

REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO  
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE  
SECRETARIAT GENERAL



DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

***LIGNES DIRECTRICES RELATIVES AU  
DÉPÔT DES DEMANDES D'ENREGISTREMENT  
AU FORMAT CTD (COMMON TECHNICAL  
DOCUMENT) : QUALITÉ***

SEPTEMBRE 2015



**LIGNES DIRECTRICES RELATIVES  
AU DÉPÔT DES DEMANDES  
D'ENREGISTREMENT AU FORMAT CTD  
(COMMON TECHNICAL DOCUMENT):  
QUALITÉ**



# TABLE DES MATIÈRES

<b>GLOSSAIRE</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
Contexte	9
Objectifs	9
Champ d'application	9
Principes généraux	10
Directives relatives au format	10
<b>MODULE 2: RÉSUMÉS DU DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN</b>	<b>11</b>
Module 2.3: RÉSUMÉ GLOBAL DE LA QUALITÉ (QOS)	11
INTRODUCTION	11
2.3.S INGRÉDIENT PHARMACEUTIQUE ACTIF (IPA) (NOM, FABRICANT)	11
2.3.S.1 Informations générales (nom, fabricant)	11
2.3.S.2 Fabrication (nom, fabricant)	11
2.3.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)	12
2.3.S.4 Contrôle de l'IPA (nom, fabricant)	12
2.3.S.5 Étalons et matériaux de référence (nom, fabricant)	12
2.3.S.6 Système de fermeture du contenant (nom, fabricant)	12
2.3.S.7 Stabilité (nom, fabricant)	12
2.3.P PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF) (NOM, FORME PHARMACEUTIQUE)	13
2.3.P.1 Description et composition du PPF (nom, forme pharmaceutique)	13
2.3.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme pharmaceutique)	13
2.3.P.3 Fabrication (nom, forme pharmaceutique)	13
2.3.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme pharmaceutique)	13
2.3.P.5 Contrôle du PPF (nom, forme pharmaceutique)	13
2.3.P.6 Étalons et matériaux de référence (nom, forme pharmaceutique)	13
2.3.P.7 Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique)	13
2.3.P.8 Stabilité (nom, forme pharmaceutique)	13
2.3.A ANNEXES	13
2.3.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant)	13
2.3.A.2 Évaluation de l'innocuité des agents adventices (nom, forme pharmaceutique, fabricant)	14
2.3.A.3 Excipients	14
2.3.R INFORMATIONS RÉGIONALES	14
<b>MODULE 3: QUALITÉ</b>	<b>14</b>
3.1. TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 3	14
3.2. ENSEMBLE DES DONNÉES	14
3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE 1 (NOM, FABRICANT)	14
3.2.S.1 Informations générales (nom, fabricant)	16
3.2.S.1.1 Nomenclature (nom, fabricant)	16

3.2.S.1.2	Structure (nom, fabricant) .....	17
3.2.S.1.3	Propriétés générales (nom, fabricant) .....	17
3.2.S.2	<i>Fabrication (nom, fabricant)</i> .....	18
3.2.S.2.1	Fabricant(s) (nom, fabricant) .....	18
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé (nom, fabricant) .....	18
3.2.S.2.3	Contrôle des matériaux (nom, fabricant) .....	21
3.2.S.2.4	Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, fabricant) ...	22
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation du procédé (nom, fabricant) .....	22
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication (nom, fabricant) .....	23
3.2.S.3	<i>Caractérisation (nom, fabricant)</i> .....	23
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et autres caractéristiques (nom, fabricant) .....	23
3.2.S.3.2	Impuretés (nom, fabricant) .....	25
3.2.S.4	<i>Contrôle de la substance médicamenteuse (nom, fabricant)</i> .....	25
3.2.S.4.1	Spécification (nom, fabricant) .....	28
3.2.S.4.2	Procédures analytiques (nom, fabricant) .....	28
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques (nom, fabricant) .....	29
3.2.S.4.4	Analyses des lots (nom, fabricant) .....	30
3.2.S.4.5	Justification de la spécification (nom, fabricant) .....	30
3.2.S.5	Étalons et matériaux de référence (nom, fabricant) .....	31
3.2.S.6	Système de fermeture du contenant (nom, fabricant) .....	31
3.2.S.7	<i>Stabilité (nom, fabricant)</i> .....	32
3.2.S.7.1	Résumé de la stabilité et conclusions (nom, fabricant) .....	32
3.2.S.7.2	Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, fabricant) .....	34
3.2.S.7.3	Données de stabilité (nom, fabricant) .....	35
3.2.P	PRODUIT MÉDICAMENTEUX (ou PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF) (NOM, FORME PHARMACEUTIQUE) .....	35
3.2.P.1	<i>Description et composition du produit médicamenteux (nom, forme pharmaceutique)</i> ...	35
3.2.P.2	<i>Développement pharmaceutique (nom, forme pharmaceutique)</i> .....	37
3.2.P.2.1	Constituants du produit médicamenteux (nom, forme pharmaceutique) .....	37
3.2.P.2.2	Produit médicamenteux (nom, forme pharmaceutique) .....	38
3.2.P.2.3	Développement du procédé de fabrication (nom, forme pharmaceutique) .....	40
3.2.P.2.4	Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique) .....	40
3.2.P.2.5	Attributs microbiologiques (nom, forme pharmaceutique) .....	42
3.2.P.2.6	Compatibilité (nom, forme pharmaceutique) .....	42
3.2.P.3	<i>Fabrication (nom, forme pharmaceutique)</i> .....	42
3.2.P.3.1	Fabricant(s) (nom, forme pharmaceutique) .....	42
3.2.P.3.2	Formule de composition des lots (nom, forme pharmaceutique) .....	43
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé (nom, forme phar- maceutique) .....	44
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, forme pharma- ceutique) .....	44

3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation du procédé (nom, forme pharmaceutique).....	45
3.2.P.4	<i>Contrôle des excipients (nom, forme pharmaceutique)</i> .....	46
3.2.P.4.1	Spécifications (nom, forme pharmaceutique).....	46
3.2.P.4.2	Procédures analytiques (nom, forme pharmaceutique) .....	47
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques (nom, forme pharmaceutique) .....	47
3.2.P.4.4	Justification des spécifications (nom, forme pharmaceutique).....	47
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale (nom, forme pharmaceutique) .....	47
3.2.P.4.6	Nouveaux excipients (nom, forme pharmaceutique).....	48
3.2.P.5	<i>Contrôle du produit médicamenteux (nom, forme pharmaceutique)</i> .....	48
3.2.P.5.1	Spécification(s) (nom, forme pharmaceutique) .....	48
3.2.P.5.2	Procédures analytiques (nom, forme pharmaceutique) .....	50
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques (nom, forme pharmaceutique) .....	50
3.2.P.5.4	Analyses des lots (nom, forme pharmaceutique).....	51
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés (nom, forme pharmaceutique).....	51
3.2.P.5.6	Justification de la ou des spécifications (nom, forme pharmaceutique).....	51
3.2.P.6	<i>Étalons et matériaux de référence (nom, forme pharmaceutique)</i> .....	51
3.2.P.7	<i>Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique)</i> .....	52
3.2.P.8	<i>Stabilité (nom, forme pharmaceutique)</i> .....	53
3.2.P.8.1	Résumé de la stabilité et conclusion (nom, forme pharmaceutique) .....	53
3.2.P.8.2	Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, forme pharmaceutique) .....	55
3.2.P.8.3	Données de stabilité (nom, forme pharmaceutique) .....	55
3.2.A	<i>ANNEXES</i> .....	55
3.2.A.1	Installations et équipement (nom, fabricant).....	55
3.2.A.2	Évaluation de l'innocuité des agents adventices (nom, forme pharmaceutique, fabri- cant) 56	
3.2.A.3	Excipients .....	57
3.2.R	<i>INFORMATIONS RÉGIONALES</i> .....	57
3.2.R.1	Documents de production .....	57
3.2.R.2	Informations relatives aux procédures analytiques et à la validation.....	58
3.3	<i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i> .....	58
Références	.....	58
ANNEXE I - RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA RÉALISATION ET À L'ÉVALUATION		
	DE PROFILS COMPARATIFS DE DISSOLUTION .....	59
ANNEXE 2 – EXIGENCES RELATIVES À L'EXAMEN DE LA QUALITÉ DES PRODUITS		
	GÉNÉRIQUES ÉTABLIS.....	60

# ABRÉVIATIONS

IPA	Ingrédient pharmaceutique actif
DPIPA	Dossier permanent de l'API
CEP	Certificat de conformité à la pharmacopée européenne(monographie de la Ph Eur)
CHMP	Comité des produits médicaux à usage humain (anciennement appelé Comité des spécialités pharmaceutiques) (UE)
CTD	Document technique commun
DEQM	Direction européenne de la qualité du médicament
UE	Union européenne
PPF	Produit pharmaceutique fini
BPC	Bonnes pratiques cliniques
OGM	Organisme génétiquement modifié
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation (des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)
DIP	Données individuelles des patients
IPI	Ingrédient pharmaceutique inactif
TI	Technologie de l'information
MHRA	Agence de réglementation des produits de santé et des médicaments du RU
EM	État membre
ANRP	Autorité nationale de réglementation pharmaceutique
pdf	Format PDF
PI	Notice
PIL	Feuillet de renseignements à l'intention des patients
DPP	Dossier permanent du plasma
SGQ	Sommaire global de la qualité
SADC	Communauté de développement de l'Afrique australe
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (européen)
TGA	Australian Therapeutic Goods Authority
RU	Royaume-Uni
US FDA	United States Food and Drug Administration
USA	États-Unis d'Amérique
OMS	Organisation mondiale de la santé

## TERMINOLOGY:

Sponsor: SA Guide to GMP 4.01

An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.



# GLOSSAIRE

Les définitions ci-dessous s'appliquent aux phares et aux mots utilisés dans les présentes lignes directrices. Bien que tous les efforts aient été faits pour utiliser, dans la mesure du possible, des définitions normalisées, elles peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes et documents. Les définitions suivantes ont pour but de faciliter l'interprétation des lignes directrices.

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

Toute substance ou tout mélange de substances entrant dans la fabrication d'une forme pharmaceutique, et qui, lorsqu'il est ainsi utilisé, devient un ingrédient actif de cette forme pharmaceutique. Ces substances ont pour but de produire une activité pharmacologique ou un autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou encore de modifier la structure et la fonction du corps.

## **Produit de départ de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA)**

Matière première, produit intermédiaire ou IPA utilisé dans la production d'un IPA et qui constitue un élément structural important de ce dernier. Le produit de départ de l'IPA peut être un article du commerce, une matière achetée à un ou à plusieurs fournisseurs en vertu d'un contrat ou d'une entente commerciale, ou être produit de manière interne (CIH Q7). Voir aussi produits de départ de la synthèse.

## **Demandeur**

Personne ou entité qui dépose la demande d'enregistrement d'un médicament. La définition du demandeur peut varier en fonction de l'État membre. Le demandeur peut s'adresser à l'ANRP pour obtenir de plus amples renseignements.

## **Système de classification des produits biopharmaceutiques (BCS) hautement solubles**

IPA pour lequel la dose maximale recommandée par l'OMS (si l'IPA figure sur la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS), ou le dosage maximum disponible sur le marché sous une forme pharmaceutique orale solide (si l'IPA ne figure pas sur la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS) est soluble dans 250 ml maximum de solution aqueuse à un pH compris entre 1.2 et 6.8 et à une température de 37°C.

## **Lots visés par les engagements**

Lots de production d'un IPA ou d'un PPF pour lesquels les études de stabilité sont menées ou achevées après l'homologation dans le cadre d'un engagement pris dans la demande réglementaire.

## **Produit de référence**

Un produit de référence est un produit pharmaceutique interchangeable avec le nouveau produit dans la pratique clinique. Le produit de référence sera normalement un produit innovateur pour lequel l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies. En l'absence de produit innovateur, le demandeur doit s'adresser à l'autorité de réglementation thérapeutique pour obtenir le produit de référence qui convient.

## **Produit générique(multisources) établi**

Produit multisources qui est commercialisé par le demandeur ou le fabricant associé au dossier depuis au moins cinq ans et pour lequel au moins 10 lots de production ont été produits au cours de l'année précédente, ou, si moins de 10 lots ont été produits au cours de l'année précédente, pas moins de 25 lots ont été produits au cours des trois années précédentes.

## **IPA existant**

IPA qui n'est pas considéré comme une nouvelle substance active, qui a déjà été homologué à travers un produit fini par une autorité de réglementation compétente ou par l'OMS, mais qui nécessite le dépôt d'un dossier. Cela inclut par exemple, de nouveaux DP et des variations de produits multisources.

### **Produit pharmaceutique fini (PPF) ou produit médicamenteux**

Forme pharmaceutique finie d'un produit pharmaceutique qui est passé par tous les stades de fabrication, y compris le conditionnement dans son contenant final et l'étiquetage.

### **Produit pharmaceutique innovateur**

De manière générale, le produit pharmaceutique innovateur est celui qui a **été le premier à être commercialisé sur** la base des documents de qualité, d'innocuité et d'efficacité.

### **Fabricant**

Entreprise qui exerce des activités telles que la production, le conditionnement, le reconditionnement, l'étiquetage et le ré-étiquetage de produits pharmaceutiques.

### **Produits pharmaceutiques génériques (multisources)**

Les produits pharmaceutiques génériques sont des produits semblables ou différents sur le plan pharmaceutique qui peuvent **être**, ou pas, des équivalents thérapeutiques ou bioéquivalents. Les produits génériques équivalents sur le plan thérapeutique sont interchangeables.

### **Pharmacopée officiellement reconnue (ou recueil pharmaceutique)**

Pharmacopées reconnues dans le Programme de préqualification des médicaments de l'OMS (c.-à-d. la Pharmacopée britannique (BP), la Pharmacopée européenne (Ph.Eur.), la Pharmacopée internationale (Ph.Int.), la Pharmacopée japonaise (JP) et la Pharmacopée américaine (USP)).

### **Étude de stabilité continue**

Étude réalisée par le fabricant sur les lots de production conformément à un programme prédéterminé afin de vérifier, confirmer et prolonger la période de contre-essais prévue (ou durée de conservation) de l'IPA, ou de confirmer ou prolonger la durée de conservation du PPF.

### **Lot à l'échelle pilote**

Lot d'un IPA ou d'un PPF fabriqué selon une procédure pleinement représentative et qui reproduit fidèlement la procédure qui sera appliquée **à l'échelle de production**. Par exemple, pour les formes pharmaceutiques orales solides, la fabrication à l'échelle pilote équivaut en général, au minimum, à un dixième de l'échelle de production ou à 100 000 comprimés ou gélules, le plus grand des deux faisant foi; sauf justification contraire.

### **Lot primaire**

Lot d'un IPA ou d'un PPF utilisé dans une étude de stabilité, dont les données sont soumises dans une demande d'enregistrement dans le but de déterminer une période de contre-essais ou une durée de conservation.

### **Lot de production**

Lot d'un IPA ou d'un PPF fabriqué à l'échelle de production en utilisant l'équipement de production situé dans l'installation de production mentionnée dans la demande.

### **Produit de départ de la synthèse**

Matières qui marquent le début du processus de fabrication décrit dans la demande ou dans un dossier permanent de l'IPA (DPIPA). Le produit de départ pour un IPA synthétique est un composé chimique d'une structure moléculaire définie qui contribue à la structure de l'IPA. Voir aussi Produit de départ de l'IPA.

# INTRODUCTION

## Contexte

Ces lignes directrices ont pour objectif d'aider les demandeurs à produire et à compiler les données nécessaires pour les demandes d'enregistrement de médicaments dans les États membres (EM) de la Communauté de Développement de l'Afrique australe (SADC). Dans un souci d'harmoniser les normes de la SADC avec les normes internationales, ces exigences reposent sur les lignes directrices de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH)) relatives au format « Common Technical Document » (CTD), (1) ainsi que sur les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) relatives à l'enregistrement de médicaments (génériques) multisources (Série de rapports techniques de l'OMS, No. 970, 2012 Annexe 4). (2)

Le processus CIH a permis de réaliser des progrès considérables en matière d'harmonisation des documents d'enregistrement qui ont abouti à la publication des directives du CTD. Le format des demandes d'enregistrement recommandé dans les directives du CTD est largement accepté par les autorités de réglementation du monde entier.

Le présent document contient des recommandations sur les informations relatives à la qualité de la substance active ou des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et du produit médicamenteux ou des produits pharmaceutiques finis (PPF) à soumettre aux Autorités Nationales de Réglementation Thérapeutique (ANRP) des États membres de la SADC dans le but d'étayer les demandes d'enregistrement. D'autres approches des principes et pratiques décrits dans le présent document peuvent être acceptées à condition qu'elles s'accompagnent d'une bonne justification scientifique. Il est également important de noter que les ANRP des États membres de la SADC peuvent exiger des informations ou des documents, ou définir des conditions qui ne sont pas spécifiquement décrits dans le présent document, dans le but d'évaluer convenablement la qualité d'un produit pharmaceutique. Les demandeurs doivent consulter les lignes directrices de la CIH pour de plus amples renseignements sur la soumission des données sur l'efficacité et l'innocuité visant à étayer les demandes d'enregistrement de nouveaux médicaments (innovateurs).

## Objectifs

Ces lignes directrices ont pour objectif de:

- Normaliser les exigences en matière d'enregistrement de médicaments pour la région de la SADC et faciliter ainsi l'harmonisation.
- Aider le demandeur à préparer le Module Qualité des demandes d'enregistrement en donnant des directives générales claires sur le format des demandes;
- Adopter le format modulaire du document technique commun – qualité (M4Q) développé par la CIH; (3)
- Donner des directives sur les exigences relatives aux données techniques et autres données générales.

Ces mesures ont pour but de promouvoir des processus efficaces et efficaces relatifs au développement des demandes d'enregistrement ainsi que les procédures d'évaluation qui s'ensuivent.

## Champ d'application

Ces directives s'appliqueront à tous les EM de la SADC à savoir l'Angola, le Botswana, la République Démocratique du Congo, le Lesotho, Madagascar, le Malawi, Maurice, le Mozambique, la Namibie, le Swaziland, l'Afrique du Sud, la Tanzanie, la Zambie et le Zimbabwe. Ces directives s'appliquent aux médicaments génériques (multisources) et aux nouveaux médicaments (innovateurs). Elles définissent le format et le contenu des demandes d'enregistrement des substances médicamenteuses, et de leurs produits médicamenteux correspondants, d'origine synthétique ou semi-synthétique, et d'origine biotechnologique (définis dans le champ d'application de la CIH Q6B « Biotech »).

## Principes généraux

Pour faciliter la préparation des demandes d'enregistrement, les présentes directives sont organisées en conformité avec les directives de la structure du document technique commun – Qualité (M4Q), (3) élaborées par la CIH.

Les termes suivants sont interchangeables dans le présent document :

- “Substance médicamenteuse” avec “ingrédient pharmaceutique actif” ou “IPA”;
- “Produit médicamenteux” avec “produit pharmaceutique fini” ou “PPF”;
- “Demande” avec “dossier” ou;
- “Produit mixte” avec “combinaison à dose fixe” ou “CDF”;

Le contenu des présentes directives soit être lu de concert avec les informations pertinentes décrites dans d'autres directives et documents de référence existants de la SADC ou des ANRP des EM (c.-à-d. Directives générales sur la préparation des dossiers au format CTD, document CTD de la SADC), de l'OMS ou de la CIH. Les ouvrages scientifiques peuvent s'avérer utiles pour répondre aux exigences de certains renseignements ou paramètres brièvement décrits dans le présent document (par ex. qualification des impuretés identifiées). Par ailleurs, certaines exigences stipulées dans les sections peuvent ne pas s'appliquer à l'IPA ou au PPF proposé. Dans ces cas de figure, il convient d'inclure un résumé et la référence complète à l'ouvrage scientifique, ou d'indiquer clairement la non applicabilité des renseignements demandés en joignant, par exemple, une note explicative.

### Directives relatives au format

Les recommandations contenues dans les Directives de la SADC relatives à la préparation et au dépôt des dossiers au format du CTD doivent être suivies pour le format et la présentation du DP. Dans un certain nombre de cas, il se peut que la répétition des sections soit appropriée. Quand une section est répétée, il convient d'indiquer clairement ce à quoi cette section fait référence en créant un titre distinct entre parenthèses après l'intitulé de la ligne directrice M4Q (CTD-Q), par ex. 3.2.S substance médicamenteuse (ou IPA) (nom, fabricant A).

Voici des recommandations sur la présentation des informations dans le Module Qualité pour les différents scénarios qui peuvent se représenter.

- La partie accessible (informations non confidentielles) de chaque DPIPA doit toujours être incluse dans son intégralité dans le DP, en annexe à la section 3.2.S.
- Pour un PPF contenant plusieurs substances médicamenteuses, les informations requises pour la section « 3.2.S » doivent être fournies dans leur intégralité pour chaque IPA.
- Pour un IPA provenant de plusieurs fabricants: il convient de remplir entièrement la section « 3.2.S » pour l'IPA d'un fabricant, puis les autres sections « 3.2.S » pour chacun des autres fabricants de l'IPA.
- Pour un PPF à plusieurs dosages (par ex. 10, 50, 100 mg): il convient de remplir entièrement la section « 3.2.P », et de faire figurer les informations relatives aux différents dosages dans les sous-sections. Une copie complète du DP doit être jointe pour chaque dosage du PPF.
- Pour un PPF à plusieurs systèmes de fermeture du contenant (par ex. bouteilles et plaquettes alvéolées de doses unitaires): il convient de remplir entièrement la section « 3.2.P » et de faire figurer les informations relatives aux différentes présentations dans les sous-sections.
- Pour plusieurs PPF (par ex. des comprimés et un produit parentéral): un dossier à part doit être déposé pour chaque PPF.
- Pour un PPF fourni avec un/des diluants de reconstitution, il convient de remplir entièrement la section « 3.2.P » pour le PPF, et de fournir les informations sur le(s) diluent(s) dans une autre partie de la section « 3.2.P », le cas échéant.
- Pour des PPF se trouvant dans la même plaque alvéolaire, il convient de remplir entièrement section « 3.2.P » pour chaque produit.

Pour savoir si une ou plusieurs demandes doivent être déposées, les demandeurs doivent se reporter au *Module 1.5.2* des Directives de la SADC sur la préparation des demandes au format CTD.

# **MODULE 2 :**

## **RÉSUMÉS DU DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN**

### **Module 2.3: RÉSUMÉ GLOBAL DE LA QUALITÉ (QOS)**

Le résumé global de la qualité (QOS) est un résumé qui se trouve dans le Module 3, après le champ d'application et l'ensemble des données. Le QOS ne doit pas contenir d'informations, de données ou de justifications qui ont déjà été incluses dans le Module 3 ou dans d'autres parties du CTD.

Le QOS doit inclure suffisamment d'informations sur chaque section pour permettre à l'examineur de la qualité d'avoir une vue d'ensemble du Module 3. Le QOS doit aussi mettre l'accent sur les paramètres critiques du produit et apporter, par exemple, des justifications quand les directives n'ont pas été suivies. Le QOS doit inclure une discussion des enjeux, qui intègre des informations provenant des sections du Module Qualité, et des informations pertinentes provenant d'autres Modules (par ex. qualification des impuretés par les études toxicologiques abordées dans le module CTD-S), y compris des renvois au volume et au numéro de page dans d'autres Modules.

Toutes les sections et tous les champs pertinents du modèle du QOS doivent être remplis. Il est entendu que certaines sections et certains champs peuvent être hors de propos et doivent être indiqués comme tels en inscrivant "néant" dans le champ qui convient, et en joignant une note explicative.

Ce QOS ne doit pas en général dépasser 40 pages de texte (tableaux et figures nom compris). Pour les produits biotechnologiques et les produits fabriqués suivant des procédés plus complexes, le document peut être plus long mais ne doit pas dépasser en général 80 pages de texte (tableaux et figures nom compris).

L'utilisation de tableaux pour résumer les informations est encouragée dans la mesure du possible. Il se peut que les tableaux inclus dans le modèle doivent être agrandis ou dupliqués (par ex. pour plusieurs dosages), selon les besoins. Ces tableaux sont inclus à titre d'exemples pour illustrer la manière de résumer les informations. D'autres approches pour résumer les informations peuvent être utilisées si elles remplissent la même fonction.

### **INTRODUCTION**

L'introduction doit inclure le nom de spécialité, la désignation commune ou la désignation courante de l'IPA, le nom de l'entreprise, la ou les formes pharmaceutiques, le ou les dosages, la voie d'administration, et les indications proposées.

### **2.3.S INGRÉDIENT PHARMACEUTIQUE ACTIF (IPA) (NOM, FABRICANT)**

#### **2.3.S.1 Informations générales (nom, fabricant)**

Inclure les informations tirées de la section 3.2.S.1.

#### **2.3.S.2 Fabrication (nom, fabricant)**

Inclure les informations tirées de la section 3.2.S.2:

- Informations sur le fabricant ;
- Brève description du procédé de fabrication (en indiquant, par exemple, les produits de départ, les étapes critiques et le retraitement) et des contrôles ayant pour but de garantir une production régulière et constante du ou des produits d'une qualité appropriée;
- Un organigramme, tel que fourni dans la section 3.2.S.2.2;
- Une description de la matière source, du produit de départ et des matières premières d'origine biologique utilisés dans la fabrication de l'IPA, tels que décrits dans la section 3.2.S.2.3;

- Une discussion du choix et de la justification des étapes de fabrication critiques, des contrôles du procédé et des critères d'acceptation. Les produits intermédiaires essentiels du procédé, tels que décrits dans la section 3.2.S.2.4, doivent **être spécifiés**;
- Une description de la validation et/ou de l'évaluation du procédé, telle que décrite dans la section 3.2.S.2.5.
- Un bref résumé des principaux changements de fabrication effectués tout au long du processus de développement, et les conclusions de l'évaluation utilisée pour déterminer l'uniformité du produit, telle que décrite dans la section 3.2.S.2.6. Le QOS doit aussi faire référence aux études non-cliniques et cliniques ayant porté sur les lots affectés par ces changements de fabrication, telles que contenues dans les modules CTD-S et CTD-E du dossier.

### 2.3.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

Inclure un résumé de l'interprétation des preuves relatives à la structure et à l'isomérisme, telles que décrites dans la section 3.2.S.3.1.

Quand un IPA est chiral, il convient de spécifier si des stéréoisomères spécifiques, ou un mélange de stéréoisomères, ont été utilisés dans les études non-cliniques et cliniques. Il convient aussi de fournir des informations relatives au stéréoisomère de l'IPA qui sera utilisé dans le produit final destiné à être commercialisé.

**Pour les produits biotechnologiques:** Inclure une description du produit et des substances associées au produit ainsi qu'un résumé des propriétés générales, des **éléments caractéristiques** et des données de caractérisation (par exemple, structure primaire et structure supérieure et activité biologique), comme décrit dans 3.2.S.3.1.

**Pour les NCE/produits génériques et biotechnologiques:** Le QOS doit résumer les données sur les impuretés potentielles et réelles émanant de la synthèse, de la fabrication et/ou de la dégradation, et indiquer la base sur laquelle les critères d'acceptation sont fixés pour les impuretés individuelles et le total des impuretés. Le QOS doit aussi résumer les niveaux d'impureté dans les lots de l'IPA utilisés dans les études non-cliniques, dans les essais cliniques, et dans les lots représentatifs fabriqués conformément au procédé commercial proposé. Le QOS doit indiquer la manière dont les limites d'impuretés proposées sont qualifiées. Un tableau résumant les données fournies dans la section 3.2.S.3.2, accompagné d'une représentation graphique, le cas échéant, doit être inclus.

### 2.3.S.4 Contrôle de l'IPA (nom, fabricant)

Inclure un bref résumé de la justification de la ou des spécification(s), des procédures analytiques et de la validation. Il convient aussi d'inclure les spécifications de la section 3.2.S.4.1, ainsi qu'un tableau résumant les analyses des lots de la section 3.2.S.4.4 accompagné d'une représentation graphique, le cas échéant.

### 2.3.S.5 Étalons et matériaux de référence (nom, fabricant)

Inclure les informations de la 3.2.S.5 (présentées sous forme de tableau, le cas échéant).

### 2.3.S.6 Système de fermeture du contenant (nom, fabricant)

Inclure une brève description et une discussion des informations contenues dans la section 3.2.S.6.

### 2.3.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

Cette section doit inclure un résumé des études menées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions, les conditions de stockage proposées, la date des contre-essais ou la durée de conservation, le cas échéant, tels que **décrits** dans la section 3.2.S.7.1.

Le protocole de stabilité post-homologation décrit dans la section 3.2.S.7.2, doit être spécifié.

Inclure aussi un tableau résumant les résultats de stabilité contenus dans la section 3.2.S.7.3, accompagné d'une représentation graphique, le cas échéant.

## **2.3.P PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF) (NOM, FORME PHARMACEUTIQUE)**

### **2.3.P.1 Description et composition du PPF (nom, forme pharmaceutique)**

Inclure les informations sur la description et la composition du PPF contenues dans la section 3.2.P.1.

### **2.3.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme pharmaceutique)**

Inclure une discussion des informations et données contenues dans la section 3.2.P.2.

Inclure aussi un tableau résumant la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques, ainsi qu'une présentation des profils de dissolution, le cas échéant.

### **2.3.P.3 Fabrication (nom, forme pharmaceutique)**

Les informations provenant de la section 3.2.P.3 doivent inclure:

- Les informations sur le fabricant.
- Une brève description du procédé de fabrication et des contrôles visant à garantir une production régulière et constante du ou des produits de la qualité appropriée.
- Un organigramme, tel que fourni dans la section 3.2.P.3.3.
- Une brève description de la validation et/ou de l'évaluation du procédé, telle que décrite dans la section 3.2.P.3.5.

### **2.3.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme pharmaceutique)**

Inclure un bref résumé de la qualité des excipients décrits dans la section 3.2.P.4.

### **2.3.P.5 Contrôle du PPF (nom, forme pharmaceutique)**

Inclure un bref résumé de la justification de la ou des spécification(s), un résumé des procédures analytiques et de la validation, ainsi que de la caractérisation des impuretés. Inclure aussi la ou les spécification(s) décrites dans la section 3.2.P.5.1. Inclure aussi un tableau résumant les analyses des lots décrites dans la section 3.2.P.5.4, accompagné d'une représentation graphique, le cas échéant.

### **2.3.P.6 Étalons et matériaux de référence (nom, forme pharmaceutique)**

Inclure les informations contenues dans la section 3.2.P.6 (présentées sous forme de tableau, le cas échéant).

### **2.3.P.7 Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique)**

Inclure une brève description et discussion des informations contenues dans la section 3.2.P.7.

### **2.3.P.8 Stabilité (nom, forme pharmaceutique)**

Inclure un résumé des études menées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et conclusions des études de stabilité et de l'analyse des données. Cette section doit aussi inclure les conclusions relatives aux conditions de stockage et à la durée de conservation, le cas échéant, et aux conditions de stockage et à la durée de conservation du produit pendant l'emploi.

Inclure aussi un tableau résumant les résultats de stabilité contenus dans la section 3.2.P.8.3, accompagné d'une représentation graphique, le cas échéant. Le protocole de stabilité post-homologation, décrit dans la section 3.2.P.8.2, doit aussi être inclus.

## **2.3.A ANNEXES**

### **2.3.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant)**

Produits biotechnologiques: inclure un résumé des informations sur les installations décrites dans la section 3.2.A.1.

### **2.3.A.2 Évaluation de l'innocuité des agents adventices(nom, forme pharmaceutique, fabricant)**

Inclure une discussion des mesures mises en œuvre pour contrôler les agents endogènes et adventices dans la production.

Inclure aussi un tableau résumant les facteurs de réduction pour la clairance virale décrits dans la section 3.2.A.2.

### **2.3.A.3 Excipients**

## **2.3.R INFORMATIONS RÉGIONALES**

Inclure une brève description des informations propres à la région fournies dans la section « 3.2.R », le cas échéant.

# **MODULE 3: QUALITÉ**

## **3.1. TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 3**

Une table des matières doit être fournie pour la demande déposée.

## **3.2. ENSEMBLE DES DONNÉES**

### **3.2.S SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE 1 (NOM, FABRICANT)**

Les informations relatives à l'IPA peuvent être soumises aux États Membres de la SADC à travers l'une des quatre options suivantes:

- Option 1: Confirmation du document de préqualification de l'IPA (CPQ);
- Option 2: Certificat de conformité à la pharmacopée européenne(CEP); ou
- Option 3: Dossier permanent de l'ingrédient pharmaceutique actif (DPIPA); ou
- Option 4: Détails complets fournis dans le DP.

Le demandeur doit clairement indiquer au début de la section sur l'IPA (dans le dossier et dans le QOS) la manière dont les informations sur l'IPA pour chaque fabricant d'IPA sont soumises. Les informations sur l'IPA soumises par le demandeur/fabricant du PPF doivent inclure les éléments suivants pour chacune des options utilisées.

#### ***Option 1: Confirmation du document de préqualification de l'IPA (CPQ).***

Une copie complète de la confirmation du document de préqualification de l'IPA délivrée par l'OMS doit être jointe dans le Module 1, accompagnée de l'encadré d'autorisation du ment rempli au nom du fabricant du PPF ou du demandeur.

Le demandeur doit fournir les informations suivantes dans le dossier, accompagnées des données résumées dans le QOS :

- 3.2.S.1.3 Propriétés générales - discussions de toutes les propriétés physicochimiques applicables et autres propriétés pertinentes de l'IPA qui ne sont pas contrôlées par les spécifications du fabricant de l'IPA, par ex. les solubilités et polymorphes, conformément aux directives de cette section.
- 3.2.S.2–Si la stérilité du PPF repose sur la fabrication stérile de l'IPA, alors les données sur le procédé de stérilisation et les données complètes sur la validation doivent être fournies.
- 3.2.S.3.1Détermination de la structure et d'autres caractéristiques–études visant à identifier les polymorphes et la répartition de la taille des particules, le cas échéant, conformément aux directives de cette section.



- 3.2.S.4.1 Spécification - les spécifications du fabricant du PPF, y compris tous les essais et les limites des spécifications du fabricant de l'IPA, et tous les essais supplémentaires et critères d'acceptation qui ne sont pas contrôlés par les spécifications du fabricant de l'IPA, tels que les polymorphes et/ou la répartition de la taille des particules.
- 3.2.S.4.2 / 3.2.S.4.3 Procédures analytiques et validation – pour toutes les méthodes utilisées par le fabricant du PPF en plus de celles indiquées dans les spécifications du fabricant de l'IPA.
- 3.2.S.4.4 Analyse des lots – résultats d'au moins deux lots à l'échelle pilote (au minimum), démontrant la conformité avec les spécifications IPA du fabricant du PPF.
- 3.2.S.5 Étalons et matériaux de référence – informations sur les étalons de référence du fabricant du PPF.
- 3.2.S.7 Stabilité - données pour corroborer la période de contre-essais si la période de contre-essais proposée est plus longue, ou si la température ou l'humidité des conditions d'entreposage proposées est inférieure que celle de l'IPA préqualifié.

**Option 2: Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP)**

Une copie complète du CEP (comprenant toutes les annexes) doit être jointe dans le Module 1. Le titulaire du CEP au nom du fabricant du PPF ou du demandeur, doit dûment remplir la déclaration d'accès au CEP par les ANRP des États membres de la SADC.

Par ailleurs, un engagement écrit doit être joint stipulant que le demandeur informera l'OMS en cas de retrait du CEP. Le demandeur doit aussi reconnaître qu'en cas de retrait du CEP, d'autres données sur l'IPA sont requises pour étayer le DP. Cet engagement écrit doit accompagner la copie du CEP dans le Module 1.

En plus du CEP, le demandeur doit fournir les informations suivantes dans le dossier, accompagnées des données résumées dans le QOS.

- 3.2.S.1.3 Propriétés générales - discussions de toutes les propriétés physicochimiques applicables et autres propriétés pertinentes de l'IPA qui ne sont pas contrôlées par le CEP et la monographie de la Ph.Eur., par ex. les solubilités et polymorphes, conformément aux directives de cette section.
- 3.2.S.3.1 Détermination de la structure et d'autres caractéristiques - études visant à identifier les polymorphes (sauf quand le CEP spécifie une forme polymorphique) et la répartition de la taille des particules, le cas échéant, conformément aux directives de cette section.
- 3.2.S.4.1 Spécification - les spécifications du fabricant du PPF, y compris tous les essais et les limites du CEP et de la monographie de la Ph.Eur, et tous les essais supplémentaires et critères d'acceptation qui ne sont pas contrôlés par le CEP et la monographie de la Ph.Eur, tels que les polymorphes et/ou la répartition de la taille des particules.
- 3.2.S.4.2 / 3.2.S.4.3 Procédures analytiques et validation – pour toutes les méthodes utilisées par le fabricant du PPF en plus de celles indiquées dans le CEP et la monographie de la Ph.Eur.
- 3.2.S.4.4 Analyse des lots - résultats d'au moins deux lots à l'échelle pilote (au minimum), démontrant la conformité avec les spécifications IPA du fabricant du PPF.
- 3.2.S.5 Étalons et matériaux de référence – informations sur les étalons de référence du fabricant du PPF.
- 3.2.S.6 Système de fermeture du contenant - spécifications incluant les descriptions et l'identification des composants du conditionnement primaire. Exception: quand le CEP spécifie un système de fermeture du contenant et le demandeur déclare utiliser le même système de fermeture du contenant.
- 3.2.S.7 Stabilité - exception: quand le CEP spécifie une période de contre-essais qui est la même ou qui est plus longue que celle proposée par le demandeur, et des conditions d'entreposage qui sont les mêmes ou dont la température et l'humidité sont supérieures aux conditions proposées par le demandeur.

Pour les IPA stériles, inclure dans le dossier les données sur le procédé de stérilisation de l'IPA, y compris les données relatives à la validation.

### **Option 3: Procédure relative au dossier permanent de l'ingrédient pharmaceutique actif (DPIPA)**

Le fabricant de l'IPA peut soumettre les détails complets de la chimie, du procédé de fabrication, des contrôles de qualité pendant la fabrication et de la validation du procédé de l'IPA sous forme de DPIPA directement aux ANRP des États membres. Le demandeur doit s'adresser à l'ANRP de l'État membre en question pour savoir si cette option est applicable. Dans ce cas de figure, la partie accessible (informations non-confidentielles) doit être incluse dans son intégralité en annexe à la section 3.2.S. Par ailleurs, le demandeur/fabricant du PPF doit remplir en entier les sections suivantes dans le dossier et le QOS conformément aux instructions fournies, sauf indication contraire dans les sections respectives:

Informations générales S.1.1 à S.1.3

Fabrication S.2

Fabricant(s) S.2.1

Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé S.2.2

Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires S.2.4

Détermination de la structure et d'autres caractéristiques S.3.1

Impuretés S.3.2

Contrôle de l'IPA S.4.1 à S.4.5

Étalons et matériaux de référence S.5

Système de fermeture du contenant S.6

Stabilité S.7.1 à S.7.3

Le demandeur de veiller à ce que le fabricant de l'IPA soumette le DPIPA complet (c.-à-d. la partie accessible du demandeur et la partie non-accessible du fabricant de l'IPA) directement à l'ANRP de l'État membre, et que le demandeur ait accès aux informations pertinentes du DPIPA relatives à la fabrication en cours de l'IPA.

Une copie de la lettre d'accès doit être jointe dans le Module 1 du dossier(en annexe 1.2.2.10.)

Les titulaires du DPIPA peuvent utiliser les directives sur l'option « Détails complets dans le Dossier/la demande » pour préparer les sections concernées des parties accessibles et restreintes de leurs DPIPA.

### **Option 4: Détails complets dans le dossier/la demande**

Les informations relatives à la section 3.2.S Ingrédient pharmaceutique actif, y compris les détails complets sur la chimie, le procédé de fabrication, les contrôles de la qualité pendant la fabrication et la validation du procédé de l'IPA, doivent être soumises dans le dossier, comme indiqué dans les sections suivantes du présent document. Le QOS doit être rempli de la manière décrite dans le Module 2: Résumé global de la qualité.

#### **3.2.S.1 Informations générales (nom, fabricant)**

##### **3.2.S.1.1 Nomenclature (nom, fabricant)**

Fournir les informations sur la nomenclature de la substance médicamenteuse. Par exemple:

- La dénomination commune internationale recommandée (DCI);
- Le nom de référence, le cas échéant;
- Le(s) nom(s) chimique(s);

Les noms chimiques listés doivent être les mêmes que ceux figurant dans les ouvrages scientifiques et ceux figurant sur les informations indiquées sur l'étiquette du produit (par ex. le résumé des caractéristiques du produit, la notice (aussi appelée feuillet de renseignements à l'intention des patients ou PIL), l'étiquette). Quand il existe plusieurs noms, le nom préféré doit être indiqué.

- Le code de l'entreprise ou du laboratoire;
- Les autres dénominations communes, par ex. Dénomination nationale, United States Adopted Name (USAN), Japanese Accepted Name (JAN); British Approved Name (BAN), et
- Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS).

### 3.2.S.1.2 Structure (nom, fabricant)

La formule structurale, la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative, doivent être indiquées.

Ces informations doivent correspondre à celles fournies dans la Section 3.2.S.1.1. Pour les IPA existants sous forme de sels, la masse moléculaire de la base libre ou de l'acide doit aussi être indiquée.

**Produits biotechnologiques:** La séquences chématique des aminoacides indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles et la masse moléculaire relative, doit être indiquée, le cas échéant.

### 3.2.S.1.3 Propriétés générales (nom, fabricant)

Ces informations peuvent être utilisées pour le développement des spécifications, la formulation des PPF et dans les essais de libération et de stabilité.

Les propriétés physiques et chimiques de l'IPA doivent être discutées, y compris la description physique, les solubilités dans les solvants courants (par ex. l'eau, les alcools, le dichlorométhane, l'acétone), le profil quantitatif de la solubilité en milieu aqueux en fonction du pH (par ex. pH 1.2 à 6.8, le volume dose/solubilité), le polymorphisme, les valeurs pH et pKa, l'absorption maximale des UV et l'absorptivité molaire, le point de fusion, l'indice de réfraction (pour un liquide), l'hygroscopicité, le coefficient de partage, etc. (voir tableau dans le QOS). Cette liste n'est pas exhaustive mais donne une indication du type d'information à inclure.

Quelques-unes des propriétés plus pertinentes à considérer pour les IPA sont décrites plus en détail ci-dessous.

#### *Description physique*

La description doit inclure l'apparence, la couleur et l'état physique. Les formes solides doivent être identifiées comme étant cristallines ou amorphes (voir section 3.2.S.3.1 pour de plus amples renseignements sur les formes solides des IPA).

#### *Solubilités/profil quantitatif de la solubilité en milieu aqueux en fonction du pH*

Les informations suivantes doivent être fournies pour toutes les options relatives aux demandes des données sur l'IPA.

Indiquer les solubilités dans un certain nombre de solvants courants (par ex. l'eau, les alcools, le dichlorométhane, l'acétone).

Les solubilités sur la plage de mesure du pH physiologique (pH 1.2 à 6.8) dans plusieurs milieux tamponnés doivent être indiquées en mg/ml. Si ces informations ne sont pas facilement accessibles (par ex. références bibliographiques), elles doivent être produites de manière interne.

Pour les formes pharmaceutiques orales solides, le volume dose/solubilité doit être indiqué de la manière suivante:

\* correspondant à la solubilité la plus faible déterminée à partir de la plage de mesure du pH physiologique (pH 1.2 à 6.8) et de la température ( $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ).

Conformément Système de classification des produits biopharmaceutiques (BCS), on entend par IPA *hautement solubles* (ou *hautement solubles dans l'eau*) les IPA ayant un volume dose/solubilité inférieur ou égal à 250 ml.

Par exemple, la solubilité la plus basse du composé A à  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , est de 1.0 mg/ml à un pH 6.8 et est disponible en 100 mg, 200 mg et 400 mg. Cet IPA ne serait pas considéré comme un IPA hautement soluble dans le BCS car son volume dose/solubilité est supérieur à 250 ml ( $400 \text{ mg}/1.0 \text{ mg/ml} = 400 \text{ ml}$ ).

Polymorphisme: Comme recommandé dans le document CTD-Q Questions et réponses/questions d'emplacement de la CIH, la partie ci-dessous fait référence à l'endroit où les données spécifiques doivent se situer dans le DP:

- La ou les formes polymorphiques présentes dans l'IPA proposé doivent être listées dans la Section 3.2.S.1.3;
- La description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé(3.2.S.2.2) doit stipuler la forme polymorphique fabriquée, le cas échéant;
- Les références bibliographiques ou les études réalisées pour identifier les formes polymorphiques potentielles de l'IPA, y compris les résultats des études, doivent être incluses dans la Section 3.2.S.3.1
- Si une forme polymorphique doit être identifiée ou limitée (par ex. pour les IPA qui ne sont pas hautement solubles et/ou quand un polymorphisme a été identifié comme un problème), les détails doivent être inclus dans les sections 3.2.S.4.1 à 3.2.S.4.5.

D'autres informations sont incluses dans les sections mentionnées du présent document.

#### *Répartition de la taille des particules*

Comme recommandé dans le document CTD-Q Questions et réponses/questions d'emplacement de la CIH, les études visant à identifier la répartition de la taille des particules de l'IPA doivent être incluses dans la Section 3.2.S.3.1 (consulter à cette section pour de plus amples renseignements).

#### *Informations tirées des ouvrages*

Des données d'appui et des résultats provenant d'études ou d'ouvrages publiés spécifiques peuvent être inclus dans ou joints à cette section.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A (NCE) et Q6B (produits biotechnologiques)

### **3.2.S.2 Fabrication (nom, fabricant)**

#### **3.2.S.2.1 Fabricant(s) (nom, fabricant)**

Indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les fabricants sous contrat, et chaque site ou installation de production proposé qui servira à la fabrication et à la réalisation des essais.

Dresser une liste des installations utilisées pour la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage, les essais et l'entreposage de l'IPA. Si certaines entreprises sont uniquement responsables d'une étape spécifique (par ex. le broyage de l'IPA), ceci doit être clairement indiqué.

La liste des fabricants/entreprises doit spécifier les adresses réelles des sites de production ou de fabrication concernés (y compris les blocs et unités), et non pas les bureaux administratifs. Fournir aussi les numéros de téléphone, de fax et les adresses e-mail.

Une autorisation de fabrication valide doit être fournie pour la production des IPA. Un certificat de conformité aux BPF doit être joint dans le Module 1 du dossier.

#### **3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé (nom, fabricant)**

La description du procédé de fabrication de la substance médicamenteuse représente l'engagement du demandeur envers la fabrication de la substance médicamenteuse. Il convient de fournir des informations décrivant de manière adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé. Par exemple:

Inclure un organigramme du ou des procédés synthétiques qui inclut les formules moléculaires, les poids, les fourchettes de rendement, les structures chimiques des produits de départ, les produits intermédiaires, les réactifs et la substance médicamenteuse reflétant la stéréochimie, et qui identifie les conditions d'utilisation et les solvants.

Soumettre une description séquentielle des procédures du procédé de fabrication. Cette description doit inclure, par exemple, les quantités de matières premières, de solvants, de catalyseurs et de réactifs reflétant l'échelle de lot représentative pour la fabrication commerciale, l'identification des étapes critiques, les contrôles du procédé, l'équipement et les conditions d'utilisation (par ex, température, pression, pH, durée).

Les procédés alternatifs doivent être expliqués et décrits de manière aussi détaillée que le procédé primaire. Les étapes de retraitement doivent être identifiées et justifiées. Toutes données visant à corroborer cette justification doivent être soit mentionnées ou incluses dans la section 3.2.S.2.5.

Comme indiqué dans la ligne directrice CIHQ7 et la Série de rapports techniques de l'OMS, No. 957 Annexe 2, le moment où le produit de départ de l'IPA est introduit dans le procédé de fabrication représente le point de départ de l'application des exigences en matière de BPF. Le produit de départ de l'IPA lui-même doit être proposé et son choix justifié par le fabricant, puis accepté comme tel par les évaluateurs. Le produit de départ de l'IPA doit être proposé en tenant compte de la complexité de la molécule, de la proximité du produit de départ avec l'IPA final, de la disponibilité du produit de départ de l'IPA sous forme de produit chimique commercial et des contrôles de qualité imposés sur le produit de départ de l'IPA. Cette justification doit être documentée dans le dossier et soumise à l'examen des inspecteurs de BPF de la SADC/des États membres.

Quand le produit de départ de l'IPA est une molécule complexe ne nécessitant qu'un nombre minimal d'étapes de synthèse jusqu'à l'IPA final, une autre molécule appelée produit de départ de la synthèse doit être proposée et son choix justifié par le demandeur. Le produit de départ de la synthèse définit le point de départ du procédé de fabrication pour un IPA à décrire dans une demande. Le demandeur doit proposer et justifier quelles substances doivent être considérées comme produits de départ pour la synthèse. Voir section 3.2.S.2.3 pour de plus amples renseignements. Dans le cas où le précurseur de l'IPA est obtenu par fermentation, ou est d'origine végétale ou animale, cette molécule peut être considérée comme le produit de départ de l'IPA, quelle que soit sa complexité.

Une synthèse en une seule étape peut être acceptée dans des cas exceptionnels, par exemple quand le produit de départ de l'IPA est couvert par le CEP, ou quand le produit de départ de l'IPA est un IPA accepté à travers le DPIPA ou la procédure API-PQ (confirmation d'un document de préqualification à l'appui), ou quand la structure de l'IPA est si simple qu'une synthèse en une seule étape peut être justifiée, par ex. l'éthambutol ou l'éthionamide.

En plus de la description détaillée du procédé de fabrication conformément à la ligne directrice CIH M4Q, la récupération de matériaux, s'il y a lieu, doit être décrite en détail et inclure l'étape où ils sont introduits dans le procédé. Les opérations de récupération doivent être bien contrôlées de manière à ce que les niveaux d'impuretés n'augmentent pas dans le temps. Pour la récupération des solvants, tout traitement visant à améliorer la qualité du solvant récupéré doit être décrit. En ce qui concerne le recyclage des filtrats (liqueurs mères) pour obtenir des secondes cultures, le demandeur doit fournir des informations sur les temps de retenue maximum des liqueurs mères et le nombre maximum de fois où la matière peut être recyclée. Des données sur les niveaux d'impureté doivent être incluses pour justifier le recyclage des filtrats.

Lorsqu'il existe plusieurs sites de fabrication pour un fabricant d'IPA, une liste exhaustive, présentée sous forme de tableau, doit être dressée pour comparer les processus dans chaque site et faire ressortir les différences.

Tous les solvants utilisés dans la fabrication (y compris les étapes de purification et/ou decristallisation) doivent être clairement identifiés. Les solvants utilisés dans les dernières étapes doivent être très purs. L'utilisation de solvants récupérés dans les dernières étapes de la purification et/ou de la cristallisation est déconseillée. Cependant, leur utilisation peut être justifiée sur présentation de données démontant que les solvants récupérés répondent aux normes stipulées dans la ligne directrice CIH Q7.

Quand des formes polymorphiques/amorphe sont été identifiées, la forme résultant de la synthèse doit être indiquée.

Quand la dimension de la particule est considérée comme un attribut fondamental (voir section 3.2.S.3.1 pour plus de détails), la ou les méthodes de réduction de la grandeur de la particule (broyage, micronisation) doivent être décrites.

Les procédés de fabrication alternatifs doivent être justifiés. Les procédés alternatifs doivent être expliqués avec le même niveau de détail que le processus primaire. Il convient de démontrer que les lots obtenus par des procédés alternatifs ont le même profil d'impureté que le procédé principal. Si le profil d'impureté obtenu est différent, il convient de démontrer qu'il est conforme aux exigences stipulées dans la section S.3.2.

Des informations sur la fabrication à l'échelle pilote peuvent être fournies à condition qu'elles soient représentatives de l'échelle de production, et que toute augmentation soit immédiatement signalée à la SADC en respectant les exigences des directives de la SADC relatives aux modifications.

**Produits biotechnologiques:** Le demandeur doit fournir des informations sur le processus de fabrication, qui débute en général par un ou plusieurs flacons de la banque de cellules et qui inclut la culture de cellules, la ou les récoltes, les réactions de purification et de modification, le remplissage ainsi que les conditions d'entreposage et d'expédition.

#### Définition des lots et de l'échelle

Fournir une explication du système de numérotation des lots, ainsi que des informations sur la mise en commun des récoltes ou des produits intermédiaires et la taille des lots ou l'échelle.

#### Culture et récolte de cellules

Inclure un organigramme illustrant le procédé de fabrication à partir de l'inoculum original, par exemple les cellules contenues dans un ou plusieurs flacons de la banque de cellules de travail jusqu'à la dernière opération de récolte. Le schéma doit inclure toutes les étapes (c.-à-d. les opérations unitaires) et les produits intermédiaires. Les informations pertinentes pour chaque étape, telles que les niveaux de doublement de la population, la concentration cellulaire, les volumes, le pH, les temps de culture, les temps de retenue et la température doivent être incluses. Les étapes critiques et les produits intermédiaires essentiels pour lesquels des spécifications sont établies (voir section 3.2.S.2.4) doivent aussi être identifiés.

L'organigramme doit contenir une description de chaque étape du procédé. Inclure par exemple des informations sur l'échelle, les milieux de culture et autres additifs (détails fournis dans la section 3.2.S.2.3), l'équipement majeur (détails fournis dans la section 3.2.A.1) et les contrôles du procédé, y compris les essais en cours de fabrication et les paramètres opérationnels, les étapes du procédé, l'équipement et les produits intermédiaires avec critères d'acceptation (détails fournis dans la section 3.2.S.2.4). Fournir des informations sur les procédures utilisées pour transférer le matériau entre les étapes, l'équipement, les zones et bâtiments, le cas échéant, et les conditions d'expédition et d'entreposage. (Les détails sur l'expédition et l'entreposage sont fournis dans la section 3.2.S.2.4.)

#### Réactions de purification et de modification

Inclure un organigramme illustrant les étapes de purification (c.-à-d. les opérations unitaires) des récoltes brutes jusqu'à l'étape précédant le remplissage de la substance médicamenteuse. Identifier toutes les étapes et les produits intermédiaires, et fournir des informations pertinentes pour chaque étape (par ex. les volumes, le pH, le temps de traitement critique, les temps de retenue, les températures, les profils d'élution et la sélection de la fraction, l'entreposage des produits intermédiaires, le cas échéant). Les étapes critiques pour lesquelles des spécifications sont établies, telles que mentionnées dans la section 3.2.S.2.4, doivent être identifiées.

Chaque étape identifiée dans l'organigramme doit être décrite. La description doit inclure par exemple, l'échelle, les solutions tampon et autres réactifs (détails dans la section 3.2.S.2.3), l'équipement majeur (détails dans la section 3.2.A.1), et les matériaux. Pour les matériaux tels que les membranes et résines chromatographiques, inclure aussi les informations sur les conditions d'utilisation et de réutilisation. (Détails de l'équipement fournis dans la section 3.2.A.1; études de validation pour la réutilisation et la régénération des colonnes et membranes dans la section 3.2.S.2.5.) La description doit aussi inclure les contrôles du processus (y compris les essais en cours de fabrication et les paramètres opérationnels) ainsi que les critères d'acceptation pour les étapes du procédé, l'équipement et les produits intermédiaires. (Détails dans la section 3.2.S.2.4.)

Les procédures de retraitement, accompagnées des critères de retraitement du produit intermédiaire ou de la substance médicamenteuse, doivent être décrites. (Détails à fournir dans la section 3.2.S.2.5.)

Fournir les informations sur les procédures utilisées pour transférer le matériau entre les étapes, l'équipement, les zones et bâtiments, le cas échéant, et les conditions d'expédition et d'entreposage (les détails relatifs à l'expédition et à l'entreposage sont fournis dans la section 3.2.S.2.4.).

Remplissage, entreposage et transport (expédition). Cette section doit inclure une description de la procédure de remplissage pour la substance médicamenteuse, des contrôles du procédé (y compris les essais en cours de fabrication et les paramètres opérationnels), et des critères d'acceptation. (Détails dans la section 3.2.S.2.4.) Le ou les systèmes de fermeture du contenant utilisés pour l'entreposage de la substance médicamenteuse (détails dans la section 3.2.S.6.) et les conditions d'entreposage et d'expédition de la substance médicamenteuse doivent être décrits.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q5A, Q5Bet Q6B

### **3.2.S.2.3 Contrôle des matériaux(nom, fabricant)**

Une liste des matériaux utilisés dans la fabrication de la substance médicamenteuse (par ex., matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) doit être dressée pour identifier l'endroit où chaque matériau est utilisé dans le procédé. Fournir des informations sur la qualité et le contrôle de ces matériaux. Fournir aussi des informations démontrant que les matériaux (y compris les matériaux de source biologique, par ex. les constituants des milieux, les anticorps monoclonaux, les enzymes) respectent les normes appropriées pour l'usage prévu (y compris la clairance ou le contrôle des agents adventifs), le cas échéant. Pour les matériaux de source biologique, ces informations peuvent porter sur la source, la fabrication et la caractérisation. (Détails fournis dans la section 3.2.A.2 pour les NCE, les génériques et les produits biotechnologiques).

Le demandeur doit fournir une caractérisation complète du *produit de départ* de l'IPA et proposer et justifier des spécifications appropriées, incluant, au minimum, le contrôle d'identité, le dosage, la teneur en impuretés, et tout autre attribut essentiel du matériau. Indiquer, pour chaque *produit de départ de l'IPA*, le nom et l'adresse du site de fabrication du ou des fabricants. Inclure, pour chaque fabricant, une brève description de la préparation du *produit de départ de l'IPA*, incluant les solvants, catalyseurs et réactifs utilisés. Un ensemble unique de spécifications doit être proposé pour le produit de départ s'appliquant au matériau de toutes sources. Tout changement futur de fabricant du produit de départ de l'IPA, du mode de préparation ou des spécifications, doit être notifié.

Comme indiqué dans la section 3.2.S.2, le produit de départ pour la synthèse devra aussi être défini. En général, le produit de départ pour la synthèse décrit dans le dossier doit:

- être un précurseur synthétique se situant à une ou plusieurs étapes de la synthèse en amont du produit intermédiaire de l'IPA. Les acides, bases, sels, esters et dérivés similaires de l'IPA, ainsi que le racémate d'un IPA à un seul énantiomère, ne sont pas considérés comme des produits intermédiaires finaux;
- être une substance convenablement caractérisée, isolée et purifiée, dont la structure est entièrement élucidée, y compris sa stéréochimie (le cas échéant);
- avoir des spécifications clairement définies, qui incluent, entre autres, un ou plusieurs essais d'identité spécifiques, ainsi que des essais et des limites de dosage, et les impuretés spécifiées, non spécifiées et le total des impuretés;
- constituer un fragment structural important de la structure de l'IPA.

Des copies des spécifications pour les matériaux utilisés dans les étapes de la synthèse, de l'extraction, de l'isolation et de la purification doivent être jointes au dossier, y compris les produits de départ, réactifs, solvants, catalyseurs et matériaux récupérés. Il convient de confirmer que les spécifications s'appliquent aux matériaux utilisés dans chaque site de fabrication. Un certificat d'analyse du produit de départ pour la synthèse doit être fourni et un résumé des informations sur les produits de départ doit être inclus dans le QOS.

Le transfert des impuretés des produits de départ de la synthèse dans l'IPA final doit être considéré et examiné.

Une lettre d'attestation confirmant que l'IPA et les produits de départ et réactifs utilisés dans la fabrication de l'IPA ne comportent aucun risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales doit être incluse.

Lorsque cela est possible, un CEP attestant de la conformité EST doit être fourni. Une copie complète du CEP (y compris les annexes) doit être jointe dans le Module 1.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A et Q6B

### **Produits biotechnologiques:**

#### Contrôle des matériaux source et produits de départ d'origine biologique

Fournir des résumés des informations sur la sécurité virale des matériaux de source biologique. (Détails dans la section 3.2.A.2.)

#### Source, historique et préparation du substrat cellulaire

Fournir des informations sur la source du substrat cellulaire et sur l'analyse du vecteur d'expression utilisé pour modifier génétiquement les cellules et incorporé dans le clone cellulaire initial utilisé pour développer la Banque de Cellules Mère, comme décrit dans les lignes directrices Q5B et Q5D.

#### Système de mise en banque de cellules, caractérisation et essais

Fournir des informations sur le système de mise en banque de cellules, les activités de contrôle de la qualité, et la stabilité des lignées cellulaires pendant la production et l'entreposage (y compris les procédures utilisées pour préparer la ou les Banques de cellules mère et de travail), comme décrit dans les lignes directrices Q5B et Q5D.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q5A, Q5B, Q5C et Q5D

#### **3.2.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, fabricant)**

**Étapes critiques:** Fournir des informations sur les essais et critères d'acceptation (accompagnés de la justification et des données expérimentales) effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication identifiées dans la section 3.2.S.2.2 pour s'assurer que ce processus est contrôlé de manière appropriée.

Les étapes critiques doivent être identifiées. Celles-ci peuvent inclure, entre autres: les étapes où des quantités importantes d'impuretés sont éliminées ou introduites, les étapes introduisant un élément structural moléculaire essentiel, tel qu'un centre chiral, ou entraînant une transformation chimique majeure, les étapes ayant un impact sur les propriétés à l'état solide et l'homogénéité de l'IPA et pouvant être utilisé dans des formes pharmaceutiques solides.

**Produits intermédiaires:** Fournir des informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés au cours du procédé.

Fournir les spécifications des produits intermédiaires isolés, en incluant les essais et les critères d'acceptation relatifs à l'identité, la pureté et le dosage, le cas échéant.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A et Q6B

**Informations supplémentaires sur les produits biotechnologiques:** Données de stabilité étayant les conditions d'entreposage.

Ligne directrice de référence de la CIH: Q5C

#### **3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation du procédé (nom, fabricant)**

Inclure les études de validation et/ou d'évaluation du procédé relatives au traitement aseptique et à la stérilisation.

On suppose que les procédés de fabrication de tous les IPA sont correctement contrôlés. Si l'IPA est préparé sous forme stérile, une description complète des méthodes de traitement aseptique et/ou de stérilisation doit être incluse. Les contrôles utilisés pour maintenir la stérilité de l'IPA pendant l'entreposage et le transport doivent aussi être stipulés. Tout procédé alternatif doit être justifié et décrit (voir la section 3.2.S.2.2 concernant le niveau de détail attendu).

#### **Produits biotechnologiques:**

Une quantité d'informations suffisante doit être fournie sur les études de validation et d'évaluation pour démontrer que le procédé de fabrication (y compris les étapes de retraitement) est adapté à l'usage auquel il est destiné, et pour corroborer le choix des contrôles critiques du procédé (paramètres opérationnels et essais en cours de fabrication) et leurs limites pour les étapes critiques de la fabrication (par ex. la culture de cellules, la récolte, la purification et la modification).

Décrivez le plan de réalisation des études et indiquez les résultats, les analyses et les conclusions des études menées. Les procédures analytiques et la validation correspondante doivent être référencées (par ex. 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.3) ou indiquées pour justifier la sélection des contrôles critiques du procédé et des critères d'acceptation.



Pour les étapes de fabrication visant à éliminer ou inactiver les contaminants viraux, les informations tirées des études d'évaluation doivent être incluses dans la section 3.2.A.2.

### **3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication (nom, fabricant)**

Inclure une discussion et une description des modifications importantes apportées au procédé de fabrication et/ou au site de fabrication de la substance médicamenteuse utilisé pour produire les études non-cliniques, cliniques (y compris les études comparatives de biodisponibilité ou la dispense d'études de bioéquivalence), les lots d'optimisation, à l'échelle pilote et, si possible, à l'échelle de production.

Consulter les données sur la substance médicamenteuse fournies dans la section 3.2.S.4.4.

Ligne directrice de référence de la CIH: Q3A

#### **Produits biotechnologiques:**

L'historique du développement du procédé de fabrication, tel que décrit dans la section 3.2.S.2.2, doit être indiqué. La description du ou des modifications apportées à la fabrication des lots de la substance médicamenteuse utilisés pour appuyer la demande de mise sur le marché (par ex., les études non-cliniques ou cliniques) doit inclure, par exemple, les modifications apportées au procédé ou à l'équipement critique. La raison de la modification doit être expliquée. Des informations pertinentes sur les lots de la substance médicamenteuse fabriqués au cours du développement, telles que le numéro de lot, l'échelle de fabrication et l'usage (par ex. stabilité, le matériau non-clinique, de référence) en relation avec ces modifications doivent être fournies.

L'importance de la modification doit être déterminée en évaluant l'impact potentiel qu'elle peut avoir sur la qualité de la substance médicamenteuse (et/ou le produit intermédiaire, le cas échéant). Pour les modifications de fabrication considérées comme significatives, des données tirées d'essais analytiques comparatifs réalisés sur les lots concernés de la substance médicamenteuse doivent être fournies pour déterminer l'impact sur la qualité de la substance médicamenteuse (voir Q6B pour plus de détails). Une discussion des données incluant une justification de la sélection des essais et une évaluation des résultats, doit être incluse.

Les essais utilisés pour évaluer l'impact des modifications de fabrication sur la ou les substances médicamenteuses et le ou les produits correspondants peuvent aussi inclure des études cliniques et non-cliniques. Des renvois vers l'emplacement de ces études dans d'autres modules de la demande doivent être inclus.

Consulter les données sur la substance médicamenteuse fournies dans la section 3.2.S.4.4.

Ligne directrice de référence de la CIH: Q6B

### **3.2.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)**

#### **3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et autres caractéristiques (nom, fabricant)**

##### *Élucidation de la structure*

Le DP doit inclure des copies certifiées conformes d'assurance qualité (AQ) des spectres, l'attribution des pics et une interprétation détaillée des données des études réalisées pour élucider et/ou confirmer la structure de l'IPA. Le QOS doit inclure une liste des études menées et une conclusion des études (par ex. si les résultats corroborent la structure proposée).

Pour les IPA qui ne figurant pas dans une pharmacopée officiellement reconnue, les études réalisées pour élucider et/ou confirmer la structure chimique incluent normalement une analyse élémentaire, des études du rayonnement infrarouge (IR), du rayonnement ultraviolet (UV), de la résonance magnétique nucléaire (RMN) et par spectre de masse (SM). D'autres essais pourraient inclure la diffraction de rayons X sur poudres (XRPD) et une analyse calorimétrique à compensation de puissance (DSC).

Pour les IPA figurant dans une pharmacopée officiellement reconnue, il suffit en général de fournir des copies des analyses spectrales IR de l'IPA de chacun des fabricants proposés, comparées à celles obtenues au cours d'essais concomitants d'un étalon de référence d'une pharmacopée officiellement reconnue. Voir section 3.2.S.5 pour plus de détails sur les étalons et matériaux de référence admissibles.

### *Isomérisme/Stéréochimie*

Quand un IPA est chiral, il convient de spécifier si des stéréoisomères spécifiques, ou un mélange de stéréoisomères, ont été utilisés dans les études biologiques cliniques ou comparatives. Il convient aussi de fournir des informations relatives au stéréoisomère de l'IPA qui sera utilisé dans le PPF.

Lorsqu'il existe un potentiel de stéréoisomérisation, une discussion des isomères potentiels pouvant résulter du procédé de fabrication ainsi que des étapes où la chiralité a été introduite doit être incluse. La similarité de la composition isomérique de avec celle de l'IPA dans le produit de comparaison doit être établie. Des informations sur les propriétés physiques et chimiques du mélange isomérique ou de l'énantiomère unique doivent être fournies, le cas échéant. La spécification de l'IPA doit inclure un test visant à garantir l'identité et la pureté isomériques.

Le potentiel d'interconversion des isomères dans le mélange isomérique, ou la racémisation de l'énantiomère unique, doit être discuté.

Lorsqu'un seul énantiomère de l'IPA est revendiqué pour des IPA ne figurant pas dans la pharmacopée, une preuve irréfutable de la configuration absolue des centres asymétriques doit être apportée, telle que déterminée par les rayons X d'un seul cristal.

Si la structure de l'IPA montre qu'il n'existe aucun potentiel de stéréoisomérisation, il suffit d'inclure une déclaration à cet effet.

### *Polymorphisme*

De nombreux IPA peuvent exister sous différentes formes physiques à l'état solide. Le polymorphisme est caractérisé comme étant la capacité d'un IPA à exister sous la forme de deux phases cristallines ou plus qui ont des arrangements et/ou conformations moléculaires différents dans le réseau cristallin.

Les solides amorphes se composent d'arrangements moléculaires désordonnés et ne possèdent pas de réseau cristallin reconnaissable. Les solvates sont des formes cristallines contenant des quantités stœchiométriques ou non-stœchiométriques d'un solvant. Si le solvant incorporé est de l'eau, les solvates sont aussi communément appelés hydrates.

Les formes polymorphiques du même composé chimique diffèrent dans la structure interne à l'état solide et possèdent par conséquent des propriétés chimiques et physiques différentes, y compris les propriétés de remplissage, thermodynamiques, spectroscopiques, cinétiques, interfaciales et mécaniques. Ces propriétés peuvent avoir un impact direct sur la capacité de traitement de l'IPA, la capacité de fabrication du produit pharmaceutique et la qualité/performance du produit, y compris la stabilité, la dissolution et la biodisponibilité. L'apparition ou la disparition inattendue d'une forme polymorphique peut conduire à de graves conséquences pharmaceutiques.

Les demandeurs et les fabricants des IPA sont tenus de posséder des connaissances appropriées sur le polymorphisme des IPA utilisés et/ou produits. Les informations sur le polymorphisme peuvent provenir d'ouvrages scientifiques, de brevets, de recueils pharmaceutiques ou d'autres références pour déterminer si le polymorphisme constitue une préoccupation, par ex. pour les IPA qui ne sont pas hautement solubles selon le BCS. En l'absence de données publiées sur les IPA qui ne sont pas hautement solubles, une analyse des formes polymorphiques sera nécessaire pour déterminer si l'IPA peut exister sous plusieurs formes cristallines. L'analyse des formes polymorphiques s'effectue en général par le biais d'études de cristallisation utilisant différents solvants et conditions.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour caractériser les formes polymorphiques d'un IPA. La démonstration d'une structure non-équivalente par diffraction des rayons X sur un seul cristal est actuellement considérée comme une preuve définitive de polymorphisme. La XRPD peut aussi être utilisée pour apporter une preuve irréfutable du polymorphisme. D'autres méthodes, y compris la microscopie, l'analyse thermique (par ex DSC, l'analyse gravimétrique par procédé thermique et la microscopie à platine chauffante) et la spectroscopie (par ex. IR, Raman, résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'état solide) sont utiles pour caractériser de manière plus approfondie les formes polymorphiques. Si le polymorphisme constitue une préoccupation, les demandeurs/fabricants des IPA doivent démontrer qu'ils ont à leur disposition une méthode adaptée, capable de différencier les différents polymorphes.

L'arbre décisionnel 4(1) de la ligne directrice CIH Q6A peut être utilisé quand un dépistage est nécessaire et 4(2) peut être utilisé pour déterminer si différentes formes polymorphiques ont des propriétés

différentes pouvant affecter la performance, la biodisponibilité et la stabilité du PPF, et pour décider si un polymorphe préféré doit être contrôlé lors de la libération ou de l'entreposage de l'IPA. Lorsqu'il existe un polymorphe préféré, les critères d'acceptation doivent être incorporés dans la spécification de l'IPA pour garantir l'équivalence polymorphique du matériau commercial et de celle des lots d'IPA utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité ou les études de bioéquivalence. La caractérisation polymorphique des lots d'IPA utilisés dans des études cliniques ou comparatives de biodisponibilité, ou les dispenses d'études de bioéquivalence, par les méthodes mentionnées ci-dessus doit être indiquée. Il convient de démontrer que la méthode utilisée pour contrôler la forme polymorphique est propre à la forme préférée.

Le polymorphisme peut aussi inclure la solvatisation ou les produits d'hydratation (aussi appelés pseudo-polymorphes). Si l'IPA est utilisé dans une forme solvatée, les informations suivantes doivent être fournies:

- spécifications pour l'IPA sans solvant dans la section 3.2.S.2.4, si ce composé est un précurseur synthétique;
- spécifications pour l'IPA solvaté incluant les limites appropriées du rapport de poids de l'IPA par rapport au solvant (avec des données pour étayer les limites proposées);
- une description de la méthode utilisée pour préparer le solvate dans la section 3.2.S.2.2.

#### *Répartition de la taille des particules*

Pour les IPA qui ne sont pas considérés comme hautement solubles par le BCS présents dans des PPF solides, ou dans les PPF liquides contenant un IPA non dissous, la répartition de la taille des particules du matériau peut avoir un effet sur le comportement in vitro et/ou in vivo du PPF. La répartition de la taille des particules peut aussi être importante pour la performance de la forme pharmaceutique (par ex. dispositif d'administration des produits à inhaler), pour obtenir l'uniformité du contenu dans les comprimés à faible dose (par ex. 2 mg ou moins), l'onctuosité désirée dans les préparations ophtalmiques et la stabilité des suspensions.

Si la répartition de la taille des particules est un paramètre important (par ex. comme dans les cas ci-dessus), les résultats d'une enquête de plusieurs lots de l'IPA doivent être fournis, y compris la caractérisation du ou des lots utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité ou les dispenses d'études de bioéquivalence. Les spécifications de l'IPA doivent inclure les contrôles de la répartition de la taille des particules pour garantir l'homogénéité avec le matériau présent dans le ou les lots utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité ou les dispenses d'études de bioéquivalence (par ex. les limites pour d10, d50 et d90). Les critères doivent être établis statistiquement sur la base de l'écart-type des résultats d'essais des études précédemment mentionnées. Les critères d'acceptation potentiels pour les limites de la répartition de la taille des particules suivants sont fournis à titre d'exemple:

- d10 pas plus de (NMT) 10% du volume total inférieur à X µm
- d50 XX µm - XXX µm
- d90 pas moins de (NLT) 90% du volume total inférieur à XXXX µm.

D'autres contrôles de la répartition de la taille des particules peuvent être acceptés s'ils sont scientifiquement justifiés.

Ligne directrice de référence de la CIH: Q6A

#### **Produits biotechnologiques:**

Fournir des détails sur la structure primaire, secondaire et supérieure, les formes post-traductionnelles (par ex. les glycoformes), l'activité biologique, la pureté et les propriétés immuno-chimiques, le cas échéant, pour le produit souhaité et les substances associées au produit,

Ligne directrice de référence de la CIH: Q6B

#### **3.2.S.3.2 Impuretés (nom, fabricant)**

Les détails sur les principes utilisés pour le contrôle des impuretés (par ex. déclaration, identification et qualification) sont brièvement décrits dans les lignes directrices relatives à l'impureté CIH Q3A, Q3B et Q3C. Ajouter les directives de l'EMA sur les antibiotiques.

Des informations complémentaires sur certains des éléments discutés dans les lignes directrices de la CIH sont fournies ci-dessous.

Qu'une norme de pharmacopée soit revendiquée ou pas, une discussion sur les impuretés potentielles et réelles résultant de la synthèse, de la fabrication ou de la dégradation de l'IPA doit être incluse. Celle-ci porter sur les produits de départ, les sous-produits, les produits intermédiaires, les impuretés chirales et les produits de dégradation, et doit inclure les noms chimiques, les structures et les origines. La discussion des IPA de la pharmacopée ne doit pas se limiter aux impuretés spécifiées dans la monographie de l'IPA.

Les tableaux figurant dans le modèle de QOS doivent être utilisés pour résumer les informations sur les impuretés liées à l'IPA et associées au procédé. Dans le QOS, le terme origine fait référence à la façon et à l'endroit où l'impureté a été introduite (par ex « produit intermédiaire synthétique de l'étape 4 de la synthèse », « sous-produit potentiel dû au réarrangement de l'étape 6 de la synthèse »). Il convient aussi d'indiquer si l'impureté est un métabolite de l'IPA.

Les seuils de la CIH pour la déclaration, l'identification (utilisée pour fixer la limite pour les impuretés individuelles inconnues) et la qualification sont déterminés sur la base de l'exposition potentielle à l'impureté, par ex. par la dose journalière minimale (MDD) de l'IPA. Pour les IPA disponibles sous plusieurs formes pharmaceutiques et dosages ayant des valeurs MDD différentes, il est impératif de considérer les seuils et les contrôles correspondants pour chacune des présentations pour remédier aux risques posés par les impuretés. Pour ce faire, on utilise en général la MDD potentielle la plus élevée plutôt que la dose d'entretien. Pour les produits parentéraux, la dose horaire maximale d'API doit aussi être incluse.

Il est reconnu que les IPA d'origine semi-synthétique ne font pas partie du champ d'application des lignes directrices de la CIH en matière d'impuretés. Cependant, en fonction de la nature de l'IPA et de l'étendue des étapes de modification chimique, les principes sur le contrôle des impuretés (par ex. déclaration, identification et qualification) pourraient aussi être étendus aux IPA d'origine semi-synthétique. À titre d'exemple, un IPA dont la molécule précurseur a été dérivée d'un processus de fermentation, ou d'un produit naturel d'origine végétale ou animale qui a ensuite subi plusieurs réactions de modification chimique, entrerait en général dans ce champ d'application, alors qu'un IPA dont la seule étape chimique a été la formation d'un sel à partir d'un produit de fermentation n'entrerait pas dans ce champ d'application. Il est entendu qu'il existe une certaine latitude pour ces types d'IPA.

#### *Identification des impuretés*

Il est reconnu par les pharmacopées que les IPA peuvent être obtenus de plusieurs sources et qu'elles peuvent par conséquent contenir des impuretés qui ne sont pas envisagées au cours du développement de la monographie. Par ailleurs, un changement de production ou de source peut donner lieu à d'autres impuretés qui ne sont pas adéquatement contrôlées par la monographie officielle. Par conséquent, chaque DP est évalué indépendamment pour tenir compte des impuretés potentielles pouvant découler de la ou des voies de synthèses proposées. Pour ces raisons, les limites CHI des impuretés non spécifiées (par ex. NMT 0.10% ou une prise de 1.0 mg par jour (la valeur la plus basse faisant foi) pour les API ayant une dose quotidienne maximale  $\leq 2$  g/jour) sont en général recommandées, plutôt que les limites générales pour les impuretés non spécifiées pouvant figurer dans la monographie officielle qui pourraient potentiellement être supérieures à celles de la CIH.

#### *Qualification des impuretés*

Les lignes directrices de la CIH relatives aux impuretés doivent être consultées pour déterminer les options concernant la qualification des impuretés. La limite spécifiée pour une impureté identifiée dans une pharmacopée officiellement reconnue est en général considérée comme admissible. Voici une autre option pour la qualification des impuretés dans les IPA existants :

La limite pour une impureté présente dans un IPA existant peut être acceptée en comparant les résultats des impuretés trouvées dans l'IPA existant avec celles observées dans un produit innovateur en utilisant la même procédure analytique de mesure de la stabilité (p. ex. études comparatives à l'aide de la chromatographie liquide à haute performance [HPLC]). Si des échantillons du produit innovateur ne sont pas disponibles, le profil d'impureté peut aussi être comparé à un PPF préqualifié différent ayant la même voie d'administration et des caractéristiques similaires (par ex. comprimé et gélule). Il est recommandé d'effectuer les études sur des échantillons comparables (c.-à-d. âge des échantillons) afin d'obtenir une comparaison significative des profils d'impureté.

Les niveaux d'impuretés relevés par les études dans des conditions d'entreposage accélérées ou sous contrainte du produit innovateur ou du PPF préqualifié ne sont pas considérés comme acceptables.

Une impureté spécifiée présente dans l'IPA existant est considérée comme qualifiée si la quantité d'impureté dans l'IPA existant est semblable aux niveaux observés dans le produit innovateur ou dans le PPF préqualifié.

#### *Base de définition des critères d'acceptation*

La base de définition des critères d'acceptation des impuretés doit être expliquée. Celle-ci est établie en tenant compte des seuils d'identification et de qualification pour les impuretés liées à l'IPA (par ex. produits de départ, sous-produits, produits intermédiaires, impuretés chirales ou produits de dégradation) et des limites de concentration des impuretés liées au procédé (par ex. solvants résiduels) conformément aux lignes directrices applicables de la CIH (par ex. Q3A, Q3C).

Le niveau qualifié doit être considéré comme la limite maximale admissible. Cependant, les limites qui sont considérablement plus larges que la capacité réelle du procédé de fabrication sont en général déconseillées. C'est la raison pour laquelle les critères d'acceptation sont aussi déterminés en tenant compte des niveaux réels d'impuretés relevés dans plusieurs lots de l'IPA provenant de chaque fabricant, y compris les niveaux relevés dans les lots utilisés pour les études comparatives de biodisponibilité ou les dispenses d'études de bioéquivalence. Il convient, lors de la déclaration des résultats des tests quantitatifs, d'indiquer les résultats numériques réels plutôt que de se contenter de déclarations vagues telles que "dans les limites" ou "conformes". Lorsqu'un grand nombre de lots a été testé, il est possible de résumer les résultats du nombre total de lots testés en indiquant une fourchette de résultats analytiques.

Si des impuretés identifiées, spécifiées dans une monographie officielle, ne sont pas contrôlées par la procédure analytique interne de routine proposée, une justification de leur exclusion des analyses de routine doit être apportée (par ex. « Les impuretés D, E et F listées dans la monographie de la Ph. Intne sont pas des impuretés potentielles découlant de la voie de synthèse proposée utilisée par le fabricant X »). Si une justification acceptable ne peut pas être apportée, il convient de démontrer que la méthode interne est capable de séparer et de détecter les impuretés spécifiées dans la monographie officielle à un niveau acceptable (par ex. 0.10%). Si cela ne peut pas être démontré, une étude ponctuelle doit être réalisée en appliquant la méthode de la pharmacopée à plusieurs lots récents pour démontrer l'absence d'impuretés listées dans la pharmacopée.

Le ou les solvants de classe II de la CIH utilisés avant la dernière étape du procédé de fabrication peuvent être exemptés du contrôle de routine dans les spécifications de l'IPA, si une justification acceptable est apportée. Des résultats démontrant moins de 10% de la limite des solvants définie dans la ligne directrice CIH Q3C (option I) dans trois lots consécutifs à l'échelle de production ou six lots consécutifs à l'échelle pilote de l'IPA, ou d'un produit intermédiaire approprié, seront considérés comme une justification acceptable. Les solvants utilisés dans la dernière étape du procédé doivent toujours faire l'objet d'un contrôle systématique dans l'IPA final.

Pour de plus amples renseignements sur les limites acceptables des solvants résiduels, voir la ligne directrice CIH Q3C. La limite des résidus de triéthylamine (TEA) est soit de 320 ppm pour l'option I de la ligne directrice CIH Q3C ou de 3.2 mg/jour sur la base de l'exposition journalière admissible (EJA).

L'absence d'impuretés hautement toxiques connues (génétoxiques) utilisées dans le procédé ou formées comme sous-produit doit être discutée et des limites adaptées doivent être proposées. Les limites doivent être justifiées en faisant référence à des directives en vigueur (par ex. EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 ou FDA *Guidance for Industry: Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products, recommended approaches*, décembre 2008) ou en fournissant des données expérimentales sur la sécurité ou des données publiées dans des revues à comité de lecture. Cette référence doit être la version la plus récente du document en question.

Les résidus des catalyseurs métalliques utilisés dans le procédé de fabrication et qui sont présents dans les lots d'IPA doivent être contrôlés dans les spécifications. Cette exigence ne s'applique pas aux métaux qui sont des constituants intentionnels de la substance pharmaceutique (tels qu'un contre-ion d'un sel) ou aux métaux qui sont utilisés comme excipient pharmaceutique dans le PPF (par ex. un pigment d'oxyde de fer). Consulter la ligne directrice CIH Q3D sur les limites des spécifications pour les résidus de catalyseurs métalliques ou de réactifs métalliques, ou toute approche équivalente, pour de plus amples renseignements. Cette exigence ne s'applique généralement pas aux contaminants

métalliques extérieurs qui sont traités de manière plus appropriée dans les BPF, BPD ou toute autre disposition pertinente en matière de qualité, telle que l'essai des métaux lourds dans les monographies des pharmacopées reconnues portant sur la contamination par les métaux découlant de l'équipement et de l'environnement de fabrication.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q3A, Q3C, Q3D, Q5C, Q6A, et Q6B

### **3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse (nom, fabricant)**

#### **3.2.S.4.1 Spécification (nom, fabricant)**

La ligne directrice CIH Q6A, décrit une spécification comme:

*“uneliste d'essais, derenvois aux procédures analytiques et de critères d'acceptation pertinents qui constituent des limites numériques, des intervalles ou d'autres critères applicables aux essais décrits. Elle établit l'ensemble des critères auxquels un IPA ou un PPF doit se conformer afin d'être jugé acceptable pour l'utilisation qui en est prévue. La « conformité aux spécifications » signifie que l'IPA et/ou le PPF, lorsqu'il est testé au moyen des procédures analytiques indiquées, satisfait aux critères d'acceptation énumérés. Les spécifications sont des normes de qualité essentielles proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités de réglementation.”*

Des copies des spécifications de l'IPA, datées et signées par un représentant autorisé (c.-à-d. le responsable du service du contrôle de la qualité ou de l'assurance qualité) doivent accompagner le DP, y compris les spécifications de chaque fabricant d'IPA ainsi que celles du fabricant du PPF.

La spécification de l'IPA du fabricant du PPF doit être résumée en utilisant le tableau fourni dans le modèle de QOS sous les rubriques tests, critères d'acceptation et procédures analytiques (y compris les types, sources et versions des méthodes).

- La norme déclarée par le demandeur peut être une norme de référence officiellement reconnue (par ex. Ph.Int., Ph.Eur., BP, USP, JP) ou toutes autres pharmacopées reconnues par des pays spécifiques... ou une norme interne (du fabricant).
- Le numéro de référence et la version de la spécification (par ex numéro et/ou date de révision) doivent être indiqués à des fins de contrôle de la version.
- Concernant les procédures analytiques, le type décrit la procédure analytique utilisée (par ex. visuelle, IR, UV, HPLC, diffraction laser), la source fait référence à l'origine de la procédure analytique (par ex. Ph.Int., Ph.Eur., BP, USP, JP, interne) et la version (par ex. numéro de code / version/date) doit être indiquée à des fins de contrôle.

Lorsqu'il existe plusieurs fabricants de l'IPA, les spécifications de l'IPA du fabricant du PPF doivent se présenter sous forme d'un ensemble unique de spécifications identique pour chaque fabricant. Il est possible de stipuler plusieurs critères d'acceptation et/ou méthodes analytiques pour un seul paramètre en indiquant "pour l'IPA du fabricant A" (par ex. dans le cas de solvants résiduels).

Tout essai non routinier doit être clairement identifié comme tel et justifié. La fréquence de ces essais non routiniers doit aussi être proposée.

La ligne directrice CIHQ6A contient des recommandations pour un certain nombre d'essais universels et spécifiques relatifs aux IPA.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A et Q6B, *pharmacopée officiellement reconnue*

#### **3.2.S.4.2 Procédures analytiques (nom, fabricant)**

Des copies des procédures analytiques internes utilisées pour produire les résultats des essais fournis dans le DP, ainsi que celles proposées pour les essais de routine de l'IPA effectués par le fabricant du PPF doivent être jointes au dossier. Il n'est pas nécessaire de fournir des copies des procédures analytiques inscrites dans une pharmacopée officiellement reconnue, sauf si elles ont été modifiées.

Les tableaux servant à résumer les différentes procédures analytiques et les informations relatives à la validation (par ex. les méthodes CLHP utilisées pour le dosage et les impuretés, les méthodes CG) se trouvent dans la section 2.3.R Informations Régionales du QOS-PD (c.-à-d. 2.3.R.2). Ces tableaux doivent être utilisés pour résumer les procédures analytiques internes utilisées par le fabricant du PPF pour déterminer les solvants résiduels, le dosage et la pureté de l'IPA, dans la section 2.3.S.4.2 du QOS. D'autres méthodes utilisées pour produire des données sur le dosage et la pureté peuvent être résumées dans la section 2.3.S.4.4 (c) ou 2.3.S.7.3 (b) du QOS. Les méthodes inscrites dans les pharmacopées officiellement reconnues n'ont pas besoin d'être résumées, sauf si elles ont été modifiées.

Bien que la CLHP soit normalement considérée comme la méthode de choix pour déterminer les impuretés associées à l'IPA, d'autres méthodes chromatographiques telles que la CG (chromatographie gazeuse) et la CCM (chromatographie sur couche mince) peuvent aussi être utilisées si elles sont validées de manière appropriée. En ce qui concerne la détermination des substances associées, des étalons de référence doivent normalement être fournis pour chacune des impuretés identifiées; en particulier celles reconnues comme étant toxiques, et la concentration des impuretés doit être quantifiée par rapport à leur propres étalons de référence. Les normes relatives aux impuretés peuvent être obtenues dans les pharmacopées (impuretés individuelles ou mélanges de résolution), auprès de sources commerciales ou préparées en interne. Il est possible d'utiliser l'IPA comme normes extérieures pour estimer les niveaux d'impuretés, à condition que les facteurs de réponse de ces impuretés soient suffisamment proches de ceux de l'IPA, c.-à-d. entre 80 et 120%. Quand le facteur de réponse se situe en dehors de ce champ d'application, il est possible d'utiliser l'IPA, à condition qu'un facteur de correction soit appliqué. Les données visant à corroborer le calcul du facteur de correction doivent être fournies pour une méthode interne. Les impuretés non spécifiées peuvent être quantifiées en utilisant une solution de l'IPA comme étalon de référence à une concentration correspondant à la limite établie pour les impuretés non spécifiées individuelles (par ex. 10%). L'essai utilisé pour déterminer les substances associées figurant dans la monographie Ph.Int. sur la lamivudine sert d'exemple type.

Les tests de pertinence du système (TPS) font partie intégrante de la méthode et sont utilisés pour garantir la bonne performance du système chromatographique choisi. Les méthodes CLHP et CG de détermination de la pureté doivent au minimum inclure des TPS relatifs à la résolution et à la répétabilité. Pour les méthodes CLHP utilisées pour contrôler les impuretés associées à l'IPA, ce test consiste à utiliser une solution de l'IPA d'une concentration correspondant à la limite établie pour les impuretés non-spécifiées. La résolution des deux pics d'éluion les plus proches est en général recommandée. Cependant, le choix d'autres pics peut être utilisé s'il est justifié (par ex. le choix d'une impureté toxique). En conformité avec la section Méthodes et Analyses de la Ph. Int., le test de répétabilité doit inclure un nombre acceptable d'injections répétées. Les méthodes CLHP utilisées pour le dosage doivent inclure des TPS relatifs à la répétabilité et soit l'asymétrie des pics, les plateaux théoriques ou la résolution. Pour les méthodes CCM, les TCS doivent vérifier l'aptitude du système à séparer et à détecter les analytes (par ex. en appliquant une tache correspondant à l'IPA à une concentration correspondant à la limite des impuretés non-spécifiées).

Lignes directrices de référence de la CIH: Q2A et Q6B, Série de rapports techniques de l'OMS, No. 943, Annexe 3

### **3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques (nom, fabricant)**

Cette section doit contenir des informations sur la validation analytique, ainsi que les données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour tester la substance médicamenteuse.

Il convient aussi de joindre des copies des rapports de validation des procédures analytiques utilisées pour produire les résultats de essais fournis dans le DP, ainsi que celles des essais de routine de l'IPA proposés par le fabricant du PPF.

Les tableaux servant à résumer les différentes procédures analytiques et les informations relatives à la validation (par ex. les méthodes CLHP utilisées pour le dosage et les impuretés, les méthodes CG) se trouvent dans la section 2.3.R Informations Régionales du QOS-PD (c.-à-d. 2.3.R.2). Ces tableaux doivent être utilisés pour résumer les informations de validation des procédures analytiques du fabricant du PPF pour déterminer les solvants résiduels, le dosage et la pureté de l'IPA, dans la section 2.3.S.4.3 du QOS. Les données de validation pour d'autres méthodes utilisées pour produire les données sur le dosage et la pureté peuvent être résumées dans la section 2.3.S.4.4 (c) ou 2.3.S.7.3 (b) du QOS.

Comme le reconnaissent les autorités de réglementation et les pharmacopées elles-mêmes, la vérification des méthodes de référence (de la pharmacopée) peut s'avérer nécessaire. Les méthodes de

référence publiées sont en général validées sur la base d'un IPA ou d'un PPF provenant d'un fabricant spécifique. Des sources différentes du même IPA ou PPF peuvent contenir des impuretés et/ou des produits de dégradation qui n'ont pas été envisagés lors du développement de la monographie. Par conséquent, il convient de démontrer que la monographie et la méthode de référence permettent de contrôler efficacement le profil d'impureté de l'IPA provenant de la ou des sources envisagées.

En général, la vérification des méthodes de dosage de référence de l'IPA n'est pas nécessaire. Cependant, la spécificité de la méthode de dosage de référence doit être démontrée en présence d'impuretés potentielles qui ne sont pas spécifiées dans la monographie de la pharmacopée. Si une méthode de référence officiellement reconnue est utilisée pour contrôler les impuretés associées à l'IPA qui ne sont pas spécifiées dans la monographie, une validation complète de la méthode est nécessaire.

Si une norme de référence est revendiquée est qu'une méthode interne est utilisée à la place de la méthode de référence (par ex. pour le dosage ou pour les impuretés mentionnées), l'équivalence entre la méthode interne et la méthode de référence doit être démontrée. Pour se faire, l'une des possibilités consiste à utiliser les résultats de deux analyses effectuées sur le même échantillon à l'aide de chacune des méthodes. Pour les méthodes de détermination des impuretés, l'échantillon analysé doit être l'IPA dopé avec des impuretés à des concentrations équivalentes aux limites de leurs spécifications.

#### **3.2.S.4.4 Analyses des lots (nom, fabricant)**

Les informations relatives aux lots doivent comprendre le numéro, la taille, la date et le site de production des lots pertinents de l'IPA utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité ou les dispenses d'études de bioéquivalence, les études non-cliniques et cliniques (le cas échéant), les études de stabilité, les lots de mise à l'échelle, les lots à l'échelle pilote et, si possible, les lots à l'échelle de production. Ces données sont utilisées pour déterminer les spécifications et évaluer l'uniformité de la qualité de l'IPA.

Les résultats analytiques d'au moins deux lots à l'échelle pilote (au minimum) provenant de chaque site de production proposé de l'IPA doivent être fournis et doivent inclure les lots utilisés dans les études comparative de biodisponibilité ou les dispenses d'études de bioéquivalence. Un lot à l'échelle pilote doit être fabriqué suivant une procédure entièrement représentative de et qui reproduit fidèlement la procédure qui sera appliquée **à un lot à l'échelle de production**.

Des copies des certificats d'analyse du ou des fabricants de l'IPA et du fabricant du PPF doivent être jointes pour les lots profilés, et toute entreprise chargée de la production des résultats des essais doit être identifiée. Les résultats des essais du fabricant du PPF doivent être résumés dans le QOS.

La discussion des résultats doit porter sur les observations notées pour les différents essais, et ne pas se contenter de déclarations telles que « tous les tests répondent aux spécifications ». Pour les essais quantitatifs (par ex. les essais des impuretés individuelles, du total des impuretés et de dosage), il convient de fournir les résultats numériques réels plutôt que de se contenter de déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conformes ».

Toute analyse incomplète doit faire l'objet d'une discussion et d'une justification (par ex. les résultats qui ne sont pas testés conformément à la spécification proposée).

Lignes directrices de référence de la CIH: Q3A, Q3C, Q6A, et Q6B

#### **3.2.S.4.5 Justification de la spécification (nom, fabricant)**

Une discussion sur l'inclusion de certains essais, l'évolution des essais, les procédures analytiques et les critères d'acceptation, les différences par rapport aux normes de référence officiellement reconnues etc. doit être incluse. Si les méthodes de référence officiellement reconnues ont été modifiées ou remplacées, une discussion doit être incluse.

La justification de certains essais, procédures analytiques et critères d'acceptation peut avoir été fournie dans d'autres sections du DP (par ex. impuretés, répartition de la taille des particules) et n'a donc pas besoin d'être répétée ici, bien que des renvois à ces sections doivent être inclus.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q3A, Q3C, Q6A et Q6B, pharmacopées officiellement reconnues



### **3.2.S.5 Étalons et matériaux de référence (nom, fabricant)**

Cette section doit contenir des informations sur le ou les étalons de référence utilisés pour produire les données dans le DP, ainsi que ceux utilisés par le fabricant du PPF dans les essais de routine de l'IPA et du PPF.

La ou les sources des étalons ou matériaux de référence utilisés dans les essais de l'IPA doivent être communiquées (par ex. ceux utilisés pour les essais d'identification, de pureté et de dosage). Ces étalons peuvent être classés comme étalons primaires ou secondaires

Il convient d'utiliser un étalon de référence primaire approprié figurant dans des pharmacopées officiellement reconnues (par ex. Ph.Int., Ph.Eur., BP, USP, JP), lorsqu'il en existe une, et d'indiquer le numéro de lot. Lorsqu'une norme de la pharmacopée est revendiquée pour l'IPA ou le PPF, l'étalon de référence primaire doit être obtenu dans la pharmacopée en question. Les étalons de référence primaires figurant dans des pharmacopées officiellement reconnues ne nécessitent pas une élucidation structurale plus approfondie.

Un étalon primaire peut aussi être un lot d'un IPA qui a été caractérisé dans son intégralité (par ex. par des analyses IR, UV, NMR, MS). D'autres techniques de purification peuvent s'avérer nécessaires pour que le matériau puisse être utilisé comme étalon de référence chimique. Les exigences en matière de pureté d'une substance de référence chimique dépendent de son usage prévu. Une substance de référence chimique proposée pour un essai d'identification ne nécessite pas de purification méticuleuse, puisque la présence d'un petit pourcentage d'impuretés dans la substance n'a souvent pas d'effet notable sur le test. Par contre, les substances de référence chimiques qui sont utilisées dans les dosages doivent posséder un degré élevé de pureté (tel que 99.5% sur la base de la matière sèche ou sans eau/solvant). La teneur absolue de l'étalon de référence primaire doit être déclarée et déterminée selon la procédure suivante: 100% moins les impuretés organiques (quantifiées par une procédure de dosage, par ex. CLHP, ACS, etc.), moins les impuretés inorganiques, moins les impuretés volatiles de perte au séchage (ou teneur en eau moins solvants résiduels).

Un étalon de référence secondaire (ou interne) peut être utilisé s'il est défini par rapport à un étalon de référence primaire, par ex. en produisant des copies lisibles des essais IR réalisés en même temps sur les étalons de référence primaire et secondaire, et en produisant son certificat d'analyse, y compris le dosage déterminé par rapport à l'étalon de référence primaire. Un étalon de référence secondaire est souvent caractérisé et évalué pour l'utilisation à laquelle il est destiné à l'aide de procédures autres que celles utilisées dans les essais de routine (par ex. si d'autres solvants sont utilisés lors du procédé de purification supplémentaire qui ne sont pas utilisés dans les essais de routine).

Les étalons de référence doivent être déterminés pour les impuretés spécifiées. Voir section 3.2.S.4.2 pour de plus amples renseignements.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A et Q6B, Série de rapports techniques de l'OMS, No. 943, Annexe

### **3.2.S.6 Système de fermeture du contenant (nom, fabricant)**

Cette section doit contenir une description du ou des systèmes de fermeture du contenant, stipulant l'identité des matériaux de construction de chaque composants du conditionnement primaire, et leurs spécifications. Les spécifications doivent inclure une description et l'identification (et les dimensions essentielles accompagnées des dessins, le cas échéant) des composants. Les méthodes ne figurant pas dans les pharmacopées doivent être incluses (accompagnées des données de validation), le cas échéant.

Les composants du conditionnement primaire sont ceux qui sont au contact direct avec l'IPA ou le PPF. Les spécifications relatives aux composants du conditionnement primaire doivent être fournies et inclure un test spécifique d'identification (par ex. IR).

Pour les composants non-fonctionnels du conditionnement secondaire (par ex. ceux qui ne procurent aucune protection additionnelle), seule une brève description est nécessaire. Des renseignements supplémentaires doivent être fournis sur les composants fonctionnels du conditionnement secondaire.

La pertinence du conditionnement, par exemple le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la substance médicamenteuse, y

compris la sorption sur le contenant et le lessivage, et/ou l'innocuité des matériaux de construction, doit être démontrée.

Les directives de l'OMS relatives au conditionnement des produits pharmaceutiques (Série de rapports techniques de l'OMS, No. 902, Annexe 9, 2002) et les pharmacopées officiellement reconnues doivent être consultées pour obtenir de plus amples renseignements sur le conditionnement des IPA.

### **3.2.S.7 Stabilité (nom, fabricant)**

#### **3.2.S.7.1 Résumé de la stabilité et conclusions (nom, fabricant)**

Dans cette section, les types d'essais menés, les protocoles utilisés et les résultats des essais doivent être résumés. Le résumé doit inclure, par exemple, les résultats des études de dégradation forcée et des conditions de contrainte, ainsi que les conclusions relatives aux conditions d'entreposage, **à la période de contre-essais** et à la durée de conservation, le cas échéant.

Les directives de la SADC sur les essais de stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs et des produits pharmaceutiques finis doivent être consultées pour savoir quelles données doivent être fournies pour la préqualification des IPA et des PPF.

Comme souligné dans les directives de la SADC sur la stabilité, le but des essais de stabilité est:

*« De prouver comment la qualité d'un IPA ou d'un PPF varie dans le temps sous l'influence d'une variété de facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière ».*

Les tableaux figurant dans le modèle du QOS-PD doivent être utilisés pour résumer les résultats des études de stabilité et les informations associées (par ex. conditions, paramètres de test, conclusions, engagements).

#### *Essais sous contrainte*

Comme souligné dans la ligne directrice CIH Q1A, les essais sous contrainte de l'IPA peuvent aider à identifier les produits de dégradation probables, qui peuvent à leur tour aider à déterminer les voies de dégradation et la stabilité intrinsèque de la molécule et valider la capacité des procédures analytiques à déterminer la stabilité. La nature des essais sous contrainte dépendra de l'IPA individuel et du type de PPF concerné.

Les essais sous contrainte peuvent être réalisés sur un seul lot de l'IPA. Pour des exemples de conditions de contrainte type, consulter les directives de la SADC sur la stabilité et notamment « A typical set of studies of the degradation paths of an active pharmaceutical ingredient ».

L'objet des essais sous contrainte n'est pas de dégrader complètement l'IPA mais d'entraîner une dégradation de faible ampleur, généralement caractérisée par une perte de l'IPA de 10-30% par dosage par rapport à un IPA non dégradé. Cette cible est choisie de manière à ce qu'une dégradation se produise mais qu'elle ne soit pas suffisante pour produire des produits secondaires. Il se peut donc que les conditions et la durée doivent être modifiées quand l'IPA est particulièrement susceptible à un facteur de contrainte spécifique. En l'absence totale de produits de dégradation après 10 jours, l'IPA est considéré comme stable dans la condition de contrainte spécifique.

Les tableaux dans le modèle du QOS-PD doivent être utilisés pour résumer les résultats des essais sous contrainte et doivent inclure les conditions de traitement (par ex. températures, humidités relatives, concentrations de solutions, durées) et les observations pour les divers paramètres d'essai (par ex. dosage, produits de dégradation). La discussion des résultats doit indiquer si un bilan massique a été observé.

Les essais de photo stabilité doivent faire partie intégrante des essais sous contrainte. Les conditions standard sont décrites dans la ligne directrice CIH Q1B. Lorsque la mention « protéger de la lumière » figure dans l'une des pharmacopées officiellement reconnues pour l'IPA, il suffira d'indiquer « protéger de la lumière » sur l'étiquette, et les études de photostabilité ne seront pas nécessaire s'il est démontré que le système de fermeture du contenant est étanche à la lumière.

Dans la mesure du possible, il convient de fournir des données pertinentes publiées dans les ouvrages scientifiques (entre autres WHOPAR, EPAR) corroborant les produits et voies de dégradation identifiés.

### Essais accélérés et à long terme

Cette section doit contenir des informations sur la stabilité de l'IPA dans des conditions accélérées et à long terme et inclure également des informations relevant du domaine public ou obtenues dans les ouvrages scientifiques. La source des informations doit aussi être identifiée.

Les conditions d'entreposage à long terme requises pour les IPA dans la région de la SADC sont soit  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\pm 5\%\text{RH}$  ou  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\%\text{RH}$ , mais les conditions d'entreposage dans les différents États membres dépendent de leurs zones climatiques. Des études sur la période de contre-essais proposée dans les conditions d'entreposage à long terme mentionnées ci-dessus donneront de meilleures garanties sur la stabilité des IPA dans les conditions de la chaîne logistique correspondant aux environnements de la SADC. Toutes autres conditions doivent être corroborées par des preuves probantes qui peuvent inclure des références bibliographiques ou des études internes démontrant que l'entreposage à  $30^{\circ}\text{C}$  n'est pas approprié pour l'IPA. Pour les IPA destinés à un entreposage dans un réfrigérateur et ceux destinés à un entreposage dans un congélateur, voir les directives de la SADC sur la stabilité. Les IPA destinés à un entreposage en dessous de  $-20^{\circ}\text{C}$  doivent être traités au cas par cas.

Pour déterminer la période de contre-essais, il convient de fournir des données concernant au moins trois lots à l'échelle pilote (au minimum). Les lots doivent être fabriqués par la même voie de synthèse que les lots de production, et en utilisant une méthode et une procédure de fabrication qui reproduit fidèlement le procédé final qui sera utilisé pour produire les lots. Le programme d'essais de stabilité, ainsi que leurs résultats, doivent être résumés dans le dossier et dans les tableaux fournis dans le QOS.

Les informations sur les études de stabilité doivent inclure des détails tels que les conditions d'entreposage, le numéro des lots, la taille des lots, le système de fermeture du contenant et les intervalles d'essai écoulés et proposés. La discussion des résultats doit porter sur les observations des différents essais et éviter les commentaires du genre «tous les essais sont conformes aux spécifications». Les observations doivent inclure les fourchettes des résultats analytiques ainsi que toute tendance observée. En ce qui concerne les essais quantitatifs (par ex., les essais sur les produits de dégradation individuels, le total des produits de dégradation et le dosage), il convient de fournir des résultats numériques réels et de ne pas se contenter d'inclure des commentaires vagues tels que « dans les limites » ou « conformes ». Lorsque les méthodes utilisées sont différentes de celles décrites dans S.4.2, la description et la validation de la méthodologie utilisée dans les études de stabilité doivent aussi être incluses.

Données minimales requises au moment du dépôt du dossier (dans le cas général)

Température d'entreposage ( $^{\circ}\text{C}$ )	Humidité relative (%)	Période minimale (mois)
Accélérée $40 \pm 2$	$75 \pm 5$	6
Intermédiaire *	*	*
Long terme $30 \pm 2$	$65 \pm 5$ or $75 \pm 5$	12

Lorsque les conditions à long terme sont  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\pm 5\%\text{RH}$  ou  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\%\text{RH}$ , il n'y a pas de condition intermédiaire.

Consulter les directives de la SADC sur la stabilité pour de plus amples renseignements sur les conditions d'entreposage, le système de fermeture du contenant, les spécifications des essais et la fréquence des essais.

#### Énoncé des conditions d'entreposage et période de contre-essais proposés

L'énoncé des conditions d'entreposage, qui figurera sur l'étiquette, doit être rédigé sur la base de l'évaluation de la stabilité de l'IPA. Les directives de l'OMS sur la stabilité incluent un certain nombre d'énoncés des conditions d'entreposage qui peuvent être utilisées lorsqu'elles sont corroborées par des études de stabilité.

Une période de contre-essais doit être déterminée à partir des informations sur la stabilité et doit figurer sur l'étiquette du contenant.

Après cette période de contre-essais, un lot d'IPA destiné à être utilisé dans la fabrication d'un PPF pourrait être soumis à de nouveaux essais, s'il est conforme aux spécifications, utilisé immédiatement (par ex. dans un délai de 30 jours). S'il s'avère conforme après la série de nouveaux essais, le lot n'est pas soumis à une nouvelle période de contre-essais aussi longue que la période initiale. Cependant, un

lot d'IPA peut subir de nombreux nouveaux essais et une portion différente du lot peut être utilisée après chaque nouvelle série d'essais, tant qu'il demeure conforme aux spécifications. Pour les IPA labiles (par ex. certains antibiotiques), il vaut mieux déterminer une durée de conservation plutôt qu'une période de contre-essais (référence: CIH Q1A).

Une extrapolation limitée des données obtenues en temps réel dans des conditions d'entreposage de longue durée pour prolonger la période de contre-essais, est possible lors de l'évaluation du DP, si elle est justifiée. Les demandeurs doivent consulter la ligne directrice CIH Q1E pour obtenir de plus amples renseignements sur l'évaluation et l'extrapolation des résultats obtenus à partir des données de stabilité (par ex. si un changement significatif a été observé dans un délai de 6 mois dans une condition accélérée et les données ne montrent qu'une faible variabilité, voire aucune, la période de contre-essais proposée pourrait être deux fois supérieure à la période visée par les données à long terme, mais ne doit pas dépasser de 12 mois les données à long terme).

Lignes directrices de référence de la CIH: Q1A, Q1B, et Q5C, Directives de la SADC relatives à la stabilité

### **3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, fabricant)**

Le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité doivent figurer dans cette section.

#### *Engagement relatif aux études de stabilité sur les lots primaires*

Lorsque les données sur la stabilité à long terme des lots primaires ne couvrent pas la période de contre-essais proposée et accordée au moment de l'évaluation du DP, un engagement à poursuivre les études de stabilité dans le but de déterminer avec assurance la période de contre-essais, doit être pris. Un engagement écrit (signé et daté) à poursuivre les essais à long terme au cours de la période de contre-essais doit, lorsqu'il y a lieu, être aussi inclus dans le dossier.

#### *Études de stabilité sur les lots visés par l'engagement*

Les études de stabilité à long terme portant sur les lots visés par l'engagement doivent être réalisées lors de la période de contre-essais proposée sur au moins trois lots de production. Lorsque les données de stabilité n'ont pas été fournies pour trois lots de production, un engagement écrit (signé et daté) doit être inclus dans le dossier.

Le protocole de stabilité pour les lots visés par l'engagement doit être fourni et doit inclure, sans limitation, les paramètres suivants:

- le nombre et les différentes tailles des lots, le cas échéant;
- les méthodes d'essais physiques, chimiques, microbiologiques et biologiques pertinentes;
- les critères d'acceptation;
- la référence aux méthodes d'essai;
- la description du ou des systèmes de fermeture du contenant;
- la fréquence des essais;
- la description des conditions d'entreposage (les conditions normalisées pour les essais à long termes décrites dans le présent document et en phase avec l'étiquetage de l'IPA doivent être utilisées);et
- tout autre paramètre applicable propre à l'IPA.

#### *Études de stabilité continues*

La stabilité de l'IPA doit être surveillée par un programme continu et approprié qui permettra de détecter tout problème de stabilité (par ex. les changements des niveaux des produits de dégradation). Le but du programme de stabilité continu est de surveiller l'IPA et de déterminer que l'IPA reste et restera conforme à ses spécifications au cours de la période de contre-essais dans tous les futurs lots.

Au moins un lot de production de l'IPA par an (sauf si aucun n'est produit cette année-là) doit être ajouté au programme de surveillance de la stabilité et testé au moins tous les ans pour confirmer la stabilité. Dans certaines situations, des lots supplémentaires doivent être inclus. Un engagement écrit (signé et daté) à poursuivre des études de stabilité continues doit être inclus dans le dossier.

Consulter les directives de la SADC sur la stabilité pour de plus amples renseignements sur les études de stabilité.

Toutes différences de protocoles de stabilité utilisés pour les lots primaires et ceux proposés pour les lots visés par l'engagement, ou les lots continus, doivent être scientifiquement justifiées.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q1A et Q5C, Q1B, Q1D, Q1E, Directives de la SADC sur la stabilité

### **3.2.S.7.3 Données de stabilité (nom, fabricant)**

Les résultats des études de stabilité (par ex. les études de dégradation forcée et les conditions de contrainte) doivent être présentés dans un format approprié tel que sous forme de tableau, de représentation graphique ou d'exposé. Les informations sur les procédures analytiques utilisées pour produire les données et la validation de ces procédures doivent être incluses.

Les résultats réels des études de stabilité utilisés pour corroborer la période de contre-essais proposée doivent être inclus dans le dossier. Pour les essais quantitatifs (par ex. les essais sur les produits de dégradation individuels, le total des produits de dégradation et l'épreuve de dosage), il convient de fournir des résultats numériques réels et de ne pas se contenter d'inclure des commentaires vagues tels que « dans les limites » ou « conformes ».

Lignes directrices de référence de la CIH: Q1A, Q1B, Q1D, Q1E, Q2A, Q2B, et Q5C, Directives de la SADC sur la stabilité

## **3.2.P PRODUIT MÉDICAMENTEUX (ou PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF) (NOM, FORME PHARMACEUTIQUE)**

### **3.2.P.1 Description et composition du produit médicamenteux (nom, forme pharmaceutique)**

Décrire le produit médicamenteux et sa composition. Les informations à fournir incluent par exemple:

- La description de la forme pharmaceutique;

La description du PPF doit inclure la description physique, les dosages disponibles, le mécanisme de libération (par ex. immédiat, modifié (différé ou prolongé)), ainsi que toutes autres caractéristiques reconnaissables, par ex.

« Les comprimés XYZ de 50mg proposés se présentent sous forme de comprimés blancs, ovales, pelliculés, portant l'inscription « 50 » d'un côté et une rainure de l'autre..

Les comprimés XYZ de 100mg proposés se présentent sous forme de comprimés jaunes, ronds, pelliculés portant l'inscription « 100 » d'un côté et aucune inscription de l'autre. »

- La composition, c.-à-d. la liste de tous les constituants de la forme pharmaceutique, et leur quantité par unité (y compris les surtitrages, le cas échéant), la fonction des constituants, et une référence à leurs normes de qualités (par ex. monographies de la pharmacopée ou spécifications du fabricant).

Les tableaux figurant dans le modèle du QOS de la SADC, dont l'un est reproduit ci-dessous, doivent être utilisés pour résumer la composition du PPF et exprimer la quantité de chaque constituant par unité (par ex. mg par comprimé, mg par ml, mg par flacon) et par pourcentage, accompagné d'un énoncé du poids total ou de la mesure de l'unité de dosage. Les constituants individuels des mélanges préparés de manière interne (par ex. les enrobages) doivent être inclus dans les tableaux, le cas échéant.

Constituant et norme de qualité (et classe, le cas échéant)	Fonction	Dosage (revendiqué sur l'étiquette)					
		Quant. par unité	%	Quant. par unité	%	Quantité par unité	%
<Indiquer l'intitulé qui convient par ex. Noyau du comprimé, contenu de la gélule, poudre pour injection>							
Sous-total 1							
< Indiquer l'intitulé qui convient par ex. Pellicule>							
Sous-total2							
Total							

Tous les constituants utilisés dans le procédé de fabrication doivent être inclus, y compris ceux qui ne sont pas présents dans chaque lot (par ex. l'acide et l'alcali), ceux qui peuvent être éliminés au cours du procédé (par ex. les solvants) et tous les autres (par ex. l'azote, le silicium utilisés pour les opercules). Si le PPF est formulé à l'aide d'une fraction active, alors la composition de l'ingrédient actif doit être clairement indiquée (par ex. « 1 mg de principe actif sous forme de base = 1.075 mg de principe sous forme de chlorhydrate »). Tous les surtitrages doivent être clairement indiqués (par ex. « contient un surtitrage d'IPA de 2% pour compenser les pertes de fabrication »).

Les constituants doivent être décrits par leur nom propre ou commun, les normes de qualité qu'ils respectent (par ex. Ph.Int, Ph.Eur, BP, USP, JP, House) et, le cas échéant, leur classe (par ex. " Cellulose microcristalline NF (PH 102) ") et caractéristiques techniques spéciales (par ex. lyophilisés, micronisés, solubilisés, émulsifiés).

La fonction de chaque constituant (par ex. diluant/agent de remplissage, liant, délitant, lubrifiant, glissant, solvant de granulation, agent d'enrobage, agent antimicrobien) doit être stipulée. Si un excipient a plusieurs fonctions, la fonction prédominante doit être indiquée.

La composition qualitative, y compris les solvants, doit être indiquée pour tous les constituants ou mélanges brevetés (par ex., les enveloppes de gélules, les mélanges de colorants, les encres d'impression). Ces informations (à l'exception des solvants) doivent être listées dans les informations relatives au produit (par ex. résumé des caractéristiques du produit, étiquette, notice)

- La description des diluants de reconstitution vendus avec le produit; et

Pour les PPF vendus avec des diluants de reconstitution qui sont disponibles sur le marché ou qui ont été évalués et homologués dans le cadre d'un autre dossier par la MRA, une brève description des diluants de reconstitution doit être fournie.

Pour les PPF vendus avec des diluants de reconstitution qui ne sont pas disponibles sur le marché ou qui n'ont pas été évalués et homologués dans le cadre d'un autre dossier par la MRA, des informations sur les diluants doivent être fournies dans une section à part du PPF (3.2.P) le cas échéant.

- Le type de contenant et de dispositif de fermeture utilisé pour la forme pharmaceutique et les diluants de reconstitution vendus avec le produit, s'il y a lieu.

Le dispositif de fermeture utilisé pour le PPF (et les diluants de reconstitution vendus avec, s'il y a lieu) doit être brièvement décrit et des détails plus précis doivent être fournis dans la section 3.2.P.7 Système de fermeture du contenant, comme par ex.

« Le produit est disponible en bouteilles HDPE (de 100, 500 et 1000 comprimés) munies de bouchons en polypropylène, et en dose unique dans des plaquettes alvéolées en PVC/aluminium ».

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A et Q6B

### 3.2.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme pharmaceutique)

La section Développement Pharmaceutique doit contenir des informations sur les études de développement réalisées pour établir que la forme pharmaceutique, la formulation, le procédé de fabrication, le système de fermeture du contenant, les attributs microbiologiques et le mode d'emploi sont appropriés à l'usage spécifié dans la demande. Les études décrites dans la présente section se distinguent des essais de contrôle de routine réalisés en fonction des spécifications. Par ailleurs, la formulation et les attributs du procédé (paramètres critiques) susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, la performance du produit et la qualité du produit médicamenteux doivent aussi être identifiés et décrits. Les données d'appui et les résultats d'études spécifiques ou d'ouvrages publiés peuvent être inclus dans ou joints à la section Développement Pharmaceutique. Il est également possible de faire référence à d'autres données d'appui contenues dans les sections pertinentes des études non-cliniques et cliniques de la demande.

Les informations sur le développement pharmaceutique doivent inclure, au minimum:

- la définition du profil de qualité du produit cible (QTPP) relatif à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité, en tenant compte par exemple de la voie d'administration, de la forme pharmaceutique, de la biodisponibilité, du dosage et de la stabilité;
- l'identification des attributs de qualité critiques potentiels (CQA) du PPF, de manière à contrôler efficacement les caractéristiques du produit susceptibles d'avoir un impact sur la qualité;
- Une discussion des CQA potentiels du ou des IPA, excipients, et du ou des systèmes de fermeture du contenant, y compris la sélection du type, de la classe et de la quantité pour délivrer un produit médicamenteux de la qualité voulue;
- Une discussion des critères de sélection du procédé de fabrication et de la stratégie de contrôle requise pour fabriquer des lots commerciaux qui soient systématiquement conformes au QTPP.

Ces caractéristiques doivent être discutées dans le cadre du développement du produit en appliquant les principes de la gestion des risques tout au long du cycle de vie du produit (réf: CIH Q8).

Pour une discussion des autres enjeux du développement pharmaceutique propres au développement de CDF (combinaisons à dose fixe), consulter la série de rapports techniques de l'OMS, No. 929, Annexe 5, Section 6.3.2.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A et Q6B, Q8, Q9, Q10, série de rapports techniques de l'OMS, No. 929, Annexe 5

#### 3.2.P.2.1 Constituants du produit médicamenteux (nom, forme pharmaceutique)

##### 3.2.P.2.1.1 Substance médicamenteuse (nom, forme pharmaceutique)

La compatibilité de la substance médicamenteuse avec les excipients listés dans la section 3.2.P.1 doit être discutée. Par ailleurs, les caractéristiques physicochimiques clés (par ex. la teneur en eau, la solubilité, la répartition de la taille des particules, la forme polymorphique ou solide) de la substance médicamenteuse susceptibles d'influencer la performance du produit médicamenteux doivent être discutées.

Pour les produits mixtes, la compatibilité des substances médicamenteuses entre elles doit être examinée.

Les caractéristiques physicochimiques de l'IPA susceptibles d'influencer à la fois la capacité de fabrication et la performance du PPF doivent être spécifiées.

Des renseignements supplémentaires sur les études de compatibilité sont fournis dans l'Annexe 3 des Directives de l'OMS relatives à l'enregistrement de produits médicinaux à combinaison à dose fixe (Série de rapports techniques de l'OMS, No. 929, Annexe 5, 2005). En plus d'un examen visuel, les résultats chromatographiques (dosage, pureté) sont exigés pour démontrer la compatibilité IPA-IPA et IPA- excipient. En général, il n'est pas nécessaire d'établir la compatibilité IPA- excipient pour des excipients spécifiques s'il est prouvé (par ex. RCP ou notice) que les excipients sont présents dans le produit comparateur.

### 3.2.P.2.1.2 Excipients (nom, forme pharmaceutique)

Le choix des excipients listés dans la section 3.2.P.1, leur concentration et leurs caractéristiques susceptibles d'influencer la performance du produit médicamenteux doit être expliqué par rapport à leurs fonctions respectives.

De manière générale, Il est préférable de choisir des excipients figurant dans une monographie de pharmacopée, ce qui est obligatoire dans certaines juridictions. D'autres ressources sont disponibles pour obtenir de plus amples renseignements sur les excipients acceptables et leurs concentrations, tels que la liste US-FDA IIG et le Handbook of Pharmaceutical Excipients. L'utilisation d'excipients dans des concentrations dépassant les limites établies est déconseillée et doit généralement s'accompagner d'une justification. Par ailleurs, il convient de faire référence à des directives existantes faisant mention des excipients spécifiques à éviter, par exemple les colorants azoïques listés dans la Directive CPMP/463/00 de l'EMA, et la fiche d'information réglementaire de Colorcon sur les colorants azoïques et non-azoïques. D'autres directives telles que la Directive de l'OMS sur le développement de médicaments pédiatriques peuvent apporter de plus amples renseignements à cet égard.

Les éventails ou substituts d'excipients ne sont généralement pas acceptés, sauf s'ils sont corroborés par des données de validation de procédé. Le cas échéant, les résultats des études de compatibilité (par ex. la compatibilité d'un IPA amine primaire ou secondaire avec le lactose) doivent être inclus pour justifier le choix d'excipients. Des détails spécifiques doivent être fournis si nécessaire (par ex. utilisation d'une pomme de terre ou d'une fécule de maïs).

Lorsque des antioxydants sont inclus dans la formulation, l'efficacité de la concentration proposée de l'antioxydant doit être justifiée et vérifiée par des études appropriées.

Les agents antimicrobiens sont abordés dans la section 3.2.P.2.5.

### 3.2.P.2.2 Produit médicamenteux (nom, forme pharmaceutique)

#### 3.2.P.2.2.1 Développement de la formulation (nom, forme pharmaceutique)

Un bref résumé décrivant le développement du produit médicamenteux doit être inclus, en tenant compte de la voie d'administration et de l'usage proposés. Les différences entre les formulations cliniques et la formulation (c.-à-d. la composition) décrite dans la section 3.2.P.1 doivent être expliquées. Les résultats des études comparatives in vitro (par ex. la dissolution) ou comparatives in vivo (par ex. la bioéquivalence) doivent être commentés, le cas échéant.

La SADC définit un produit (multisources) générique établi comme un produit qui est commercialisé par le demandeur ou le fabricant associé au dossier depuis au moins cinq ans et pour lequel au moins 10 lots de production ont été produits au cours de l'année précédente, ou, si moins de 10 lots ont été produits au cours de l'année précédente, pas moins de 25 lots ont été produits au cours des trois années précédentes. Pour les produits répondant aux critères d'un produit multisources établi, toutes les sections de P.2.2.1 du dossier et le QOS doivent être remplies, à l'exception de la section P.2.2.1 (a). Par ailleurs, un examen de la qualité du produit doit être effectué, comme souligné dans l'Annexe 2.

Les exigences relatives aux études de bioéquivalence doivent être prises en compte, par exemple lors de la formulation de dosages multiples et/ou quand le(s) produit(s) peuvent faire l'objet d'une dispense d'étude de bioéquivalence. Les directives de la SADC en matière de biodisponibilité/Bioéquivalence doivent être consultées.

L'ajout d'une rainure sur le produit peut être recommandé ou exigé, ou est spécifié dans la description d'un produit innovateur ou de tout autre produit de *référence acceptable*, ou quand la division en doses fractionnelles peut s'avérer nécessaire d'après la posologie approuvée.

Si le PPF proposé est un comprimé sécable, une étude doit être réalisée pour garantir l'uniformité de la dose dans les fragments du comprimé. Les données fournies dans le dossier doivent inclure une description de la méthode d'essai, des valeurs individuelles ainsi que l'écart-type moyen et relatif (RSD) des résultats. Les essais d'uniformité (c.-à-d. l'uniformité du contenu des fragments contenant moins de 5 mg ou moins de 5% du poids de la portion unitaire du dosage, ou l'uniformité du poids pour d'autres situations) doivent être effectués sur chaque fragment d'au moins 10 comprimés sécables choisis au hasard. À titre d'exemple, le nombre d'unités (c.-à-d. les fragments) serait de 10 moitiés pour les comprimés bissectes (une moitié de chaque comprimé est conservée pour l'essai) ou de 10 quarts pour les



comprimés sécables en quatre (un quart de chaque comprimé est conservé pour l'essai). Au moins un lot de chaque dosage doit être testé. Idéalement, l'étude doit tenir compte d'une plage de valeurs de dureté. Le fractionnement des comprimés doit être effectué de la même manière que celle utilisée par les consommateurs (c.-à-d. fractionné à la main). L'essai d'uniformité réalisé sur les fragments peut être démontré une seule fois et n'a pas besoin d'être incluse dans les spécifications du PPF. La présence d'une rainure doit être stipulée dans la description des comprimés dans la spécification du PPF et dans les informations relatives au produit (par ex. résumé des caractéristiques du produit, étiquette, notice).

Si un comprimé doit être fragmenté dans le but d'obtenir une dose pédiatrique, une démonstration de l'uniformité du contenu des fragments du comprimé pourrait être exigée.

Le cas échéant, l'étiquette doit stipuler que la présence de la rainure n'a pour but que d'aider à casser plus facilement le comprimé pour en faciliter l'ingestion, et non pas pour le diviser en doses égales.

#### *Dissolution ou libération in vitro du médicament*

Le lien entre le *développement de la formulation* et le développement des méthodes de dissolution et la génération du profil de dissolution doit être expliqué. Les résultats des études justifiant le choix de la dissolution ou des conditions de libération du médicament in vitro (par ex. appareil, vitesse de rotation, milieu) doivent être fournis. Des données doivent aussi être fournies pour démontrer si la méthode est sensible aux changements des procédés de fabrication et/ou aux changements de classe et/ou des quantités d'excipients critiques, et à la répartition de la taille des particules, le cas échéant. La méthode de dissolution doit être sensible à tout changement dans le produit susceptible d'entraîner une ou plusieurs modifications des paramètres pharmacocinétiques. L'utilisation d'un essai en un seul point ou d'une plage de dissolution doit être justifiée sur la base de la *solubilité et/ou de la classification biopharmaceutique* de l'IPA.

Pour des produits à libération immédiate à dissolution plus lente (par ex. Q=80% en 90 minutes), un deuxième point peut être justifié (par ex. Q=60% en 45 minutes).

Les PPF à libération modifiée doivent être soumis à un essai de libération in vitro (dissolution) significatif utilisé lors du contrôle de qualité de routine. Cet essai doit posséder, de préférence, une corrélation in vitro-in vivo. Les résultats *démontrant l'effet* du pH sur le profil de dissolution doivent être fournis s'ils sont appropriés pour le type de la forme pharmaceutique.

Pour les PPF à *libération prolongée*, les conditions d'essai doivent couvrir l'intégralité de la période de libération prévue (par ex. au moins trois intervalles d'essai choisis pour une libération de 12 heures et des intervalles d'essai supplémentaires pour une durée de libération plus longue). L'un des points d'essai doit se situer au début de la libération du médicament (par ex. au cours de la première heure) pour démontrer l'absence de libération massive. À chaque période d'essai, des limites supérieures et inférieures doivent être fixées pour les unités individuelles. En général, la limite d'acceptation à chaque point d'essai intermédiaire ne doit pas dépasser 25% ou  $\pm 12.5\%$  de la valeur ciblée. Les résultats de dissolution pour plusieurs lots doivent être communiqués, y compris ceux des lots utilisés pour les études pharmacocinétiques et de biodisponibilité ou la dispense d'étude de bioéquivalence.

#### *Essais de dissolution in vitro complémentaires des études de bioéquivalence*

Les résultats des essais de dissolution avec trois substances tampons différentes (normalement pH 1.2, 4.5 et 6.8), et le milieu prévu pour la libération du produit médicamenteux (milieu CQ) obtenu avec les lots de produits à l'essai et de référence utilisés dans l'étude de bioéquivalence, doivent être communiqués. Ces informations doivent être fournies dans le Module 5.3.1.3.

Les formes pharmaceutiques telles que les ODT (comprimés orodispersibles) peuvent nécessiter des études faisant appel à des conditions expérimentales différentes. Les résultats doivent être exprimés sous forme de profils du pourcentage de la quantité dissoute marquée par rapport au temps, en indiquant les valeurs moyennes et les statistiques sommaires.

Sauf justification contraire, les spécifications pour la dissolution in vitro à utiliser pour le contrôle qualité du produit doivent être établies d'après le profil de dissolution du lot de produit à l'essai bioéquivalent au produit de référence.

Si les résultats de la dissolution in vitro comparative des lots utilisés pour l'étude biologique ne reflètent pas la bioéquivalence démontrée in vivo, cette dernière prévaudra. Cependant, les raisons possibles de ces divergences doivent être justifiées.

Les recommandations relatives à la réalisation et à l'évaluation de profils comparatifs de dissolution se trouvent dans l'Annexe 1.

#### **3.2.P.2.2.2 Surtitrage (nom, forme pharmaceutique)**

Tout surtitrage dans la ou les formulations décrites dans la section 3.2.P.1 doit être justifié.

Il convient de justifier les surtitrages visant à compenser les pertes pendant la fabrication, y compris les étapes où les pertes se sont produites, les raisons des pertes et les données d'analyse des lots (résultats de l'épreuve de dosage).

Les surtitrages dans l'unique but de prolonger la durée de conservation du PPF ne sont pas acceptables.

#### **3.2.P.2.2.3 Propriétés physicochimiques et biologiques (nom, forme pharmaceutique)**

Les paramètres associés à la performance du produit médicamenteux, tels que le pH, la force ionique, la dissolution, la redispersion, la reconstitution, la répartition de la taille des particules, l'aggrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques, l'activité biologique ou la puissance, et/ou l'activité immunologique, doivent être indiqués. Cette liste n'est pas exhaustive; d'autres propriétés spécifiques à l'IPA respectif doivent être expliquées.

La discussion des propriétés ci-dessus doit porter sur le lot d'IPA utilisé pour fabriquer le lot clinique ou le lot utilisé dans les études comparatives de bioéquivalence ou les dispenses d'études de bioéquivalence.

#### **3.2.P.2.3 Développement du procédé de fabrication (nom, forme pharmaceutique)**

La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication décrit dans la section 3.2.P.3.3, en particulier ses aspects critiques, doivent être expliquées. Le cas échéant, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.

Il convient aussi, s'il y a lieu, de justifier le choix du procédé aseptique ou d'autres méthodes de stérilisation à la place de la stérilisation terminale.

Les différences entre le(s) procédé(s) de fabrication utilisé(s) pour produire des lots cliniques clés et le procédé décrit dans la section 3.2.P.3.3 susceptibles d'influencer la performance du produit doivent être expliquées.

Pour les produits qui répondent aux critères d'un produit multisources établi, afin de répondre aux exigences de la section P.2.3, la section P.2.3 (b) du dossier et du QOS doit être remplie et un examen de la qualité du produit doit être inclus, comme stipulé dans l'Annexe 2. Les directives qui suivent s'appliquent à tous les autres produits pour lesquels la section P.2.3 doit être remplie dans son intégralité.

Le choix du produit pharmaceutique spécifique (par ex. forme pharmaceutique, système de libération) doit être justifié. La justification scientifique du choix des procédés de fabrication, de remplissage et de conditionnement susceptibles d'influencer la qualité et la performance du PPF doit être expliquée (par ex. la granulation par voie humide à l'aide d'un granulateur à fort cisaillement). Les résultats des études de contrainte de l'IPA peuvent être inclus dans la justification. Tout travail développemental entrepris pour protéger le PPF contre la détérioration doit être inclus (par ex. protection contre la lumière ou l'humidité).

La justification scientifique du choix, de l'optimisation et de la mise à l'échelle du procédé de fabrication décrit dans la section 3.2.P.3.3 doit être expliquée, en particulier les aspects critiques (par ex. le taux d'ajout de fluide de granulation, le temps de malaxage, le point final de granulation). Une discussion des paramètres critiques du procédé (CPP), des contrôles et de la robustesse de la QTPP et des CQA du produit doit être incluse (réf: CIH Q8).

#### **3.2.P.2.4 Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique)**

La pertinence du système de fermeture du contenant (décrit dans la section 3.2.P.7 et utilisé pour l'entreposage, le transport (expédition) et l'utilisation du produit médicamenteux doit être démontrée. Cette discussion doit tenir compte par ex., du choix des matériaux, de la protection contre l'humidité et

la lumière, de la compatibilité des matériaux de construction avec la forme pharmaceutique (y compris la sorption sur le contenant et le lessivage) l'innocuité des matériaux de construction et la performance (telle que la reproductivité de l'administration de la dose avec le dispositif fourni avec le produit médicamenteux).

Les exigences en matière d'essai pour vérifier la pertinence du ou des matériaux de contact du système de fermeture du contenant dépendent de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration. Les pharmacopées contiennent les normes requises pour les matériaux de conditionnement, y compris, par exemple:

Les contenants en verre: USP <660>  
PhEur 3.2.1  
Les contenants en plastic: PhEur 3.2.2, 3.2.2.1  
USP <661>  
Les capuchons en caoutchouc/élastomère: USP <381>  
PhEur 3.2.9

Le tableau ci-dessous résume les recommandations générales relatives aux formes pharmaceutiques pour des études ponctuelles visant à établir la pertinence des matériaux de contact du système de fermeture du contenant.

	Produits solides oraux	Produits liquides buvables et topiques	Produits stériles (y compris les produits ophtalmiques)
Description de tous traitements supplémentaires*	X	X	X (stérilisation et dépyrogénéation des constituants)
Études d'extraction	---	X	X
Études d'interaction (Migration/Sorption)	---	X	X
Perméabilité à l'humidité	X (absorption)	X (entraînant d'ordinaire une perte)	X (entraînant d'ordinaire une perte)
Transmission de la lumière	X**	X	X

\*par ex. enrobage des tubes, siliconage des capuchons en caoutchouc, traitement des ampoules/flacons à base de soufre

X = Les informations doivent être communiquées

--- = Les informations n'ont pas besoins d'**être communiquées**

\*\*Les informations ne sont pas exigées s'il est démontré que le produit est photostable

Pour les formes pharmaceutiques orales solides et les IPA solides, la conformité avec les règlements relatifs aux matériaux plastiques au contact des aliments, (par exemple (EU) No. 10/2011) peut être considérée comme acceptable.

La pertinence du système de fermeture du contenant utilisé pour l'entreposage, le transport (expédition) et l'utilisation de tout produit intermédiaire/entrant dans la fabrication du médicament (par ex. solutions prémélangées, PPF en vrac) doit être discutée.

Un dispositif doit être inclus avec le système de fermeture du contenant pour les produits liquides ou solides oraux (par ex. solutions, **émulsions**, suspensions et poudres/granulés), chaque fois que le conditionnement prévoit des doses multiples.

En conformité avec la Ph.Int, Chapitre Général, Préparations liquides administrées par voie orale:

*« Chaque dose d'un contenant multidoses est administrée au moyen d'un dispositif permettant de mesurer le volume prescrit. Ce dispositif est en général une cuillère-mesure ou un gobelet doseur pour les volumes de 5 ml ou ses multiples, ou une seringue orale pour les autres volumes ou, pour des gouttes orales, un compte-gouttes adapté. »*

Pour un dispositif vendu avec le contenant multidoses, les résultats d'une étude démontrant la reproductibilité du dispositif (par ex. administration constante du volume prévu), en général pour la dose la plus faible, doivent être fournis.

Un échantillon du dispositif doit être fourni avec le Module 1.

### **3.2.P.2.5 Attributs microbiologiques (nom, forme pharmaceutique)**

Le cas échéant, les attributs microbiologiques de la forme pharmaceutique doivent être spécifiés. Il convient d'expliquer, par exemple, les raisons pour lesquelles des essais des limites microbiennes pour les produits non-stériles n'ont pas été effectués ainsi que le choix et l'efficacité des systèmes de conservation dans les produits contenant des agents antimicrobiens. Pour les produits stériles, l'intégrité du système de fermeture du contenant pour prévenir la contamination microbienne doit être démontrée.

Lorsqu'un agent antimicrobien est inclus dans la formulation, la quantité utilisée doit être justifiée en soumettant les résultats du produit formulé avec différentes concentrations du ou des agents de conservation pour démontrer la concentration la moins essentielle mais néanmoins efficace. L'efficacité de l'agent doit être justifiée et vérifiée par des études appropriées (par ex. USP ou Ph.Eur. chapitres généraux sur les agents antimicrobiens) en utilisant un lot du PPF. Si la limite inférieure pour le critère d'acceptation proposé pour le dosage de l'agent de conservation est inférieure à 90.0%, l'efficacité de l'agent doit être établie à l'aide d'un lot du PPF contenant une concentration de l'agent antimicrobien correspondant aux critères d'acceptation proposés inférieurs.

Comme indiqué dans les directives de la SADC sur la stabilité, l'efficacité de l'agent antimicrobien (en plus de la teneur en agent de conservation) doit être testé sur un seul lot de stabilité primaire du PPF pendant la durée de conservation proposée à titre de vérification, qu'il y ait ou pas une différence entre les critères d'acceptation de libération ou de durée de conservation de la teneur en agent antimicrobien.

### **3.2.P.2.6 Compatibilité (nom, forme pharmaceutique)**

La compatibilité du produit médicamenteux avec le(s) diluant(s) de reconstitution ou les dispositifs de dosage (par ex., précipitation de la substance médicamenteuse en solution, sorption sur les vaisseaux d'injection, stabilité) doit être démontrée afin que ces informations pertinentes et d'appui figurent sur l'étiquette.

Lorsqu'un dispositif est nécessaire pour les liquides ou solides oraux (par ex. solutions, émulsions, suspensions et poudres/granulés pour cette reconstitution) que l'on prévoit d'administrer immédiatement après avoir été ajoutés dans le dispositif, les études de compatibilité **mentionnées dans les paragraphes suivants ne sont pas requises**.

Lorsque des produits reconstitués stériles doivent être **davantage dilués, la compatibilité avec les diluants** sur la plage de dilution proposée sur l'étiquette doit être démontrée. Ces études doivent de préférence être réalisées sur des échantillons anciens. Lorsque l'étiquette ne spécifie pas le type de contenant, la compatibilité (**relative aux paramètres** tels que l'apparence, le pH, le dosage, les niveaux des produits de dégradation individuels et de l'ensemble des produits de dégradation, la matière particulaire invisible à l'œil nu et les produits extractibles des constituants du conditionnement) doit être **démontrée dans les contenants en verre, en PVC et en polyoléfine**. Cependant, si un ou plusieurs contenants sont identifiés sur l'étiquette, la compatibilité **des mélanges doit être démontrée uniquement dans les contenants spécifiés**.

Les études doivent porter sur la durée d'entreposage indiquée sur l'étiquette (par ex. 24 heures à une température ambiante contrôlée et 72 heures sous réfrigération). Lorsque l'étiquette spécifie une co-administration avec d'autres PPF, la compatibilité **avec le principal PPF** ainsi qu'avec le PPF co-administré doit être démontrée (c.-à-d. en plus des autres paramètres susmentionnés pour le mélange, le dosage et les niveaux de dégradation de chaque PPF co-administré doivent aussi être indiqués).

### **3.2.P.3 Fabrication (nom, forme pharmaceutique)**

#### **3.2.P.3.1 Fabricant(s) (nom, forme pharmaceutique)**

Le nom, l'adresse et les responsabilités de chaque fabricant, y compris les fabricants sous contrat, et chaque site ou installation de production proposé pour la fabrication et les essais, doivent être mentionnés.

Une liste des installations utilisées pour la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage et les essais doit être dressée. Si certaines entreprises sont uniquement responsables d'une étape spécifique (par ex. la fabrication d'un produit intermédiaire), ceci doit être clairement indiqué (Réf: Bonnes pratiques de distribution des produits pharmaceutiques de l'OMS, Série de rapports techniques de l'OMS, No. 957, Annexe 5).

La liste des fabricants/entreprises doit spécifier les adresses réelles des sites de production ou de fabrication concernés (y compris les blocs et unités), et non pas des bureaux administratifs.

Lorsqu'un IPA est mélangé avec un excipient, cette étape est considérée comme la première étape de la fabrication du produit final et par conséquent, la définition de l'IPA ne s'applique pas à ce mélange. Les seules exceptions sont dans les cas où l'IPA ne peut exister tout seul. De la même manière, lorsque plusieurs IPA sont mélangés entre eux, ce mélange est considéré comme la première étape de la fabrication du produit final. Les sites où ces étapes de fabrication sont entreprises doivent être indiqués dans cette section.

Une autorisation de fabrication valide pour la production pharmaceutique et une autorisation de mise sur le marché doivent être jointes au dossier pour démontrer que le produit est enregistré ou sous licence, conformément aux exigences nationales (Module 1, section 1.2.2).

Pour chaque site où des étapes de production majeures ont lieu, joindre un certificat de type OMS de BPF délivré par PIC/S, l'OMS, la CIH, les pays de la SADC et l'autorité compétente en matière de Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international (Module 1, section 1.2.2).

#### *Justification des différences de produit dans le ou les pays délivrant le(s) certificat(s) de type OMS*

Lorsqu'il existe des différences entre le produit pour lequel cette demande est déposée et celui commercialisé dans le/les pays ayant délivré le(s) certificat(s) de type OMS des données corroborant l'applicabilité du/des certificat(s) en dépit de ces différences doivent être fournies. En fonction du cas, il peut s'avérer nécessaire de fournir des données de validation pour les différences de fabrication, des spécifications, de formulation, etc. Seules les différences mineures sont susceptibles d'être acceptées. Les différences d'étiquetage du contenant ne doivent normalement pas être justifiées.

#### *Situation réglementaire dans d'autres pays*

Une liste des pays dans lesquels le produit a reçu une autorisation de mise sur le marché, dans lesquels ce produit a été retiré du marché et/ou dans lesquels cette demande de mise sur le marché a été rejetée, différée ou retirée, doit être dressée (Module 1, section 1.2.2).

Documents de référence: Série de rapports techniques de l'OMS, No. 961, Annexe 3 et No. 957, Annexe 5

### **3.2.P.3.2 Formule de composition des lots (nom, forme pharmaceutique)**

La formule de composition des lots, comprenant une liste de tous les constituants de la forme pharmaceutique à utiliser dans le procédé de fabrication, leurs quantités par lot (surtitrages inclus) et les normes de qualité auxquelles ils se conforment, doit être communiquée.

Les tableaux figurant dans le modèle de QOS doivent être utilisés pour résumer la formule de composition du PPF pour chaque taille de lot commercial et exprimer la quantité de chaque constituant par lot, y compris une déclaration du poids total ou de la mesure du lot.

Tous les constituants utilisés dans le procédé de fabrication doivent être inclus, y compris ceux qui peuvent ne pas être présents dans chaque lot (par ex. l'acide et l'alcali), ceux qui sont éliminés au cours du procédé (par ex. les solvants) et tous les autres (par ex. l'azote, le silicium utilisés pour les opercules). Si le PPF est formulé à l'aide d'une fraction active, la composition de l'ingrédient actif doit être clairement indiquée (par ex. « 1 kg de principe actif sous forme de base = 1.075 kg de principe sous forme de chlorhydrate »). Tous les surtitrages doivent être clairement indiqués (par ex. « contient un surtitrage d'IPA de 5 kg (soit 2%) pour compenser les pertes de fabrication »).

Les constituants doivent être décrits par leur nom propre ou commun, les normes de qualité qu'ils respectent (par ex. Ph.Int, Ph.Eur, BP, USP, JP, House) et, le cas échéant, leur classe (par ex. "Cellulose microcristalline NF (PH 102)") et caractéristiques techniques spéciales (par ex. lyophilisés, micronisés, solubilisés, émulsifiés).

### **3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé (nom, forme pharmaceutique)**

Un organigramme décrivant les étapes du procédé et le moment où les matériaux sont introduits dans le procédé doit être inclus. Les étapes critiques et les points où les contrôles du procédé, les essais intermédiaires ou les contrôles du produit final sont réalisés, doivent être identifiés.

Une description du procédé de fabrication (conditionnement inclus), illustrant la séquence des étapes entreprises et l'échelle de production, doit être fournie. Les technologies et procédés nouveaux ainsi que les opérations de conditionnement qui affectent directement le produit doivent être décrits de manière plus détaillée. Le type (par ex. tambour culbuteur, homogénéisateur en ligne) et la capacité de fonctionnement, s'il y a lieu, de l'équipement doivent être décrits.

La description des étapes de fabrication doit inclure les paramètres appropriés des procédés, tels que le temps, la température ou le pH. La plage des valeurs numériques associées peut être indiquée. Les plages numériques pour les étapes critiques doivent être justifiées dans la Section 3.2.P.3.4. Dans certains cas, les conditions environnementales (par ex. faible humidité pour un produit effervescent) doivent être stipulées.

Le temps de retenue maximum pour chaque étape de la fabrication avant le conditionnement final doit être stipulé. Le temps de retenue doit être corroboré par la soumission de données de stabilité, si ce temps est supérieur à 30 jours. Le total cumulatif des temps de retenue pour toutes les étapes ne doit pas dépasser 90 jours, sinon il doit être corroboré par des données de stabilité. Pour un PPF soumis à un traitement aseptique, la filtration stérile du vrac et le remplissage dans les contenants finaux doivent être continus.

Les propositions de retraitement des matériaux doivent être scientifiquement justifiées. Toutes les données corroborant cette justification doivent être fournies dans cette section (3.2.P.3.3).

Les informations ci-dessus doivent être résumées dans le modèle de QOS et refléter la production des lots commerciaux proposés, et non pas les lots à l'échelle pilote.

Pour la fabrication de produits stériles, la classe (par ex. A, B, C etc.) des zones doit être indiquée pour chaque activité (par ex. mélange, remplissage, fermeture hermétique etc.), ainsi que les paramètres de stérilisation pour l'équipement, contenant/dispositif de fermeture, la stérilisation terminale etc.

Pour les produits biotechnologiques, voir la section 3.2.A.1 pour plus de renseignements sur les installations, le cas échéant.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6B, Q8, Q9, Q10

### **3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, forme pharmaceutique)**

**Étapes critiques:** Indiquer les essais et critères d'acceptation (avec justification et données expérimentales) réalisés lors des étapes critiques identifiées dans la section 3.2.P.3.3 du procédé de fabrication, pour s'assurer que le procédé est contrôlé.

**Produits intermédiaires:** Inclure les informations sur la qualité et les contrôles des produits intermédiaires isolés au cours du procédé.

Les exemples des contrôles applicables au cours du procédé incluent:

- Granulation: humidité (limites exprimées sous forme de plage), uniformité du mélange (par ex. comprimés à faible dose), masse volumique en vrac et densité tassée, répartition de la taille des particules;
- Produits solides oraux: poids moyen, variation du poids, dureté, épaisseur, friabilité et désintégration vérifiée périodiquement à travers la compression, gain de poids pendant l'enrobage;
- Semi-solides: viscosité, homogénéité, pH;
- Formes pharmaceutiques transdermiques: dosage du mélange adhésif et IPA, poids par lot enrobé sans pellicule;
- Aérosols-doseurs: poids/volume de remplissage, essais d'étanchéité, débit de la valve;
- Inhalateurs à poudre sèche: dosage du mélange IPA et excipient, humidité, variation du poids des doses individuelles telles que les gélules ou tablettes alvéolées;

- Liquides: pH, gravité spécifique, clarté des solutions; et
- Produits parentéraux: apparence, clarté, poids/volume de remplissage, pH, essais d'intégrité des filtres, matière particulaire, essai d'étanchéité des ampoules, essai de biocontamination avant la filtration et/ou la stérilisation.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q2A, Q2B, Q6A, et Q6B, Q8, Q9, Q10, Série de rapports techniques de l'OMS, No. 929, Annexe 5

### **3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation du procédé(nom, forme pharmaceutique)**

Le demandeur doit fournir une description, la documentation et les résultats des études de validation et/ou d'évaluation des étapes critiques ou des **épreuves cruciales** du procédé de fabrication (p. ex., validation du procédé de stérilisation, du traitement aseptique ou du remplissage). Une évaluation de la sécurité virale doit être incluse dans la section 3.2.A.2, si nécessaire.

Pour les produits répondant aux critères d'un produit multisources établi, un examen de la qualité du produit, tel que décrit dans l'Annexe 2, peut être soumis à la place des informations ci-dessous.

Les informations suivantes doivent être fournies pour tous les autres produits:

- a) une copie du protocole de validation du procédé propre à ce PPF;
- b) Un engagement écrit stipulant que trois lots consécutifs à l'échelle de production de ce PPF seront soumis à une validation prospective, conformément au protocole ci-dessus. Le demandeur doit joindre un engagement écrit stipulant que les informations provenant de ces études pourront être vérifiées par les inspecteurs de la MRA après l'enregistrement; et
- c) si des études de validation du procédé ont déjà été réalisées (p. ex., pour les produits stériles), une copie du rapport de validation du procédé doit être jointe au dossier, à la place des renseignements décrits dans le point (b) ci-dessus.

L'une des formes de validation du procédé les plus pratiques(des produits non-stériles pour l'essentiel), consiste à procéder à l'essai final du produit dans une proportion supérieure à celle requise lors du contrôle de routine de la qualité. Ce processus peut nécessiter un programme d'échantillonnage plus vaste, bien supérieur à celui requis lors du contrôle de routine de la qualité, et des essais conformes aux spécifications normales de contrôle de la qualité portant souvent pour certains paramètres uniquement. Par exemple, on peut peser plusieurs centaines de comprimés par lot pour déterminer l'uniformité de la dose unitaire. Les résultats sont ensuite traités statistiquement pour vérifier la « normalité » de la répartition et déterminer l'écart-type par rapport au poids moyen. Les limites de confiance relatives aux résultats individuels et à l'homogénéité du lot sont aussi estimées. Si les limites de confiance se situent dans les limites des spécifications de la pharmacopée, alors on a la garantie que les échantillons prélevés au hasard satisferont aux exigences.

De la même manière, un échantillonnage et des essais intensifs peuvent être effectués pour vérifier les exigences en matière de qualité. Par ailleurs, les étapes intermédiaires peuvent être validées de la même manière, par ex. des douzaines d'échantillons peuvent être dosés individuellement pour valider les étapes du mélange ou de la granulation de la production de comprimé à faible dose en utilisant l'essai d'uniformité de teneur. Certaines caractéristiques du produit peuvent, à l'occasion, être testées périodiquement. Ainsi, la matière particulaire invisible à l'œil nu dans les préparations parentérales peut être déterminée au moyen d'appareils électroniques, ou les comprimés/gélules peuvent être testés dans le but de déterminer le profil de dissolution si ces essais ne sont pas réalisés sur chaque lot.

Lorsque plusieurs tailles de lots sont proposées, il convient de démontrer que les variations de taille de lot n'altéreront pas de manière négative les caractéristiques du produit fini. Les paramètres listés dans le protocole de validation suivant devront probablement être revalidés une fois que la mise à l'échelle aura été proposée après l'enregistrement.

Le protocole de validation du procédé doit inclure, entre autres, les éléments suivants:

- une référence au document-type de production actuel;
- une discussion de l'équipement essentiel;
- les paramètres du procédé susceptibles d'affecter la qualité du PPF (paramètres critiques du procédé (CPP)) incluant les expériences de simulation et les modes de défaillance;
- détails de l'échantillonnage: points d'échantillonnage, et après d'échantillonnage, méthodes d'échantillonnage et plans d'échantillonnage (y compris les schémas des réservoirs de mélangeur/bacs de rangement pour les essais d'uniformité du mélange final);

- les paramètres d'essai/critères d'acceptation, y compris les contrôles en cours de procédé et les spécifications de libération, ainsi que les profils comparatifs de dissolution des lots de validation par rapport aux lots utilisés dans les études de biodisponibilité et les dispenses d'études de bioéquivalence;
- les procédures analytiques ou un renvoi aux sections pertinentes du dossier;
- les méthodes d'enregistrement/évaluation des résultats; et
- Le délai proposé pour l'achèvement du protocole.

La fabrication de PPF stériles nécessite une aire de fabrication bien contrôlée (p. ex., un environnement rigoureusement contrôlé, des procédures très fiables et des contrôles efficaces en cours de fabrication). Une description détaillée de ces conditions, procédures et contrôles doit être incluse, ainsi que les copies des procédures opérationnelles normalisées suivantes:

- a) nettoyage, traitement, stérilisation et dépyrogénéation des contenants, des dispositifs de fermeture et de l'équipement;
- b) filtration des solutions;
- c) processus de lyophilisation;
- d) essai d'étanchéité des ampoules remplies et fermées hermétiquement;
- e) inspection finale du produit; et
- f) cycle de stérilisation.

Le processus de stérilisation utilisé pour détruire ou éliminer les microorganismes est probablement le processus le plus important de la fabrication de PPF destinés à une administration parentérale. La chaleur humide (par ex., la vapeur), la chaleur sèche, la filtration, la stérilisation au gaz (par ex., oxyde d'éthylène) ou le rayonnement peut être utilisé au cours de ce processus. Il convient de noter que la stérilisation terminale à la vapeur, lorsqu'elle est possible, est considérée comme la méthode de choix pour garantir la stérilité du PPF final. Par conséquent, une justification scientifique du choix de toute autre méthode doit être présentée.

Une description détaillée du processus doit être incluse, accompagnée de la preuve qu'il permettra d'obtenir un produit stérile très fiable et qu'il n'altérera ni les propriétés physiques et chimiques, ni l'innocuité du PPF. Des détails tels que la plage de TH, la plage de températures, le temps de pénétration maximum du PPF et le dispositif de fermeture du contenant doivent être fournis. Bien que les cycles ordinaires en autoclave de 15 minutes à 121°C (ou plus) ne nécessitent pas de justification détaillée, les cycles à température plus faible et les cycles à température plus élevée d'une durée d'exposition réduite l'exigent. Si de l'oxyde d'éthylène est utilisé, les niveaux d'oxyde d'éthylène résiduel et des composés associés doivent être contrôlés au moyen d'études et de critères d'acceptation.

La taille des pores, la compatibilité avec le produit, l'absence de substances extractibles et l'absence d'adsorption de l'IPA et de ses constituants doivent être évalués pour les filtres utilisés.

Pour la validation du traitement aseptique des produits parentéraux qui ne peuvent pas être soumis à une stérilisation terminale, des essais de simulation doivent être menés. Cela suppose de remplir des contenants avec un milieu de culture dans des conditions normales puis de les mettre en incubation. Consulter les directives de l'OMS pour plus de détails à ce sujet.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6B, Q8, Q9, Q10, Série de rapports techniques de l'OMS, No. 961, Annexe 3

### **3.2.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme pharmaceutique)**

#### **3.2.P.4.1 Spécifications (nom, forme pharmaceutique)**

Le demandeur doit fournir les spécifications relatives aux excipients.

Les spécifications fournies par le demandeur ou le fabricant du PPF doivent concerner tous les excipients, y compris ceux qui ne sont pas présents dans chaque lot (par ex. l'acide et l'alcali), ceux qui ne sont pas présents dans le PPF final (par ex. les solvants) et tous les autres excipients utilisés dans le procédé de fabrication (par ex. l'azote, le silicium utilisés pour les opercules).

Si la norme revendiquée pour un excipient est une norme figurant dans une monographie d'une pharmacopée officiellement reconnue, il suffit de déclarer que l'excipient a été testé conformément aux exigences de cette norme, au lieu de reproduire les spécifications figurant dans la monographie d'une pharmacopée officiellement reconnue.



Si la norme revendiquée pour un excipient n'est pas une norme figurant une monographie d'une pharmacopée officiellement reconnue (par ex. norme interne) ou inclut des essais qui ne sont pas complémentaires de ceux figurant dans la monographie d'une pharmacopée officiellement reconnue, une copie de la spécification pour l'excipient doit être fournie.

Pour les produits destinés à la SADC, seuls les excipients figurant dans une monographie d'une pharmacopée officiellement reconnue doivent être utilisés. Pour les produits innovateurs, l'utilisation d'excipients ne figurant pas dans une monographie d'une pharmacopée officiellement reconnue peut être autorisée si elle est justifiée de manière convenable.

Pour les excipients d'origine naturelle, les essais des limites microbiennes doivent être inclus dans les spécifications. Les essais périodiques sont acceptables s'ils sont justifiés (présentation de résultats acceptables de cinq lots de production).

Pour les huiles d'origine végétale (par ex. huile de soja, huile d'arachide) l'absence d'aflatoxines ou de biocides doit être démontrée.

Les couleurs autorisées sont limitées à celles listées dans les « excipients pharmaceutiques japonais », la « Liste des couleurs alimentaires autorisées » de l'UE et le « Guide des ingrédients inactifs » de la FDA. Pour les mélanges brevetés, la fiche de produit du fournisseur sur laquelle figure la formulation qualitative doit être soumise, en plus des spécifications du produit du fabricant du PPF, y compris les essais d'identification.

Pour les arômes, la composition qualitative doit être communiquée, accompagnée d'une déclaration que les excipients sont conformes aux règlements relatifs aux produits alimentaires (par ex. USA ou UE).

Concernant le produit associé spécifique, le fournisseur peut soumettre les informations considérées confidentielles directement aux ANRP de la SADC.

D'autres certifications de constituants à risque peuvent être requises au cas par cas.

Si une purification supplémentaire est entreprise sur les excipients disponibles sur le marché, les détails du procédé de purification et les spécifications modifiées doivent être communiqués.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A et Q6B, Manuel des excipients pharmaceutiques

#### **3.2.P.4.2 Procédures analytiques (nom, forme pharmaceutique)**

Les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être communiquées, le cas échéant. Il n'est pas nécessaire de fournir des copies des procédures analytiques figurant dans les monographies de pharmacopées officiellement reconnues.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q2A et Q6B

#### **3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques (nom, forme pharmaceutique)**

Les informations relatives à la validation analytique, y compris les données expérimentales, des procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies le cas échéant. Il n'est généralement pas nécessaire de joindre les copies des informations relatives à la validation analytique des essais des excipients, à l'exception de la validation des méthodes internes, le cas échéant.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q2A, Q2B, et Q6B

#### **3.2.P.4.4 Justification des spécifications (nom, forme pharmaceutique)**

Le demandeur doit fournir les spécifications des excipients proposés, le cas échéant. Il doit aussi inclure une discussion des essais complémentaires de ceux figurant dans la monographie de la pharmacopée officiellement reconnue.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q3C and Q6B

#### **3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale (nom, forme pharmaceutique)**

Pour les excipients d'origine humaine ou animale, il convient de fournir des informations sur les

agents adventices (par ex. sources, spécifications; description des essais réalisés; données sur la sécurité virale). (Détails dans la section 3.2.A.2).

Les excipients suivants doivent être discutés dans cette section: gélatine, phosphates, acide stéarique, stéarate de magnésium et autres stéarates. Si l'excipient est d'origine végétale, une déclaration à cet effet suffira.

Pour les excipients d'origine animale, une lettre d'attestation confirmant que les excipients utilisés pour fabriquer le PPF ne comportent aucun risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales doit être jointe au dossier.

Les matières d'origine animale doivent être évitées autant que possible.

Lorsque cela est possible, un CEP démontrant la conformité avec les EST doit être fourni. Une copie intégrale du CEP (y compris les annexes) doit être incluse dans le Module 1.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q5A, Q5D, et Q6B, Série de rapports techniques de l'OMS, No. 908, Annexe 1

### **3.2.P.4.6 Nouveaux excipients (nom, forme pharmaceutique)**

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un produit médicamenteux ou par une nouvelle voie d'administration, tous les détails relatifs à la fabrication, à la caractérisation et aux contrôles, accompagnés des renvois aux données d'appui sur l'innocuité (études non-cliniques et/ou cliniques) doivent être fournis conformément au format pour la substance médicamenteuse (voir détails dans la section 3.2.A.3).

Les nouveaux excipients ne sont généralement pas acceptés. Pour les besoins du présent document, on entend par nouveau excipient, un excipient qui n'a pas été utilisé (à un niveau similaire et par la même voie d'administration) dans un produit approuvé par la CIH ou l'OMS.

### **3.2.P.5 Contrôle du produit médicamenteux (nom, forme pharmaceutique)**

#### **3.2.P.5.1 Spécification(s) (nom, forme pharmaceutique)**

Les spécifications pour le produit médicamenteux doivent être incluses dans cette section.

La ligne directrice CIH Q6A définit une spécification comme:

*« Une liste d'essais, de renvois aux procédures analytiques et de critères d'acceptation pertinents qui constituent des limites numériques, des intervalles ou d'autres critères applicables aux essais décrits. Elle établit l'ensemble des critères auxquels un IPA ou un PPF doit se conformer afin d'être jugé acceptable pour l'utilisation qui en est prévue. La « conformité aux spécifications » signifie que l'IPA et/ou le PPF, lorsqu'il est testé au moyen des procédures analytiques indiquées, satisfait aux critères d'acceptation énumérés. Les spécifications sont des normes de qualité essentielles proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités de réglementation. »*

Une copie de la ou des spécifications du PPF fournit par le demandeur (ainsi que l'entreprise responsable de la libération du lot du PPF, si elle est différente du demandeur), datée et signée par le personnel autorisé (c.-à-d. la personne responsable du service Contrôle Qualité ou Assurance Qualité) doit être fournie dans le dossier. Deux ensembles de spécifications distincts peuvent être établis: après le conditionnement du PPF et à la fin de la durée de conservation.

Les spécifications doivent être résumées dans les tableaux figurant dans le modèle de QOS et inclure les essais, les critères d'acceptation et les procédures analytiques (y compris les types, sources et versions des méthodes):

- La norme revendiquée par le demandeur peut être une norme figurant dans une pharmacopée officiellement reconnue (par ex. Ph.Int., BP, USP, JP) ou une norme interne (du fabricant) ou toute autre pharmacopée reconnue par un État membre spécifique;
- Le numéro de référence et la version de la spécification (par ex. numéro et/ou date de révision) doivent être fournis à des fins de contrôle;

- Concernant les procédures analytiques, le type décrit la procédure analytique utilisée (par ex. visuelle, IR, UV, HPLC, diffraction laser), la source fait référence à l'origine de la procédure analytique (par ex. Ph.Int., Ph.Eur., BP, USP, JP, interne) et la version (par ex. numéro de code /version/date) doit être indiquée à des fins de contrôle.

La ligne directrice CIH Q6A contient des recommandations pour un certain nombre d'essais universels et spécifiques ainsi que de critères pour les PPF. Les spécifications doivent inclure, au minimum, les essais d'apparence, d'identification, de dosage, de pureté et de performance (par ex. dissolution), les essais physiques (par ex. pertes lors du séchage, dureté, friabilité, taille des particules), l'uniformité des unités de dosage, et, le cas échéant, les essais d'identification et de dosage des agents antimicrobiens ou chimiques (par ex. les antioxydants) ainsi que les essais des limites microbiennes.

Les informations suivantes portent sur des essais spécifiques qui ne figurent pas dans la ligne directrice CIHQ6A:

- Combinaison à dose fixe du PPF (CDF-PPF):
  - Les méthodes analytiques capables de distinguer chaque IPA en présence de la ou des thérapies doivent être développées et validées,
  - Les critères d'acceptation des produits de dégradation doivent être établis par rapport à l'IPA dont ils proviennent. Si une impureté résulte d'une réaction chimique entre deux ou plusieurs IPA, ses limites d'acceptation doivent généralement être calculées par rapport au scénario le plus défavorable (l'IPA ayant la zone la plus petite sous la courbe). Sinon, la teneur de ces impuretés peut être calculée par rapport à leurs étalons de référence,
  - Un essai d'uniformité de teneur doit être effectué et une limite d'uniformité de teneur déterminée pour chaque IPA présent dans le PPF dans une quantité inférieure à 5mg ou à 5% du poids de l'unité de dosage,
  - Quand la quantité d'IPA est égale ou supérieure à 5 mg et égale ou supérieure à 5% du poids de l'unité de dosage, une limite de la variation de poids peut être déterminée à la place de l'essai d'uniformité de teneur;
- Produits à libération modifiée: méthode de libération significative de l'IPA;
- Produits administrés par inhalation et par voie nasale: constance de la dose administrée (à chaque utilisation du produit), profils de répartition de la taille des particules ou des gouttelettes (comparables au produit utilisés dans les études in vivo, le cas échéant) et s'il y a lieu pour la forme pharmaceutique, teneur en humidité, taux de fuite, limites microbiennes, dosage de l'agent de conservation, stérilité et perte de poids;
- Suppositoires: uniformité des unités de dosage, point de fusion; et
- Formes pharmaceutiques transdermiques: force de cisaillement ou de détachement, poids moyen par unité de surface, dissolution.

Sauf justification valable, la limite acceptable de teneur en API du PPF dans les spécifications de libération est de  $\pm 5\%$  de la valeur inscrite sur l'étiquette (c.-à-d. 95.0-105.0).

Les produits tels que les comprimés, gélules et suppositoires, pour lesquels un essai d'uniformité des préparations à dose fixe est nécessaire, inclure un essai et une limite d'uniformité de teneur quand l'IPA dans le PPF est présent en quantité inférieure à 5 mg ou à 5% du poids de l'unité de dosage. Sinon, un essai d'uniformité de poids peut être réalisé.

Les essais périodiques sont acceptables pour les paramètres tels que l'identification des matériaux colorants et les limites microbiennes, lorsqu'ils sont corroborés par la soumission de résultats d'appui pour cinq lots de production. Lorsque la justification des essais périodiques a été acceptée, inclure dans les spécifications une note complémentaire stipulant les exigences minimales suivantes relatives aux essais périodiques: un essai effectué au minimum tous les dix lots et au moins un lot testé par an. Par ailleurs, pour les paramètres indicateurs de stabilité tels que les limites microbiennes, des essais lors de la libération et pendant la durée de conservation du produit seront effectués dans le cadre des études de stabilité.

Toutes différences entre les essais de libération et de durée de conservation et les critères d'acceptation doivent être clairement indiquées et justifiées. Il convient de noter que ces différences ne sont normalement pas acceptées pour les paramètres tels que la dissolution.

En ce qui concerne les produits biotechnologiques, consulter la ligne directrice ICH Q6B pour déterminer les spécifications du produit fini.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q3B, Q3C, Q6A et Q6B

### **3.2.P.5.2 Procédures analytiques (nom, forme pharmaceutique)**

Décrire les procédures analytiques utilisées pour tester le produit médicamenteux.

Fournir les copies des procédures analytiques internes utilisées lors du développement pharmaceutique (si elles ont été utilisées pour produire des résultats des essais fournis dans le dossier) ainsi que de celles proposées pour les essais de routine. Il n'est pas nécessaire de fournir des copies des procédures analytiques figurant dans les pharmacopées officiellement reconnues, sauf si elles ont été modifiées.

Les tableaux utilisés pour résumer les différentes procédures analytiques et les informations de validation (par ex. méthodes CLHP pour déterminer le dosage/les impuretés) se trouvent dans la section 2.3.R Informations régionales du QOS (c.-à-d. 2.3.R.2). Ces tableaux doivent être utilisés pour résumer les procédures analytiques utilisées pour déterminer le dosage, les substances associées et la dissolution du PPF.

Consulter la section 3.2.S.4.2 du présent document pour de plus amples renseignements sur les procédures analytiques.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q2A et Q6B

### **3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques (nom, forme pharmaceutique)**

Les informations sur la validation des procédures analytiques, y compris les données expérimentales, utilisées pour tester le produit médicamenteux, doivent être incluses dans cette section.

Joindre les copies des rapports de validation des procédures analytiques internes utilisées lors du développement pharmaceutique (si elles ont été utilisées pour corroborer les résultats des essais fournis dans le dossier) ainsi que de celles proposées pour les essais de routine.

Les tableaux utilisés pour résumer les différentes procédures analytiques et les informations de validation (par ex. méthodes CLHP pour déterminer le dosage/les impuretés, méthodes CG) se trouvent dans la section 2.3.R Informations régionales du QOS (c.-à-d. 2.3.R.2). Ces tableaux doivent être utilisés pour résumer les informations de validation des procédures analytiques utilisées pour déterminer le dosage, les substances associées et la dissolution du PPF.

Comme le reconnaissent les autorités de réglementation et les pharmacopées elles-mêmes, la vérification des méthodes de la pharmacopée peut s'avérer nécessaire. Ces méthodes sont en général validées sur la base d'un IPA ou d'un PPF provenant d'un fabricant spécifique. Des sources différentes du même IPA ou PPF peuvent contenir des impuretés et/ou des produits de dégradation qui n'ont pas été envisagés lors du développement de la monographie. Par conséquent, il convient de démontrer que la monographie et les méthodes de la pharmacopée permettent de contrôler efficacement le PPF proposé.

En général, la vérification des méthodes de dosage de la pharmacopée du PPF doit inclure une démonstration de la spécificité, de la précision et de la répétabilité (précision de la méthode). Si une méthode de la pharmacopée est utilisée pour contrôler les substances associées qui ne sont pas spécifiées dans la monographie, une validation complète de la méthode de contrôle des substances associées doit être incluse.

Si une norme de la pharmacopée est revendiquée et qu'une méthode interne est utilisée à la place de la méthode de la pharmacopée (par ex. pour le dosage ou pour des composés associés), l'équivalence entre la méthode interne et la méthode de la pharmacopée doit être démontrée. Pour se faire, l'une des possibilités consiste à utiliser les résultats de deux analyses effectuées sur le même échantillon à l'aide de chacune des méthodes. Pour les méthodes de détermination des composés associés, l'échan-

tillon analysé doit être le placebo dopé avec les composés associés à des concentrations équivalentes aux limites de leurs spécifications

Lignes directrices de référence de la CIH: Q2A, Q2B et Q6B.

#### **3.2.P.5.4 Analyses des lots (nom, forme pharmaceutique)**

Cette section doit contenir une description des lots et des résultats des analyses des lots.

Les informations doivent inclure le numéro, la taille, la date et le site de production des lots pertinents du PPF utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité ou les dispenses d'études de bioéquivalence, les études non-cliniques et cliniques (le cas échéant), les études de stabilité, les lots de mise à l'échelle, les lots à l'échelle pilote et, si possible, les lots à l'échelle de production. Ces données sont utilisées pour déterminer les spécifications et l'uniformité du PPF pendant la fabrication.

Les résultats analytiques de l'entreprise responsable de la libération des lots de PPF (en général le demandeur ou le fabricant du PPF, s'il est différent du demandeur) d'au moins deux lots à l'échelle pilote (au minimum), ou dans le cas d'un PPF simple, (par ex. des PPF solides à libération immédiate (avec mention des exceptions), les solutions non-stériles), pas moins de un lot à l'échelle pilote (au minimum) et un deuxième lot plus petit (par ex. formes pharmaceutiques solides orales, 25 000 à 50 000 comprimés ou gélules) de chaque dosage proposé du PPF. Ces lots doivent être fabriqués selon une procédure entièrement représentative et qui reproduit fidèlement la procédure qui sera appliquée **à un lot à l'échelle de production**.

Les résultats des essais doivent inclure les lots utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité ou les dispenses d'études de bioéquivalence. Des copies des certificats d'analyse de ces lots doivent être fournies dans le dossier et l'entreprise chargée de la production des résultats des essais doit être identifiée.

La discussion des résultats doit porter sur les observations notées pour les différents essais, et ne pas se contenter de déclarations telles que « tous les essais répondent aux spécifications ». Ceci est aussi valable pour les fourchettes des résultats analytiques, le cas échéant. Pour les essais quantitatifs (par ex. les essais des impuretés individuelles, du total des impuretés et de dosage), il convient de fournir les résultats numériques réels plutôt que de se contenter de déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conformes » (par ex. « les niveaux du produit de dégradation A sont compris entre 0.2 et 0.4% »). Les résultats de dissolution doivent être exprimés à la fois comme la moyenne et la fourchette des résultats individuels. Les recommandations sur la réalisation et l'évaluation des profils comparatifs de dissolution sont fournies dans l'Annexe 1.

Toute analyse incomplète doit faire l'objet d'une discussion et d'une justification (par ex. les résultats qui ne sont pas testés conformément à la spécification proposée)

Lignes directrices de référence de la CIH: Q3B, Q3C, Q6A, et Q6B

#### **3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés (nom, forme pharmaceutique)**

Inclure les informations sur la caractérisation des impuretés si elles ne figurent pas déjà sans la section «3.2.S.3.2 Impuretés».

Cette section doit inclure une discussion de toutes les impuretés qui sont des produits de dégradation potentiels (y compris celles identifiées dans la section 3.2.S.3.2 ainsi que les produits de dégradation résultant de l'interaction de l'IPA avec d'autres IPA (CDF), les excipients ou le système de fermeture du contenant) et les impuretés liées aux procédés du PPF (par ex. les solvants résiduels dans le procédé de fabrication du PPF).

Lignes directrices de référence de la CIH: Q3B, Q5C, Q6A, et Q6B

#### **3.2.P.5.6 Justification de la ou des spécifications (nom, forme pharmaceutique)**

La ou les spécifications proposées pour le produit médicamenteux doivent être justifiées.

Cette section doit aussi inclure une discussion sur l'omission ou l'inclusion de certains essais, l'évolution des essais, les procédures analytiques et les critères d'acceptation, les différences par rapport à la ou aux normes de la pharmacopée, etc. Si les méthodes de la pharmacopée ont été modifiées ou remplacées, cela doit être expliqué.

Si la justification de certains essais, procédures analytiques et critères d'acceptation (par ex. les produits de dégradation, le développement de la méthode de dissolution) a été apportée dans d'autres sections du dossier, elle n'a pas besoin d'être répétée ici. Inclure uniquement des renvois à ces sections.

La ligne directrice CIH Q6A doit être consultée pour le développement des spécifications relatives aux PPF.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q3B, Q6A, et Q6B

### **3.2.P.6 Étalons et matériaux de référence (nom, forme pharmaceutique)**

Cette sections doit contenir les informations sur les étalons et matériaux de référence utilisés pour tester le produit médicamenteux, si elles n'ont pas été déjà communiquées dans la section « 3.2.S.5 Étalons et matériaux de référence ».

Consulter la Section 3.2.S.5 pour savoir quelles informations doivent être fournies sur les étalons et matériaux de référence. Si elles ne figurent pas dans la 3.2.S.5, inclure les informations sur les matériaux de référence des produits de dégradation du PPF.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q6A et Q6B, Série de rapports techniques de l'OMS, No. 943, Annexe 3

### **3.2.P.7 Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique)**

Cette section doit contenir une description du ou des systèmes de fermeture du contenant, stipulant l'identité des matériaux de construction de chaque composant du conditionnement primaire, et ses spécifications. Les spécifications doivent inclure une description et une identification (ainsi que les dimensions critiques accompagnées des dessins, le cas échéant) des composants. Les méthodes ne figurant pas dans la pharmacopée (accompagnées de leur validation) doivent être incluses, le cas échéant.

Pour les composants non-fonctionnels du conditionnement secondaire (par ex. ceux qui ne procurent aucune protection additionnelle), une brève description suffit. Des renseignements supplémentaires doivent être fournis sur les composants fonctionnels du conditionnement secondaire.

Les informations sur la pertinence du système doivent être fournies dans la section 3.2.P.2.

Les directives de l'OMS relatives au conditionnement des produits pharmaceutiques (Série de rapports techniques de l'OMS, No. 902, Annexe 9, 2002) et les pharmacopées officiellement reconnues doivent être consultées pour obtenir de plus amples renseignements sur le conditionnement des PPF.

Cette section doit aussi inclure les descriptions, matériaux de construction et spécifications (de l'entreprise responsable du conditionnement du PPF, en général le fabricant du PPF) des composants du conditionnement qui sont:

- En contact direct avec la forme pharmaceutique (par ex. le contenant, le dispositif de fermeture, le revêtement, le déshydratant, le dispositif de remplissage);
- Utilisés pour administrer le médicament (y compris le(s)dispositif(s) pour les solutions multidoses, émulsions, suspensions et poudre/granulés);
- Utilisés comme barrière de protection pour garantir la stabilité ou la stérilité; et
- Nécessaires pour garantir la qualité du PPF pendant l'entreposage et l'expédition.

Les composants du conditionnement primaire sont ceux qui sont au contact direct avec l'IPA ou le PPF.

Les spécifications pour les composants du conditionnement primaire doivent inclure un essai spécifique d'identification (par ex.IR). Les spécifications des films et feuilles d'aluminium doivent inclure les limites d'épaisseur ou le poids par unité de surface.

Les informations visant à établir la pertinence (par ex. qualification) du système de fermeture du contenant doivent être examinées dans la Section 3.2.P.2. Des études comparatives peuvent être justifiées pour certaines modifications des composants du conditionnement (par ex. étude comparative du mode de libération(taille des gouttelettes)dans le cas d'un nouveau fabricant d'embouts de compte-gouttes).

### 3.2.P.8 Stabilité (nom, forme pharmaceutique)

#### 3.2.P.8.1 Résumé de la stabilité et conclusion (nom, forme pharmaceutique)

Le résumé des types d'études réalisées, des protocoles utilisés, et des résultats des études doit figurer dans cette section. Ce résumé doit inclure, par exemple, les conclusions sur les conditions d'entreposage et la durée de conservation, et, le cas échéant, les conditions d'entreposage et la durée de conservation du produit entamé.

Les directives de la SADC sur la stabilité doivent être consultées pour obtenir de plus amples renseignements sur les données essentielles à fournir concernant la stabilité des IPA et PPF. Comme le soulignent les directives de la SADC sur la stabilité, le but des essais de stabilité est de prouver la manière dont la qualité d'un IPA ou d'un PPF varie dans le temps sous l'influence d'une variété de facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière. Le programme de stabilité inclut aussi les facteurs liés au produit susceptibles d'influencer sa qualité, par exemple, l'interaction de l'IPA avec des excipients, les systèmes de fermeture du contenant et les matériaux de conditionnement.

#### *Essais sous contrainte*

Comme souligné dans les directives de la SADC, les essais de photo stabilité doivent être effectués sur au moins un lot primaire du PPF, le cas échéant. Lorsque la mention « protéger de la lumière » figure dans l'une des pharmacopées officiellement reconnues pour l'IPA ou le PPF, il suffira d'indiquer « protéger de la lumière » sur l'étiquette et les études de photostabilité ne seront pas nécessaires lorsqu'il est démontré que le système de fermeture du contenant est étanche à la lumière. D'autres essais sous contrainte des types spécifiques de formes pharmaceutiques peuvent être appropriés (par ex. études cycliques des produits semi-solides, études de congélation-décongélation pour les produits liquides).

#### *Essais accélérés, intermédiaires (si nécessaires) et à long terme*

Les données de stabilité doivent démontrer la stabilité du produit médicinal tout au long de sa durée de conservation prévue dans les conditions climatiques dominantes dans la région de la SADC. Les États membres de la SADC relèvent des zones climatiques II, IVa et IVb. (Voir Série de rapports techniques de l'OMS, No. 953, Annexe 2, Appendice 1 pour les informations sur les zones climatiques). Pour les produits destinés à la commercialisation dans toute la région, les conditions les plus extrêmes, c.-à-d. pour la zone climatique IVb 30°C±2°C/75%, doivent être utilisées pour les études à long terme, sauf justification contraire. Pour de plus amples renseignements sur les conditions d'essais de stabilité pour les produits à commercialiser dans des pays spécifiques de la SADC, consulter les directives de la SADC sur la stabilité pour les PPF ou les directives des États membres respectifs, le cas échéant. Se contenter d'appliquer les mêmes exigences applicables à d'autres marchés pourrait potentiellement conduire à des produits non conformes aux normes, par ex. des études de stabilité menées pour des pays situés dans les zones climatiques I/II alors que les produits sont commercialisés dans les pays des zones climatiques IV. L'utilisation d'autres conditions à long terme devra être justifiée et corroborée par des preuves probantes.

D'autres conditions d'entreposage sont décrites dans les directives de la SADC sur la stabilité pour les PPF conditionnés dans des contenants imperméables et semi-perméables et ceux destinés à être entreposés dans un réfrigérateur ou un congélateur. Les PPF destinés à être entreposés en dessous de -20°C doivent être traités au cas par cas.

Sauf justification contraire, les données minimales requises lors du dépôt du dossier sont (dans le cas général):

Température d'entreposage (°C)	Humidité relative (%)	Période minimale (mois)
Accélérée 40 ± 2	75 ± 5	6
À long terme 30 ± 2	75 ± 5	12

Les demandeurs doivent s'adresser à leur ANRP respective pour savoir si les données de stabilité à long terme de six mois sont acceptables lors du dépôt du dossier. Dans tous les cas, des données de stabilité à long terme d'un minimum de 12 mois doivent être disponibles au moment de l'enregistrement. Les demandeurs doivent s'adresser à leur ANRP respective pour de plus amples renseignements sur l'acceptabilité des conditions de stabilité autres que celles stipulées dans le cas général utilisé dans le présent document.

Consulter les directives de la SADC sur la stabilité pour de plus amples renseignements sur les conditions d'entreposage. Pour établir la durée de conservation, les résultats d'essais réalisés sur au moins trois lots de production tout au long de leur durée de conservation doivent être communiqués. S'ils ne sont pas disponibles, pas moins de deux lots à l'échelle pilote (au minimum), ou dans le cas d'un PPF simple, (par ex. des PPF solides à libération intermédiaire (avec mention des exceptions), les solutions non-stériles), pas moins de un lot à l'échelle pilote (au minimum) et un deuxième lot plus petit (par ex. pour les formes pharmaceutiques solides orales, 25 000 à 50 000 comprimés ou gélules) de chaque dosage proposé du PPF doivent être fournies. Ces données doivent s'accompagner d'un engagement écrit à fournir des données de stabilité sur les trois lots commerciaux requis. Ces lots doivent être fabriqués selon une procédure entièrement représentative et qui reproduit fidèlement la procédure qui sera appliquée **à un lot à l'échelle de production**.

Le programme d'essais de stabilité doit être résumé, et les résultats des essais de stabilité doivent être communiqués dans le dossier et résumés dans les tableaux du QOS. Les méthodes des extrêmes et de la matrice des dosages proportionnels peuvent être utilisées, si elles sont scientifiquement justifiées.

Pour les produits stériles, la stérilité au début et à la fin de la durée de conservation doit être indiquée. Pour les produits parentéraux, la matière particulaire invisible à l'œil nu doit être fréquemment relevée, mais pas nécessairement à chaque intervalle d'essai. Les endotoxines bactériennes doivent être uniquement relevées à l'intervalle d'essai initial. Toute perte de poids des contenants en plastique au cours de la durée de conservation doit être indiquée.

La période d'utilisation et les conditions d'entreposage associées doivent être justifiées par des données expérimentales, par exemple après l'ouverture, la reconstitution et/ou la dilution d'un produit stérile et/ou multidoses ou après la première ouverture de PPF conditionnés dans des contenants multidoses en vrac (par ex. bouteilles de 1000). Le cas échéant, la période d'utilisation et les conditions d'entreposage associées doivent figurer dans les informations sur le produit.

Les informations des études de stabilité doivent inclure, entre autres:

- Les conditions d'entreposage;
- Le dosage;
- Le numéro de lot, y compris le(s) numéro(s) des lots et le(s) fabricant(s) de l'IPA;
- La taille du lot;
- Le système de fermeture du contenant, y compris l'orientation (par ex. droit, inversé, sur le côté) le cas échéant; et
- Les intervalles d'essais écoulés (et proposés).

La discussion des résultats doit porter sur les observations faites pour les différents essais et éviter les commentaires du genre «tous les essais sont conformes aux spécifications». Les observations doivent inclure les plages des résultats analytiques ainsi que toute tendance observée. En ce qui concerne les essais quantitatifs (par ex., les essais sur les produits de dégradation individuels, le total des produits de dégradation et les épreuves de dosage), il convient de fournir des résultats numériques réels et de ne pas se contenter d'inclure des commentaires vagues tels que « dans les limites » ou « conformes ». Les résultats de dissolution doivent être exprimés à la fois comme la moyenne et la fourchette de référence des résultats individuels.

Les demandeurs doivent consulter la ligne directrice CIH Q1E pour obtenir de plus amples renseignements sur l'évaluation et l'extrapolation des résultats obtenus à partir des données de stabilité (par ex. si un changement significatif a été observé dans un délai de 6 mois dans une condition accélérée, et les données montrent peu, voire aucune variabilité, la durée de conservation proposée pourrait être deux fois supérieure à la période visée par les données à long terme, mais ne doit pas dépasser de 12 mois les données à long terme).

Énoncé des conditions d'entreposage *proposées et durée de conservation*

Inclure l'énoncé des conditions d'entreposage proposées et la durée de conservation (et des conditions d'entreposage d'un produit entamé et sa période d'utilisation, le cas échéant) pour le PPF.

Les énoncés recommandés à faire figurer sur l'étiquette, sur la base des études de stabilité, sont contenus dans la directive de la SADC sur la stabilité.



Lignes directrices de référence de la CIH: Q1A, Q1B, Q1C, Q1D, Q3B, et Q5C, Q6A, directive de la SADC sur la stabilité

### **3.2.P.8.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, forme pharmaceutique)**

Le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité doivent figurer dans cette section.

#### *Engagement relatif aux études de stabilité sur les lots primaires*

Lorsque les données de stabilité à long terme des lots primaires ne couvrent pas la durée de conservation proposée accordée lors de l'évaluation du dossier, un engagement à poursuivre les études de stabilité dans le but de déterminer avec assurance la durée de conservation, doit être pris. Un engagement écrit (signé et daté) à poursuivre les essais à long terme au cours de la durée de conservation doit être inclus dans le dossier.

#### *Études de stabilité sur les lots visés par l'engagement*

Les études de stabilité à long terme portant sur les lots visés par l'engagement doivent être réalisées tout au long de la durée de conservation proposée sur au moins trois lots de production de chaque dosage dans chaque système de fermeture du contenant. Lorsque les données de stabilité n'ont pas été fournies pour trois lots de production de chaque dosage, un engagement écrit (signé et daté) doit être inclus dans le dossier.

#### *Études de stabilité continues*

Comme décrit dans la directive de la SADC sur la stabilité, un programme continu de stabilité est mis en place pour surveiller le produit tout au long de sa durée de conservation et pour s'assurer que le produit reste et restera conforme à ses spécifications dans les conditions d'entreposage indiquées sur l'étiquette. Sauf justification contraire, au moins un lot par an du produit fabriqué dans chaque dosage et système de fermeture du contenant, le cas échéant, doit être inclus dans le programme de stabilité (sauf si aucun n'est produit cette année-là). Dans certains cas, des lots supplémentaires doivent être inclus. Un engagement écrit (signé et daté) à poursuivre des études de stabilité continues doit être inclus dans le dossier. Les méthodes des extrêmes et de la matrice peuvent être utilisées. Un engagement écrit (signé et daté) à cet effet doit être inclus dans le dossier.

Toutes différences entre les protocoles de stabilité utilisés pour les lots primaires et ceux proposés pour les lots visés par l'engagement ou les lots continus doivent être scientifiquement justifiées.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q1A et Q5C

### **3.2.P.8.3 Données de stabilité (nom, forme pharmaceutique)**

Les résultats des études de stabilité doivent être présentés dans un format approprié (par ex. sous forme de tableau, de représentation graphique ou d'exposé). Les informations sur les procédures analytiques utilisées pour produire les données, et la validation de ces procédures doivent être incluses.

Les informations sur la caractérisation des impuretés se trouvent dans la section 3.2.P.5.5.

Les résultats/rapports de stabilité utilisés pour corroborer la durée de conservation proposée doivent être inclus dans le dossier. Pour les essais quantitatifs (par ex. les essais sur les produits de dégradation individuels, le total des produits de dégradation et l'épreuve de dosage), il convient de fournir des résultats numériques réels et de ne pas se contenter d'inclure des commentaires vagues tels que « dans les limites » ou « conformes ». Les résultats de dissolution doivent être exprimés au minimum comme la moyenne et la fourchette de référence des résultats individuels.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q1A, Q1B, Q1C, Q1D, Q1E, Q2A, Q2B et Q5C

## **3.2. A ANNEXES**

### **3.2.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant)**

## **Produits biotechnologiques:**

Cette section doit inclure un schéma illustrant le déroulement des opérations de fabrication, y compris l'entrée et la sortie des matières premières, du personnel, des déchets et des produits intermédiaires dans les zones de fabrication. Les informations concernant les zones ou les pièces adjacentes pouvant être une source d'inquiétude pour le maintien de l'intégrité du produit doivent aussi être communiquées.

Tous les produits développement aux ou homologués fabriqués ou manipulés dans les mêmes zones que le produit du fabricant doivent être mentionnés.

Une description sommaire de l'équipement en contact avec le produit, et de son utilisation (dédiée ou à usage multiple) est également nécessaire. Inclure aussi des informations sur la préparation, le nettoyage, la stérilisation et le stockage de l'équipement et des matériaux spécifiés, le cas échéant.

Cette section doit aussi inclure des informations sur les procédures (par ex. programme de nettoyage et de production) et les caractéristiques de conception de l'installation (par ex. classification des zones) destinées à éviter toute contamination ou contamination croisée des zones et de l'équipement où les opérations de préparation des banques de cellules et de fabrication du produit sont effectuées.

### **3.2.A.2 Évaluation de l'innocuité des agents adventices (nom, forme pharmaceutique, fabricant)**

Les informations permettant d'évaluer le risque d'une contamination potentielle par des agents adventices doivent figurer dans cette section.

#### Pour les agents adventices non-viraux:

Il convient de fournir des informations détaillées sur les mesures prises pour éviter et contrôler les agents adventices non-viraux (par ex. les agents responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles, les bactéries, le mycoplasme, les champignons). Ces informations peuvent inclure, par exemple, la certification et/ou les essais de matières premières et d'excipients, et le contrôle du procédé de production, en fonction de la matière, du procédé et de l'agent.

Lignes directrices de référence de la CIH: Q5A, Q5D, et Q6B

#### Pour les agents adventices viraux:

Cette section doit inclure des informations détaillées sur les études d'évaluation de la sécurité virale. Les études d'évaluation de la sécurité virale doivent démontrer que les matériaux utilisés dans la production sont considérés comme sans danger, et que les approches utilisées pour tester, évaluer et éliminer les risques potentiels lors de la fabrication sont appropriées. Le demandeur doit consulter les directives Q5A, Q5D, et Q6B pour de plus amples renseignements.

#### Matières d'origine biologique

Des informations essentielles pour évaluer la sécurité virologique des matières d'origine animale ou humaine (par ex. fluides biologiques, tissu, organe, lignées cellulaires) doivent être incluses dans cette section. (Voir informations connexes dans les sections 3.2.S.2.3 et 3.2.P.4.5). Pour les lignées cellulaires, inclure des informations sur la sélection, les essais et l'évaluation de la sécurité relative à une contamination potentielle des cellules, ainsi que la qualification virale des banques de cellules. (Voir les informations s'y rapportant dans la section 3.2.S.2.3).

#### Essais aux étapes de production appropriées

Le choix des essais virologiques qui sont effectués au cours de la fabrication (par ex. essais du substrat cellulaire, du vrac non traité ou après la clairance virale) doit être justifié. Le type d'essai, la sensibilité et la spécificité de l'essai, le cas échéant, et la fréquence des essais doivent être inclus. Les résultats des essais visant à confirmer, à une étape appropriée de la fabrication, que le produit est dépourvu de toute contamination virale doivent être fournis. (Voir les informations s'y rapportant dans les sections 3.2.S.2.4 et 3.2.P.3.4).

#### Essai viral du vrac non traité

En conformité avec les lignes directrices Q5A et Q6B, les résultats des essais viraux du vrac non traité doivent être communiqués.

## Études de clairance virale

En conformité avec la ligne directrice Q5A, la justification et le plan d'action de l'évaluation de la clairance virale, ainsi que les résultats et l'évaluation des études de clairance virale doivent être communiqués. Il convient aussi d'inclure les informations permettant de démontrer la validité du modèle à l'échelle réduite par rapport au procédé à l'échelle commerciale; la pertinence de l'inactivation virale ou des procédures d'élimination pour l'équipement et les matériaux de fabrication; et les étapes de fabrication capables d'éliminer ou d'inactiver les virus (Voir les informations s'y rapportant dans les sections 3.2.S.2.5 et 3.2.P.3.5).

Lignes directrices de référence de la CIH: Q5A, Q5D, et Q6B

### **3.2.A.3 Excipients**

## **3.2.R INFORMATIONS RÉGIONALES**

### **3.2.R.1 Documents de production**

Une copie du registre des lots de fabrication, accompagnée des rapports analytiques des ingrédients, des rapports des essais de contrôle réalisés au cours du procédé, des rapports d'essais intermédiaires, des registres de rapprochement et un certificat d'analyse du lot doivent être joints au dossier.

#### **3.2.R.1.1 Documents de production exécutés**

Des copies des documents de production exécutés doivent être jointes pour les lots utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité et les dispenses d'études de bioéquivalence. Toutes les notes inscrites par les exploitants sur les documents de production exécutés doivent être clairement lisibles.

Pour les formes pharmaceutiques solides orales, le lot biologique doit correspondre au minimum à un dixième de l'échelle industrielle ou à 100 000 comprimés ou gélules, la valeur la plus élevée faisant foi.

Des copies des registres de fabrication exécutés, traduits dans les langues officielles de la SADC (anglais, français ou portugais) le cas échéant, doivent être jointes au dossier.

#### **3.2.R.1.2 Documents-types de production**

Des copies des documents-types de production du PPF doivent être jointes pour chaque concentration, taille de lot commercial et site de fabrication proposé.

Les détails devant figurer dans les documents-types de production doivent inclure, sans limitation:

- a) La formule-type;
- b) Les sections relatives à la dispensation, au traitement et au conditionnement accompagnées de renseignements pertinents sur les matériaux et des détails opérationnels;
- c) Les calculs (par ex. si la quantité d'IPA est ajustée en fonction des résultats de dosage ou une base anhydre);
- d) L'identification de l'ensemble de l'équipement par type et capacité de fonctionnement (y compris la marque, le modèle et le numéro d'équipement, dans la mesure du possible);
- e) Les paramètres du procédé (par ex. temps de mélange, vitesse de mélange, taille du tamis de broyage, plage des températures de traitement, point final de la granulation, vitesse de la machine à comprimés (exprimée sous forme de cible et de plage de vitesse));
- f) La liste des essais réalisés au cours du procédé (p. ex., apparence, pH, dosage, homogénéité du mélange, viscosité, distribution de la taille des particules, perte à la dessiccation, variation de poids, dureté, temps de désintégration, gain de poids durant l'enrobage, essai d'étanchéité, remplissage minimum, limpidité, vérifications de l'intégrité des filtres) et spécifications;
- g) Le plan d'échantillonnage concernant :
  - i. Les étapes où doit se faire l'échantillonnage (par ex., séchage, lubrification, compression),

- ii. Le nombre d'échantillons à tester (par ex., pour les essais d'uniformité du mélange de PPF à faible dose, prélèvement de mélange à l'aide d'un tube de prélèvement à partir d'un nombre x de positions dans le mélangeur),
  - iii. La fréquence des essais (par ex., mesure de la variation de poids toutes les «x» minutes durant la compression ou le remplissage des gélules);
- h) Les précautions nécessaires pour garantir la qualité du produit (par ex., contrôle de température et d'humidité, temps de retenue maximum);
  - i) Pour les produits stériles, les renvois aux POS dans les sections pertinentes et une liste de toutes les POS pertinentes jointe à la fin du document;
  - j) Le rendement théorique et réel; et;
  - k) La conformité avec les exigences relatives aux BPF.

Document de référence: Série de rapports techniques de l'OMS, No. 961

### **3.2.R.2 Informations relatives aux procédures analytiques et à la validation**

Lorsque le processus de validation n'a pas encore terminé, un résumé des études qu'il est prévu de mener doit être inclus. Les tableaux présentés dans la section 2.3.R.2 du modèle du QOS doivent être utilisés pour résumer les informations relatives aux procédures analytiques et à la validation des sections 3.2.S.4.2, 3.2.S.4.3, 2.3.S.4.4 (c), 2.3.S.7.3 (b), 3.2.P.5.2 et 3.2.P.5.3, le cas échéant.

### **3.3 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Des références aux ouvrages scientifiques liés à l'IPA et au PPF doivent être incluses dans cette section du dossier.

#### **Références**

1. ICH. Organisation Of The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use M4, janvier 2004
2. World Health Organization (WHO) Guidelines for Registration of multisource (generic) medicines (Série de rapports techniques de l'OMS, No. 970, 2012 Annexe 4).
3. ICH. The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use: Quality – M4Q (R1) Quality Overall Summary Of Module 2 Module 3: Quality, septembre 2002

# ANNEXE I

## RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA RÉALISATION ET À L'ÉVALUATION DE PROFILS COMPARATIFS DE DISSOLUTION

Les mesures de dissolution de deux PPF (par ex., produits à l'essai et de référence (comparateur), ou deux concentrations différentes) doivent être effectuées dans les mêmes conditions d'essai. Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclus) doivent être utilisés, les points dans le temps pour les deux profils de dissolution étant les mêmes. Les intervalles d'échantillonnage doivent être courts afin d'obtenir une bonne comparaison scientifique des profils (par ex. 10, 15, 20, 30, 45 (60, 90, 120) minutes). L'inclusion du point dans le temps de 15 minutes revêt une importance stratégique pour déterminer la similarité des profils (scénario de dissolution très rapide). Pour les PPF à libération prolongée, les points dans le temps doivent être déterminés de manière à couvrir toute la période de libération prévue, par ex. 1, 2, 3, 5 et 8 heures pour une libération de 12 heures et des intervalles d'essai supplémentaires pour une durée de libération plus longue.

Des études doivent être menées dans au moins trois (3) milieux qui se situent dans la plage physiologique, y compris acide chlorhydrique de pH 1,2, substance tampon de pH 4, 5 et substance tampon de pH 6,8. Il est recommandé d'utiliser les substances tampons de la pharmacopée. L'autorité reconnaît la pharmacopée Internationale, la pharmacopée britannique, la pharmacopée américaine et la pharmacopée européenne. L'eau peut être considérée comme un autre milieu, en particulier quand l'IPA est instable dans le milieu tamponné au point où les données sont inutilisables.

Si les produits à l'essai et de référence (comparateur) affichent tous deux une dissolution de 85% en 15 minutes, les profils sont considérés comme similaires (aucun calcul n'est nécessaire).

Sinon:

La *similarité* des profils comparatifs de dissolution résultants doit être calculée au moyen de l'équation suivante, qui définit un facteur de similarité ( $f_2$ ) où  $R_t$  et  $T_t$  sont les pourcentages moyens d'IPA dissous dans le produit de référence (comparateur) et le produit à l'essai, respectivement, à chaque point dans le temps. Une valeur  $f_2$  se situant entre 50 et 100 indique que les deux profils de dissolution sont similaires;

Un maximum d'un point dans le temps doit être considéré après avoir atteint une dissolution de 85% du produit de référence (comparateur). Dans le cas où une dissolution de 85% ne peut pas être atteinte en raison d'une mauvaise solubilité de l'IPA, il faut poursuivre la dissolution jusqu'à l'atteinte d'un asymptote (plateau);

Au moins 12 unités doivent être utilisées pour chaque détermination de profil. Les valeurs de dissolution moyennes peuvent être utilisées pour estimer le facteur de similarité  $f_2$ . Pour utiliser des données moyennes, le coefficient (%) de variation ne doit pas excéder 20 % au premier point dans le temps, et 10 % aux autres points dans le temps;

Lorsque des produits à libération retardée (p. ex., des produits entéro-solubles) sont comparés, les conditions recommandées sont un milieu acide (pH 1,2) pendant 2 heures et un milieu tamponné de pH 6,8;

Pour la comparaison de gélules de microgranules à libération prolongée, lorsque des concentrations différentes ont été obtenues uniquement en ajustant le nombre de granules contenant l'IPA, une condition (normalement la condition de libération) suffira; et

Les surfactants doivent être évités dans les essais comparatifs de dissolution. Une déclaration stipulant que l'IPA n'est soluble dans aucun des milieux ne suffit pas et les profils en l'absence de surfactants doivent être communiqués. Les raisons du choix et la concentration du surfactant doivent être communiquées. La concentration du surfactant doit être telle que le pouvoir discriminatoire de l'essai ne sera pas compromis.

## **ANNEXE 2**

# **EXIGENCES RELATIVES À L'EXAMEN DE LA QUALITÉ DES PRODUITS GÉNÉRIQUES ÉTABLIS**

Pour un produit multisources établi, l'examen de la qualité du produit doit satisfaire aux exigences des Sections 3.2.P.2.2.1 (a), 3.2.P.2.3 (a) et 3.2.P.3.5 du DP et du QOS.

Un examen de la qualité du produit doit être soumis dans le but de vérifier la constance de la qualité du PPF et son procédé de fabrication.

Les rapports sur les lots rejetés ne doivent pas être inclus dans l'analyse mais doivent être fournis séparément avec les rapports des enquêtes de défaillance, comme indiqué ci-dessous.

Les examens doivent porter sur au moins 10 lots consécutifs fabriqués au cours des 12 derniers mois ou, lorsque 10 lots n'ont pas été fabriqués au cours des 12 derniers mois, au moins 25 lots consécutifs fabriqués au cours des 36 derniers mois, et doivent inclure, au minimum:

- Un examen du produit de départ et des matériaux du conditionnement primaire utilisés dans le PPF, en particulier ceux provenant de nouvelles sources.
- Un examen et une analyse statistique, sous forme de tableau, des résultats du contrôle qualité et des contrôles réalisés au cours du procédé.
- Un examen de tous les lots n'ayant pas satisfaits aux spécifications établies.
- Un examen de tous les écarts ou non-conformités critiques et les enquêtes y rapportant.
- Un examen de toutes les modifications apportées aux procédés ou aux méthodes analytiques.
- Un examen des résultats du programme de surveillance de la stabilité.
- Un examen de tous les retours liés à la qualité, des plaintes et rappels, y compris les produits médicaux uniquement destinés à l'exportation.
- Un examen de la pertinence des mesures correctives précédemment appliquées.
- Une liste des procédures de fabrication et analytiques validées et leurs dates de revalidation.

### Notes

Les examens doivent inclure les données de tous les lots fabriqués pendant la période de renouvellement.

Les données doivent être présentées sous forme de tableau ou de graphique, le cas échéant.

Les exigences ci-dessus sont spécifiques au processus d'évaluation du dossier et ne dégagent en aucun cas le demandeur de son obligation de se conformer aux exigences associées en matière de BPF.



