



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

LA VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE

MÉTHODOLOGIE

VICH GL2

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01

Direction des médicaments vétérinaires
Ligne directrice

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE: MÉTHODOLOGIE

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1. SPÉCIFICITÉ	1
1.1. Identification	2
1.2. Teneur et Dosages des impuretés	2
1.2.1. <i>Lorsque les impuretés sont disponibles</i>	2
1.2.2. <i>Lorsque les impuretés ne sont pas disponibles</i>	3
2. LINÉARITÉ	3
3. ÉCART D'UTILISATION	4
4. EXACTITUDE	5
4.1. Teneur	5
4.1.1. <i>Substance médicamenteuse</i>	5
4.1.2. <i>Produit fini</i>	5
4.2. Impuretés (détermination quantitative)	5
4.3. Recommandations concernant les données	6
5. PRÉCISION	6
5.1. Répétabilité	6
5.2. Précision intermédiaire	6
5.3. Reproductibilité	7
5.4. Recommandations concernant les données	7
6. LIMITE DE DÉTECTION	7
6.1. Évaluation visuelle	7
6.2. Approche du rapport signal/bruit	7
6.3. Approche de l'écart-type de la réponse et de la pente de la courbe d'étalonnage	8
6.3.1. <i>Basée sur l'écart-type de blancs</i>	8
6.3.2. <i>Basée sur la courbe d'étalonnage</i>	8

6.4.	Recommandations concernant les données	8
7.	LIMITE DE DOSAGE.....	8
7.1.	Évaluation visuelle.....	9
7.2.	Approche du rapport signal/bruit	9
7.3.	Approche de l'écart-type de la réponse et de la pente de la courbe d'étalonnage.....	9
7.3.1.	<i>Basée sur l'écart-type de blancs</i>	9
7.3.2.	<i>Basée sur la courbe d'étalonnage</i>	10
7.4.	Recommandations concernant les données	10
8.	ROBUSTESSE	10
9.	VÉRIFICATION DE LA COMPÉTENCE DU SYSTÈME	11

INTRODUCTION

Ce document est un complément de la directive VICH principale, intitulée «Texte concernant la validation des méthodes d'analyse», consacrée aux caractéristiques qu'il convient d'évaluer pour valider les méthodes d'analyse. Nous y donnons quelques conseils utiles et expliquons comment considérer les caractéristiques à évaluer pour valider divers types de méthodes d'analyse. Dans certains cas (par exemple, l'évaluation de la spécificité) on évalue les propriétés globales d'un certain nombre de méthodes utilisées ensemble pour vérifier si la qualité des substances médicamenteuses ou des produits finis est effectivement assurée. Ce document donne aussi une idée du type de données à présenter dans une demande d'approbation.

La présentation doit fournir et commenter, s'il y a lieu, toutes les données recueillies durant la validation et toutes les formules utilisées pour calculer les attributs validés.

Il se peut que d'autres approches que celles préconisées dans cette directive soient applicables et acceptables. Il revient au parrain de choisir la méthode de validation la mieux indiquée pour son produit. Il importe toutefois de se rappeler que le principal objectif de la validation est de démontrer que la méthode d'analyse considérée convient pour l'usage auquel elle est destinée. Vu leur complexité, les méthodes d'analyse applicables aux produits biologiques et biotechnologiques peuvent être validées, le cas échéant, par une approche différente de celle décrite dans la présente.

Il faut utiliser des étalons de référence bien caractérisés et de pureté connue durant toutes les étapes de la validation. Le degré de pureté nécessaire dépend de l'usage préconisé.

Selon le document principal et par souci de clarté, nous présentons les attributs à valider par sections distinctes. L'ordre de présentation de ces sections correspond à l'enchaînement des diverses étapes de la mise au point et de l'évaluation d'une méthode d'analyse.

En pratique, il est habituellement possible de suivre un plan d'expérimentation qui permet d'évaluer simultanément les divers attributs à valider, et d'en venir ainsi à bien connaître l'ensemble des propriétés de la méthode d'analyse (par ex. spécificité, linéarité, écart d'utilisation, exactitude et précision).

1. SPÉCIFICITÉ

Il convient d'évaluer la spécificité des tests d'identité, de dosage des impuretés et de la teneur. Le choix des moyens utilisés pour démontrer la spécificité dépend de l'objectif de la méthode d'analyse.

Il n'est pas toujours possible de démontrer qu'une méthode d'analyse présente une spécificité pour une substance à analyser (discrimination totale) Le cas échéant, il est recommandé d'utiliser au moins deux méthodes d'analyse pour obtenir le degré de discrimination voulu.

1.1. Identification

Les tests d'identité acceptables doivent permettre de distinguer les uns des autres les composés de structure très proches susceptibles d'être présents dans un échantillon. Le pouvoir discriminant d'une méthode est confirmé lorsqu'on obtient avec la méthode en question des résultats positifs (peut-être par comparaison à un étalon de référence connu) pour les échantillons renfermant la substance analysée doublés à des résultats négatifs pour les échantillons n'en renfermant aucune. On peut en outre soumettre à l'épreuve d'identification des substances semblables ou très proches de la substance à analyser pour bien vérifier qu'ils ne donnent pas de réaction positive. Le choix des substances apparentées susceptibles d'influencer les résultats de l'analyse doit être fondé sur une appréciation scientifique éclairée dans laquelle on a tenu compte de l'influence que peuvent avoir les substances en question.

1.2. Teneur et Dosages des impuretés

Pour démontrer la spécificité des méthodes chromatographiques, il convient de présenter des chromatogrammes représentatifs où chacune des composantes est adéquatement identifiée. Des considérations semblables s'appliquent aux autres méthodes de séparation.

L'évaluation des séparations chromatographiques déterminantes doit être aussi poussée qu'il est nécessaire. On peut démontrer la spécificité de ces méthodes en les utilisant pour séparer deux des composantes dont les pics d'élution sont les plus proches l'un de l'autre.

Si la méthode de détermination de la teneur n'est pas spécifique, il faut des tests complémentaires pour obtenir une spécificité totale. Par exemple, si on dose une substance médicamenteuse par un titrage, on peut compléter en ajoutant un test de dosage approprié pour les impuretés.

La validation des méthodes de détermination de la teneur et des méthodes d'analyse des impuretés se fait suivant une approche semblable:

1.2.1. *Lorsque les impuretés sont disponibles*

S'il est possible d'obtenir des impuretés, on doit alors démontrer que la méthode de détermination de la teneur permet de faire la distinction entre la substance à analyser, les impuretés et (ou) les excipients; pour ce faire, on enrichit la substance pure (substance médicamenteuse ou produit fini) en y ajoutant une quantité adéquate d'impuretés et (ou) d'excipients, puis on démontre que ces composantes additionnelles n'influencent pas sur les

résultats obtenus pour la teneur (par comparaison aux résultats obtenus avec des échantillons non enrichis). Pour le test des impuretés, on peut mettre en évidence les propriétés de discrimination de la méthode en ajoutant à la substance médicamenteuse ou au produit fini une quantité adéquate d'impuretés pour ensuite démontrer que les différentes impuretés présentes sont séparées les unes des autres et (ou) des autres composantes dans la matrice de l'échantillon.

1.2.2. Lorsque les impuretés ne sont pas disponibles

S'il est impossible d'obtenir des étalons d'impuretés ou de produits de dégradation, on peut démontrer la spécificité de la méthode en comparant les résultats obtenus avec des échantillons renfermant des impuretés ou des produits de dégradation aux résultats obtenus avec une autre méthode d'analyse bien connue, par exemple, une méthode de la pharmacopée ou une autre méthode validée (méthode indépendante). S'il y a lieu, un certain nombre d'échantillons analysés par les deux méthodes doivent avoir été exposés à des conditions de stress: lumière, chaleur, humidité, hydrolyse acide-base et oxydation.

- Pour la teneur, comparer les résultats obtenus par les deux méthodes
- Pour l'analyse des impuretés, comparer les profils

Une évaluation de pureté des pics peut être utile pour démontrer que le pic chromatographique correspondant à la substance à analyser n'est pas attribuable à plus d'une substance (p. ex. spectrométrie de masse, réseau de diodes).

2. LINÉARITÉ

Il convient de déterminer s'il y a linéarité dans la totalité de l'écart d'utilisation (voir la section 3) de la méthode d'analyse. On peut démontrer l'existence d'une relation linéaire en appliquant la méthode proposée directement à la substance médicamenteuse (en diluant une solution-mère étalon) et (ou) en utilisant des portions pesées individuellement de mélanges synthétiques réunissant les composantes du produit fini. Cette dernière approche peut être évaluée dans le cadre de la détermination de l'écart d'utilisation.

On évalue la linéarité par l'examen visuel d'une courbe des valeurs du signal analytique tracées en fonction de la teneur ou de la concentration de la substance à analyser. Si la relation est linéaire, les résultats doivent être évalués au moyen des méthodes statistiques appropriées, comme, par exemple, la régression des moindres carrés. Dans certains cas, pour mettre en évidence la linéarité entre les résultats de teneur et les concentrations, il faut soumettre les données à une transformation mathématique avant de faire l'analyse de régression. Enfin, les paramètres de la ligne de régression peuvent donner une estimation mathématique du degré de linéarité.

Il faut déterminer le coefficient de corrélation, le point d'interception sur l'axe des y, la pente de la ligne de régression, ainsi que la somme des carrés des résidus. Un graphique représentant les données doit être inclus. De plus, l'analyse de l'écart entre les valeurs réelles et la ligne de régression peut aussi être utile pour évaluer le degré de linéarité.

Certaines analyses, par exemple les tests immunologiques, ne présentent aucune forme de linéarité, quelle que soit la transformation qu'on fait subir aux données. Lorsque c'est le cas, les résultats sont représentés par la fonction appropriée de la concentration (quantité) de la substance à analyser dans l'échantillon.

Il est recommandé d'utiliser au moins cinq concentrations pour la démonstration de la linéarité. Il faut justifier toutes autres approches.

3. ÉCART D'UTILISATION

L'écart d'utilisation de la méthode est habituellement établi d'après la linéarité et dépend de l'usage auquel la méthode est destinée. On détermine l'écart d'utilisation en confirmant que la méthode permet d'atteindre un degré acceptable de linéarité, d'exactitude et de précision lorsqu'elle est appliquée à des échantillons renfermant des quantités de la substance à analyser comprises entre les extrêmes des limites ou aux limites d'utilisation spécifiées pour la méthode d'analyse.

Les valeurs minimales suivantes doivent être évaluées comme valeurs limites de l'écart d'utilisation:

- Pour la teneur d'une substance médicamenteuse ou d'un produit fini (médicament): normalement de 80 à 120 % de la concentration analysée.
- Pour l'évaluation de l'uniformité de teneur: au moins de 70 à 130 % de la concentration analysée, à moins qu'un écart plus étendu soit mieux approprié pour la forme posologique considérée (p. ex. s'il s'agit d'un aérosol-doseur).
- Pour le test de dissolution: valeurs limites spécifiées ± 20 % p. ex., si pour un produit à libération contrôlée, les normes indiquent des valeurs de 20 % après 1 heure et de 90 % après 24 heures, l'écart d'application à valider doit être de 0 à 110 % de la déclaration d'étiquette.
- Pour le dosage d'une impureté: l'écart du niveau de sa teneur ⁽¹⁾ à 120 % de la limite établie.
- Pour les impuretés ayant une activité exceptionnelle, une action toxique ou des effets pharmacologiques imprévus, la limite de détection et de teneur doit correspondre au niveau où ces impuretés doivent être contrôlées.

- *N.B.*: pour la validation des méthodes d'analyse des impuretés durant la mise au point, il peut être nécessaire d'évaluer un écart d'application aux alentours d'une valeur limite supposée (probable).
- Si la teneur et la pureté sont analysées par une même épreuve, et on utilise uniquement un étalon pur à 100 %, la linéarité doit être vérifiée dans un écart allant de la concentration prescrite pour les impuretés ⁽²⁾ jusqu'à 120 % de la limite de teneur spécifiée.

4. EXACTITUDE

L'exactitude doit être vérifiée dans l'écart d'utilisation de la méthode d'analyse.

4.1. Teneur

4.1.1. *Substance médicamenteuse*

L'exactitude peut être évaluée par diverses méthodes:

- application de la méthode à une substance de pureté connue (p. ex. une substance de référence);
- comparaison des résultats obtenus de la méthode à valider avec ceux obtenus par une méthode bien caractérisée, dont l'exactitude est indiquée et (ou) définie (voir méthode indépendante, section 1.2.);
- déduction de l'exactitude après avoir établi la précision, la linéarité et la spécificité de la méthode en question.

4.1.2. *Produit fini*

L'exactitude peut être évaluée par diverses méthodes:

- application de la méthode à des mélanges synthétiques réunissant les composantes du produit fini auxquels ont été ajoutées des quantités connues de la substance médicamenteuse à analyser;
- lorsqu'il est impossible d'obtenir des échantillons de toutes les composantes du produit fini, il peut être acceptable d'ajouter au produit fini des quantités connues de la substance à analyser ou de comparer les résultats obtenus avec ceux obtenus avec une autre méthode bien caractérisée dont l'exactitude est indiquée et (ou) définie (voir méthode indépendante, section 1.2.);
- déduction de l'exactitude après avoir établi la précision, la linéarité et la spécificité de la méthode en question.

4.2. Impuretés (détermination quantitative)

Pour évaluer l'exactitude de la méthode, utiliser des échantillons (de la substance médicamenteuse ou du produit fini) enrichis de quantités connues d'impuretés.

Lorsqu'il est impossible d'obtenir des échantillons de toutes les impuretés et (ou) de tous les produits de dégradation, il est acceptable de comparer les résultats obtenus avec ceux obtenus par une méthode indépendante (voir la section 1.2.). On peut aussi utiliser le facteur de réponse de la substance médicamenteuse.

Il faut décrire clairement comment les impuretés seront dosées, individuellement ou globalement (p. ex. en pourcentage du poids (poids/poids) ou d'un pourcentage d'aire), toujours par rapport à la substance principale.

4.3. Recommandations concernant les données

Pour évaluer l'exactitude de la méthode à valider, il est recommandé d'utiliser au moins 9 résultats obtenus par l'analyse d'au moins 3 concentrations englobant l'écart d'utilisation (c.-à-d. 3 concentrations avec 3 échantillons chacune).

Pour exprimer l'exactitude, il est recommandé de déclarer le pourcentage de récupération de la substance dont une quantité connue a été ajoutée à l'échantillon ou la différence entre la valeur moyenne et la valeur considérée comme véritable avec les intervalles de confiance correspondants.

5. PRÉCISION

La validation des méthodes d'analyse de la teneur et de la détermination des impuretés comprend une évaluation de leur précision.

5.1. Répétabilité

Pour évaluer la répétabilité il faut :

- a) Au moins 9 résultats englobant l'écart d'utilisation de la méthode (c.-à-d. 3 concentrations avec 3 échantillons chacune);
- b) Au moins 6 mesures d'une concentration à 100 % de la teneur escomptée.

5.2. Précision intermédiaire

Il peut être nécessaire de déterminer la précision intermédiaire de la méthode à valider, tout dépendant des conditions dans lesquelles elle

sera utilisée. Le parrain doit évaluer l'influence que peuvent avoir les phénomènes aléatoires sur la précision de la méthode. Des différences de jours, d'analystes et d'instruments sont des exemples de facteurs aléatoires. Il n'est pas nécessaire d'évaluer individuellement chacun de ces facteurs. Il est recommandé de préparer un plan (matrice) d'expérimentation.

5.3. Reproductibilité

On évalue la reproductibilité à partir d'une épreuve inter-laboratoire. Il faut évaluer ce facteur lorsque la méthode à valider doit être normalisée, par exemple, pour figurer sur la liste des méthodes recommandées dans les pharmacopées. Les données de reproductibilité ne font pas partie de la demande d'approbation.

5.4. Recommandations concernant les données

Il est recommandé d'indiquer l'écart-type, l'écart-type relatif (coefficient de variation) et l'intervalle de confiance pour chaque type de précision évalué.

6. LIMITE DE DÉTECTION

La limite de détection peut être déterminée par diverses méthodes, l'approche variant selon que la méthode à valider fait intervenir ou non des instruments. Des approches sont énumérées ci-dessous, mais d'autres méthodes peuvent aussi être acceptables.

6.1. Évaluation visuelle

La limite de détection des méthodes ne faisant pas intervenir d'instruments peut être déterminée par évaluation visuelle; cette approche peut aussi être employée pour des méthodes faisant intervenir des instruments.

Pour déterminer la limite de détection, on analyse des échantillons renfermant des concentrations connues de la substance à analyser et l'on détermine la concentration minimum à laquelle la substance peut être détectée de façon fiable.

6.2 Approche du rapport signal/bruit

Cette approche ne convient qu'aux méthodes d'analyse avec un bruit de fond.

Pour déterminer le rapport signal/bruit, on compare le signal obtenu avec des échantillons contenant de faibles concentrations connues de la substance à analyser au signal obtenu avec des blancs, et on détermine la concentration la plus faible à laquelle la substance peut être détectée

de façon fiable. En général, un rapport signal/bruit de 3 ou 2 pour 1 est considéré comme acceptable pour l'estimation de la limite de détection.

6.3. Approche de l'écart-type de la réponse et de la pente de la courbe d'étalonnage

La limite de détection (LDé) peut être représentée par la formule suivante :

$$\text{LDé} = \frac{3.3 \sigma}{P}$$

où = σ = écart-type de la réponse

P = pente de la courbe d'étalonnage

On peut estimer la pente (**P**) de la courbe d'étalonnage de la substance à analyser. La valeur de l'écart-type σ peut être estimée de diverses manières; nous en donnons des exemples ci-après.

6.3.1. Basée sur l'écart-type de blancs

Pour mesurer l'importance de la réponse de fond, on analyse un nombre suffisant de blancs, puis on détermine l'écart-type des valeurs obtenues.

6.3.2. Basée sur la courbe d'étalonnage

On trace une courbe d'étalonnage d'après les résultats de l'analyse d'échantillons contenant la substance à analyser à des concentrations comprises dans l'écart de limite de détection. Comme écart-type, on peut utiliser l'écart-type résiduel d'une ligne de régression ou l'écart-type de l'ordonnée à l'origine de lignes de régression.

6.4. Recommandations concernant les données

Il convient d'indiquer la limite de détection et de préciser par quelle méthode on l'a déterminée. Si on a utilisé l'évaluation visuelle ou le rapport signal/bruit, la présentation des chromatogrammes correspondants est considérée comme une justification acceptable.

Lorsque la limite de détection est estimée par calcul ou extrapolation, on peut valider l'estimation en analysant par une méthode indépendante un nombre suffisant d'échantillons dont la teneur en substance à analyser est proche de la limite de détection ou coïncide avec cette limite.

7. LIMITE DE DOSAGE

La limite de dosage peut être déterminée par diverses méthodes, l'approche variant selon que la méthode à valider fait intervenir ou non des instruments. Des approches sont énumérées ci-dessous, mais d'autres méthodes peuvent aussi être acceptables.

7.1. Évaluation visuelle

La limite de dosage des méthodes ne faisant pas intervenir d'instruments peut être déterminée par évaluation visuelle; cette approche peut aussi être employée pour des méthodes faisant intervenir des instruments.

Pour déterminer la limite de dosage, on analyse des échantillons renfermant des concentrations connues de la substance à analyser et on détermine la concentration minimum à laquelle la substance peut être dosée avec exactitude et précision.

7.2. Approche du rapport signal/bruit

Cette approche ne convient qu'aux méthodes d'analyse avec un bruit de fond.

Pour déterminer le rapport signal/bruit, on compare le signal obtenu avec des échantillons contenant de faibles concentrations connues de la substance à analyser au signal obtenu avec des blancs et on détermine la concentration la plus faible à laquelle la substance peut être dosée de façon fiable. En général, le rapport signal/bruit est de 10 pour 1.

7.3. Approche de l'écart-type de la réponse et de la pente de la courbe d'étalonnage

La limite de dosage (LDo) peut être représentée par la formule suivante :

$$LDo = \frac{10 \sigma}{P}$$

où = σ = écart-type de la réponse

P = pente de la courbe d'étalonnage

On peut estimer la pente (P) de la courbe d'étalonnage de la substance à analyser. La valeur de l'écart-type (σ) peut être estimée de diverses manières; nous en donnons des exemples ci-après.

7.3.1. Basée sur l'écart-type de blancs

Pour mesurer l'importance de la réponse de fond, on analyse un nombre suffisant de blancs, puis on détermine l'écart-type des valeurs obtenues.

7.3.2. Basée sur la courbe d'étalonnage

On trace une courbe d'étalonnage d'après les résultats de l'analyse d'échantillons contenant la substance à analyser à des concentrations comprises dans l'écart LDo. Comme écart-type, on peut utiliser l'écart-type résiduel d'une ligne de régression ou l'écart-type de l'ordonnée à l'origine de lignes de régression.

7.4. Recommandations concernant les données

Il convient d'indiquer la limite de dosage et de préciser par quelle méthode on l'a déterminée.

La limite de dosage doit être validée par l'analyse d'un nombre suffisant d'échantillons dont la teneur en substance à analyser est proche de la limite de dosage ou coïncide avec cette limite.

8. ROBUSTESSE

L'évaluation de la robustesse se fait durant la phase de mise au point; elle dépend du type de méthode considérée. Cette évaluation doit démontrer que la méthode demeure fiable lorsqu'on introduit des variations planifiées de paramètres.

Si les résultats peuvent varier selon les conditions d'analyse, il faut veiller à ce que celles-ci soient adéquatement contrôlées ou recommander certaines précautions dans la marche à suivre. L'évaluation de la robustesse a notamment pour conséquence l'établissement d'un ensemble de paramètres d'appropriation (p. ex. un test de résolution) qui permet de garantir la validité de la méthode d'analyse quelles que soient les conditions d'utilisation. Les suivants sont des exemples typiques de variations.

Deux exemples génériques:

- Stabilité des solutions
- Temps d'extraction

Cinq exemples de variations reliées aux épreuves de chromatographie en phase liquide:

- Variations du pH de la phase mobile
- Variations de la composition de la phase mobile
- Colonnes différentes (provenant de lots ou de fournisseurs différents)
- Température

- Débit

Trois exemples de variations reliées aux épreuves de chromatographie en phase gazeuse:

- Colonnes différentes (provenant de lots ou de fournisseurs différents)
- Température
- Débit

9. VÉRIFICATION DE LA COMPÉTENCE DU SYSTÈME

La vérification de la compétence du système fait partie intégrale de nombreuses méthodes d'analyse. Elle suppose que l'équipement et l'électronique, les opérations d'analyse et les échantillons constituent parties prenantes du système et peuvent être évaluées comme telles. Les critères en fonction desquels on détermine si le système est approprié dépendent de la méthode à valider. Les pharmacopées donnent de plus amples détails à ce sujet.

-
1. ¹Voir la rubrique «Déclaration de la teneur en impuretés des lots» dans les directives de la VICH intitulées «Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses» et «Présence d'impuretés dans les nouveaux produits».
 2. ²Voir la rubrique «Déclaration de la teneur en impuretés des lots» dans les directives de la VICH intitulées «Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses» et «Présence d'impuretés dans les nouveaux produits».