés.

6. La classification des aires aseptiques et propres repose sur les résultats des tests environnementaux obtenus en utilisant des méthodes d'échantillonnage acceptables et normalisées de l'air. De telles méthodes tiennent compte du volume d'air échantillonné, du nombre d'échantillons d'air prélevés à chaque emplacement précisé, ainsi que du nombre total d'emplacements d'échantillonnage. Ce dernier élément est basé sur le volume de la pièce et la nature des opérations y prenant place. Les méthodes d'échantillonnage employées durant la phase opérationnelle ne nuisent pas à la protection de la zone.

7. La stérilisation par rayonnements sert principalement à stériliser les matières thermosensibles. Puisque les drogues et le matériel d'emballage sont radiosensibles, cette méthode n'est acceptable que lorsque l'absence d'effets nuisibles sur le matériel a été confirmée au préalable.

8. La stérilisation à l'oxyde d'éthylène n'est utilisée que lorsque les autres méthodes sont impraticables. Des preuves sont disponibles pour démontrer que cette méthode n'a aucun effet nocif sur la drogue. Les conditions et le temps nécessaires pour dégazer le produit sont tels que le gaz résiduel et les produits de réaction sont réduits à des limites acceptables clairement définies.

9. Les rayonnements ultraviolets ne constituent pas une méthode de stérilisation acceptable.

Graphique 3.0 : Normes environnementales de base pour la fabrication des produits stériles

	zone non opérationnelle (Note 5)		zone opérationnelle	
Classe	Nombre maximum de particules par m^3 égal ou supérieur (Note 3)			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A (Note 1)	3 520	20	3 520	20
B (Note 2)	3 520	29	352 000	2 900
C (Note 2)	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D (Note 2)	3 520 000	29 000	non défini (Note 4)	non défini (Note 4)

Notes :

1. Systèmes à flux d'air unidirectionnel dans lesquels l'air se déplace à une vitesse uniforme de 0,45 mètre/seconde +/- 20 % (valeur guide) à la surface de travail dans une aire propre ouverte. Le maintien du flux d'air unidirectionnel doit être prouvé et validé. Il est possible d'adopter un flux d'air unidirectionnel et une vitesse plus lente dans un isolateur fermé ou une boîte à gants.

2. Pour atteindre les classes d'air B, C, et D, le nombre de renouvellements d'air dépend de la grandeur de la zone concernée, de l'équipement et du personnel présent dans la zone.

3. Les faibles valeurs obtenues pour les niveaux de contamination ne seront jugées fiables que si un grand nombre d'échantillons d'air ont été prélevés. Des données pertinentes visant à démontrer que les conditions requises ont été remplies durant toute la durée des opérations sont accessibles.

4. Les exigences et limites s'appliquant à cette zone dépendront de la nature des activités qui y prennent place.

5. Les numérations particulaires précisées à la colonne "zone non opérationnelle" doivent s'observer après une brève période de nettoyage (de 15 à 20 minutes), après la fin des opérations et sans l'intervention d'un membre du personnel.

Graphique 4.0 : Limites de contamination microbienne recommandées

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

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes. Toutefois, la moyenne des résultats peut dissimuler, à certains endroits, des conditions inacceptables. Par conséquent, les excursions individuelles doivent être traitées avec prudence. Des niveaux d'alerte et d'action appropriés doivent être établis pour le contrôle microbiologique. Si les limites sont dépassées, des procédures opératoires doivent être en place afin de mener une enquête et de prendre des mesures correctives. Des échantillons de l'aire critique de classe A ne doivent normalement générer aucune contamination microbiologique.

(b) Les plaques de sédimentation individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.

(c) La surface échantillonnée à l'aide d'une plaque de contact doit être nettoyée immédiatement après utilisation.

(d) Le contrôle est effectué seulement après la fin des opérations critiques.

(e) Toutes ces méthodes d'échantillonnage doivent être appliquées, sauf s'il est prouvé que l'utilisation de méthodes alternatives génère des résultats équivalents.

Locaux

10. Dans la mesure du possible, les locaux sont conçus de façon à éviter l'entrée inutile du personnel de surveillance ou de contrôle. Les zones de classe B sont conçues de telle façon que toutes les opérations critiques puissent être observées de l'extérieur.

11. Pour prévenir le dégagement ou l'accumulation de poussière et d'autres matières particulaires, les plafonds, murs et planchers des aires aseptiques et les murs et planchers des aires propres présentent des surfaces lisses imperméables qui permettent l'utilisation répétée d'agents de nettoyage et de désinfection.

12. Pour réduire l'accumulation de poussière et faciliter le nettoyage, les locaux contiennent un minimum de rebords ou de tablettes en saillie et de pièces électriques et mécaniques. Des moulures sont exigées aux jonctions mur-plancher ou mur-plafond. Les murs, les planchers et les plafonds sont scellés hermétiquement aux endroits où des conduites et des tuyaux les traversent.

13. Les faux plafonds sont scellés pour éviter toute contamination provenant de l'espace supérieur.

14. Les dispositifs qui sont impossibles à nettoyer, comme certains rails de portes coulissantes, sont à éviter.

15. Lorsque leur présence est nécessaire, les éviers et les égouts sont conçus, placés et entretenus de façon à réduire le plus possible les risques de contamination microbienne. Les éviers et les égouts sont exclus des zones utilisées pour la fabrication aseptique.

16. Seuls les vestiaires sont munis d'installations pour le lavage des mains.

17. Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas, de façon à séparer les différentes phases de l'habillage et diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux sont ventilés efficacement avec de l'air filtré et sont à l'étape finale, en mode non opérationnel, de la même classe que la zone à laquelle ils mènent.

18. L'accès aux aires aseptiques et propres se fait par un sas. Les portes des sas sont utilisées (de par leur conception ou en suivant une procédure) de manière qu'une seule porte ou un seul côté ne s'ouvre à la fois (sauf dans les cas d'urgence).

19. Les conduites d'alimentation en air des aires propres et aseptiques sont munies de filtres d'une efficacité appropriée. On utilise des systèmes de circulation d'air à flux unidirectionnel de conception appropriée.

20. L'alimentation en air filtré dans les aires propres et aseptiques est conçue pour fournir un environnement de fabrication qui soit conforme aux classes voulues. Durant toute la phase opérationnelle, une circulation d'air filtrée à pression positive est maintenue par rapport aux zones voisines de classe inférieure. Une attention particulière est apportée à la protection des zones critiques, c'est-à-dire l'environnement immédiat auquel sont exposés les drogues stérilisées, les contenants et les bouchons.

    20.1 Le système de circulation de l'air doit être équipé de filtres terminaux adaptés, comme un filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) pour les environnements de classe A, B ou C. Un filtre HEPA intact doit pouvoir retenir au moins 99,97 % des particules dont la taille est supérieure à 0,3 µm de diamètre.

    20.2 Dans les environnements de classe A, la vitesse de l'air devrait être suffisante pour protéger les éléments exposés - le produit, les composants en contact avec le produit et les surfaces de contact du produit - de la contamination environnementale, en expulsant les particules de la zone fermée de remplissage et en maintenant un écoulement d'air unidirectionnel au cours des opérations. Les mesures de la vitesse de l'air devraient être prises à des endroits susceptibles de produire des résultats significatifs et reproductibles. De tels endroits devraient normalement être situés à moins de 30 cm du lieu de travail, dans l'écoulement d'air.

    20.3 Dans les « zones critiques », on doit vérifier/tester au moins deux fois par an si les filtres HEPA ont des fuites. Ces épreuves d'étanchéité régulières visent à déceler d'éventuelles fuites provenant du matériau filtrant ou encore de la structure ou du joint d'étanchéité du filtre. L'aérosol utilisé pour l'épreuve d'étanchéité ne doit pas favoriser la prolifération microbienne et doit comporter un nombre suffisant de particules d'environ 0,3 µm.

    20.4 Dans les zones critiques, l'air filtré au moyen d'un filtre HEPA doit se déplacer à une vitesse suffisamment rapide pour expulser les particules de la zone fermée de remplissage et pour maintenir un flux unidirectionnel. Des analyses *in situ* du déplacement de l'air devraient être menées dans la zone critique pour vérifier le caractère unidirectionnel du déplacement d'air, l'effet de balayage exercé sur le produit et l'absence de turbulences ou de courants tourbillonnaires.

    20.5 En ce qui concerne les produits remplis de façon aseptique, le transport et le chargement de contenants partiellement scellés, entre l'étape du remplissage et de la lyophilisation, doivent être effectués dans des conditions environnementales de classe A.

21. Des systèmes avertisseurs préviennent le personnel si la pression ou le flux d'air diminuent en deçà des limites prédéterminées. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient est régulièrement relevé et enregistré.

21.1 Des différences de pression de 10 à 15 Pa (0,10 à 0,15 cm ou 0,04" à 0,06" d'eau) sont considérées efficaces entre des aires s'inscrivant dans des classifications environnementales distinctes.

21.2 Des différences de pression entre des aires aseptiques et adjacentes doivent faire l'objet d'une surveillance constante et doivent toujours être étayées par des pièces justificatives. Toutes les alertes doivent être consignées par écrit et les déviations hors des limites fixées doivent faire l'objet d'une enquête. Lorsque les portes sont ouvertes, le flux d'air vers l'extérieur doit être suffisamment puissant pour minimiser la pénétration des contaminants. La période durant laquelle la porte reste entrouverte doit être rigoureusement contrôlée.

22. Les schémas aérauliques ne présentent pas de risque de contamination. Il convient par exemple d'éviter que la circulation d'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'un procédé ou d'une machine vers une zone de plus haut risque pour le produit.

23. Les travaux faisant intervenir des microorganismes et d'autres agents infectieux qui doivent être manipulés de façon particulière doivent s'effectuer dans une zone isolée et avec les mesures de sécurité appropriées.

Équipement

24. L'équipement est conçu de manière à faciliter le nettoyage, la désinfection et la stérilisation. Les accessoires électroniques et les pièces d'équipement volumineux qui ne peuvent être soumis à ces traitements sont scellés de manière appropriée et adéquate ou sont convenablement isolés.

25. Les appareils et les installations techniques sont, autant que possible, conçus et installés de façon à ce que l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur des aires propres ou aseptiques.

26. Lorsque l'entretien de l'équipement doit s'effectuer dans les aires aseptiques dans le cadre des opérations, les instruments et les outils utilisés à cette fin sont stérilisés et l'aire est nettoyée et désinfectée avant la reprise des opérations de fabrication si les normes de propreté et/ou d'asepsie n'ont pu être respectées pendant les opérations d'entretien.

27. L'ensemble de l'équipement, y compris les stérilisateurs, les systèmes de filtration d'air et de traitement de l'eau, est entretenu, validé et contrôlé de façon planifiée; son approbation après l'entretien / la validation est justifiée par des documents.

28. Pour les produits fabriqués par remplissage aseptique, les convoyeurs ne peuvent passer d'une zone de classe A ou B à une zone de classe inférieure sauf dans le cas où les tapis roulants sont continuellement stérilisés (comme par exemple dans un tunnel de stérilisation).

29. Les filtres d'évent utilisés sur de l'équipement directement employé pour le remplissage dans une aire aseptique - les réservoirs de captage, les lignes de transfert et les cheminées d'équilibre, notamment - doivent faire l'objet d'un essai d'intégrité avant d'être installés; cette directive est applicable au besoin, avant l'installation ou après le traitement d'un lot de production.

30. Les filtres d'évent utilisés sur de l'équipement fixe - réservoirs et stérilisateurs du système d'eau pour injection (EPI), filtres à membrane servant à filtrer des gaz comprimés doivent faire l'objet d'un essai d'intégrité avant d'être installés et, par la suite, de façon périodique.

31. Un échec à un essai d'intégrité du filtre doit faire l'objet d'une enquête. Les filtres ciblés doivent être remplacés conformément aux critères applicables et à des intervalles déterminés d'avance, et leur remplacement doit être étayé par des pièces justificatives.

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

Systèmes de traitement de l'eau

33. Les installations de traitement de l'eau sont conçues, construites et entretenues de façon à assurer une production fiable d'eau de qualité appropriée. Elles ne sont pas utilisées au-delà de leur rendement nominal. L'eau est produite, entreposée et distribuée de façon à réduire au minimum la croissance de microorganismes et à prévenir d'autres types de contamination.

34. La qualité de l'eau d'alimentation brute est établie selon les spécifications et elle fait l'objet d'une vérification régulière de conformité. Le plan d'échantillonnage tient compte des variations saisonnières. Les résultats sont conservés dans des dossiers.

35. L'eau purifiée est employée comme eau d'alimentation dans les systèmes EPI et les générateurs de vapeur propre. L'eau pour injection est produite soit par distillation soit par osmose inversée.

36. L'EPI est utilisée dans la transformation des produits d'administration parentérale et intraoculaire et des produits d'irrigation. L'eau purifiée peut être employée dans la préparation de produits ophtalmiques.

37. Les systèmes d'eau purifiée et d'EPI font l'objet d'une validation, c'est-à-dire qu'il faut démontrer, avec documentation à l'appui, que les systèmes et les procédures qui y sont associés peuvent maintenir le niveau approprié de contrôle chimique et microbien en tenant compte des variations saisonnières.

38. Des niveaux d'alerte et d'intervention doivent être fixés pour les endotoxines bactériennes et pour la limite d'action microbienne. Elles doivent satisfaire à une des normes prescrites à l'Annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.

39. Les réservoirs d'entreposage de l'EPI sont munis de filtres d'évent hydrophobes pour la rétention des bactéries.

40. La décontamination ou la régénération des systèmes de production d'eau est effectuée à intervalles réguliers prédéterminés et lorsque les dénombrements microbiens excèdent la limite établie dans une partie quelconque du système. Il faut contrôler soigneusement la formation d'un film biologique.

41. Le système d'EPI est maintenu à une température élevée et en circulation constante. La vitesse de l'eau à l'intérieur des tuyaux est suffisamment élevée pour empêcher l'adhésion microbienne.

42. La tuyauterie est inclinée de manière à assurer l'égouttement complet du système. Le système est exempt de points morts.

43. Les surfaces métalliques qui entrent en contact avec l'EPI sont en acier inoxydable de type 316 au minimum. Elles doivent être passivées au moment de l'installation ou avant celle-ci, et après que des changements auront été apportés.

44. Pendant son utilisation lors du traitement, l'EPI est échantillonnée quotidiennement au minimum en deux points différents d'un jour à l'autre de façon à ce que tous les points soient vérifiés.

45. Une revalidation des systèmes de production d'eau est exigée dans les situations suivantes :

    45.1 Le système fait l'objet d'un entretien approfondi ou imprévu;

    45.2 De nouvelles sections ou de nouvelles parties sont ajoutées au système ou en sont soustraites; et

    45.3 On observe une perte de contrôle des paramètres chimiques ou microbiologiques.

46. L'étendue de la revalidation est déterminée conjointement par le personnel responsable du contrôle de la qualité, de l'ingénierie et de la production et par le personnel de tout autre service approprié. Un protocole préapprouvé est signé et daté par les parties intéressées.

    Remarque : Les interprétations 74 et 75 de la section « Produits stériles » contiennent d'autres exigences relatives à l'eau devant être utilisée lors de la fabrication.

Personnel

47. En plus de répondre aux exigences décrites à l'article C.02.006, le personnel responsable de la fabrication et de l'analyse des produits stériles a reçu une formation en microbiologie.

48. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont maintenues, et il est demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de produits stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la diffusion de contaminants anormaux par leur quantité ou par leur type. Des vérifications de santé périodiques sont requises en vue de rechercher ces cas et les décisions concernant les dispositions à prendre (comme de permettre à un opérateur de participer à une opération particulière) sont prises lorsque nécessaire par un membre désigné du personnel qualifié.

49. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones reçoivent régulièrement une formation dans des disciplines concernant la fabrication des médicaments stériles; cette formation comporte des éléments d'hygiène et de microbiologie. Il faut surveiller attentivement le personnel extérieur non formé qui est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple le personnel de sociétés d'entretien ou de construction).

50. Les membres du personnel qui ont participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de microorganismes différents de la fabrication en cours ne pénètrent dans les zones consacrées à la production de produits stériles qu'après s'être soumis à des procédures de décontamination rigoureuses et bien définies.

51. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée est aussi réduit que possible; cela est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles, dans la mesure du possible, s'effectuent de l'extérieur des zones.

52. Les vêtements provenant de l'extérieur, ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée et le personnel entrant dans les vestiaires porte déjà le vêtement protecteur standard de l'usine. Le personnel change de vêtements et se lave selon une procédure écrite.

53. Les vêtements et leur qualité sont adaptés au traitement et à la zone de travail concernés, et portés par le personnel de façon à protéger le produit de toute contamination.

54. Les vêtements sont adaptés aux différentes classes d'environnement dans lesquelles le personnel travaille. Des normes vestimentaires écrites doivent être mises en œuvre pour chaque classe d'environnement, et le personnel doit recevoir une formation sur ces normes avant d'entrer en service. Cette formation doit être documentée. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-après.

Classes A et B : Les blouses sont stériles et couvrent la peau et les cheveux; une cagoule enferme totalement les cheveux, la barbe et la moustache; cette cagoule est prise dans le col de la veste; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes; des lunettes de protection stérilisées sont portées; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés sont portés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées; le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère pratiquement pas de fibres ni de particules et retient les particules émises par le corps.

Classe C : Les cheveux, la barbe et la moustache sont couverts. Le vêtement est constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou de couvre-chaussures convenables. Le tissu ne doit pratiquement pas émettre de fibres ou de particules.

Classe D : Les cheveux, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement protecteur et des chaussures ou des couvre-chaussures convenables sont portés.

55. Un vêtement protecteur propre et stérilisé est fourni à chaque travailleur œuvrant dans une zone aseptique (Classes A et B), chaque fois qu'il y entre. Les gants sont régulièrement désinfectés pendant les opérations; le masque et les gants sont changés au moins à chaque séance de travail.

56. Les vêtements utilisés dans les zones propres et aseptiques sont lavés ou nettoyés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de particules qui pourraient être libérées ultérieurement. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à cet usage. Certaines méthodes de nettoyage ou de stérilisation peuvent endommager les fibres et accroître de la sorte le risque de libération de particules. Le lavage et la stérilisation s'effectuent selon une procédure opératoire normalisée. Le reprisage des vêtements fait appel à des matériaux appropriés (fil qui ne génère pas de fibres).

57. Les employés travaillant dans une zone aseptique doivent agir de manière à maintenir la stérilité de leur environnement. Ils doivent notamment :

57.1 bouger lentement, sans faire de gestes inutiles;

57.2 maintenir tout leur corps hors de la trajectoire du jet d'air unidirectionnel;

57.3 procéder aux manipulations de manière à ne pas compromettre la stérilité du produit; et

57.4 respecter les normes vestimentaires applicables.

Hygiène

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

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

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

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

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

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

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

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

Contrôle de la fabrication

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

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

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

67. Avant la stérilisation, les possibilités de contamination microbienne des matières premières et du matériel d'emballage doivent être minimales. Les spécifications comportent des normes de qualité microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

68. Le matériel est stérilisé et introduit dans les aires aseptiques par l'entremise de stérilisateurs à double accès munis de portes à accès contrôlé ou par une autre méthode validée.

69. Il existe des normes écrites sur la qualité de l'air qui traitent notamment des numérations de microorganismes viables et de particules non viables dans les aires propres et aseptiques. Les numérations de microorganismes viables et de particules non viables sont effectuées au moins une fois par quart de travail dans les aires aseptiques lorsque des opérations aseptiques de remplissage et de transformation y sont effectuées; elles sont effectuées à des intervalles appropriés dans les aires où ont lieu d'autres opérations de transformation.

69.1 En ce qui concerne le contrôle de la qualité de l'air dans les « aires critiques », les environnements de classe A ne devraient normalement générer aucune contamination microbiologique. La contamination d'une zone critique doit faire l'objet d'une enquête, et des mesures correctives doivent être mises en œuvre.

69.2 Dans les environnements de classes A et B, un contrôle régulier des particules et des microorganismes viables doit être réalisé pendant l'installation et pour toutes les opérations de production. Les résultats indiquant de faibles concentrations sont fiables uniquement si un grand nombre d'échantillons ont été prélevés. Il y a suffisamment de données pour croire que les conditions requises sont respectées pendant toute la durée des opérations. Si elles sont justifiées, les stratégies d'échantillonnage en cascade (p. ex., faire des prélèvements de façon continue en faisant alterner les sites d'échantillonnage) peuvent être acceptables pour l'air actif et les matières particulaires. Il devrait toujours y avoir des dispositifs de collecte dans la zone critique. Le volume total de l'échantillon doit être supérieur à 1 mètre cube pour les aires de Classe A et B et préférablement pour les aires de Classe C. Pour les aires de Classe C, la justification de la fréquence du contrôle est basée sur la nature critique des opérations et sur les données historiques de l'aire en question. Si un produit est exposé dans une aire de classe C, le contrôle doit être effectué au moins une fois par semaine. Les endroits de prélèvement devraient être basés sur une étude formelle d'analyse de risque considérant des résultats historiques et ceux obtenus pendant la classification des salles.

69.3 Le personnel travaillant dans des zones aseptiques doit faire l'objet d'un contrôle microbiologique à chaque quart de travail. Habituellement, les gants de l'opérateur ainsi qu'une partie de ses vêtements sont inclus dans ce contrôle. Les processus de fabrication aseptique manuels nécessitent une vigilance plus rigoureuse de la part du personnel que les processus automatisés.

70. La présence de récipients et de produits susceptibles de libérer des fibres est réduite au minimum dans les aires propres et aseptiques.

71. Après le nettoyage et la stérilisation, le matériel, les récipients de produit en vrac et l'équipement sont manipulés de façon à ne pas être contaminés à nouveau. Il convient d'indiquer clairement à quel stade de traitement ils se trouvent.

72. L'intervalle de temps entre le nettoyage et la stérilisation du matériel, des récipients de produit en vrac et de l'équipement, ainsi qu'entre leur stérilisation et leur utilisation, est le plus court possible. Une durée limite est fixée en fonction des conditions d'entreposage validées.

73. L'intervalle de temps entre le début de la préparation d'une solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien est le plus bref possible. Une durée limite est validée pour chaque produit, compte tenu de sa composition et des conditions de conservation prescrites.

74. L'eau utilisée dans la préparation des drogues d'administration parentérale est soumise à des analyses d'endotoxines et est conforme aux spécifications approuvées.

75. L'eau utilisée pour le rinçage final des diverses composantes des contenants utilisés pour les drogues d'administration parentérale est soumise à des analyses visant à déterminer la présence d'endotoxines, à moins que les composantes en question ne soient débarrassées subséquemment des pyrogènes qui pourraient s'y trouver.

76. L'air et les gaz comprimés qui entrent directement en contact avec les surfaces primaires du produit ou du contenant doivent présenter une pureté chimique, particulaire et microbiologique adaptée. De plus, ils doivent être dépourvus d'huile et doivent avoir été filtrés au moyen d'un filtre stérilisant au moment de leur utilisation.

77. La contamination microbiologique des produits (charge microbienne) est minimale avant la stérilisation. Le degré de contamination microbienne maximal acceptable est déterminé au cas par cas, selon le produit, et doit être fondé sur l'élaboration et le contrôle du procédé et du produit. Le degré de contamination microbienne acceptable peut également être déterminé par la tenue d'études de validation. Cette limite est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée et du risque de pyrogènes et des endotoxines bactériennes, qui ne sont pas éliminés par la stérilisation. Le degré de contamination microbienne doit être évalué avant de procéder à la stérilisation. Toutes les solutions, notamment les préparations injectables de grand volume, sont filtrées sur un filtre antimicrobien, si possible immédiatement avant le remplissage. Lorsque des solutions aqueuses sont conservées dans des récipients étanches, toutes les ouvertures destinées à réduire la pression sont protégées, par exemple par des filtres d'évent hydrophobes pour la rétention des bactéries.

78. L'eau, un gaz ou un liquide de chauffage ou de refroidissement qui entre en contact direct avec le récipient d'une drogue (p. ex., pour le cycle de refroidissement d'un chargement de stérilisation) doit représenter un risque minimal de contamination microbienne.

79. Des preuves documentées établissent la validation et la validité de chaque procédé de stérilisation. La validation et la validité des procédés de stérilisation sont vérifiées à intervalles réguliers mais au moins une fois par année et lorsque des modifications ou des changements importants sont apportés à l'équipement. Les schémas de chargement des stérilisateurs doivent être établis et validés pour tous les procédés de stérilisation.

79.1 **Stérilisation par la chaleur**

Des indicateurs chimiques ou biologiques peuvent également être utilisés mais ne devraient pas remplacer les mesures physiques.

79.1.1 Une période de temps suffisante est allouée pour que l'ensemble de la charge atteigne la température requise avant de commencer à mesurer la durée du cycle de stérilisation. Cette durée est déterminée pour chaque type de charge à stériliser.

79.1.2 Après la phase à haute température du cycle de stérilisation par la chaleur, des précautions sont prises afin d'éviter la contamination du chargement stérilisé pendant le refroidissement.

79.2 **Stérilisation par la chaleur humide**

79.2.1 La surveillance du procédé se fait en contrôlant à la fois la température et la pression. Les appareils de contrôle sont indépendants des instruments de mesure et des graphiques d'enregistrement. Lorsque des systèmes automatisés de contrôle et de surveillance sont utilisés à cette fin, ils doivent être validés afin que les paramètres des procédés critiques soient respectés. Les déviations par rapport au système et au cycle sont enregistrées par le système et observées par l'opérateur. La lecture des indicateurs de température indépendants est régulièrement surveillée. Pour les stérilisateurs munis d'un drain au bas de la chambre, il peut être nécessaire d'enregistrer la température à ce niveau pendant toute la durée du cycle de stérilisation. Des essais d'étanchéité de la chambre sont fréquemment pratiqués si une phase d'évacuation fait partie du cycle.

79.2.2 Les articles à stériliser, autres que les produits contenus dans des contenants scellés, doivent être emballés si nécessaire, dans un matériel qui autorise l'élimination de l'air et la pénétration de la vapeur, tout en prévenant la recontamination après la stérilisation. Toutes les parties de la charge sont en contact avec l'agent stérilisant à la température et dans des conditions de pression requises pendant la durée nécessaire.

79.2.3 De la vapeur propre est utilisée pour la stérilisation et ne contient pas d'additifs en quantités susceptibles de contaminer le produit ou l'équipement.

79.3 **Stérilisation par la chaleur sèche**

79.3.1 Le procédé utilisé prévoit une circulation d'air dans la chambre et le maintien d'une pression positive pour prévenir l'entrée d'air non stérile. L'air qui entre dans la chambre doit passer au préalable à travers un filtre HEPA.

79.4 **Stérilisation par irradiation**

79.4.1 La dose de rayonnements est mesurée pendant la procédure de stérilisation. Pour ce faire, des indicateurs de dosimétrie indépendants du débit de dose sont utilisés, permettant ainsi de mesurer la dose que reçoit le produit lui-même. Les dosimètres sont introduits dans le chargement en nombre suffisant et suffisamment rapprochés les uns des autres pour garantir la présence d'un dosimètre dans l'irradiateur en tout temps. Si les dosimètres utilisés sont en plastique, il convient de respecter la date limite de validité de leur calibrage. La lecture de la valeur de l'absorbance des dosimètres est effectuée dans un laps de temps prédéterminé après l'exposition aux rayonnements.

79.4.2 Des indicateurs biologiques peuvent être utilisés comme mesure de contrôle supplémentaire.

79.4.3 Les procédures de manipulation des matériaux sont conçues de manière à prévenir les mélanges entre les matériaux irradiés et non irradiés. Des disques radiosensibles de couleur sont apposés sur chaque emballage pour différencier ceux qui ont été exposés aux rayonnements de ceux qui ne l'ont pas été.

79.4.4 La dose de rayonnements totale est administrée pendant une durée prédéterminée.

79.5 **Stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OEt)**

79.5.1 Le contact direct entre le gaz et les cellules microbiennes est essentiel; des précautions sont prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être enfermés dans des matériaux comme des cristaux ou des protéines séchées. La nature et la qualité du matériel d'emballage peuvent affecter le procédé de façon significative.

79.5.2 Avant l'exposition au gaz, les articles à stériliser sont préconditionnés à la température et au degré d'humidité requis par le procédé. Le temps nécessaire à cette opération est contrebalancé par le fait qu'il faut réduire au minimum le laps de temps avant la stérilisation.

79.5.3 Chaque cycle de stérilisation est contrôlé au moyen d'indicateurs biologiques adaptés en utilisant le nombre convenable d'éléments et en les répartissant dans tout le chargement. Les renseignements ainsi recueillis sont annexés au dossier du lot de fabrication concerné.

79.5.4 Pour chaque cycle de stérilisation, il convient de consigner la durée du cycle, la pression, la température et l'humidité dans la chambre pendant le procédé ainsi que la concentration de gaz et la quantité totale de gaz utilisée. La pression et la température sont enregistrées pendant toute la durée du cycle sur un graphique. Les relevés sont annexés au dossier du lot de fabrication.

79.5.5 Après la stérilisation, le chargement est entreposé dans une atmosphère contrôlée et ventilée pour permettre la réduction des résidus de gaz et de produits de réaction à un niveau prédéterminé. Ce procédé est validé.

79.6 Les indicateurs biologiques ne sont considérés que comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation, sauf dans le cas de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène où ils font partie des critères de surveillance. S'ils sont utilisés, il convient de prendre toutes les précautions exigées pour éviter qu'ils ne soient à l'origine d'une contamination microbienne.

79.7 Il existe des dossiers démontrant que les exigences relatives à chaque cycle de stérilisation ont été observées. Ces dossiers comprennent tous les graphiques (ex., temps / température).

79.8 La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux non stérilisés, doit être évidente. Chaque panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou articles quelconques est étiqueté de façon claire et porte le nom du produit, son numéro de lot et une indication précisant s'il est

ou non stérilisé. Des indicateurs comme le ruban pour autoclaves ou des disques de couleur radiosensibles peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot de fabrication (ou un sous-lot) a été ou non soumis à un processus de stérilisation. Toutefois, ces indicateurs ne garantissent pas que le lot en question est stérile.

Remarque : Pour plus de renseignements, veuillez consulter les Directives de Santé Canada sur la validation des procédés (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/index-fra.php).

80. **Opérations de remplissage aseptique**

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

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

80.1.1 Ils simulent aussi fidèlement que possible les opérations réelles, et tiennent compte des pires scénarios possibles;

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

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

80.2 Le nombre de contenants utilisés pour le remplissage à l'aide de milieux devrait être suffisant pour permettre une évaluation valide. Si des lots de moins de 5 000 unités sont remplis, le nombre minimal de contenants utilisés pour la simulation des processus faisant appel à des milieux de culture stériles devrait correspondre à la taille maximale des lots commerciaux. L'objectif visé est l'absence complète de résultats positifs. Toute unité positive indique un problème potentiel, indépendamment de la taille des lots. Toutes les unités positives doivent être identifiées et faire l'objet d'une enquête documentée approfondie. Toute mesure corrective prise doit être mise par écrit.

80.2.1 Les critères recommandés pour l'évaluation de l'état d'une chaîne aseptique sont les suivants :

80.2.1.1 Si moins de 5 000 unités sont remplies, il ne devrait y avoir aucune unité contaminée. La détection d'une (1) unité contaminée devrait entraîner une revalidation suivie d'une enquête.

80.2.1.2 Si de 5 000 à 10 000 unités sont remplies, la détection d'une (1) unité contaminée devrait entraîner une enquête, y compris la considération d'un

nouveau remplissage à l'aide de milieux. La détection de deux (2) unités contaminés devrait entraîner une revalidation suivie d'une enquête.

80.2.1.3 Si plus de 10 000 unités sont remplies, la détection d'une (1) unité contaminée devrait entraîner une enquête. La détection de deux (2) unités contaminés devrait entraîner une revalidation suivie d'une enquête.

80.2.2 Les enquêtes sur les problèmes de remplissage à l'aide de milieux devraient comprendre une évaluation de l'impact potentiel sur l'assurance de la stérilité des lots remplis depuis le dernier remplissage réussi.

80.3 La méthode de matrice peut être utilisée pour la simulation du procédé pour chacune des chaînes de remplissage, et doit inclure les éléments tels que le type de produit à être rempli, la taille des lots de fabrication, la configuration du récipient et du système de fermeture du récipient, le volume de remplissage, la vitesse de la chaîne de production, la configuration de la chaîne de production et ses composantes, et le temps de retenue stérile.

80.4 La simulation du procédé devrait être suffisamment longue pour refléter toutes les manipulations et les opérations de routine. Elle devrait également reproduire les diverses interventions pratiquées au cours d'une période de production normale, ainsi que les scénarios les plus défavorables.

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

80.6 Le programme de simulation du procédé doit comprendre une approximation du nombre et du type d'interventions habituellement pratiquées dans le cadre de chaque lot de production. Il doit également comporter une évaluation de la complexité de ces interventions ainsi qu'une description des interventions et des événements inhabituels (entretien, incidents, équipement ou ajustements, par exemple). Une liste prédéterminée de tous les événements permis doit être documentée et ces événements doivent être intégrés à la simulation du procédé de façon régulière.

80.7 Le volume de remplissage doit être suffisamment important pour évaluer l'ampleur d'une éventuelle contamination microbienne et pour assurer un contact avec toutes les surfaces stériles à l'intérieur du récipient lorsque celui-ci est renversé et agité. Lorsque l'on procède à l'incubation de fioles remplies, il faut également tenir compte du contact du milieu avec le dispositif de fermeture de la fiole (entreposage à l'envers, par exemple).

80.8 Les conditions d'incubation doivent permettre la récupération des isolats environnementaux et l'identification du degré de contamination microbienne. À la suite du traitement aseptique du milieu, les contenants remplis sont incubés à 22,5 ºC ± 2,5ºC ou à 32,5ºC ± 2,5ºC. Tous les contenants remplis devraient être incubés pendant au moins 14 jours consécutifs. Si deux températures sont utilisées pour l'incubation des échantillons, ces contenants devraient être incubés pendant au moins sept jours consécutifs à chacune des températures, en commençant par la moins élevée.

80.9 La validation ou revalidation initiale est conditionnelle à la réussite de trois procédés de simulation. Si aucun élément problématique n'a été observé en ce qui concerne le contrôle de l'environnement ou l'évaluation de la stérilité, il est nécessaire de procéder à une revalidation deux fois par an au minimum, avec au moins un procédé de simulation mené. À chaque fois qu'il y a une modification importante au produit, aux locaux, à l'équipement ou au procédé, ou il y a un échec de simulation de procédé, une revalidation est requise.

80.10 Toutes les personnes normalement autorisées à pénétrer dans les lieux où se déroule le remplissage doivent participer à la simulation du procédé. Pendant le déroulement de la simulation, elles doivent effectuer leurs tâches habituelles. Seuls les employés formés et qualifiés ayant participé activement à la simulation du procédé devraient être autorisés à prendre part au procédé aseptique. Ces procédés doivent être consignés par écrit.

80.11 Le remplissage et la pose du bouchon des fioles remplies dans un milieu aseptique doivent être réalisés dans un environnement de classe A, et dans un environnement général de classe B. Étant donné qu'il n'est pas possible de créer un environnement d'une intégrité absolue à cette étape, si le capsulage n'a pas lieu dans un environnement stérile, les fioles munies de leur bouchon devraient être protégées par un flux d'air d'une pureté de classe A dans un environnement de classe D au minimum, jusqu'à ce que les fioles soient capsulées. Les éléments suivants doivent également être pris en considération :

80.11.1 le capsulage doit être réalisé dans les plus brefs délais après la pose du bouchon;

80.11.2 la distance séparant la sortie de la pièce définie comme étant un environnement de classe A / B et le lieu où se déroule le capsulage dans l'environnement de classe inférieure doit être la plus courte possible;

80.11.3 des procédures sont mises en œuvre pour garantir que les bouchons sont correctement disposés sur les fioles avant de procéder au capsulage;

80.11.4 il convient de justifier par écrit les arrêts et les retards de la chaîne de production; et

80.11.5 lorsqu'une fiole équipée d'un bouchon n'est pas scellée dans les délais établis, elle doit être mise de côté, puis mise au rebut conformément aux procédures opératoires normalisées (PON).

Certains hyperliens donnent accès à des sites d'un organisme qui n'est pas assujetti à la *Loi sur les langues officielles*. L'information qui s'y trouve est donc dans la langue du site.

Remarque : Pour de plus amples renseignements, consultez le document du PIC/S Technical Interpretation of Revised Annex 1 to PIC/S GMP Guide (http://www.picscheme.org/publication.php?id=8)

81. Stérilisation par filtration

81.1 La stérilisation par filtration doit être validée de façon à reproduire l'élimination des microorganismes viables du liquide à traiter, afin de produire un effluent stérile. Dans le cadre

d'études de validation, on doit prendre en considération les facteurs influant sur le rendement du filtre, c'est-à-dire, généralement, la viscosité et la tension superficielle de la solution à filtrer, le pH, la compatibilité des matériaux ou des composants de la préparation avec le filtre, la pression, le débit, le volume du lot, la durée maximale d'utilisation, la température, l'osmolalité et les effets du choc hydraulique.

81.2 Lorsqu'il est récolté, cultivé et employé correctement, le microorganisme *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) est susceptible de mettre à l'épreuve les filtres stérilisants en raison de sa taille (diamètre moyen de 0,3 µm). Un test de concentration d'au moins 10^7 organismes par cm^2 d'aire de filtration efficace est généralement de rigueur, et cette concentration ne doit pas permettre le passage du microorganisme nuisible. L'inoculation directe dans la composition de la drogue constitue une méthode de prédilection, car elle permet d'évaluer l'effet de la drogue sur la matrice du filtre et sur l'organisme nuisible (sauf pour les produits ayant un effet bactéricide intrinsèque contre ce microbe et pour les préparations à base d'huile).

81.3 L'utilisation de multiples filtres stérilisants doit être envisagée. Ainsi, une deuxième filtration à l'aide d'un filtre stérilisé retenant les microorganismes doit être réalisée immédiatement avant le site de remplissage et le plus près possible du lieu où celui-ci est effectué.

81.4 Après la validation de l'utilisation d'un filtre stérilisant pour assurer la stérilisation d'un produit donné, le filtre en question doit subir avec succès une épreuve d'intégrité avant et après son utilisation.

Lorsqu'au moins deux filtres stérilisants sont utilisés simultanément, tous les filtres doivent être mis à l'épreuve avant d'être utilisés. Il n'est pas nécessaire de faire subir une épreuve d'intégrité au deuxième filtre stérilisant après utilisation, à moins que le premier filtre ne présente une défectuosité. En pareil cas, le filtre stérilisant secondaire doit subir avec succès une épreuve d'intégrité avant et après son utilisation. Si, pour des raisons tangibles, il n'est pas possible de réaliser une épreuve d'intégrité de préfiltration sur l'un des filtres d'une série après le procédé de stérilisation (lorsque la stérilité en aval du premier filtre peut être compromise, par exemple), les filtres doivent être mis à l'épreuve avant d'être utilisés et après avoir été stérilisés.

82. Formage-remplissage-scellage

82.1 L'équipement de formage-remplissage-scellage utilisé dans un environnement de production aseptique comprend une douche d'air efficace de classe A. En outre, il doit être utilisé dans un environnement général de classe C, au minimum. L'environnement général doit respecter les limites fixées pour les particules viables et non viables quand l'équipement est non opérationnel et les limites établies pour les particules viables lorsqu'il est en état de fonctionnement.

82.2 L'équipement de formage-remplissage-scellage utilisé pour la fabrication de produits qui sont stérilisés en phase terminale doit être installé dans un environnement général de classe D, au minimum.

83. Technologie des isolateurs

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

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

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

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

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

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

Contrôle de la qualité

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

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

86. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs de l'ensemble du lot de fabrication, mais ils comportent en particulier des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage sujets à une contamination, par exemple :

86.1 En cas de remplissage aseptique, les échantillons comprennent les premiers et les derniers contenants remplis ainsi que ceux remplis après chaque interruption de travail significative.

86.2 Pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut penser à prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge. Chaque chargement de stérilisateur est considéré comme étant un lot de fabrication pour le besoin des tests de stérilité.

86.3 Le test validé de stérilité appliqué au produit fini n'est qu'une des mesures visant à garantir la stérilité. Il ne doit être interprété qu'à la lumière des dossiers de contrôle de l'environnement et de traitement du lot de fabrication.

86.4 Les lots de fabrication qui n'ont pas satisfait à un premier essai de stérilité sont rejetés à moins qu'une enquête approfondie démontre, hors de tout doute, que le premier essai n'était pas valide. La considération à apporter aux essais de stérilité insatisfaisants est basée sur les lignes directrices énoncées dans les pharmacopées officielles (Annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*).

87. Lorsqu'une autorisation de libération en fonction des paramètres a été émise, après examen de la soumission accompagnée des données de validation et de la surveillance des données de fabrication, conformément au sous-alinéa C.01.065 b) (ii), il n'est pas nécessaire de procéder à un essai de stérilité du produit fini.

88. Lorsque des indicateurs biologiques sont utilisés pour le contrôle régulier d'un procédé de stérilisation ou pour une étude de validation ou de revalidation, il est nécessaire de vérifier, au moyen d'une épreuve, l'exactitude des données du compte de population énoncées par le fournisseur.

89. Il est nécessaire d'évaluer la capacité de prolifération microbienne des milieux utilisés à des fins de contrôle environnemental, conformément à un programme écrit officiel.

90. La quantification microbienne doit être fondée sur des méthodes scientifiques probantes. Étant donné que les dispositifs prévus à cette fin (p. ex., échantillonneur d'air) diffèrent, l'utilisateur doit évaluer la pertinence des dispositifs de contrôle choisis avant de les mettre à la portée du personnel. Ces dispositifs doivent être calibrés et utilisés conformément aux procédures adéquates en vigueur.

91. Les données générées sur le contrôle environnemental des zones de classe A doivent être examinées dans le cadre de la libération d'un lot de production. Il est nécessaire de mettre à la portée du personnel un plan écrit décrivant les mesures à prendre en cas d'excursion à l'extérieur des limites environnementales.

Gaz médicaux

Règlement

C.02.030
Les articles C.02.025, C.02.027 et C.02.028 ne s'appliquent pas aux gaz médicaux.

Annexe A
Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot

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

Note explicative

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

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

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

Annexe A1

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

[En-tête de la compagnie / Manufacturier exportateur]

1. **Nom du produit**.
   Marque déposée, nom ou marque de commerce dans le pays importateur.

2. **Pays importateur.**

3. **Numéro d'autorisation de mise en marché**.
   Le numéro d'autorisation du produit dans le pays importateur doit être fourni.

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

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

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

7. **Numéro de lot de fabrication**.
   En relation avec le produit.

8. **Date de fabrication**.
   Selon les exigences nationales (locales).

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

10. **Nom et adresse du (des) manufacturier(s) - bâtiment(s) reconnu(s) de fabrication.**
    S'il y a plus d'un bâtiment reconnu de fabrication, tous les bâtiments reconnus impliqués dans la fabrication, incluant l'emballage et le contrôle de la qualité du lot, doivent être indiqués avec leur nom et adresse. Le nom et l'adresse doivent correspondre aux renseignements figurant sur l'autorisation de fabriquer / licence d'établissement.

11. **Numéro(s) d'autorisation de fabriquer / licence(s) ou certificat(s) de conformité aux BPF du (des) manufacturier(s).**
    Le numéro de chacun des bâtiments reconnus mentionnés sous l'item 10 doit être indiqué.

12. **Résultats d'analyse**.
    Devrait inclure les références aux spécifications approuvées, les résultats obtenus et les méthodes utilisées (peut renvoyer à un certificat d'analyse séparé qui doit être daté, signé et joint).

13. Commentaires/remarques.
Toute autre information pouvant être utile à l'importateur et/ou l'inspecteur vérifiant la conformité du certificat de lot (par ex. conditions d'entreposage ou de transport particulières).

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

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

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

17. Date de signature.

Annexe B

Acronymes

AC : Avis de conformité

ARM : Accord de reconnaissance mutuelle

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CC : Certificat de conformité

CIH : Conférence internationale sur l'harmonisation

DGPSA : Direction générale des produits de santé et des aliments

DIN : Drogue : identification numérique

DTP : Documents-types de production

EPI : Eau pour injection

IPA : Ingrédients pharmaceutiques actifs

NCS : Non-conformité à une spécification

OMS : Organisation mondiale de la santé

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Cooperation/Scheme

PON : Procédure opératoire normalisée

VICH : Veterinary International Conference on Harmonisation

Glossaire

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

Accord de reconnaissance mutuelle (ARM) (*mutual recognition agreement, MRA*) : « Accord international portant sur la reconnaissance mutuelle en matière de certification de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication des drogues » (C.01A.001).

Aire aseptique (*aseptic area*) : Zone ou zones situées à l'intérieur d'une aire propre où l'on maintient les conditions décrites pour les classes A ou B (voir le tableau à l'article C.02.029).

Aire critique (*critical area*) : Aire dans laquelle la drogue, les contenants et les fermetures stérilisés sont exposés aux conditions environnementales établies pour contrôler la stérilité du produit. Les activités menées dans le cadre de cette aire incluent les manipulations, comme les raccordements aseptiques, l'ajout d'ingrédients stériles, les opérations de remplissage et de fermeture.

Aire propre (*clean area*) : Local ou suite de locaux où l'on doit maintenir les conditions décrites pour les classes C ou D (voir le tableau à l'article C.02.029 de ces lignes directrices). Les locaux font l'objet d'un contrôle environnemental défini en regard de la contamination par les microorganismes et les matières particulaires; ils sont construits, maintenus et utilisés de manière à réduire le plus possible l'introduction, l'apparition et la rétention de contaminants.

Analyse en cours de fabrication (*in-process testing*) : Examen ou essai de toute substance ou combinaison de substances au cours de la fabrication.

Analyser (*test*) : Exécuter les analyses, y compris tous les examens, les évaluations et les analyses, tels que décrit au Titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Analyses à long terme (*long term testing*) : « Études de stabilité effectuées dans les conditions recommandées d'entreposage pendant la période de réanalyse ou la durée d'entreposage proposée (ou homologuée) sur l'étiquette »". (CIH, Q1A(R))

Autorisation de mise en marché (*marketing authorization*) : Document juridique délivré par Santé Canada, autorisant la vente d'une drogue ou d'un instrument médical, et fondé sur les exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et des règlements connexes en matière de santé et de sécurité. L'autorisation de commercialisation peut prendre la forme d'un avis de conformité (AC), d'une identification numérique de la drogue (DIN), d'une homologation dans le cas des instruments médicaux de classes II, III et IV, ou un numéro de produit naturel (NPN) ou un numéro de remède homéopathique (DIN-HM).

Autorité qualifiée (*qualified authority*) : Un membre du Pharmaceutical Inspection Cooperation/Scheme (PIC/S) ou de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

Autorité réglementaire (*regulatory authority*) : Organisme public ou autre entité, dans un pays participant, qui est habilité à contrôler l'utilisation ou la vente de drogues dans ce pays et qui peut prendre des mesures d'exécution pour veiller à ce que les drogues commercialisées sur le territoire relevant de sa compétence satisfassent aux exigences légales. (C.01A.001)

Bâtiment reconnu (*recognized building*) : « À l'égard de la manufacture, de l'emballage-étiquetage ou de l'analyse d'une drogue, bâtiment qu'une autorité réglementaire, désignée aux termes du paragraphe C.01A.019(1) à l'égard de cette activité pour cette drogue, a reconnu comme satisfaisant à ses normes de bonnes pratiques de fabrication à l'égard de cette activité pour cette drogue ». (C.01A.001)

Bilan comparatif (*reconciliation*) : Comparaison des quantités de produits réellement fabriquées ou utilisées et des quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

Certificat d'analyse (CA) (*certificate of analysis*) : Document comportant le nom et l'adresse du laboratoire ayant effectué la ou les analyses, le nom et les spécifications du ou des ingrédients, la ou les analyses effectuées, la ou les méthodes utilisées, les résultats numériques réels, la ou les dates d'approbation, la

signature de la personne ayant donné son approbation et toute autre information technique jugée nécessaire pour son utilisation correcte.

Certificat d'exportation (en vertu de l'article 37 de la *Loi sur les aliments et drogues*) (*export certificate* [*under section 37 of the Food and Drugs Act]*) : Certificat signé par le manufacturier et un commissaire à l'assermentation attestant que la drogue pour laquelle le certificat est établi n'est pas fabriquée ou vendue pour consommation au Canada et que l'emballage et son contenu n'enfreignent aucune règle de droit connue au pays auquel il est expédié ou destiné.

Certificat de conformité (CC) (*certificate of compliance [CoC*]) : Certificat émis par une autorité réglementaire attestant de la conformité aux BPF d'un site situé dans un bâtiment reconnu dans ce pays. Au Canada, le CC est émis par l'Inspectorat de la DGPSA.

Certificat de fabrication (*certificate of manufacture*) : Document émis par un fournisseur à un distributeur ou à un importateur, qui certifie qu'un lot ou un lot de fabrication spécifique d'une drogue a été produit conformément à ses documents-types de production. Ce certificat inclut un sommaire détaillé de la documentation courante du lot de fabrication, ainsi que les références aux dates de modification, de fabrication et d'emballage, et est signé et daté par le service du contrôle de la qualité du fournisseur. Pour les médicaments fabriqués, emballés-étiquetés et analysés dans des pays signataires d'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM), le certificat de lot est considéré comme équivalent.

Certificat de lot (*batch certificate*) : « Certificat délivré par le manufacturier d'un lot ou lot de fabrication d'une drogue exporté dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle et dans lequel le manufacturier :

a) identifie le document-type de production pour la drogue et atteste que le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé conformément aux méthodes énoncées dans le document-type;

b) fournit une description détaillée de la drogue, y compris :

(i) la liste des propriétés et des qualités de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue,

(ii) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités de la drogue;

c) indique les méthodes d'analyse du lot ou lot de fabrication ainsi que les résultats analytiques détaillés obtenus;

d) indique les adresses des bâtiments où le lot ou le lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé;

e) atteste que le lot ou lot de fabrication a été manufacturé, emballé-étiqueté et analysé conformément aux bonnes pratiques de fabrication de l'autorité réglementaire qui a reconnu les bâtiments comme satisfaisant à ses normes de bonnes pratiques de fabrication. » (C.01A.001)

(Le contenu du certificat est également décrit à l'annexe A).

Certificat de produit pharmaceutique (CPP) (*certificate of pharmaceutical product*) : Certificat émis par l'Inspectorat décrivant le statut réglementaire du produit pharmaceutique, biologique, radiopharmaceutique ou à usage vétérinaire indiqué et de la conformité du demandeur aux BPF. Ce certificat respecte le format recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Confinement (*containment*) : Isolation complète d'une ou de plusieurs étapes du reste du procédé de fabrication afin d'empêcher la contamination croisée du produit, ou du personnel, à partir des autres étapes du procédé de fabrication.

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

Contrôle en cours de fabrication (*in-process control*) : Vérifications effectuées en cours de production, en vue de surveiller et, au besoin, de modifier le processus pour s'assurer que le produit fini est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement de production ou de l'équipement peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

Date de fabrication (*date of fabrication*) : Date où l'ingrédient actif, l'excipient, l'antioxydant, l'agent de conservation ou le capteur d'oxygène ou d'air ont été ajoutés pour la première fois au lot traité. Cette définition s'applique, sauf si définie différemment dans le *Règlement sur les aliments et drogues*.

Date de réanalyse (*retest date*) : « Date à laquelle une substance doit subir une nouvelle analyse pour garantir qu'elle est toujours adaptée à l'utilisation prévue. » (ICH Q7)

Date limite d'utilisation (*expiry date*) - « La plus rapprochée des dates suivantes : *a*) la date, indiquée par au moins l'année et le mois, jusqu'à laquelle une drogue conserve l'activité, la pureté et les propriétés physiques précisées sur l'étiquette; *b*) la date, indiquée au moins par l'année et le mois, après laquelle le fabricant recommande de ne plus utiliser la drogue. » (C.01.001)

Directeur (*director*) : « Désigne le sous-ministre adjoint, Direction générale des produits de santé et des aliments, ministère de la Santé. » (A.01.010)

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

Les Titres 1A et 2 à 4 s'appliquent aux distributeurs suivants (C.01A.003) :

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

b) le distributeur d'une drogue pour laquelle il détient l'identification numérique.

Documents-types de production (DTP) (master *production documents [MPD]*) : Documents comprenant les spécifications des matières premières, du matériel d'emballage et de la forme posologique emballée; la formule-type (incluant la composition et les instructions décrites sous Formule-type), les procédures d'échantillonnage et les procédures opératoires normalisées (PON) traitant des procédés critiques, que l'on fasse référence ou non à ces PON dans la formule-type.

Drogue (*drug*) : « Drogue comprend toute substance ou mélange de substances manufacturé, vendu ou représenté comme pouvant être employé : *a*) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes, chez l'homme ou les animaux; ou *b*) en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez l'homme ou les animaux; ou *c*) en vue de "désinfecter" des locaux où des aliments sont fabriqués, préparés ou conservés. » (article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*)

Aux Titres 1A et 2 du *Règlement sur les aliments et drogues,* le terme « drogue » désigne une drogue sous une forme posologique (C.01A.001(2)), ou un produit intermédiaire en vrac qui peut servir à la fabrication d'une drogue énumérée à l'Annexe C de la *Loi* ou d'une drogue d'origine biologique énumérée à l'annexe D de la *Loi*. Il ne comprend pas un prémélange dilué de drogues, ni un aliment médicamenté au sens où le définit l'article 2 du *Règlement de 1983 sur les aliments du bétail,* ni une drogue utilisée uniquement aux fins d'une étude expérimentale visée par un certificat délivré aux termes de l'article C.08.015, ni une drogue énumérée à l'annexe H de la *Loi*. (C.01A.001(2))

Drogue biologique (*biological drug*) : Les drogues biologiques sont énumérées à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues.*

Drogue en vrac (*bulk drug*) : Forme posologique non emballée, habituellement en quantité plus grande que celle du plus gros format d'emballage disponible sur le marché.

Drogue semi-finie (*in-process drug*) : Toute substance ou combinaison de substances devant subir d'autres traitements pour devenir une drogue sous forme posologique.

Drogue vétérinaires (*veterinary drugs*) : Médicaments vétérinaires administrés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, ainsi qu'aux animaux de compagnie.

Durée de conservation (*shelf-life*) : Période pendant laquelle une drogue est censée satisfaire aux spécifications approuvées, pourvu qu'elle soit entreposée dans les conditions définies sur l'étiquette et avec le système de fermeture et le contenant proposés.

Eau purifiée (*purified water*) : Telle que définie dans n'importe quelle norme énumérée à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Emballer (*package*) : « Tel que décrit sous emballer-étiqueter, l'action d'emballer consiste à emballer une drogue dans son récipient immédiat. » (C.01A.001)

Emballer-Étiqueter (*package/label*) : « Emballer une drogue dans son récipient immédiat ou apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. » (C.01A.001)

Entrepreneur (*contractor*) : Entité légale effectuant des activités au nom d'une entreprise conformément à une entente écrite, y compris sur d'autres sites dans la même structure organisationnelle.

Étiquette (*label*) : « Sont assimilés aux étiquettes les inscriptions, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou emballages (article 2 de la *Loi*). Tel que défini sous emballer-étiqueter, l'action d'étiqueter renvoie à apposer l'étiquette intérieure ou extérieure sur la drogue. » (C.01A.001)

Étiquetage secondaire (*secondary labelling*) : L'action d'apposer une étiquette intérieure ou extérieure à un contenant ayant déjà été étiqueté afin de se conformer aux exigences réglementaires de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Fabricant (*manufacturer*) ou **Distributeur** (*distributor*) : Voir la définition sous Distributeur.

Filtre stérilisant (*sterilizing filter*) : Filtre utilisé pour stériliser un matériau. Les filtres stérilisants sont classés avec un diamètre de pore égal ou inférieur à 0,2 µm.

Flux d'air d'une pureté de classe A (*Grade A air supply*) : Un flux d'air qui est filtré au moyen d'un filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) et qui, lorsqu'un échantillon au point d'approvisionnement est analysé, rencontre la norme pour les particules non-viables pour une zone de classe A.

Forme posologique (*dosage form*) : Drogue qui a été traitée au point d'être maintenant sous une forme pouvant être administrée en doses individuelles.

Formule-type (*master formula*) : Document ou ensemble de documents spécifiant la nature et la quantité des matières premières et du matériel d'emballage, et comportant une description détaillée des procédures à appliquer et des précautions à prendre pour produire une quantité donnée de produit fini, ainsi que les instructions de fabrication comprenant les contrôles à effectuer au cours de celle-ci.

Fournisseur (*vendor*) : Personne qui se définit comme étant le manufacturier d'un produit (matière première, matériel d'emballage, substances médicinales, réactifs).

Gaz médical (*medical gas*) : « Tout gaz ou mélange de gaz fabriqué, vendu ou représenté comme pouvant servir de drogue. » (C.02.002)

Gestion des risques à la qualité (*quality risk management*) : Un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et l'examen des risques à la qualité d'un produit pharmaceutique. Il peut être appliqué proactivement et rétrospectivement (CIH, Q9).

Importer (*import*) : « Importer une drogue au Canada en vue de la vendre. » (C.01A.001)

Ingrédient médicinal (*medicinal ingredient*) : Voir la définition d'un ingrédient pharmaceutique actif.

Ingrédient pharmaceutique actif (*active pharmaceutical ingredient*) : « Toute substance ou tout mélange de substances devant entrer dans la fabrication d'un produit pharmaceutique (médical) et qui, lorsqu'ils servent à la fabrication d'une drogue, deviennent un ingrédient actif du médicament. Ces substances sont censées produire l'effet pharmacologique ou tout 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 les fonctions de l'organisme. » (CIH, Q7)

Installation confinée (*self-contained facility*) : Local permettant de séparer complètement et entièrement tous les aspects de l'opération, y compris le déplacement du personnel et de l'équipement, et dans lesquels les procédures, les mesures de contrôle et la surveillance sont bien établies. Ces installations comprennent des barrières physiques ainsi que des équipements distincts, comme les systèmes de traitement de l'air. Une installation confinée ne se trouve pas nécessairement dans un bâtiment distinct ou séparé.

Licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP) (*Drug Establishment Licence [DEL]*) : Licence délivrée à une personne au Canada pour effectuer des activités requérant une licence dans un bâtiment que l'on a inspecté et que l'on a jugé conforme aux exigences des titres 2, 3 et 4 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

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

Lot de fabrication (*batch*) : Quantité de toute drogue sous forme posologique ou d'une matière première ou d'un matériel d'emballage, homogène à l'intérieur de limites déterminées, fabriquée conformément à une commande unique de production sous l'attestation des signataires responsables de ladite commande. En cas de fabrication continue, le lot de fabrication correspond à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. Parfois, il est nécessaire de diviser un lot de fabrication en un certain nombre de sous-lots de fabrication qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot final de fabrication homogène.

Lots de fabrication visés pour des essais systématiques (*commitment batches*) : « Lots de production d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux pour lesquels des études de stabilité sont entreprises ou terminées après qu'un avis de conformité a été émis, dans le cadre d'un engagement pris au moment de la présentation. » (ICH Q1A (R2))

Manufacturer (*fabricate*) : « Préparer et préserver une drogue en vue de la vendre. » (C.01A.001)

Matériel d'emballage (*packaging material*) : Étiquettes, matériel d'emballage imprimé et autres éléments en contact direct avec la forme posologique (voir C.02.002).

Matière première (*raw material*) : Toute substance, autre qu'une drogue semi-finie ou du matériel d'emballage, destinée à être utilisée dans la fabrication de drogues, y compris les substances qui apparaissent dans la formule-type mais qui sont absentes dans le produit fini, tel que les solvants et les agents accessoires de production.

Méthode de la matrice (*matrixing*) : « Conception d'une étude de stabilité, où seul un sous-ensemble sélectionné du nombre total d'échantillons possibles pour toutes les combinaisons de facteurs est soumis aux essais à un point précis du calendrier d'analyses. Ultérieurement, un autre sous-ensemble d'échantillons parmi toutes les combinaisons de facteurs est soumis aux essais. La méthode suppose que la stabilité des sous-ensembles d'échantillons soumis aux essais représente la stabilité de tous les échantillons à un point donné du calendrier d'analyses. Les différences dans les échantillons pour le même produit médicamenteux doivent indiquer, par exemple, s'il s'agit de différents lots, de différentes forces, de différents formats avec un même système de fermeture du contenant et, peut-être dans certains cas, de différents systèmes de

conditionnement. » (CIH, Q1A(R)) La méthode de la matrice peut également s'appliquer à d'autres domaines, comme la validation.

Méthode des extrêmes (*bracketing*) : « Conception d'une étude de stabilité où ne sont analysés que les échantillons aux extrêmes de certaines variables (p. ex., forces, format du contenant), selon le même calendrier d'analyses que dans les études régulières. L'étude présume que la stabilité des échantillons correspondant à des conditions intermédiaires serait représentée par celle des extrêmes. Lorsque des produits ayant plusieurs forces doivent être étudiés, l'utilisation des extrêmes s'applique seulement s'il existe une relation très étroite, par la composition, entre les diverses forces du produit (p. ex., une série de comprimés produits par différentes forces de compression d'un même granulé de base, ou une série de capsules obtenues par différentes charges de remplissage de la même composition de base introduites dans des capsules vides de différentes tailles). La méthode des extrêmes peut s'appliquer à différents formats de contenant ou à des quantités différentes placées dans des systèmes de conditionnement identiques et de même capacité. » (ICH, Q1A(R))

Numéro de lot (*lot number*) : « Toute combinaison de lettres, de chiffres ou de lettres et de chiffres au moyen de laquelle tout aliment ou toute drogue peut être retracé au cours de la fabrication et identifié au cours de la distribution. » (A.01.010)

Numéro de lot de fabrication (*batch number*) : Combinaison caractéristique de chiffres et (ou) de lettres qui identifie spécifiquement un lot de fabrication et qui figure sur les dossiers de lot de fabrication, les certificats d'analyse, etc.

Numéro d'identification d'une drogue (*Drug Identification Number*) : Le numéro d'identification d'une drogue (DIN) est un numéro de huit chiffres généré par un ordinateur qui est attribué par Santé Canada avant d'être commercialisé au Canada. Le DIN est unique et sert a identifier tous les médicaments vendus dans une forme posologique. Il est inscrit sur l'étiquette d'un médicament de prescription ou d'un médicament sans ordonnance qui ont été évalués et approuvés pour la vente au Canada. Un DIN énumère les caractéristiques du produit: fabricant, nom du produit, ingrédient(s), la force de l'ingrédient médicinal, la forme posologique et la voie d'administration.

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

Période de réanalyse (*re-test period*) : « Période pendant laquelle on peut considérer que la substance médicamenteuse demeure conforme aux spécifications et peut, par conséquent, continuer à être utilisée dans la fabrication d'un produit médicamenteux donné, à condition que l'entreposage soit conforme aux conditions spécifiées. Après cette période, le lot de substance médicamenteuse doit être soumis à une réanalyse pour vérifier s'il est toujours conforme à ses spécifications, puis utilisé immédiatement. » (ICH, Q1A(R))

Prémélange médicamenteux (*drug premix*) : « Drogue à usage vétérinaire qui a fait l'objet d'une identification numérique et dont l'étiquette porte qu'elle doit être combinée à un aliment au sens de l'article 2 de la *Loi relative aux aliments du bétail*. » (C.01A.001)

Prémélange médicamenteux dilué (*dilute drug premix*) : « Médicament à usage vétérinaire résultant de la combinaison d'un prémélange médicamenteux à un aliment au sens de l'article 2 de la *Loi relative aux aliments du bétail* (http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/F-9/index.html), de sorte qu'aux taux les plus bas des

posologies approuvées pour ce médicament, au moins 10 kg de la combinaison soient nécessaires pour médicamenter une tonne métrique d'un aliment complet au sens de l'article 2 du *Règlement sur les aliments du bétail*,1983. (http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/DORS-83-593/index.html) » (C.01A.001)

Procédé aseptique (*aseptic process*) : Méthode de production d'un produit stérile consistant à combiner et à assembler une drogue en vrac stérile ou des matières premières stériles avec du matériel d'emballage stérile dans un environnement de classe A ou B (voir le tableau à l'article C.02.029 de ces lignes directrices).

Procédé critique (*critical process*) : Procédé pouvant, s'il n'est pas maîtrisé correctement, entraîner d'importantes différences dans la qualité d'un produit fini.

Procédure de conversion (*changeover procedure*) : Série logique d'étapes validées assurant un nettoyage adéquat des locaux et de l'équipement avant le traitement d'un produit différent.

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

Production (*production*) : Ensemble des opérations concernant la préparation d'un produit fini, depuis la réception des matières premières et du matériel d'emballage, en passant par leur transformation et leur emballage, jusqu'à l'obtention du produit fini, y compris l'entreposage.

Production consécutive (*campaign production*) : Traitement séquentiel de matériel, qu'il s'agisse de plusieurs produits dans un établissement multi-produits ou de plusieurs lots du même produit dans un établissement dédié à ce dernier, pendant une période définie. Des productions consécutives peuvent avoir lieu à n'importe quelle étape d'un procédé où des pièces ou suites et (ou) pièce d'équipement sont réutilisées pour plusieurs produits ou lots.

Produit fini (*finished product*) : Produit ayant subi toutes les étapes de la production, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

Produit intermédiaire en vrac (*bulk process intermediate*) : Forme intermédiaire d'une drogue de l'annexe C ou D (p. ex., produit intermédiaire en vrac final, matériel en vrac, concentré en vrac, substance médicamenteuse) qui doit subir d'autres traitements avant de devenir le produit final. Celui-ci est généralement caractérisé par une période d'attente, des conditions d'entreposage et l'exécution d'analyses en cours de fabrication.

Produit pharmaceutique (*pharmaceutical*) : « Toute drogue non visée aux annexes C ou D de la *Loi* » (C.01A.001)

Produit radiopharmaceutique (*radiopharmaceutical*) : « rogue dont le noyau instable subit une désintégration spontanée avec émission de particules nucléaires ou de photons. » (C.03.201)

Produits du groupe 2 (*group 2 products*) : Drogues énumérées à l'annexe D de la *Loi* et faisant l'objet du programme d'autorisation de mise en circulation des lots par Santé Canada, qui exigent le plus haut niveau

d'évaluation après la délivrance de l'avis de conformité (AC). Cette évaluation comprend des analyses ciblées, l'examen de protocole et l'autorisation écrite de vente pour chaque lot au Canada sous forme de lettre d'autorisation de mise en circulation.

Pureté (*purity*) : Critère qui indique dans quelle mesure une matière première ou une drogue sous forme posologique est exempte de substances chimiques, biologiques ou physiques non souhaitables ou adultérantes tel qu'il est défini dans les spécifications.

Qualification d'installation (*installation qualification*) : Démonstration, documents à l'appui, que l'équipement utilisé pour le traitement et les systèmes auxiliaires ont été bien choisis et bien installés.

Qualification opérationnelle (*operational qualification*) : Démonstration, documents à l'appui, que l'équipement utilisé pour le traitement et les systèmes auxiliaires fonctionnent bien et conformément aux spécifications établies.

Quarantaine (*quarantine*) : Restriction réelle de la disponibilité du matériel ou du produit à utiliser (par des moyens physiques ou par l'entremise d'un système), jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité en autorise la mise en circulation.

Récupération (*recovery*) : Introduction de la totalité ou d'une partie d'un lot de fabrication de qualité requise dans un autre lot de fabrication, à un stade précis de la fabrication.

Réemballer-réétiqueter (*re-packaging / re-labelling*) : Remplacement de l'emballage ou de l'étiquetage de produits ayant déjà été emballés et étiquetés.

Registre d'emballage de lot de fabrication (packaging batch record) : Registre démontrant que le lot du produit a été emballé conformément aux documents-types de production approuvés.

Registre de lot de fabrication (*manufacturing batch record*) : Registre montrant que le lot du produit a été fabriqué conformément aux documents-types de production approuvés.

Remplissage (*filling*) : Opération qui consiste à introduire la drogue en vrac dans son contenant final et à fermer le contenant.

Reprise (*reworking*) : « Soumettre une drogue semi-finie, un produit intermédiaire en vrac (produit biologique intermédiaire final en vrac) ou un produit final appartenant à un lot ou à un lot de fabrication unique à un procédé de fabrication différent en raison de la non-conformité du produit aux spécifications prédéterminées. La reprise est une activité imprévue et n'est pas préautorisée dans le cadre de l'autorisation de mise en marché. » (BPF de l'OMS)

Retraitement (*reprocessing*) : Soumettre, en tout ou en partie, un lot ou lot de fabrication d'une drogue semi-finie, d'un produit intermédiaire en vrac (produit biologique intermédiaire final en vrac) ou d'une drogue en vrac appartenant à un lot ou à un lot de fabrication unique à une étape antérieure du procédé de fabrication validé, en raison de la non-conformité du produit aux spécifications prédéterminées. Les procédures de retraitement sont parfois nécessaires et sont validées ou préautorisées par le service du contrôle de la qualité ou dans le cadre de l'autorisation de mise en marché.

Sas (*airlock*) : Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces, d'habitude de différentes classes d'environnement, afin de contrôler le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et sorties. Un sas est conçu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

Service du contrôle de la qualité (*quality control department*) : Service d'un établissement qui assure le contrôle de la qualité des opérations de production et des substances nécessaires à celles-ci ou qui en résultent.

Site alternatif pour la conservation des échantillons (*alternate sample retention site*) : Site alternatif destiné à la conservation des échantillons indiqué dans la Licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques, conformément à l'article C.02.025 (1) du *Règlement sur les aliments et drogues.*

Somme des masses (*mass balance*) : « Opération consistant à additionner le résultat obtenu pour la teneur lors de l'analyse et les niveaux des produits de dégradation afin de déterminer dans quelle mesure le total se rapproche du 100 % de la valeur initiale, en tenant compte de la marge d'erreur analytique. » (CIH, Q1A(R))

Spécifications (*specifications*) : « Description détaillée d'une drogue, des matières premières utilisées dans la fabrication d'une drogue, ainsi que du matériel d'emballage de la drogue, y compris :

a) La liste des propriétés et des qualités de la drogue, des matières premières ou du matériel d'emballage qui ont trait à la fabrication, à l'emballage et à l'emploi de la drogue, y compris l'identité, l'activité et la pureté de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage,

b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la drogue, de la matière première ou du matériel d'emballage;

c) une indication des tolérances relatives aux propriétés et aux qualités des la dogue, de la matière première ou du matériel d'emballage. » (C.02.002.)

Stérile (*sterile*) : Exempt de microorganismes viables.

Stérilisation en phase terminale (*terminal sterilization*) : Stérilisation d'une drogue dans son contenant final fermé.

Stimulation de la croissance (*growth promotion*) : Essai dans le cadre duquel un milieu préparé subit une épreuve au moyen de microorganismes présélectionnés afin d'assurer que ce milieu peut supporter une croissance.

Système (*system*) : Ensemble d'activités et de techniques interagissant les unes avec les autres selon certaines règles et formant un tout organisé.

Systèmes informatisés (*computerized systems*) : Comprend tous les composants nécessaires, dont le matériel, les logiciels, le personnel et la documentation nécessaire, pour saisir, traiter, transférer, stocker, afficher et gérer l'information.

Teneur (*potency*) : Activité ou quantité de la fraction active ou toute autre forme de cette fraction déclarée sur l'étiquette.

Transformation (*formulating*) : Opération consistant à préparer des composantes et à combiner des matières premières pour former une drogue en vrac.

Usage parentéral (*parenteral use*) : Signifie l'administration d'une drogue au moyen d'une seringue hypodermique, d'une aiguille ou de quelque autre instrument, à travers ou dans la peau ou une muqueuse. » (C.01.001)

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

Validation du procédé (*process validation*) : Établir, avec un niveau d'assurance élevé, une preuve documentée qu'un procédé particulier donnera constamment un produit conforme à ses spécifications et à des caractéristiques de qualité prédéterminées. La validation d'un procédé peut prendre la forme d'une validation prospective, concomitante ou rétrospective, ou d'une certification ou d'une revalidation du procédé.

Vendre (*sell*) : « Vendre comprend mettre en vente, exposer pour la vente, avoir en sa possession pour la vente et distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie. » (article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*)

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

a) toute drogue visée aux annexes C ou D de la *Loi*, toute drogue visée à l'annexe F du présent règlement ou toute drogue contrôlée au sens du paragraphe G.01.001 (1) de celui-ci;

b) un stupéfiant au sens du *Règlement sur les stupéfiants*. » (C.01A.001)

Annexe C

Annexes à l'édition actuelle des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

La liste des références dans la présente annexe a été mise à jour. Les numéros d'annexes et les titres de documents ont été modifiés pour correspondre à ceux utilisés par l'Union européenne (UE) et le PIC/S. Ceci est fait en vue d'œuvrer à l'harmonisation mondiale des normes techniques et des procédures relatives aux BPF ainsi qu'à la préparation de Santé Canada sur les modifications de ces documents, qui devrait débuter dans un proche avenir. Les adresses URL des documents, actuelles au moment de l'affichage du GUI-0001, ont été fournies.

Les annexes sont disponibles sur le site Web de Santé Canada sous la rubrique Conformité et application de la loi.

Certains hyperliens donnent accès à des sites d'un organisme qui n'est pas assujetti à la *Loi sur les langues officielles*. L'information qui s'y trouve est donc dans la langue du site.

1. Annexe 1 à l'édition actuelle des Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication - Certains médicaments de la monographie de la catégorie IV (GUI-0066)
   (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0066_annex_1-let-fra.php)

2. Annexe 2 à l'édition actuelle des lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Drogues visées à l'annexe D - Drogues biologiques y compris les produits de fractionnement du sang (GUI-0027)
   (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0027_annexe_d_ltr-fra.php)

3. Annexe 3 aux lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - drogues visées à l'annexe C (GUI-0026)
   (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0026_annexe_c_ltr-eng.php)

4. Annexe 4 à l'édition actuelle des Lignes directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication - Médicaments vétérinaires (GUI-0012)
   (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gmp-bpf_tc-tm-fra.php)

5. Annexe 5 aux Lignes directrice sur les Bonnes Pratiques de fabrication - Bonnes pratiques de fabrication concernant les Produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) (GUI-0071)
   (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0071_annex_gmp-bpf_positron_radiopharm_ltr-doc-fra.php)

6. PIC/S Annexe 11 : Systèmes informatisés
   (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/comput-inform-fra.php)

7. Annexe 13 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Médicaments utilisés dans les essais cliniques (GUI-0036)
   (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clini-pract-prat/docs/cln_trials-essais_cln-fra.php)

8. Annexe 14 aux Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Drogues visées à l'annexe D, partie II, sang et composants du sang humain (GUI-0032)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/info-prod/don/sched_d_part2-annexe_d_part2_tc-tm-fra.php)

9. PIC/S Annexe 17 : Libération en fonction de paramètres
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/int/part/gui_0046_tc-tm-fra.php)

Références

Justice Canada

Les lois et règlements du Canada sont disponibles sur le site web des *Lois* du Canada à l'adresse suivante :

1. *Loi sur les aliments et drogues*
(http://laws.justice.gc.ca/fr/F-27)
2. *Règlement sur les aliments et drogues*
(http://laws.justice.gc.ca/fr/C.R.C.-ch.870)
3. *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*
(http://laws.justice.gc.ca/fr/C-38.8)

Santé Canada

Les guides (GUI) et les questions et réponses sur les BPF sont disponibles sur le site web de Santé Canada dans la section de la Conformité et application de la loi sous la rubrique des Bonnes pratiques de fabrication (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/index-fra.php).

4. Lignes directrices concernant les sites alternatifs pour la rétention d'échantillon (GUI-0014)

5. Directives sur la validation des procédés de nettoyage (GUI-0028)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui-0028_cleaning-nettoyage_ltr-doc-fra.php)

6. Bonnes pratiques de fabrication - Questions et réponses
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/question/gmp-bpf-fra.php)

7. Bonnes pratiques de fabrication - Gaz médicaux (GUI-0031)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0031_gmp-bpf_med_gases-gaz_ltr-doc-fra.php)

8. Gaz médicaux - Questions et réponses sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/question/med_gas-gaz_med-fra.php)

9. Guide sur les preuves de conformité aux Bonnes pratiques de fabrication provenant de sites étrangers (GUI-0080)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0080-fra.php)

10. Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport (GUI-0069)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0069_ltr-fra.php)

11 Questions et réponses relatives à l'importation et à l'exportation
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/question/imp-exp_q&a_tc-tm-fra.php)

12. Lignes directrices sur la validation de procédés :

- Procédés aseptiques pour les produits pharmaceutiques (GUI-0006)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/app-papp-fra.php)
- Formage - scellage - remplissage des médicaments (GUI-0008)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_0008-fra.php)
- Stérilisation au gaz des produits pharmaceutiques (GUI-0007)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gsp-sgpp-fra.php)
- Stérilisation par irradiation des produits pharmaceutiques (GUI-0009)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/isp-sipp-fra.php)
- Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques (GUI-0010)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/mhsp-schpp-fra.php)

13. **Marches à suivre pour les retraits**

- Marche à suivre pour les retraits de produits du marché
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/proces-fra.php)
- Politique sur les retraits/rappels (POL-0016)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/info-prod/drugs-drogues/pol_0016_tc-tm-fra.php)
- Ébauche - Ligne directrice sur le rappel des médicaments et des produits de santé naturels de l'IDGPSA (GUI-0039)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/compli-conform/2008-gui_0039-fra.php)

14. Classification des observations de Bonnes pratiques de fabrication en fonction du risque (GUI–0023)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui_23-fra.php)

15. Exigences en matière de documentation relative à la validation et responsabilité des manufacturiers, des emballeurs-étiqueteurs, des laboratoires d'analyse, des distributeurs et des importateurs de médicaments (GUI-0042)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/req_resp-exig_resp-fra.php)

16. Directive sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui_29-fra.php)

Les documents relatifs à la stabilité sont disponibles sur le site Web de Santé Canada dans la section des médicaments sous la rubrique des Demandes et présentations (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/index-fra.php).

17. Essais de stabilité de substances et produits médicamenteux existants (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/stabt_stabe-fra.php)

Les lignes directrices développées par la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) et adoptées par Santé Canada sont disponibles sur le site web de Santé Canada dans la section des médicaments et produits de santé sous CIH (Conférence internationale sur l'harmonisation) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/index-fra.php)

18. ICH Q1A(R2) : Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q1a(r2)-fra.php)

19. ICH Q1B : Essais de stabilité : Essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q1b-fra.php)

20. ICH Q1C - Essais de stabilité : Exigences relatives aux nouvelles formes posologiques (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q1c-fra.php)

21. ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf)

22. ICH Q7: Good Manufacturing Practices Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf)

23. ICH Q9: Quality Risk Management (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf)

Programmes régionaux de l'Inspectorat – Coordonnées

Programme de l'Inspectorat, région de l'Atlantique
Direction générale des régions et des programmes (DGRP)
16e étage, bureau 1625
1505, rue Barrington
Halifax (Nouvelle-Écosse) B3J 3Y6
Téléphone : 902 426-2160
Ligne sans frais : 1 800 267-9675
Télécopieur : 902 426-6676
Courriel : Insp.aoc-coa@hc-sc.gc.ca
Provinces : Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick, Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve

Programme de l'Inspectorat, région du Québec
Direction générale des régions et des programmes (DGRP)
1001, boulevard St-Laurent Ouest
Longueuil (Québec) J4K 1C7
Téléphone : 450 646-1353
Ligne sans frais : 1 800 561-3350
Télécopieur : 450 928-4455
Courriel : qoc-coq@hc-sc.gc.ca
Province : Québec

Programme de l'Inspectorat, région de l'Ontario
Direction générale des régions et des programmes (DGRP)
2301, avenue Midland
Toronto (Ontario) M1P 4R7
Téléphone : 416 973-1600
Ligne sans frais : 1 800 267-9675
Télécopieur : 416 973-1954
Courriel : Insp.ONOC-COON@hc-sc.gc.ca
Province/Territoire : Ontario et Nunavut

Programme de l'Inspectorat, région du Manitoba et de la Saskatchewan
Direction générale des régions et des programmes (DGRP)
510, boulevard Lagimodière
Winnipeg (Manitoba) R2J 3Y1
Téléphone : 204 984-1341
Ligne sans frais : 1 800 267-9675
Télécopieur : 204 984-2155
Courriel : Insp.MSOC-COMS@hc-sc.gc.ca
Province : Manitoba et Saskatchewan
Note : Coordonnées de la région de la Saskatchewan à venir

Programme de l'Inspectorat, région de l'Alberta
Direction générale des régions et des programmes (DGRP)
730 - 9700 Jasper Ave.
Edmonton (Alberta) T5J 4C3
Téléphone : 780 495-2626
Ligne sans frais : 1 800 267-9675
Télécopieur : 780 495-2624
Courriel : insp_aboc-coa@hc-sc.gc.ca
Province/Territoire : Alberta et Territoires du Nord-Ouest

Programme de l'Inspectorat, région de la C.-B.
Direction générale des régions et des programmes (DGRP
Suite 400 - 4595, Canada Way
Burnaby (Colombie-Britannique) V5G 1J9
Téléphone : 604 666-3350
Ligne sans frais : 1 800 267-9675
Télécopieur : 604 666-3149
Courriel : insp_woc-coo@hc-sc.gc.ca
Province/Territoire : Colombie-Britannique et Yukon