



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

LIGNE DIRECTRICE DOSSIER TECHNIQUE COMMUN SUR LA QUALITE POUR L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

Référence du document : AMMPS-LD EA-001

Version : 1.0

Date : 01/10/2025

Table des matières

INTRODUCTION	06
--------------	----

MODULE 2 : RESUMES DU DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN	08
---	----

INTRODUCTION	09
--------------	----

2.3 RÉSUMÉ GLOBAL DE LA QUALITÉ (RGQ)	09
---------------------------------------	----

2.3. S SUBSTANCE ACTIVE	09
-------------------------	----

2.3. S.1 Informations générales	09
2.3. S.2 Fabrication	09
2.3.S.3 Caractérisation	10
2.3. S.4 Contrôle de la substance active	10
2.3.S.5 Standards ou substances de référence	10
2.3.S.6 Conditionnement et système de conditionnement	10
2.3.S.7 Stabilité	10

2.3. P PRODUIT FINI	11
---------------------	----

2.3. P.1 Description et composition du médicament	11
2.3. P.2 Développement pharmaceutique	11
2.3. P.3 Fabrication	11
2.3. P.4 Contrôle des excipients	11
2.3. P.5 Contrôle du produit fini	11
2.3. P.6 Standards ou substances de référence	12
2.3. P.7 Conditionnement et système de fermeture	12
2.3. P.8 Stabilité	12

2.3.A ANNEXES	13
---------------	----

2.3.A.1 Installations et équipements	13
2.3.A.2 Evaluation de la sécurité des agents adventices	13
2.3. A.3 Excipients	13

2.3.R INFORMATIONS REGIONALES	13
-------------------------------	----

MODULE 3 : QUALITÉ	14
--------------------	----

3.1 TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 3 :	15
--------------------------------------	----

3.2 CORPS DE DONNÉES :	15
------------------------	----

3.2.S Substance active	15
3.2. S.1 Informations générales	15
3.2.S.2 Fabrication	16
3.2.S.3 Caractérisation	17
3.2.S.4 Contrôle de la substance active	18
3.2.S.5 Standards ou matières de référence	19
3.2.S.6 Conditionnement et système de fermeture	19
3.2.S.7 Stabilité	19

3.2.P PRODUIT FINI	20
--------------------	----

3.2.P.1 Description et composition	20
3.2. P.2 Développement Pharmaceutique	20
3.2.P.3 Fabrication	22
3.2.P.4 Contrôle des excipients	23
3.2.P.5 Contrôle du produit fini	24
3.2. P.6 Standards ou matières de référence	25
3.2.P.7 Conditionnement et système de fermeture	25
3.2. P.8 Stabilité	25

3.2. A ANNEXES	26
----------------	----

3.2.A.1 Installations et équipements	26
3.2.A.2 Evaluation de la sécurité des agents adventices	26
3.2.A.3 Excipients (nouveaux ou non décrits à la pharmacopée)	26

3.2. R INFORMATIONS RÉGIONALES	26
--------------------------------	----

Introduction

“

Le document technique commun (CTD) permet d'harmoniser le format des dossiers pour l'enregistrement des médicaments à usage humain et offre de grands avantages aux autorités de réglementation, à l'industrie et aux patients.

Le présent document décrit la composition des différentes sections du module 2 de la partie qualité et du module 3 du CTD. Il s'applique à toutes les demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM).

En plus des exigences de ces lignes directrices générales, il convient de prendre en considération les exigences spécifiques à chaque type de demande qui sont décrites dans les lignes directrices complémentaires correspondants.

”

Module 2 :

Resumes du document technique commun

2.3 RÉSUMÉ GLOBAL DE LA QUALITÉ (RGQ)

INTRODUCTION

L'introduction doit comprendre le nom de marque, la dénomination commune ou le nom commun de la substance active, le nom de la société, la ou les formes pharmaceutiques, le ou les dosages, la voie d'administration et l'indication ou les indications proposées..

2.3. S SUBSTANCE ACTIVE

2.3. S.1 Informations générales

Les informations du point 3.2.S.1 doivent être incluses.

2.3. S.2 Fabrication

Les informations du point 3.2.S.2 doivent être incluses :

- Informations sur le fabricant ;
- Une brève description du procédé de fabrication (y compris, par exemple, une référence aux matières premières, aux étapes critiques et au retraitement) et des contrôles destinés à assurer la production régulière et constante de matières de qualité appropriée ;
- Un diagramme du procédé de fabrication, tel que prévu au point 3.2.S.2.2 ;
- Une description de la source et du matériel de départ ainsi que des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse, comme décrit au point 3.2.S.2.3 ;
- Une discussion sur la sélection et la justification des étapes de fabrication critiques, des contrôles du procédé et des critères d'acceptation. Mettre en évidence les produits intermédiaires critiques, tels que décrits au point 3.2.S.2.4 ;
- Une description de la validation et/ou de l'évaluation du procédé, telle que décrite au point 3.2. S.2.5.
- Un bref résumé des principaux changements apportés à la fabrication tout au long du développement et les conclusions de l'évaluation utilisée pour évaluer l'uniformité du produit, telle que décrite dans le point 3.2.S.2.6. Le RGQ doit également faire référence aux études cliniques et non cliniques qui ont été menées en utilisant les lots affectés par ces changements, tel indiqué dans les modules 4 et 5 du dossier.

2.3.S.3 Caractérisation

Un résumé de l'interprétation de l'élucidation de la structure et d'isomérisation, tel que décrit au point 3.2.S.3.1, doit être inclus.

Lorsqu'une substance active est chirale, il convient de préciser si des stéréoisomères spécifiques ou un mélange de stéréoisomères ont été utilisés dans les études non cliniques et cliniques, et de donner des informations sur le stéréoisomère de la substance active qui sera utilisé dans le produit fini destiné à être commercialisé.

Le RGQ doit résumer les données relatives aux impuretés potentielles résultant de la synthèse, de la fabrication et/ou de la dégradation, et doit résumer la base sur laquelle sont fixés les critères d'acceptation des impuretés individuelles et totales. Le RGQ doit également résumer les niveaux d'impuretés dans les lots de la substance active utilisés dans les études non cliniques, dans les essais cliniques et dans les lots typiques fabriqués par le procédé commercial proposé. Le RGQ doit indiquer comment les limites d'impuretés proposées sont qualifiées.

Un résumé sous forme de tableau des données fournies au point 3.2.S.3.2, avec une représentation graphique, le cas échéant, doit être inclus.

2.3. S.4 Contrôle de la substance active

Un bref résumé de la justification des spécifications, des procédures analytiques et de la validation doit être inclus.

Les spécifications du point 3.2.S.4.1 doivent être fournies.

Un résumé sous forme de tableau des analyses de lots du point 3.2.S.4.4, avec représentation graphique le cas échéant, doit être fourni.

2.3.S.5 Standards ou substances de référence

Les informations du point 3.2.S.5 (présentation sous forme de tableau, le cas échéant) doivent être incluses.

2.3.S.6 Conditionnement et système de fermeture

Il convient d'inclure une brève description et une discussion des informations visées au point 3.2.S.6.

2.3.S.7 Stabilité

Cette section doit inclure un résumé des études réalisées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions, les conditions de conservation proposées, la date de recontrôle ou la durée de conservation, comme décrit au point 3.2. S.7.1.

Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit au point 3.2.S.7.2, doit être inclus.

Il convient de fournir un résumé sous forme de tableau des résultats de stabilité obtenus au point 3.2.S.7.3, avec une représentation graphique le cas échéant.

2.3. P PRODUIT FINI

2.3. P.1 Description et composition du médicament

Les informations visées au point 3.2.P.1 doivent être fournies.

La composition du point 3.2.P.1 doit être fournie.

2.3. P.2 Développement pharmaceutique

Une discussion sur les informations et les données de 3.2.P.2 doit être présentée.

Un résumé sous forme de tableau de la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et une présentation des profils de dissolution doivent être fournis.

2.3. P.3 Fabrication

Les informations visées au point 3.2.P.3 doivent inclure :

- Informations sur le fabricant.
- Une brève description du procédé de fabrication et des contrôles destinés à assurer la production régulière et constante d'un produit de qualité appropriée.
- Un diagramme du procédé de fabrication, tel que décrit au point 3.2. P.3.3.
- Une brève description de la validation et/ou de l'évaluation du processus, telle que décrite au point 3.2. P.3.5.

2.3.P.4 Contrôle des excipients

Un résumé de la qualité des excipients, tel que décrit au point 3.2.P.4, doit être inclus.

2.3.P.5 Contrôle du produit fini

Un résumé de la justification de la ou des spécifications, un résumé des procédures analytiques et de la validation, ainsi que la caractérisation des impuretés doivent être fournis.

Les spécifications du point 3.2.P.5.1 doivent être fournies.

Un résumé sous forme de tableau des analyses de lots fournies au point 3.2.P.5.4, avec une représentation graphique le cas échéant, doit être inclus.

2.3.P.6 Standards ou substances de référence

Les informations visées au point 3.2.P.6 (présentation sous forme de tableau, le cas échéant) doivent être incluses.

2.3. P.7 Conditionnement et système de fermeture

Il convient d’inclure une brève description et une discussion des informations figurant au point 3.2. P.7.

2.3. P.8 Stabilité

Il convient d’inclure un résumé des études réalisées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions des études de stabilité et de l’analyse des données.

Les conclusions relatives aux conditions de conservation et à la durée de validité, ainsi que les conditions et la durée de conservation en cours d’utilisation si applicables.

Il convient d’inclure un résumé sous forme de tableau des résultats de stabilité obtenus au point 3.2.P.8.3, avec une représentation graphique le cas échéant.
Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit au point 3.2.P.8.2, doit être fourni.

2.3.A ANNEXES

2.3. A.1 Installations et équipements

2.3. A.2 Évaluation de la sécurité des agents adventices

Une discussion sur les mesures mises en œuvre pour contrôler les agents endogènes et adventices dans la production doit être incluse.

Un tableau récapitulatif des facteurs de réduction de la clairance virale visés au point 3.2.A.2 doit être fourni.

2.3. A.3 Excipients

2.3. R INFORMATIONS RÉGIONALES

Une brève description des informations spécifiques à la région, comme indiqué au point «3.2. R», doit être incluse, le cas échéant.

Module 3 : Qualité

3.1 TABLE DES MATIÈRES DU MODULE 3

Le demandeur est tenu de joindre la table des matières pour le module 3 en tenant compte de l'annexe de la directive de l'ICH M4 accompagnée de la mention de la pagination adoptée.

3.2 CORPS DE DONNÉES

3.2.S Substance active :

Les documents à fournir diffèrent selon que la substance active fait l'objet d'un CEP ou de données sur la substance active (Partie 3.2.S) :

• SA faisant l'objet d'un CEP :

Le demandeur d'AMM doit fournir :

- Une copie du CEP qui doit être valide avec toutes ses annexes, dans lequel la déclaration d'accès doit être dûment remplie. Une étude de stabilité selon les conditions ICH est à joindre au cas où le CEP ne comporte pas le délai de recontrôle de la substance active.
- Les bulletins d'analyse de 3 lots industriels de substance active.
- Les impuretés de dégradation de la substance active

L'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) peut demander toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation de la qualité de la SA.

• SA décrite dans la partie « 3.2.S Substance active »

- Une déclaration d'accès doit être fournie.
- La lettre d'engagement et le certificat GMP du fabricant de la substance active doivent également être fournis.

La composition de la partie « 3.2.S Substance active » est la suivante :

3.2. S.1 Informations générales

3.2. S.1.1 Nomenclature

Dans cette section, sont détaillés :

- Dénomination Commune Internationale (DCI)
- Nom chimique
- Code du laboratoire
- Autres noms ou codes éventuels
- Chemical Abstracts Service (CAS) : numéro d'enregistrement.

3.2.S.1.2 Structure

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

3.2.S.1.3 Propriétés générales

Les principales caractéristiques physico-chimiques et autres propriétés pertinentes doivent être fournies. Notamment une description physique de la substance active comme l'aspect, la couleur et l'état physique, la solubilité, l'hygroscopie, la forme cristalline, pH / pKa, la chiralité ou toute autre propriété pertinente.

Ligne directrice ICH de référence : Q6A

3.2.S.2 Fabrication

3.2.S.2.1 Fabricant(s)

Le nom et l'adresse du/des fabricant(s) doivent être indiqués en précisant les responsabilités de chaque site (site impliqué dans la production et/ou le contrôle de la substance active ou les sites alternatifs, y compris les sous-traitants).

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours :

La description du processus de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur pour la fabrication de la substance médicamenteuse.

Des informations doivent être fournies pour décrire de manière adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé.

Un diagramme du procédé de fabrication doit être fourni avec la formule moléculaire, les poids moléculaires, les limites de rendement, les structures chimiques des matières premières de départ et des produits intermédiaires, ainsi que leur stéréochimie. Les conditions opératoires, les réactifs et solvants utilisés doivent être précisés.

Une description séquentielle du procédé de fabrication doit par ailleurs être fournie comportant les quantités de matières premières, des solvants, des catalyseurs et des réactifs nécessaires pour la synthèse d'un lot industriel.

Il est important d'identifier les étapes critiques du procédé et les contrôles en cours, les équipements et les conditions expérimentales (par exemple, la température, la pression, le pH, la durée).

Les procédés alternatifs doivent être justifiés et décrits avec les mêmes détails que le procédé principal. Les étapes du retraitement doivent être identifiées et justifiées. Toute donnée à l'appui de cette justification doit être soit référencée, soit jointe au point 3.2.S.2.5.

Le détail de la section « 3.2.S.2.2 » est une partie fermée qui n'est pas exigée (une brève description de la synthèse est acceptée) mais elle peut être demandée par l'AMMPS si nécessaire.

3.2.S.2.3 Contrôle des matières premières

Il est impératif d'énumérer toutes les matières premières nécessaires à la fabrication de la substance active et/ou celles qui interviennent dans le procédé de fabrication.

Une documentation sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir.

Des informations démontrant que les matières répondent aux normes appropriées pour l'utilisation prévue (y compris l'élimination ou le contrôle des agents adventices)

La section « 3.2.S.2.3 » est une partie fermée qui n'est pas exigée mais elle peut être demandée par l'AMMPS si nécessaire.

Ligne directrice ICH de référence : Q6A

3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires

Étapes critiques : il faut présenter les essais de contrôle et les critères d'acceptation (avec des justificatifs et des données expérimentales) effectués au cours des étapes critiques du procédé, qui ont été identifiées en 3.2.S.2.2, pour garantir que le processus est maîtrisé.

Intermédiaires : il faut fournir des informations concernant le contrôle de la qualité des produits intermédiaires isolés au cours du procédé.

La section « 3.2.S.2.4 » est une partie fermée qui n'est pas exigée mais elle peut être demandée par l'AMMPS si nécessaire.

Ligne directrice ICH de référence : Q6A

3.2.S.2.5 Validation du procédé de fabrication et/ou évaluation

La validation et/ou les études d'évaluation pour les procédés aseptiques et de stérilisation doivent être fournies.

La section « 3.2.S.2.5 » est une partie fermée qui n'est pas exigée mais elle peut être demandée par l'AMMPS si nécessaire.

3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication

Il est impératif de décrire et de justifier tout changement significatif apporté au procédé de fabrication et/ou au site de fabrication de la substance active utilisée pour la production de lots non cliniques, cliniques, de transposition d'échelle, pilotes et, le cas échéant, à l'échelle de production.

Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou leur inactivation, ceci étant validé dans la section traitant de l'évaluation de la sécurité virale.

Il convient de se référer aux données relatives à la substance médicamenteuse fournies à la section 3.2.S.4.4.

La section « 3.2.S.2.6 » est une partie fermée qui n'est pas exigée mais elle peut être demandée par l'AMMPS si nécessaire.

Ligne directrice ICH de référence : Q3A

3.2.S.3 Caractérisation

3.2.S.3.1 Élaboration de la structure et autres caractéristiques

La structure de la molécule de la substance active doit être confirmée en se basant sur la voie de synthèse et des études spectrales (RMN, IR, Spectrométrie de masse, spectre UV, la diffraction des rayons X pour les formes cristallines,...).

Des informations sur l'isomérisie potentielle et le polymorphisme sont également à fournir.

Ligne directrice ICH de référence : Q6A

3.2.S.3.2 Impuretés

Toutes les données relatives aux impuretés doivent être fournies.

Le choix des impuretés recherchées au niveau de la monographie de contrôle de la substance active ainsi que leurs critères d'acceptation doivent être justifiés.

Il est à noter que les monographies de la pharmacopée sont conçues pour contrôler les impuretés spécifiques aux voies de synthèse considérées lors de l'élaboration de la monographie et que les impuretés spécifiques à d'autres voies de synthèse ne sont pas nécessairement contrôlées.

Le fabricant doit démontrer que la monographie permet le contrôle de l'ensemble des impuretés qui sont liées à la voie de synthèse utilisée.

Lignes directrices ICH de référence : Q6A, Q3A, Q3C, Q3D et M7

3.2.S.4 Contrôle de la substance active

3.2.S.4.1 Spécifications

Les spécifications de la substance active doivent être indiquées, en précisant les tests utilisés et leurs critères d'acceptation.

Lignes directrices ICH de référence : Q6A, Q3A, Q3C, Q3D et M7

3.2.S.4.2 Procédures analytiques

Toutes les procédures analytiques utilisées pour le contrôle de la substance active doivent être décrites de manière détaillée.

Indiquer les références à la pharmacopée en vigueur, le cas échéant fournir une description détaillée pour les méthodes non décrites dans la pharmacopée.

Les procédures d'analyses adoptées par le fabricant de la spécialité doivent être décrites.

Si la substance active est testée selon une monographie d'une pharmacopée, une copie de cette dernière doit être fournie.

Lignes directrices ICH de référence : Q2, Q14 et Q6A

3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques

Les rapports de validation des procédures analytiques utilisées pour contrôler la substance active doivent être fournis.

Les procédures analytiques ne faisant pas référence à une pharmacopée doivent être validées.

Dans le cas où les procédures analytiques appliquées par le fabricant de la spécialité sont différentes de celles du fabricant de la substance active, une validation doit être fournie.

Lignes directrices ICH de référence : Q6, Q2, Q14

3.2.S.4.4 Analyses des lots

Une description des lots (numéro, taille, date et lieu de fabrication) ainsi que les résultats des analyses effectués pour 3 lots industriels doivent être fournis.

Lignes directrices ICH de référence : Q3A, Q3C, Q3D, Q6A et M7

3.2.S.4.5 Justification des spécifications

Le choix des spécifications de la substance active doit être justifié.

3.2.S.5 Standards ou matières de référence

Les informations concernant les substances ou matières de référence utilisées doivent être fournies.

Les bulletins d'analyse des substances de référence utilisées pour le contrôle de la substance active doivent être fournis.

3.2.S.6 Conditionnement et système de fermeture

Le demandeur doit décrire le conditionnement primaire de la substance active en précisant la nature et les spécifications de chaque composant. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (et les dimensions critiques avec les dessins, le cas échéant).

Pour les composants de conditionnement secondaire non fonctionnels (par exemple, ceux qui ne fournissent pas de protection supplémentaire), seule une brève description doit être fournie.

Pour les composants de conditionnement secondaire fonctionnels, des informations supplémentaires doivent être fournies.

L'adéquation doit être discutée en ce qui concerne, par exemple, le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux avec la substance active, y compris l'adsorption sur le contenant et le relargage, et/ou la sécurité des matériaux.

Les certificats de qualité alimentaire des matières du conditionnement, les méthodes de contrôle et les bulletins d'analyse du conditionnement doivent être fournis.

3.2.S.7 Stabilité

3.2.S.7.1 Résumé des études de stabilité et conclusions

Un résumé des études de stabilité menées, des protocoles utilisés et des spécifications adoptées ainsi que des résultats obtenus doit être fourni.

Il faut préciser les numéros et la taille des lots testés, leur date de fabrication, et le conditionnement primaire utilisé dans les études de stabilité.

Le résumé doit inclure les résultats, par exemple des études de dégradation forcée et des conditions de stress ainsi que les conclusions sur les conditions de conservation et la période de recontrôle ou la durée de validité selon le cas.

Lignes directrices ICH de référence : Q1A et Q1B

3.2. S.7.2 Protocole de stabilité en post-AMM et engagements de stabilité

Le protocole de stabilité à suivre après l'AMM doit être fourni.

Ligne directrice ICH de référence : Q1A

3.2. S.7.3 Données de stabilité

Les résultats des études de stabilité sur au moins 3 lots industriels doivent être présentés sous forme de tableaux.

Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation de ces procédures doivent être incluses.

Lignes directrices ICH de référence : Q1A, Q2, Q14

3.2.P PRODUIT FINI

3.2.P.1 Description et composition

Le demandeur doit décrire et présenter le produit fini ainsi que les données suivantes :

- La description de la forme pharmaceutique.
- La composition : la liste de tous les composants et leurs quantités respectives (indiquer éventuellement un surdosage), la fonction de chaque composant et une référence de leurs normes de qualité (pharmacopée ou monographie interne).

Pour donner la « composition quantitative » de toutes les substances actives du médicament, il est nécessaire, selon la forme pharmaceutique de préciser pour chaque substance active la masse, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume

- Une description d'éventuels solvants de reconstitution.

Pour un médicament fourni avec un (des) solvant(s) de reconstitution, les informations sur le (les) solvant(s) doivent être fournies dans une partie distincte «P», selon le cas.

- Le type de conditionnement primaire pour le produit fini et le solvant (si applicable).

Ligne directrice ICH de référence : Q6A

3.2. P.2 Développement Pharmaceutique

Le demandeur est tenu de fournir les études de développement effectuées, justifier le choix de la forme galénique, de la formulation, du procédé de fabrication, du conditionnement, des attributs microbiologiques et les instructions d'utilisation du produit. Cette section doit identifier et décrire les attributs de la formulation et du procédé (les paramètres critiques) susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, la performance du produit et la qualité du produit fini.

Des données ou résultats obtenus à partir d'études spécifiques ou publiés dans la littérature peuvent être présentés dans la section développement pharmaceutique ou y être annexés à l'appui du développement galénique.

Ligne directrice ICH de référence : Q6A et Q8

3.2. P.2.1 Composants du produit fini

3.2. P.2.1.1 Substance active

Le demandeur doit examiner la compatibilité du principe actif avec les excipients cités dans la partie 3.2.P.1 ainsi que ses caractéristiques physicochimiques, (hygroscopie, taille des particules, solubilité, teneur en eau, polymorphisme), qui peuvent influencer la performance et la qualité du produit fini.

Dans le cas de l'association de deux ou plusieurs principes actifs, il faut également discuter et fournir les études de la compatibilité des uns par rapport aux autres.

3.2.P.2.1.2 Excipients

Le choix des excipients énumérés à la section 3.2.P.1, leur concentration, et leurs caractéristiques susceptibles d'influencer la performance du produit fini doivent être discutés par rapport à leurs fonctions respectives.

3.2.P.2.2 Produit fini

3.2. P.2.2.1 Développement de la formulation

Le demandeur doit présenter une description du développement du produit en tenant compte de la voie d'administration proposée et du mode d'utilisation.

Le choix de la formulation définitive et la différence éventuelle avec les formulations utilisées pour les essais cliniques ; doivent être justifiés.

Les résultats d'études comparatives in vitro (par exemple dissolution) ou d'études comparatives in vivo (par exemple bioéquivalence) doivent être discutés le cas échéant.

3.2.P.2.2.2 Surdosage

Tout surdosage dans la formulation doit être justifié.

3.2.P.2.2.3 Propriétés physicochimiques et biologiques

Il est impératif de définir tous les paramètres liés aux performances du produit pharmaceutique tel que le pH, l'état ionique, la dissolution, la reconstitution, la distribution de la taille des particules, l'agrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques.

3.2. P.2.3 Développement du procédé de fabrication

Le choix et l'optimisation du procédé de fabrication (décrit en 3.2.P.3.3) doivent être expliqués, en particulier les paramètres critiques. Le cas échéant, la méthode de stérilisation sera expliquée et justifiée.

Les différences entre les procédés de fabrication utilisés pour les lots cliniques pivots et le procédé décrit en 3.2.P.3.3 et influençant les performances du produit doivent être relevées et expliquées.

3.2.P.2.4 Conditionnement et système de fermeture

Le demandeur doit justifier le choix du conditionnement (décrit en 3.2.P.7), utilisé pour le stockage et le transport du produit fini. La justification devra tenir compte de la nature du matériau, de la protection de l'humidité et de la lumière, de la compatibilité des matériaux avec les composants de la spécialité (comportant l'étude de l'adsorption et de relargage), de la sécurité des matériaux et de leurs performances (tel que la reproductibilité de la dose délivrée par le dispositif lorsqu'il est présenté comme faisant partie du médicament).

3.2. P.2.5 Attributs microbiologiques

Le cas échéant, les attributs microbiologiques de la forme pharmaceutique doivent être discutés.

Le demandeur doit justifier dans les cas appropriés l'absence des essais microbiologiques pour les produits non obligatoirement stériles.

L'efficacité de la conservation antimicrobienne doit être établie, selon la pharmacopée, pour les produits multidoses contenant un ou plusieurs conservateurs antimicrobiens.

Pour les produits stériles, l'intégrité du conditionnement pour prévenir la contamination microbienne doit être démontrée.

3.2.P.2.6 Compatibilité

Dans le cas de produit à reconstituer, le demandeur doit fournir l'étude de compatibilité du produit fini avec le(s) solvant(s) de reconstitution ou le(s) dispositif(s) médical utilisé pour son administration (par exemple, précipitation de la substance active dans la solution, adsorption sur le récipient d'injection, stabilité de la solution reconstituée...). Des recommandations découlant de cette étude devront être indiquées sur l'étiquetage.

3.2.P.3 Fabrication

3.2.P.3.1 Fabricant(s)

Le demandeur doit indiquer le nom et l'adresse de tous les sites de fabrication qui participent à la production du produit fini y compris les sous-traitants ainsi que tout autre site alternatif impliqué dans la production et/ou le contrôle du produit fini.

Il doit également mentionner les opérations réalisées sur chaque site (fabrication, conditionnement, étiquetage, contrôles, libération, etc.) ainsi que les sites chargés d'étapes spécifiques (fabrication d'un produit intermédiaire).

3.2.P.3.2 Formule de fabrication d'un lot

Le demandeur est tenu de fournir la formulation définitive choisie pour un lot de fabrication industrielle, comprenant la liste de tous les composants, leurs quantités par lot, y compris les surdosages, ainsi que la référence de leurs normes de qualité.

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et contrôles en cours de procédé

Le demandeur doit présenter un schéma des différentes étapes du procédé en indiquant l'ordre d'incorporation des matières premières. Les essais intermédiaires effectués en cours du procédé doivent être identifiés.

Une description de toutes les étapes du procédé de fabrication y compris le conditionnement en précisant l'échelle de production doit également être fournie
Toute nouvelle technologie ou opération spécifique au conditionnement susceptible d'affecter la qualité du produit doit être décrite.

Le demandeur doit aussi présenter une liste des équipements et les identifier au moins par leur type (par exemple mélangeur à tambour, homogénéisateur en ligne...) et leur capacité de fonctionnement, le cas échéant.

Il faut également identifier les paramètres à contrôler au cours du procédé (temps, température, pH).

Des valeurs numériques ou des normes relatives à ces essais seront indiquées.

Dans certains cas, les conditions environnementales (par exemple, une faible humidité pour un produit effervescent, ...) doivent être indiquées.

3.2.P.3.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires

Étapes critiques : il faut présenter les essais de contrôle et les critères d'acceptation (avec des justificatifs et des données expérimentales) effectués au cours des étapes critiques du procédé, préalablement identifiés dans la partie (3.2.P.3.3), afin de garantir que le processus est maîtrisé.

Intermédiaires : Des informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés au cours du processus doivent être fournies.

Lignes directrice ICH de référence : Q2, Q14 et Q6A

3.2.P.3.5 Validation du procédé et/ou évaluation

La description, la documentation et les résultats des études de validation et/ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les essais critiques utilisés dans le processus de fabrication (par exemple, validation du procédé de stérilisation ou du remplissage aseptique).

Pour les médicaments à la fabrication locale, les données de validation doivent être fournies sur 3 lots du produit fini, dont au moins un lot est à l'échelle industrielle.

Les lots pilotes doivent répondre à la définition du lot pilote telle qu'elle est précisée au niveau du décret d'autorisation de mise sur le marché n° 2-14-841 du 05/08/2015.

Pour les médicaments importés, les données de validation doivent être fournis sur 3 lots industriels, sauf justificatifs.

Un engagement du pharmacien responsable à compléter les lots de validation sur un ensemble de 3 lots industriels est exigé.

3.2.P.4 Contrôle des excipients

3.2.P.4.1 Spécifications

Le demandeur est tenu de fournir les spécifications de chaque excipient et d'indiquer les références à la pharmacopée.

Pour les excipients non décrits à une pharmacopée, il faut indiquer leurs spécifications.

Ligne directrice ICH de référence : Q6A

3.2.P.4.2 Procédures analytiques

Le demandeur est tenu de fournir le cas échéant, les procédures analytiques utilisées pour le contrôle des excipients.

Ligne directrice ICH de référence : Q2, Q14

3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques

Le demandeur doit fournir, si applicable, les validations analytiques (avec les données et les résultats expérimentaux) des procédures de contrôle des excipients.

Lignes directrices ICH de référence : Q2, Q14

3.2.P.4.4 Justification des spécifications

Il faut justifier le cas échéant, les spécifications proposées pour le contrôle des excipients.
Les bulletins d'analyse des excipients doivent être fournis.

Ligne directrice ICH de référence : Q3C

3.2.P.4.5 Excipients d'origine animale ou humaine

Pour les excipients d'origine animale ou humaine, le fabricant doit fournir les données relatives aux agents adventices (source, spécifications, description des essais effectués, données de sécurité virale). (Détails dans la partie 3.2.A.2)

3.2.P.4.6 Nouveaux excipients

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans la fabrication d'un produit fini ou pour une nouvelle voie d'administration, il est impératif de fournir des détails portant sur la production, la caractérisation et les contrôles avec des références à des données de sécurité (clinique et non clinique).

3.2.P.5 Contrôle du produit fini

3.2.P.5.1. Spécifications

Le demandeur est tenu de fournir les spécifications du produit fini : la liste des essais, les références à des méthodes analytiques ou des pharmacopées et les critères d'acceptation.
Les limites d'acceptation de la teneur en substance active à libération du produit fini doivent être de 95% à 105% sauf justification.

Lignes directrices ICH de référence : Q6A, Q3B, Q3C et Q3D

3.2.P.5.2 Procédures analytiques

Il faut indiquer les références à la pharmacopée ou décrire les procédures analytiques utilisées pour le contrôle du produit fini.

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques

Le demandeur est tenu de fournir les validations analytiques des procédures de contrôle du produit fini avec les résultats.

Lignes directrices ICH de référence : Q2, Q14

3.2.P.5.4 Analyse des lots

Le demandeur est tenu de présenter une description du lot fourni (numéro, taille, date et site de fabrication) ainsi que les résultats des analyses effectuées pour 3 lots industriels.

Lignes directrices ICH de référence : Q3B, Q3C, Q3D et Q6A

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés

Les informations relatives à la caractérisation des impuretés doivent être fournies si cela n'a pas été décrit à la section « 3.2.S.3.2 Impuretés ».

3.2.P.5.6 Justification des spécifications

Le demandeur doit justifier les spécifications proposées pour le contrôle du produit fini.
Cette section doit comporter le rapport de synthèse sur la gestion des risques pour les impuretés élémentaires.

Lignes directrices ICH de référence : Q3B, Q3C, Q3D, Q6A et M7

3.2. P.6 Standards ou matières de référence

Le demandeur est tenu d'indiquer les standards ou matières de référence (substance(s) active(s) et impureté(s)) utilisés pour le contrôle du produit fini dans le cas où ils n'ont pas été déjà présentés dans la partie « 3.2.S.5 » et de fournir leurs bulletins d'analyse.

Lignes directrices ICH de référence : Q6A

3.2.P.7 Conditionnement et système de fermeture

Une description du conditionnement et système de fermeture doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de base de chaque composant du conditionnement primaire et leurs spécifications.

Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (et les dimensions critiques, avec des dessins si nécessaire).

Les méthodes non décrites à une pharmacopée (avec validation) doivent être incluses, le cas échéant.

Les bulletins d'analyse des différents articles de conditionnement primaire doivent être fournis.

Pour les composants non fonctionnels du conditionnement secondaire (par exemple, ceux qui ne procurent pas de protection supplémentaire et ne servent pas à l'administration du produit), seule une brève description doit être fournie.

Pour les composants de conditionnement secondaire fonctionnels, des informations supplémentaires doivent être fournies.

Les informations démontrant que le conditionnement choisi est adéquat doivent figurer au point 3.2.P.2.

3.2. P.8 Stabilité

3.2.P.8.1 Résumé des études de stabilité et conclusions

Un résumé sur les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doit être fourni.

Le résumé doit inclure les conclusions relatives aux conditions de conservation et à la durée de validité et, le cas échéant, aux conditions de conservation et à la durée de conservation en cours d'utilisation.

Le demandeur est tenu de mentionner les numéros et la taille des lots testés, leur date de fabrication, leur date de mise en stabilité et le conditionnement primaire utilisé dans les études de stabilité. Il doit aussi mentionner les sites de fabrication de substance active et du produit fini pour les lots étudiés en stabilité.

Lignes directrices ICH de référence : Q1A, Q1B, Q1D, Q1E, Q3B et Q6A

3.2.P.8.2 Protocole de stabilité en post-AMM et engagements

Le demandeur doit fournir le protocole de stabilité à suivre après l'AMM ainsi que les engagements à compléter les résultats de stabilité avec échéancier si applicable.

Ligne directrice ICH de référence : Q1A

3.2. P.8.3 Données de stabilité

Les résultats des études de stabilité doivent être présentés sur au moins 3 lots industriels sous une forme appropriée (par exemple, sous forme de tableaux, de graphiques ou de textes).

Pour les médicaments à la fabrication locale, les résultats de stabilité doivent être fournis sur 3 lots du produit fini, dont au moins un lot est à l'échelle industrielle.

Les lots pilotes doivent répondre à la définition du lot pilote telle qu'elle est précisée au niveau du décret d'autorisation de mise sur le marché n° 2-14-841 du 05/08/2015.

Pour les médicaments importés, les résultats de stabilité doivent être fournis sur 3 lots industriels, sauf justificatifs.

Un engagement du pharmacien responsable à compléter les lots étudiés en stabilité sur un ensemble de 3 lots industriels est exigé.

Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour produire les données et la validation de ces procédures doivent être incluses.

Les informations relatives à la caractérisation des impuretés figurent au point 3.2.P.5.5

Lignes directrices ICH de référence : Q1A, Q1B, Q1C, Q1D, Q1E, Q3B, Q2, Q14

3.2. A ANNEXES

3.2.A.1 Installations et équipements

Si applicable.

3.2.A.2 Evaluation de la sécurité des agents adventices

Des informations évaluant le risque de contamination potentielle par des agents adventices doivent être fournies dans cette section.

3.2.A.3 Excipients (nouveaux ou non décrits à la pharmacopée)

3.2. R INFORMATIONS RÉGIONALES

- Programme de validation des procédés pour le médicament, le cas échéant.
- Dossiers de fabrication des lots pour les médicaments fabriqués localement
- Dispositif médical : Les informations concernant le dispositif médical doivent être fournis.
- Certificat(s) de conformité
- Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication des matières d'origine animale et/ou humaine (Procédure EST-encéphalopathie spongiforme transmissible)
- Les pharmacopées en vigueur officiellement reconnues sont la pharmacopée européenne et américaine conformément à l'arrêté ministériel n° 1372.18 du 30 avril 2019 rendant applicable la pharmacopée des médicaments.

Historique des révisions

Version	Date	Modification apportées
1.0	01/10/2025	



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

Adresse

Rue Lamfadal Charkaoui B.P. 6206
Rabat Institut - Maroc

Tel. +212 537 682 289 / +212 537 770 645

E-mail. contact@ammeps.gov.ma