

Dans le cadre du ferme engagement de la Direction des produits de santé naturels (DPSN) à l'égard de l'amélioration continue, le document intitulé *Preuves attestant de la qualité des produits de santé naturels finis* publié précédemment a été remplacé par le *Guide de référence sur la qualité des produits de santé naturels*. L'orientation nouvelle de ce guide est d'identifier des outils et approches qui peuvent être mis à profit pour obtenir un résultat conforme. Il incombe au demandeur de la licence de mise en marché (LMM) de veiller à ce que les spécifications d'un produit fini soient établies conformément aux prescriptions du guide et d'attester que l'information est consignée et tenue à jour, en plus d'être pertinente, exacte et suffisante pour assurer la qualité du produit de santé naturel (PSN). La DPSN doit avoir accès, en tout temps et sur demande, à tout document non exigé au moment de l'examen de la demande.

Ce guide doit être consulté en parallèle avec tous les autres documents traitant des exigences liées aux bonnes pratiques de fabrication des PSN.



ÉBAUCHE : GUIDE DE RÉFÉRENCE SUR LA QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

Direction des produits de santé naturels

Date: 17 août 2012
Version 3.0

« Santé Canada s'efforce d'améliorer la santé de toute la population canadienne, tout en respectant les choix et les situations individuels. »

Santé Canada

« Notre rôle consiste à s'assurer que la population canadienne ait un accès rapide à des produits de santé naturels sécuritaires, efficaces et de grande qualité, tout en respectant la liberté de choix ainsi que la diversité philosophique et culturelle. »

Direction des produits de santé naturels

Also available in English under the title *Quality of Natural Health Products Guide*

Cette publication est également disponible en format électronique à l'adresse suivante : www.healthcanada.gc.ca/nhp

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2012.

N° de catalogue xxxx
ISBN xxxx

**Pour communiquer avec la Direction des
produits de santé naturels**

Direction des produits de santé naturels
Santé Canada
2936, chemin Baseline, Tour A
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

www.santecanada.gc.ca/psn

Télec. : 613-948-6810

Courriel : pla.info.dlmm@hc-sc.gc.ca

AVANT-PROPOS

Le *Guide de référence sur la qualité des produits de santé naturels* a été élaboré dans le but d'informer l'industrie et les professionnels de la santé des politiques, processus et exigences réglementaires essentiels pour garantir des produits de santé naturels (PSN) de grande qualité. Il est aussi destiné à guider le personnel de Santé Canada, ce qui assurera la transparence, l'équité et la cohérence des méthodes utilisées pour évaluer les normes de qualité.

Les documents de référence sont des outils n'ayant pas force de loi destinés à aider les intervenants et qui, par le fait même, permettent une certaine souplesse d'approche. Ainsi, d'autres approches aux principes et aux pratiques décrits dans ce guide peuvent être envisagées et jugées acceptables si elles concourent à un résultat équivalent en générant des PSN de grande qualité.

Le présent guide tente également de clarifier les attentes des parties réglementées et de mettre en relief des approches susceptibles d'aider ces parties à répondre aux exigences applicables afin de garantir la qualité des PSN au Canada. Les approches et les méthodes décrites dans le présent document visent à fournir une orientation claire quant aux exigences en matière de qualité associées à une demande de licence de mise en marché (DLMM), mais elles ne doivent pas être perçues comme étant les seules valables pour répondre à ces exigences. Lorsque le demandeur d'une licence de mise en marché fournit à Santé Canada de l'information concernant la qualité d'un PSN, il atteste, par le fait même, la véracité, l'exactitude et l'efficacité de cette information. L'information est ensuite examinée selon une approche fondée sur les risques qui garantit que les aspects essentiels de la demande liés à la qualité sont examinés, tout en favorisant le traitement rapide et efficace de cette demande. Là où cela s'avère nécessaire, les liens entre les exigences d'analyse des produits et les bonnes pratiques de fabrication ont été clarifiés.

Le guide doit être consulté en parallèle avec les sections pertinentes d'autres documents de référence en vigueur, notamment les documents *Cheminement des demandes de licence de mise en marché des produits de santé naturels qui font l'objet d'allégations santé fondées sur des preuves modernes* et *Cheminement des demandes de licence de mise en marché des produits de santé naturels utilisés comme remèdes traditionnels*, ainsi que leurs annexes pertinentes.

PARTIE 1. INTRODUCTION.....	5
1.1 Objet	5
1.2 Contexte.....	5
1.3 Portée	5
1.4 Rôles et responsabilités	6
1.5 Aperçu général – Demande de licence de mise en marché.....	7
1.5.1 Monographie des produits de la DPSN	7
1.5.2 Formulaire des spécifications pour les produits finis de la DPSN.....	8
1.5.3 Spécifications	8
1.5.4 Pharmacopées acceptables	8
1.6 Base de données des ingrédients de produits de santé naturels.....	10
PARTIE 2. NORMES DE CARACTÉRISATION, D'IDENTIFICATION ET DE QUANTIFICATION.....	10
2.1 Caractérisation.....	10
2.1.1 Produits chimiques	10
2.1.2 Ingrédients traités.....	10
2.1.3 Extraits	11
2.1.3.1 Extraits normalisés	11
2.1.3.2. Extraits enrichis	12
2.2 Analyses d'identification.....	12
2.2.1 Identification appropriée des produits d'origine végétale.....	13
2.2.1.1 Techniques d'identification des produits d'origine végétale.....	13
2.2.2 Identification appropriée d'ingrédients médicinaux spécifiques	14
2.2.3 Détermination de l'identité du produit fini	14
2.3 Quantité	15
2.3.1 Quantification par essai.....	15
2.3.1.1 Ingrédients végétaux, y compris les extraits.....	15
2.3.1.2 Vitamines et minéraux.....	16
2.3.1.3 Isolats et duplicats synthétiques.....	16
2.3.1.4 Microorganismes vivants	16
2.3.1.5 Enzymes	17
2.3.2 Quantification par apport.....	17
PARTIE 3. NORMES DE PURETÉ.....	18
3.1 Contaminants microbiens.....	18
3.1.1 Exigences relatives à la contamination microbienne pour des produits et des voies d'administration spécifiques	19
3.1.1.1 Plantes, algues, champignons ou matières d'origine animale à administration orale sous forme sèche	19

3.1.1.2 Produits contenant des microorganismes vivants à administration orale sous forme sèche	19
3.1.1.3 Produits sous forme posologique liquide	20
3.1.1.4 Produits stériles	20
3.2 Contaminants chimiques	20
3.2.1 Impuretés élémentaires	20
3.2.1.1 Arsenic	22
3.2.1.2 Chrome VI	22
3.2.1.3 USP <231> Métaux lourds totaux	22
3.2.2 Produits à usage topique	23
3.3 Autres impuretés	23
3.3.1 Mycotoxines (p. ex., aflatoxines)	23
3.3.2 Toxines cyanobactériennes (p. ex., microcystines)	24
3.3.3 Résidus de solvants	24
3.3.4 Détection d'hormones dans les matières d'origine animale	25
3.3.5 Préparations d'enzymes	25
3.3.6 Impuretés accidentelles, substances connexes et impuretés liées au traitement	25
3.3.7 Résidus de pesticides	25
3.3.8 Contaminants dans les huiles d'origine animale	26
3.3.9 Résidus d'antibiotiques dans les produits d'abeille	26
3.3.10 Radioactivité	27
3.3.11 Résistance des huiles à l'oxydation	27
3.3.12 Probiotiques	28
3.3.13 Présence possible d'adultérants	28
3.3.14 Ingrédients provenant de tissus susceptibles d'être contaminés par l'agent causant l'encéphalite spongiforme transmissible ou l'encéphalite spongiforme bovine	28
PARTIE 4. CRITÈRES ET ANALYSES SPÉCIFIQUES DES PRODUITS FINIS	29
4.1 Indicateurs généraux de qualité	29
4.1.1 Matière étrangère	29
4.1.2 Détermination des cendres insolubles dans l'acide	29
4.1.3 Teneur en eau	29
4.1.4 Ingrédients non médicinaux	29
4.2 Tests de performance	30
4.2.1 Désagrégation	30
4.2.2 Dissolution	30
4.2.3 Uniformité des unités posologiques	30
4.3 Normes applicables à certains produits finis	31
4.4 Normes applicables aux médicaments homéopathiques	31
4.5 Analyses et exigences à l'appui des allégations figurant sur l'étiquette	31

4.5.1 Produits biologiques	31
4.6 Réduction du calendrier des analyses présenté dans les spécifications.....	31
4.7 Analyse de l'efficacité des agents antimicrobiens	32
4.8 Essai de stabilité	32
PARTIE 5. RÉFÉRENCES.....	33
5.1 Documents et bases de données de Santé Canada.....	33
5.2 Documents internationaux	33
PARTIE 6. GLOSSAIRE	37
ANNEXE 1. CALCULS	42
ANNEXE 2. TESTS PHYSIQUES EXIGÉS SELON LES DIFFÉRENTES FORMES POSOLOGIQUES	44

PARTIE 1. INTRODUCTION

1.1 Objet

Ce document de référence est destiné à guider les intervenants afin de les aider à s'assurer que les produits de santé naturels (PSN) sont fabriqués en respectant des normes de qualité élevée. Il a également pour but de décrire des approches qui permettront aux demandeurs et titulaires d'une licence de mise en marché (LMM) de maintenir un niveau de conformité acceptable à l'égard des prescriptions en matière de qualité du *Règlement sur les produits de santé naturels* (RPSN).

Les aspects liés à la qualité d'une demande de licence de mise en marché (DLMM) reposent essentiellement sur le fait que l'on attend de l'industrie qu'elle fournisse tous les renseignements pertinents et qu'elle atteste la véracité, l'exactitude et l'exhaustivité de ces renseignements quant à la façon dont ses produits satisfont aux dispositions du RPSN concernant la qualité. Ces renseignements sont examinés en utilisant une approche fondée sur les risques qui cible les éléments de la demande les plus étroitement liés à l'innocuité, tout en étant respectueuse des objectifs de rendement publiés associés au processus d'examen de ces demandes (consulter la *Politique de gestion des demandes de la DPSN*).

Ce guide contient des exemples d'approches appropriées propres à assurer la qualité des PSN par le respect des exigences en vigueur. D'autres approches aux principes et aux pratiques décrits dans ce guide, ou toute autre approche en vue de répondre aux attentes qui y sont énoncées, peuvent être acceptables si, au final, elles concourent à la qualité des PSN. On s'attend à ce que le titulaire d'une LMM ait toute l'information pertinente pour assurer la conformité aux exigences réglementaires et que cette information soit fournie ou attestée (selon le cas) au moment de la présentation de la DLMM, puis tenue à jour une fois la licence délivrée.

1.2 Contexte

Au terme de consultations et à la lumière de l'expérience acquise par les évaluateurs scientifiques, agents d'évaluation et coordonnateurs de demandes de la DPSN, le document de référence intitulé *Preuves attestant de la qualité des produits de santé naturels finis* a été révisé et remplacé par le *Guide de référence sur la qualité des produits de santé naturels*. Ce guide énonce les attentes et les approches permettant d'assurer la qualité des PSN dont la vente est autorisée au Canada. Les approches et les méthodes qui y sont décrites ont pour but de fournir des indications claires sur les aspects relatifs à la qualité de toute DLMM d'un PSN, mais elles ne doivent pas être perçues comme la seule façon de satisfaire aux exigences. D'autres voies et méthodes peuvent être utilisées si le résultat demeure un PSN de grande qualité. Suivre les indications du guide reste le moyen le plus sûr de répondre aux normes de qualité des PSN. Là où cela s'avère nécessaire, les liens entre les exigences d'analyse des produits et les bonnes pratiques de fabrication ont été clarifiés.

1.3 Portée

Sauf indication contraire, les attentes en matière de qualité décrites dans ce guide s'appliquent à tous les types de PSN visés par le Règlement, y compris les applications du volet des révisions officinales. Le Guide doit être lu en parallèle avec d'autres documents d'orientation de

la DPSN, en particulier, *Cheminement des demandes de licence de mise en marché des produits de santé naturels qui font l'objet d'allégations santé fondées sur des preuves modernes*, *Cheminement des demandes de licence de mise en marché des produits de santé naturels utilisés comme remèdes traditionnels* (et leurs annexes), *Document de référence concernant la licence d'exploitation*, *Bonnes pratiques de fabrication — Document de référence*, *Preuves relatives aux médicaments homéopathiques*, et tout autre document de référence pertinent permettant de bien comprendre les attentes associées à la qualité des produits et d'y répondre. Le guide renvoie à un certain nombre de sources de normes nationales et internationales, telles que la United States Pharmacopeia (USP), la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) et la Therapeutic Goods Administration de l'Australie (TGA). Leur application est recommandée pour qu'un produit puisse répondre aux attentes en matière de qualité.

Lorsque les normes et les exigences liées à certains ingrédients, produits ou formes posologiques s'écartaient des normes générales (distinctions, ajouts), elles ont été intégrées au guide. Même si les exemptions d'analyse ne sont pas la règle, elles peuvent être accordées dans certaines circonstances, lorsque la demande d'exemption est justifiée par une méthode substitutive concourant à un résultat équivalent.

Le guide peut aussi servir de point de départ pour les produits de santé naturels destinés à des essais cliniques, mais les demandeurs désireux d'obtenir une autorisation pour mener ces essais devraient aussi consulter le document de référence intitulé *Essais cliniques pour les produits de santé naturels*.

1.4 Rôles et responsabilités

Au final, c'est au titulaire d'une LMM que revient la responsabilité d'assurer la qualité de tout PSN pour lequel il a obtenu une autorisation de mise en marché et d'en établir les spécifications conformément à l'article 44 du RPSN. Même si les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) énoncées dans la partie 3 du RPSN ne font pas explicitement référence aux obligations du titulaire d'une LMM, il est stipulé à l'article 43 que nul ne peut vendre un produit de santé naturel qui n'a pas été fabriqué, emballé, étiqueté, importé, distribué ou entreposé dans le respect des BPF. Conformément à l'alinéa 5j) du RPSN, le demandeur d'une LMM doit endosser cette responsabilité en attestant (dans la DLMM) que le produit sera fabriqué, emballé, étiqueté, importé, distribué et entreposé conformément aux BPF. Il incombe au titulaire d'une LMM de veiller à ce que le produit soit manipulé de façon à garantir sa stabilité pendant toute sa durée de conservation.

Chacun sait que le titulaire d'une LMM doit souvent s'en remettre à un tiers pour fabriquer le PSN, notamment lorsqu'il s'agit d'établir les spécifications et de procéder aux études préliminaires à la mise en circulation et aux essais de stabilité. Il importe donc de bien définir les rôles et les responsabilités associés à la production et à la mise à jour des données et des registres lorsque le titulaire ou le demandeur d'une LMM délègue à un tiers la responsabilité de fournir ces renseignements. Le titulaire de la LMM doit conserver des documents dans lesquels ses responsabilités et celles des tiers agissant pour son compte sont clairement définies. Parmi les documents demandés, mentionnons les suivants :

1. Une entente technique valide (qui exclut tout renseignement financier) entre le fabricant, l'importateur ou le tiers contractant et le titulaire d'une LMM, signée et datée par les parties concernées, qui énonce clairement qui est responsable de produire et de tenir à jour les renseignements et les données appropriés et d'assumer toutes fonctions

principales associées à la conformité réglementaire du produit, lorsque de telles fonctions ont été déléguées à un tiers par le titulaire d'une LMM.

Les données (spécifications, analyses, études, procédures opératoires normalisées, etc.) doivent être mises à la disposition de Santé Canada, sur demande; ces données peuvent aussi être présentées par l'intermédiaire d'un fichier principal provenant de celui qui a produit ces documents (fabricant, sous-traitant, titulaire de la LMM, etc.).

1.5 Aperçu général – Demande de licence de mise en marché

Conformément aux paragraphes 4, 5 et 7 de la partie 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels* (RPSN), il est interdit de vendre un produit de santé naturel à moins qu'une licence de mise en marché n'ait été délivrée à son égard. Pour obtenir cette licence de mise en marché, une demande comportant des renseignements attestant l'innocuité, l'efficacité et la qualité élevée du PSN doit être présentée à la Direction des produits de santé naturels (DPSN). Conformément à l'alinéa 5*i*) du RPSN, les renseignements présentés pour attester la qualité du PSN doivent notamment inclure un exemplaire des spécifications auxquelles le produit se conformera. La présentation d'un formulaire de LMM sera interprétée comme attestation reconnaissant la responsabilité du détenteur de la licence de respecter les exigences énoncées dans le RPSN et les documents connexes concernant la qualité des Bonnes pratiques de fabrication.

L'examen des aspects liés à la qualité d'une demande de licence de mise en marché repose essentiellement sur le fait que l'on attend de l'industrie qu'elle fournisse tous les renseignements pertinents et qu'elle atteste la véracité, l'exactitude et l'exhaustivité de ces renseignements quant à la façon dont ses produits satisfont aux dispositions du RPSN concernant la qualité.

Au moment de présenter une DLMM, il incombe au demandeur de veiller à ce que les analyses et limites de remplacement utilisées reposent sur des bases scientifiques et assurent un résultat équivalent, sinon plus rigoureux.

Lorsqu'une demande a été présentée et soumise à une évaluation préliminaire pour en vérifier la complétude, la DPSN peut évaluer l'information fournie par le demandeur en utilisant une approche fondée sur les risques qui cible les aspects de la demande qui ont une incidence sur l'innocuité du produit fini.

Les spécifications des produits finis, les activités d'analyse et la documentation associée seront exigées en tant que composantes de la licence d'exploitation et des activités d'évaluation des bonnes pratiques de fabrication (BPF) de la DPSN. Plus précisément, les éléments de la licence d'exploitation peuvent permettre d'évaluer si les procédés et méthodes d'analyse utilisés, ainsi que les résultats de ces analyses (analyses microbiennes, analyse de métaux lourds, etc.) sont adéquats et corroborent la grande qualité du produit attestée dans la DLMM.

1.5.1 Monographie des produits de la DPSN

Lorsqu'une monographie d'un ingrédient figure dans le *Compendium des monographies* de la DPSN, la section de cette monographie traitant des spécifications doit être consultée afin de

déterminer si des analyses spécifiques sont requises pour l'ingrédient ou le produit fini. La Base de données des ingrédients de produits de santé naturels énumère également les autres exigences relatives aux ingrédients que la DPSN considère nécessaires. Ces paramètres d'analyse et critères d'acceptation doivent être appliqués aux spécifications, à moins qu'une autre méthode n'ait été utilisée et qu'il s'agisse plutôt de prouver qu'elle est justifiée sur le plan scientifique et qu'elle assure le même résultat.

1.5.2 Formulaire des spécifications pour les produits finis de la DPSN

Le formulaire des spécifications pour les produits finis (SPF) de la DPSN a été rédigé en tant qu'outil pour aider les demandeurs à se conformer aux exigences en matière de qualité énoncées à l'article 44 du RPSN. Le formulaire des SPF et le manuel de l'utilisateur peuvent être téléchargés dans la partie du document d'orientation et la partie des formulaires et modèles du site Web de la DPSN.

1.5.3 Spécifications

Une spécification est définie comme une liste d'analyses, de références à des procédés analytiques ou physiques et de critères d'acceptation pertinents (limites numériques, intervalles de valeurs ou autres critères applicables aux analyses décrites). On y définit l'ensemble des critères auxquels un PSN doit être conforme pour être considéré comme acceptable compte tenu de l'usage auquel il est destiné. Les spécifications sont des normes de qualité essentielles inclus dans la DLMM et qui font partie des conditions des autorisations de mise en marché. La conformité des lots d'un produit à ces spécifications doit être évaluée par le préposé à l'assurance de la qualité, qui date et signe les lots avant leur mise en circulation.

Conformément au paragraphe 44(2) du Règlement, les spécifications du produit doivent comprendre des analyses établissant l'identité et la quantité de chaque ingrédient médicinal du PSN, sa pureté et son activité (s'il y a lieu), de même que les critères d'acceptation associés à chacune des analyses. Les chapitres 2, 3 et 4 de ce document décrivent les paramètres et les méthodes d'analyse, ainsi que les critères d'acceptation que les spécifications du produit fini doivent comporter pour atteindre un niveau acceptable de conformité à l'égard des exigences en matière de spécifications (autrement dit, les normes de qualité auxquelles les PSN doivent se conformer).

1.5.4 Pharmacopées acceptables

La DPSN considère que les pharmacopées et normes internationales suivantes sont actuellement acceptables :

- United States Pharmacopeia (USP)
- British Pharmacopoeia (BP)
- Pharmacopée européenne (Ph. Eur.)
- Pharmacopée française (Ph. Fr.)
- Pharmacopée internationale (Ph. Int.)
- Pharmacopée japonaise (JP)
- Codex des produits chimiques alimentaires (Codex)

Les titulaires d'une LMM sont invités à consulter le document de référence intitulé *Preuves relatives aux médicaments homéopathiques* pour connaître les pharmacopées acceptables pour les médicaments homéopathiques.

Lorsqu'une monographie est publiée dans l'une de ces pharmacopées, les spécifications de la monographie officinale doivent être considérées comme les spécifications minimales applicables pour l'analyse des ingrédients médicinaux et du produit fini. Si les spécifications ne comportent pas les analyses et les critères d'acceptation prévus dans la monographie, une justification doit être fournie expliquant pourquoi ces analyses ne sont pas nécessaires. Dans tous les cas, la version officielle actuelle de la pharmacopée doit être utilisée. La conformité aux monographies officinales suppose que toute monographie d'une pharmacopée soit appliquée intégralement, et cela comprend toute autre exigence propre à cette monographie. Il n'est pas acceptable d'appliquer une combinaison d'exigences tirées de différentes monographies officinales, à moins que ces monographies soient harmonisées ou qu'une raison valable justifie une telle démarche. Le produit doit aussi satisfaire à toutes les définitions de la pharmacopée, alors que le chapitre général doit être utilisé pour déterminer les critères.

Il convient de noter que la Pharmacopée européenne ne comporte que des monographies de matières premières. Lorsqu'un demandeur atteste de la conformité à l'une de ces pharmacopées, il doit désigner clairement la monographie visée, et toute autre analyse requise doit être précisée, à moins que le demandeur n'ait présenté les justifications scientifiques à l'appui d'une exemption d'analyse.

La DPSN admet généralement que l'on s'appuie sur des spécifications publiées, des méthodes d'analyse et des limites acceptables provenant des pharmacopées internationales susmentionnées. Dans le présent guide, lorsqu'aucune distinction n'est apportée à des spécifications pour une analyse en particulier, la DPSN considère les limites indiquées dans l'une ou l'autre des pharmacopées comme étant acceptables. Elle recommande aux demandeurs de consulter ces pharmacopées pour prendre connaissance des méthodes d'analyse et des limites acceptables. Si les limites officinales sont moins exigeantes que celles précisées par la DPSN, le demandeur doit choisir la norme la plus appropriée pour appuyer un PSN de grande qualité. Lorsqu'elles sont proposées dans le présent manuel, les limites officinales doivent être exactes et justifiées sur le plan scientifique.

La DPSN accepte les autres méthodes qui sont conformes aux exigences officinales. Le demandeur qui veut utiliser une autre méthode d'analyse pour satisfaire aux normes officinales doit d'abord consulter la pharmacopée pertinente pour savoir si cette méthode peut convenir.

1.6 Base de données des ingrédients de produits de santé naturels

D'autres renseignements sur les ingrédients médicinaux et non médicinaux sont accessibles sur consultation de la Base de données des ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN) <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/search-rechercheReq.do?lang=fra> [Dernier accès le 28-06-2012].

PARTIE 2. NORMES DE CARACTÉRISATION, D'IDENTIFICATION ET DE QUANTIFICATION

2.1 Caractérisation

La caractérisation consiste à déterminer les caractéristiques distinctes et les propriétés particulières d'un ingrédient médicinal en utilisant un éventail de techniques physiques et chimiques. La DPSN a besoin des données de caractérisation des ingrédients médicinaux pour évaluer adéquatement les preuves de leur identité, de même que l'innocuité et l'efficacité des PSN.

2.1.1 Produits chimiques

Les ingrédients très purifiés, comme les isolats et les duplicats synthétiques, doivent être décrits en utilisant le nom chimique de l'ingrédient dans son intégralité, autrement dit, le nom doit comporter le sel ou les groupes hydratés, et pas seulement le nom du groupe actif.

2.1.2 Ingrédients traités

Pour les ingrédients tels les extraits, la caractérisation peut être définie en décrivant les méthodes et les procédures de contrôle de la qualité utilisées pour traiter l'ingrédient. Des procédures adéquates de contrôle de la qualité doivent être en place à toutes les étapes du processus de fabrication, de manière à assurer l'uniformité d'un lot à l'autre.

- a. Caractérisation des processus associés aux matières brutes
 - Les matières brutes peuvent être caractérisées en précisant la façon dont elles ont été obtenues, de même que les méthodes utilisées pour leur récolte et leur nettoyage. De plus amples détails sont accessibles sur consultation des lignes directrices Good Agricultural and Collection Practices (GACP), mentionnées plus bas.
 - D'autres précisions peuvent être apportées à la caractérisation en décrivant les étapes du traitement après la récolte et la purification (matières conservées à l'état sec ou frais, entières, coupées ou réduites en poudre, etc.).
 - La caractérisation de la nature, de la pureté et de la stabilité des matières brutes revêt une importance considérable, en particulier lorsque ces matières sont directement ajoutées à des produits finis sans autres traitements.

- b. Caractérisation des procédés associés aux ingrédients hautement traités.
- La caractérisation doit comprendre une description complète de la méthode utilisée pour traiter les matières.
 - La caractérisation des probiotiques regroupe les conditions de culture, telles que la viabilité de la souche, le milieu de culture spécifique, les températures et les périodes de croissance, le prélèvement de cellules, etc.
 - Les substances qui sont traitées ou chimiquement modifiées après purification des ingrédients actifs sont considérées comme des ingrédients médicinaux distincts de l'extrait initial. À titre d'exemple, la fermentation, l'estérification pour abaisser la labilité des acides, l'hydrolyse pour augmenter la solubilité ou l'activité biologique, ou encore la stabilisation par conversion en une forme saline, sont tous des procédés générant un ingrédient différent.

2.1.3 Extraits

La DPSN exige des fabricants qu'ils adoptent des procédés permettant d'optimiser l'uniformité d'un lot à l'autre d'une matière brute, d'un ingrédient ou d'un produit.

2.1.3.1 Extraits normalisés

Dans certains cas, le procédé peut faire intervenir l'identification de produits chimiques particuliers (appelés « marqueurs »), qui peuvent être utilisés en appui à la fabrication d'un produit normalisé. Les marqueurs sont des constituants ou des groupes de constituants chimiquement définis auxquels on peut recourir pour assurer l'homogénéité d'un produit d'un lot à l'autre, que ce produit ait une activité thérapeutique ou qu'il en soit dépourvu. Ces marqueurs sont classés comme suit :

- **Marqueur actif** : Constituant ou groupe de constituants connu et généralement accepté contribuant à l'activité thérapeutique. La concentration du produit peut être ajustée par normalisation à la concentration reproductible d'un marqueur actif, soit celle se trouvant naturellement dans la plante, soit celle d'un extrait plus concentré.
- **Marqueur d'analyse** : Constituant ou groupe de constituants utilisés uniquement à des fins d'analyse, qui ne contribuent pas à l'activité thérapeutique, et auxquels la concentration du produit peut être ajustée pour obtenir une composition reproductible.

La DPSN entend par produit « normalisé », tout produit fabriqué de manière à toujours présenter une concentration prédéterminée d'un marqueur ou d'un ensemble de marqueurs spécifiques.

Les spécifications des produits normalisés doivent faire état de l'identité et de la quantité des constituants (le cas échéant), des impuretés déclarés (p. ex. les produits de dégradation) et des analyses de détection des contaminants probables (composés accessoires ou résidus de solvants).

Un extrait peut être partiellement caractérisé d'après ses spécifications et le ratio de la quantité brute équivalente de la plante entière sur la quantité de l'extrait. Dans le cas d'un extrait liquide, un ratio de 1:5 signifie que 1 g de matière brute a été utilisé pour préparer 5 mL d'extrait, et

pour un extrait solide, un ratio de 5:1 indique que 5 g de matière brute ont été utilisés pour préparer 1 g d'extrait (le premier chiffre du rapport désigne toujours la proportion de matière brute, et le second, la proportion de l'extrait).

Lorsqu'un composé marqueur est quantifié, la DPSN présume, dans le contexte de l'établissement des spécifications d'un produit fini ou d'une matière brute, qu'il s'agit d'un marqueur actif ou co-actif et que les critères d'acceptation pour la quantification doivent alors être établis de manière à comporter une limite supérieure et inférieure. La DPSN considère les seuils de 80,0 % à 120,0 % comme étant acceptables, afin de tenir compte de la variation naturelle. Si des seuils situés hors de cette plage sont proposés, une documentation adéquate doit être fournie pour justifier l'utilisation de seuils élargis, qui doivent être déterminés en tenant compte de la variation naturelle du marqueur et des données scientifiques sur les effets sur l'innocuité et l'efficacité ainsi que la variation au niveau du marqueur.

S'il y a des preuves indiquant que le marqueur est uniquement utilisé à des fins de contrôle de la qualité, alors seules les spécifications comportant une limite inférieure pourraient être acceptables. Dans ce cas précis, la teneur du marqueur ne doit pas figurer sur l'étiquette du produit, puisque cette pratique serait considérée comme trompeuse pour le consommateur. Cette information doit être fournie sur demande.

2.1.3.2. Extraits enrichis

Les extraits enrichis sont acceptables, à condition que la quantité de l'ingrédient ajouté à l'extrait soit déclarée séparément (en tant qu'un ingrédient médicinal distinct).

Les demandeurs peuvent en apprendre davantage sur les différents types d'extrait en consultant des documents publiés par d'autres autorités réglementaires, comme celui de l'EMA intitulé *Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products* (11 mars 2010). Il convient de noter que la terminologie utilisée dans ces documents varie.

2.2 Analyses d'identification

Le genre et le nombre d'analyses à effectuer à des fins d'identification seront fonction de la nature de l'ingrédient. Les tests employés doivent être suffisamment précis pour permettre de distinguer l'ingrédient, l'espèce végétale ou la partie de la plante analysée des adultérants possibles. Les techniques utilisées doivent être spécifiques de la substance et examiner des aspects uniques de l'ingrédient. Les analyses peuvent être effectuées sur la matière première ou le produit fini.

Il est nécessaire de mettre en œuvre des mesures de contrôle à toutes les étapes de la production (croissance, récolte et transformation) dans les cas suivants :

- Un ingrédient médicinal dont les constituants responsables de l'activité biologique ne sont pas connus.
- Une empreinte chromatographique ne peut être établie
- Un produit fini de nature complexe

La chaîne d'approvisionnement doit reposer sur les BPAR et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour que l'identification, le contrôle de la qualité et l'uniformité d'un lot à l'autre soient adéquats.

2.2.1 Identification appropriée des produits d'origine végétale

Pour identifier les espèces végétales sans ambiguïté, les fabricants doivent appliquer les bonnes pratiques agricoles relatives à l'identification des plantes. Les producteurs et les cueilleurs de végétaux doivent respecter plusieurs principes quand ils procèdent à l'identification et à l'authentification des espèces végétales dans la documentation. Pour obtenir des précisions à ce sujet, consulter les documents intitulés *Good practices for plant identification*, *World Health Organization Good Agricultural and Collection Practices Guidelines* et *Good Agricultural and Collection Practice for Herbal Raw Materials* (AHPA-AHP). On trouvera les renseignements complets concernant ces documents dans la section des références. Les procédures d'identification recommandées pour les ingrédients végétaux sont en fonction de la forme de la plante et de l'étape de la production.

En ce qui concerne les extraits, des méthodes d'analyse par essais chimiques (comme celles décrites dans les monographies officinales) établissant des comparaisons avec des étalons de référence sont considérées comme étant des méthodes d'identification pertinentes en l'absence totale de caractéristiques morphologiques. Un extrait de plante se distingue de la plante entière; il n'en est qu'un dérivé, qui est défini selon la nature du solvant utilisé et les conditions physiques dans lesquelles l'extraction est réalisée. L'identification complète d'un extrait doit par conséquent comporter une description détaillée du procédé de fabrication. Les caractéristiques organoleptiques des extraits doivent également être uniformes d'un lot à l'autre.

2.2.1.1 Techniques d'identification des produits d'origine végétale

1. **Techniques macroscopiques et organoleptiques** : Ces techniques reposent sur l'analyse des caractéristiques morphologiques et anatomiques de la plante entière ou de certaines de ses parties (couleur, fracture, odeur, goût, etc.). Des renvois à des guides botaniques ou d'identification et des comparaisons avec des spécimens de référence peuvent être utilisés s'il est possible d'obtenir des spécimens de plantes à fleurs. Les caractéristiques étant déterminées à l'étape de la matière première, avant la transformation subie au cours du processus de production, il est nécessaire de certifier les fournisseurs pour assurer le contrôle de la chaîne d'approvisionnement.
2. **Analyses microscopiques** : L'utilisation du microscope à fort grossissement et d'une lumière ou de colorations spéciales est nécessaire pour l'examen des caractéristiques établies d'un ingrédient. Les résultats de ces examens doivent être comparés à des matières de référence authentifiées ou internes et/ou à des descriptions techniques reconnues (p. ex. la Ph. Eur.).
3. **Identifications chimiques** : Ces techniques englobent des méthodes comme la chromatographie, la spectrométrie, la gravimétrie, l'électrophorèse capillaire, l'analyse des empreintes génétiques, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou la spectroscopie de transmission dans le proche infrarouge. Ces méthodes peuvent être validées en utilisant de substances chimiques de

référence. Des études de génomique et de protéomique, ainsi que de métabolomique combinées à des méthodes statistiques, telles que l'analyse des composantes principales, peuvent être très utiles pour détecter des différences mineures, notamment pour établir la provenance de la matière première.

La combinaison des caractéristiques de la plante et des analyses chimiques d'identification doit être choisie de manière à éliminer toute erreur d'identification de l'organisme végétal (elle doit permettre de détecter si une espèce a été substituée à une autre, comme dans le cas où un cactus aurait été fourni au lieu d'un hoodia).

Les extraits de matières végétales peuvent être identifiés par la caractérisation de la matière première comme il est mentionné ci-dessus avant d'entamer le processus d'extraction et l'empreinte chromatographique de l'extrait. Ils peuvent aussi être identifiés à l'aide de marqueurs actifs ou d'analyse.

2.2.2 Identification appropriée d'ingrédients médicinaux spécifiques

Les isolats et duplicats synthétiques des matières de source naturelle (p. ex., les flavonoïdes comme la rutine et les vitamines) doivent être identifiés par une description physique à l'état de matière première (couleur, forme cristalline, point de fusion ou d'ébullition, rotation optique, etc.) et doivent aussi être soumis à des techniques chimiques d'identification appropriées, comme la spectroscopie infrarouge. À titre d'exemple, les huiles de poisson peuvent être caractérisées par leur composition en acide gras, l'indice d'acide, l'indice d'anisidine et l'indice de peroxyde, l'indice d'oxydation totale, la comparaison du temps de rétention d'un pic en chromatographie à celui d'un étalon ou toute autre analyse d'identification adéquate.

Si l'ingrédient médicinal est une enzyme, la caractérisation doit comprendre des données sur l'organisme source. Des détails supplémentaires, comme l'électrophorèse sur gel, la spécificité des substrats, le point isoélectrique et l'activité spécifique doivent aussi être fournis. Les analyses peuvent être effectuées conformément aux méthodes officinales ou aux méthodes approuvées par l'International Enzyme Commission.

Pour ce qui est des microorganismes pour lesquels l'identification de la souche est requise (p. ex., les probiotiques), une description qualitative de la culture probiotique doit être fournie. Cette description doit inclure des paramètres d'identité comme le nom binomial latin (p. ex., *Bifidobacterium longum*), qui figure sur une liste approuvée de noms de bactéries (Int. J. Syst. Bacteriol, 1980,30:225-420, <http://www.bacterio.cict.fr/>) [Dernier accès le 19-06-2012]. L'identité des souches probiotiques doit être déterminée sans ambiguïté en utilisant la méthode valide la plus récente, de préférence, en faisant appel à une combinaison de méthodes phénotypiques et génotypiques. L'identité de la souche doit être vérifiée régulièrement. Cette procédure doit permettre de s'assurer de l'absence de bactéries étrangères au produit à l'état de matière première.

2.2.3 Détermination de l'identité du produit fini

En règle générale, les analyses d'un ingrédient médicinal spécifique du produit fini ne sont possibles que si cet ingrédient est une entité chimique simple, et la facilité avec laquelle les analyses sont réalisées est fonction de la complexité de la matrice.

En outre, dans le cadre de l'identification du produit fini, la description de la forme posologique finale doit être consignée par écrit. Ces analyses d'identification du produit fini peuvent comprendre des analyses comme une évaluation des propriétés organoleptiques (caractéristiques sensorielles : goût, odeur, texture, aspect [couleur et forme de la capsule ou du comprimé], etc.). Si l'ingrédient médicinal constitue une entité chimique définie, ou s'il y a présence d'un marqueur, il faut effectuer des analyses chimiques d'identification (p. ex. comparaison du temps de rétention d'un pic de HPLC avec celui d'un étalon).

Il faut toujours inclure dans les spécifications du produit fini une description des caractéristiques physiques du produit (p. ex. liquide clair incolore, capsule de taille 0, moitié rouge, moitié bleue).

2.3 Quantité

Selon les alinéas 44(2)b) et c) du Règlement, les spécifications du produit fini doivent contenir des renseignements détaillés sur la quantité de chacun des ingrédients médicinaux par unité posologique.

Les seuils de tolérance pour la quantité d'ingrédients médicinaux doivent être conformes à la norme officinale applicable ou, en son absence, se situer entre 80 % et 120 % de la quantité indiquée sur l'étiquette. Certaines exceptions sont présentées ci-dessous.

2.3.1 Quantification par essai

La quantification par essai est une méthode permettant de déterminer la présence ou la quantité d'un constituant ou d'un ingrédient. Lorsque les ingrédients médicinaux sont des entités chimiques simples, dans le cas de ceux dont un constituant est utilisé pour normaliser le produit et de ceux qui ont une activité biologique connue, les essais quantitatifs peuvent être effectués à l'étape du produit fini selon les méthodes d'analyse décrites dans une pharmacopée (p. ex. USP, Ph. Eur.).

2.3.1.1 Ingrédients végétaux, y compris les extraits

Des composés marqueurs spécifiques peuvent être utilisés pour des analyses dans des plantes entières et des extraits à base de plantes. En l'absence de normes officinales pour les analyses à l'aide de marqueur, c'est au titulaire de la LMM que revient la responsabilité de déterminer les seuils appropriés pour le marqueur d'après les données sur l'innocuité et l'efficacité du produit ainsi que la variabilité naturelle du marqueur.

Les analyses quantitatives d'un constituant d'extrait peuvent avoir lieu à l'étape du produit fini ou à celle d'ingrédient d'extrait, selon des méthodes d'analyse adéquates. Si les preuves à l'appui d'une allégation reposent sur la quantité d'un constituant actif en particulier, alors la quantification de ce constituant doit être réalisée à l'étape du produit fini. La quantification d'un constituant d'extrait peut être consignée dans le formulaire de demande de licence de mise en marché dans la colonne intitulée « Activité ».

Lorsque le constituant analysé est présent dans plusieurs ingrédients du produit, comme pour la caféine dans le thé vert et le guarana, alors la quantité indiquée sur l'étiquette doit refléter la quantité totale de ce constituant, et les spécifications doivent être établies en tenant compte de toutes les sources de ce constituant, c'est-à-dire, de sa quantité totale.

2.3.1.2 Vitamines et minéraux

Pour ce qui est des vitamines, les analyses quantitatives doivent être effectuées sur le produit fini au moyen de méthodes d'analyse appropriées décrites dans une pharmacopée admise ou d'autres méthodes reconnues internationalement. Les critères d'acceptation relatifs à la quantité des vitamines ou des minéraux doivent être conformes aux limites établies dans la United States Pharmacopoeia (USP) pour chacune des vitamines et chacun des minéraux. En l'absence d'une norme officinale, les demandeurs doivent pouvoir fournir une justification scientifique pour toute quantité située hors de la plage des seuils de tolérance généraux de 80 % à 120 %. Au moment de l'essai, on recommande d'établir le seuil inférieur à 90,0 % de la valeur alléguée sur l'étiquette pour garantir une teneur appropriée de l'ingrédient médicinal à la date limite d'utilisation. Au besoin, l'activité des vitamines peut être déclarée.

Le surtitrage est utilisé pour compenser la perte de vitamines en cours de fabrication des PSN ou la perte ou dégradation des vitamines pendant la durée de conservation du produit fini.

2.3.1.3 Isolats et duplicats synthétiques

Lorsque les ingrédients sont des isolats ou des duplicats synthétiques et que l'on ne dispose d'aucune norme officinale, le critère d'acceptation de 80 % à 120 % de la valeur alléguée sur l'étiquette est généralement approprié. Si l'innocuité des produits de dégradation n'est pas établie, alors l'extension de ces seuils pourrait ne pas être acceptable.

2.3.1.4 Microorganismes vivants

La numération des microorganismes vivants doit être effectuée au moyen de méthodes de culture sélective à l'étape de la matière première ainsi qu'à l'étape du produit fini. La numération totale des cellules doit être exprimée en unités formatrices de colonies par gramme ou par millilitre (UFC/g ou UFC/ml).

Si l'ingrédient médicinal est un mélange de microorganismes, une méthode acceptable consiste à fournir une liste de la valeur des UFC pour tous les microorganismes vivants (en tant que quantité) et la liste des souches (en tant que sources de l'ingrédient médicinal).

Les critères d'acceptation pour la quantité de microorganismes vivants doivent se situer entre 80 % et 300 % de la valeur alléguée sur l'étiquette. Si le demandeur propose des limites d'analyse pour des quantités qui ne sont pas dans cette plage de seuils de tolérance, alors ces seuils doivent pouvoir être justifiés sur le plan scientifique et dûment étayés.

Lorsque l'étiquette du produit mentionne une numération de microorganismes viables pour une culture, le demandeur doit être en mesure de présenter, sur demande, des données confirmant la stabilité de cette culture dans les conditions d'entreposage précisées sur l'étiquette. Le

demandeur doit veiller à ce que la quantité d'organismes vivants dans tous les contenants atteigne 80 % du nombre figurant sur l'étiquette à la fin de la période de conservation.

2.3.1.5 Enzymes

Les critères d'acceptation pour la quantité d'enzymes doivent se situer entre 80 % et 150 % de la quantité indiquée sur l'étiquette. De plus, la quantité d'enzymes par unité posologique doit inclure l'activité de l'enzyme. L'activité est mesurée selon la réaction catalysée par chacune des enzymes (spécificité du substrat). Il faut utiliser des méthodes et unités de mesure validées, comme les unités du Codex des produits chimiques alimentaires (p. ex. unités de lipase du Codex, unités de lactase du Codex). Des analyses quantitatives pour un constituant donné d'un extrait peuvent être effectuées à l'étape du produit fini ou d'ingrédient d'extrait en utilisant des méthodes d'analyse appropriées. Si la quantité d'une enzyme est indiquée selon son poids, il faut préciser son activité. Il incombe au demandeur de veiller à ce que tous les produits présentent 80 % de la valeur alléguée sur l'étiquette pour les organismes viables à la fin de la période de conservation.

2.3.2 Quantification par apport

Quand il y a quantification par apport, l'ingrédient actif du produit fini ne fait pas l'objet d'un essai. Il s'agit plutôt de prouver objectivement qu'une quantité d'un ingrédient médicinal (p. ex. une matière végétale) est ajoutée au produit fini par un calcul effectué à partir des données relatives au lot de fabrication et dérivées de l'application adéquate des bonnes pratiques de fabrication et de contrôles en cours de fabrication.

La quantification par apport est appropriée lorsque l'ingrédient actif est une plante entière ou un extrait complexe et qu'aucune allégation n'a été faite concernant la présence de marqueurs ou d'une autre activité biologique. Dans le cas de l'ingrédient médicinal d'un PSN dont la formulation est d'une telle complexité qu'il n'existe pas de méthode d'essai validée ou que la méthode est difficile à appliquer (p. ex. il n'y a pas de méthode d'analyse publiée pour l'ingrédient en question ou il y a interférence d'ingrédients non médicinaux dans l'analyse), la quantification par apport est jugée acceptable.

La quantification par apport peut aussi être admise pour un ingrédient donné dans un produit qui renferme de multiples ingrédients (p. ex., les suppléments de vitamines et de minéraux), à condition que cet ingrédient ait peu d'incidence sur les allégations faites et qu'il soit plus stable que d'autres ingrédients de la formulation. Dans ce cas précis, le titulaire d'une DLMM utilise une mesure de contrôle autre qu'un essai pour certains des ingrédients en présence et soumet les ingrédients essentiels à des essais. La quantification par apport convient aussi lorsque la quantité représente moins de 10 % de la quantité connue et active d'un ingrédient.

Généralement, la quantité d'un ingrédient médicinal est exprimée en pourcentage du poids cible (p. ex., mg) de la substance traitée pour chaque unité posologique.

Les spécifications de la matière première pour les ingrédients médicinaux à quantifier par apport doivent être exhaustives, afin d'assurer un contrôle adéquat de ces ingrédients, et être disponibles sur demande. Les procédures d'opération normalisées (PON) et les registres de lots doivent décrire clairement les mesures de contrôle mises en place au cours du processus de fabrication pour s'assurer qu'une quantité adéquate de l'ingrédient médicinal est ajoutée au mélange au cours du traitement afin d'atteindre la quantité par dose unitaire précisée sur

l'étiquette. Ces documents doivent indiquer la quantité cible de l'ingrédient médicinal (totalité de ce qui est déclaré sur l'étiquette) et comprendre les mesures de contrôle relatives à la variation du poids pendant la fabrication des comprimés ou l'encapsulation. Généralement, une variation de 5 % du poids des doses unitaires est jugée acceptable. Lorsqu'un mélange comporte plus d'un ingrédient médicinal ou qu'un ingrédient médicinal est combiné à des ingrédients non médicinaux, une description des mesures qui permettront d'assurer l'homogénéité des lots doit avoir été rédigée et être mise à la disposition de la DPSN, sur demande.

PARTIE 3. NORMES DE PURETÉ

Comme le prescrit l'alinéa 44(2)a) du RPSN, les spécifications du produit fini doivent contenir des renseignements détaillés concernant la pureté du produit de santé naturel, notamment la mention des tolérances relatives à sa pureté. Il incombe aux titulaires d'une LMM de faire tout ce qui est en leur pouvoir pour bien comprendre le risque de contamination et les répercussions sur la population qui consomme le PSN, de manière à réduire au minimum la présence de contaminants dans les PSN. Les spécifications du produit fini doivent inclure des analyses et les méthodes utilisées pour ces analyses, ainsi que des seuils de tolérance pour les contaminants microbiens et chimiques, tel qu'il est précisé plus bas, dans les sections **Contaminants microbiens** et **Contaminants chimiques**.

Les titulaires de LMM doivent également déterminer les analyses appropriées pour les contaminants non énumérés dans ce document, qui peuvent être nécessaires pour leur produit (p. ex., recherche d'aflatoxines, si la présence d'aflatoxines est probable, comme dans les produits contenant du ginseng ou des arachides). Lorsqu'un ingrédient est couvert par une monographie de la DPSN, il faut consulter la partie de la monographie qui traite des spécifications afin de savoir si la DPSN exige des analyses particulières pour l'ingrédient ou le produit fini. La Base de données des ingrédients de produits de santé naturels énumère également les autres exigences relatives aux ingrédients que la DPSN considère nécessaires.

Le demandeur qui effectue des analyses pour mesurer les contaminants et les adultérants à l'étape de la matière première n'est pas tenu d'effectuer de nouveau ces analyses à l'étape du produit fini, s'il fournit une justification scientifique confirmant que le produit fini n'a subi aucune contamination ou adultération au cours du processus de fabrication. Ainsi, des analyses pour vérifier la présence d'arsenic dans toutes les matières premières sont suffisantes, puisque la probabilité que le produit puisse être contaminé par de l'arsenic en cours de fabrication est nulle. En revanche, il ne serait pas acceptable de limiter les analyses microbiennes à l'étape de la matière première, puisqu'une contamination microbienne est possible à toutes les étapes de la fabrication.

3.1 Contaminants microbiens

L'application des bonnes pratiques agricoles, des bonnes pratiques de récolte et des bonnes pratiques de fabrication est nécessaire pour réduire la contamination microbienne. Les techniques courantes utilisées pour réduire la charge microbienne ne doivent pas remplacer les BPF ni être utilisées pour assurer la conformité du produit fini aux spécifications relatives à la contamination microbienne.

Les analyses microbiennes doivent être réalisées à l'étape du produit fini. Si aucune analyse de la contamination microbienne n'est effectuée sur le produit fini, le demandeur doit fournir une justification scientifique motivant une exemption d'analyse.

La DPSN impose des limites pour les organismes suivants :

- **Numération sur plaque des microorganismes aérobies viables**
- **Champignons contaminants (levures et moisissures)**
- ***Salmonella* spp.**
- ***Escherichia coli***
- ***Staphylococcus aureus***
- ***Pseudomonas aeruginosa***

L'analyse doit être réalisée selon les méthodes officinales (USP, Ph. Eur., etc.), les méthodes de l'OMS ou toute autre méthode adéquate reconnue à l'échelle internationale.

Il incombe aux titulaires d'une LMM de déterminer à quelles analyses microbiennes ils doivent soumettre leur produit. En cas de contamination connue ou soupçonnée d'un produit en particulier par des microorganismes spécifiques, ou si un autre organisme est considéré comme plus approprié pour servir d'indicateur (*S. aureus*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Campylobacter*, *Clostridium*, espèces de *Shigella* ou de *Listeria*, etc.), il incombe au titulaire d'une LMM de veiller à ce que le produit soit exempt d'organismes connus servant d'indicateurs.

Les critères d'acceptation doivent être conformes à ceux établis dans l'une des pharmacopées acceptables (USP, BP, Ph. Eur., et autres).

3.1.1 Exigences relatives à la contamination microbienne pour des produits et des voies d'administration spécifiques

3.1.1.1 Plantes, algues, champignons ou matières d'origine animale à administration orale sous forme sèche

Pour les produits à plusieurs constituants, les critères d'acceptation associés aux produits finis seraient normalement fondés sur le seuil de tolérance le moins strict; ce seuil doit toutefois être abaissé lorsque des analyses de routine indiquent des niveaux de contamination encore plus bas.

3.1.1.2 Produits contenant des microorganismes vivants à administration orale sous forme sèche

Les analyses doivent être réalisées en suivant la méthode décrite aux sous-sections 2.6.12 et 2.6.13 de la Ph. Eur. ou une méthode équivalente. L'interprétation des abréviations utilisées dans le tableau qui suit et des résultats des tests réalisés pour démontrer la conformité aux seuils indiqués ci-dessous doit être compatible avec la présente publication.

Tableau 1 : Spécifications pour les produits contenant des microorganismes vivants

Ingrédient	Numération	Numération	Bactéries	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>
------------	------------	------------	-----------	----------------	-------------------

	des colonies microbiennes aérobies (UFC/g ou UFC/mL)	des levures et moisissures (UFC/g ou UFC/mL)	Gram négatif tolérant la bile		spp.
Probiotiques et microorganismes vivants		10 ² numération maximale acceptable : 200	10 ²	Absence (1 g)	Absence (25 g)

Pour les produits contenant des microorganismes vivants, il convient d'utiliser une méthode de numération des membres viables de la famille des Entérobacteriacées, comme la méthode <2021> de l'USP, « Numération des entérobactéries (bactéries Gram négatif tolérant la bile) », ou la méthode MLFP-43 de Santé Canada, « Détermination des entérobactéries ». À noter que l'analyse sélective portant uniquement sur les coliformes ou les membres du genre Enterobacter (sous-groupe de la famille Enterobacteriaceae) n'est pas considérée comme suffisante, car elle ne permet pas toujours de détecter les autres bacilles Gram négatif aéro-anaérobies facultatifs qui appartiennent aussi à la famille des entérobactériacées et qui sont des agents pathogènes connus, comme les bactéries des genres Klebsiella, Shigella, etc.

3.1.1.3 Produits sous forme posologique liquide

L'analyse visant à détecter la présence de Pseudomonas aeruginosa est obligatoire pour les produits sous forme liquide, à moins que leur teneur en alcool soit supérieure à 50 %.

3.1.1.4 Produits stériles

Les produits stériles doivent satisfaire aux critères définis dans la Ph. Eur., au chapitre 2.6.1 *Stérilité*. D'autres analyses du pH sont requises pour les produits stériles destinés à un usage ophtalmique.

3.2 Contaminants chimiques

Aucune recherche des contaminants chimiques n'est requise pour les produits finis qui ne contiennent que des cultures probiotiques.

3.2.1 Impuretés élémentaires

Les impuretés élémentaires englobent les catalyseurs et les contaminants environnementaux qui peuvent être présents dans les matières premières ou les produits finis. Ces impuretés peuvent être présentes naturellement, être ajoutées intentionnellement au cours du processus de fabrication ou être introduites par inadvertance (p. ex. par contact avec l'équipement de fabrication). Les impuretés élémentaires peuvent être analysées individuellement ou en tant que métaux lourds totaux exprimés en plomb, à l'étape du produit fini ou de la matière première, si tous les ingrédients médicinaux et non médicinaux sont analysés. Les analyses doivent être

réalisées conformément aux méthodes officinales ou à d'autres méthodes approuvées à l'échelle internationale pour l'analyse de chacun des éléments.

Tableau 2 : Limites acceptables pour les impuretés élémentaires

Élément	Limite quotidienne par adulte	Limite quotidienne par kg de poids corporel
Arsenic total OU Arsenic inorganique Arsenic organique	< 10,0 µg/j < 2,1 µg/j < 1,4 mg/j	< 0,14 µg/kg p.c./j < 0,03 µg/kg p.c./j < 20 µg/kg p.c./j
Cadmium	< 6,0 µg/j	< 0,090 µg/kg p.c./j
Plomb	< 10,0 µg/j	< 0,14 µg/kg p.c./j
Mercure total (méthylmercure)	< 20,0 µg/j (< 2,0 µg/j) ¹	< 0,29 µg/kg p.c./j (< 0,029 µg/kg p.c./j) ¹

¹Il n'est pas nécessaire de déterminer la teneur en méthylmercure lorsque la teneur en mercure total est inférieure à la limite fixée pour le méthylmercure.

Les critères d'acceptation pour l'arsenic, le cadmium, le plomb et le mercure total correspondent aux normes internationales pertinentes. Des études font clairement état d'effets néfastes sur la santé causés par des concentrations sanguines situées entre 1 et 10 µg/dL, notamment une neurotoxicité pour le développement, des effets neurodégénératifs, cardiovasculaires et rénaux, de même que des effets sur l'appareil reproducteur. En outre, des données à jour indiquent que le poids de la preuve est insuffisant pour conclure qu'il existe un seuil en deçà duquel on n'observerait aucun effet sur la santé. La gestion du risque associé au plomb consiste donc à réduire autant que se peut l'exposition à cet élément et, ce faisant, les risques associés. Veuillez consulter le tableau de l'annexe 1 pour un calcul des limites appropriées pour les sous-populations autres que les adultes.

Lorsque les critères d'acceptation pour chacun des métaux sont exprimés en ppm dans les spécifications ou dans une autre spécification précisant la concentration, l'exposition quotidienne indiquée sur l'étiquette pour la sous-population la plus vulnérable ne doit pas être dépassée. On peut consulter l'exemple de calcul donné à l'annexe 1. La dose maximale journalière doit figurer dans la justification des spécifications du produit fini et être utilisée pour justifier la limite proposée.

Lorsque des analyses sont effectuées à l'étape de la matière première, l'exposition quotidienne totale associée au produit fini doit être calculée. Ce calcul est basé sur la quantité de chaque ingrédient présente dans le produit, la contamination maximale potentielle compte tenu des limites proposées pour chaque matière première et la dose journalière du produit. On trouvera des exemples de ce type de calcul dans la version proposée du chapitre général <2232> de l'USP, Elemental contaminants in dietary supplements, publiée dans Pharmacopeial Forum, 36(1).

3.2.1.1 Arsenic

Si la teneur totale en arsenic du produit fini dépasse le seuil de tolérance actuel de 0,14 µg /kg p.c./jour (compte tenu de la dose et de la sous-population), le demandeur est tenu d'effectuer des analyses additionnelles de spéciation de l'arsenic afin de démontrer que la dose d'arsenic inorganique ne dépasse pas 0,030 µg /kg p.c./jour et la dose d'arsenic organique, 20,0 µg /kg p.c./jour.

La méthode utilisée pour calculer la limite maximale pour l'arsenic de la version la plus récente du *Codex des produits alimentaires* (6^e édition ou toute édition subséquente) convient pour déterminer la teneur en arsenic inorganique par rapport à celle en arsenic organique dans des plantes, algues ou autres ingrédients biologiques. La DPSN recommande l'utilisation de la HPLC combinée à la ICP-MS ou à la ICP-AES, ou la méthode du Codex (colorimétrie), pour l'analyse des composés d'arsenic dans les PSN finis.

3.2.1.2 Chrome VI

Les concentrations en chrome IV sont considérées comme étant évitables sur le plan technique lorsqu'elles dépassent la limite de < 0,29 µg/kg p.c./j.

3.2.1.3 USP <231> Métaux lourds totaux

Les analyses pour les métaux lourds totaux exprimées en plomb réalisées conformément aux méthodes officinales américaines (USP <231>) et européenne (Ph. Eur. 2.4.8) ne sont généralement pas considérées comme des méthodes de substitution acceptables pour la détection individuelle de l'arsenic, du cadmium, du mercure et du plomb.

Outre l'apport alimentaire, l'apport en impuretés élémentaires varie considérablement selon la quantité consommée d'un PSN donné. La sensibilité de la méthode d'analyse pour les métaux lourds de l'USP n'est pas considérée comme étant la même pour toutes les impuretés élémentaires toxiques réagissant avec la thioacétamide. Il n'existe pas de dose journalière admissible (DJA) ou de quantité journalière admissible (QJA) connue établie par un quelconque comité scientifique d'experts ou groupe de travail sur les métaux lourds totaux. Pour ces raisons, l'établissement d'un seuil de tolérance inférieur ou égale à 10 ppm pour les métaux lourds totaux présents à l'étape du produit fini ne protégera pas nécessairement les consommateurs de façon adéquate. Une exposition non sécuritaire est possible si la dose quotidienne d'un produit est élevée ou si la teneur de l'un des métaux lourds (contaminant) qu'il contient dépasse le seuil de tolérance, même si la valeur limite de 10 ppm n'est pas dépassée en raison de la faible concentration des autres métaux lourds en présence. Dans le cas d'un ingrédient connu pour accumuler certains métaux lourds, le produit doit être soumis à une analyse de chacun des métaux lourds (p. ex., cadmium dans certaines plantes, arsenic dans certaines algues ou mercure dans certaines huiles marines).

Un résultat d'analyse des métaux lourds indiquant une concentration de tout au plus 10 ppm n'est acceptable que dans les circonstances suivantes :

1. Il est nécessaire de montrer que l'analyse <231> de l'USP est appropriée compte tenu de la matrice analysée.

2. Une limite d'au plus 10 ppm obtenue avec la méthode d'analyse USP <231> sera acceptable, à condition que le demandeur puisse établir la preuve, en se fondant sur des analyses de lots représentatifs du produit, qu'aucun métal lourd, pris individuellement, ne frôle les seuils de tolérance établis par la DPSN.
3. Si le produit échoue à l'analyse USP <231>, il doit alors être soumis à des d'analyses de quantification appropriées de chacun des métaux lourds.

3.2.2 Produits à usage topique

La voie cutanée est la principale voie d'exposition aux produits à usage topique. Les concentrations de métaux lourds dans ces produits sont considérées comme techniquement évitables lorsqu'elles dépassent les limites suivantes :

Tableau 3 : Limites acceptables pour les métaux lourds dans les produits à usage topique

Élément	Limites en parties par million (ppm)
Arsenic	3
Cadmium	3
Plomb	10
Mercure total	3
Antimoine	5

Il incombe au demandeur de s'assurer que la contamination du produit fini par des métaux lourds est la plus faible possible.

3.3 Autres impuretés

Le demandeur est responsable de veiller à ce que des spécifications et des analyses appropriées soient fournies pour toutes les matières premières utilisées dans la fabrication du PSN, conformément aux articles 5 et 44 du RPSN. La section des monographies de la DPSN traitant des spécifications et les tableaux du « Manuel de l'utilisateur du formulaire de spécifications relatives au produit fini » comportent des critères pour chacun des ingrédients qui doivent être satisfaits de concert avec ces exigences.

Les monographies des pharmacopées américaine (USP), européenne (Ph. Eur.) et britannique (BP) ainsi que du Codex des produits chimiques alimentaires (Codex) sont considérés comme étant appropriées pour le contrôle de la qualité d'un ingrédient ou d'un produit fini (PSN).

3.3.1 Mycotoxines (p. ex., aflatoxines)

Les produits contenant du ginseng ou des arachides, ou toute autre substance dérivée de ces aliments, doivent être soumis à des analyses, car ils peuvent être contaminés par des aflatoxines par suite de pratiques agricoles et de conditions d'entreposage déficientes. Les autres produits pour lesquels l'analyse des mycotoxines s'impose sont l'huile d'onagre, la canne à sucre, la betterave à sucre, la graine de coton et les produits dérivés du maïs. Une analyse

des mycotoxines est également requise lorsqu'un ingrédient médicinal a fait l'objet de rapports de cas de contamination fongique ou lorsqu'il est probable qu'il y ait eu contamination fongique.

La DPSN a établi à $< 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) le critère d'acceptation pour les aflatoxines (B1+B2+G1+G2) et à $< 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) celui pour l'aflatoxine B1. Bien que les mycotoxines de type aflatoxines soient des contaminants courants, d'autres mycotoxines peuvent aussi être préoccupantes, comme l'ochratoxine A. Il incombe au titulaire d'une LMM d'établir lesquelles parmi ces mycotoxines peuvent présenter des risques pour la santé, puis de déterminer les méthodes d'analyse et les seuils de tolérance pour les mycotoxines préoccupantes.

3.3.2 Toxines cyanobactériennes (p. ex., microcystines)

Comme les PSN qui contiennent la cyanobactérie (algue bleu-vert) *Aphanizomenon flos-aquae* sont associés à des antécédents de contamination avec un groupe de composés hépatotoxiques appelées microcystines (MC), il est essentiel de procéder à des tests de détection des microcystines.

La DPSN a adopté un seuil de tolérance pour les produits finis de $0,02 \mu\text{g MC-LR}/\text{kg p.c./j}$ et de 1 ppm pour les matières premières, sous réserve que la consommation quotidienne totale demeure inférieure à $0,02 \mu\text{g MC-LR}/\text{kg p.c.}$, lorsqu'elle est calculée pour le produit fini.

Les demandeurs doivent réaliser des analyses pour les microcystines dans d'autres produits contenant des cyanobactéries associés à des antécédents de contamination. Santé Canada effectue ces tests sur un nombre important de produits commercialisés de type « Spiruline ». Jusqu'à présent, aucune contamination n'a été détectée, de sorte qu'il n'est habituellement pas nécessaire d'effectuer des analyses sur les produits de type « Spiruline ».

3.3.3 Résidus de solvants

Les solvants dont on sait qu'ils causent des effets toxiques inacceptables (ICH, solvants de classe I) ne sont pas considérés comme étant appropriés pour des PSN. S'il est impossible d'éviter le recours à des solvants de classe I, il est essentiel d'obtenir une confirmation de leur acceptabilité avant de les utiliser sur la matière première. Il faut aussi limiter l'utilisation de solvants associés à une toxicité moyenne (ICH classe II) en vue de protéger les consommateurs contre d'éventuelles réactions indésirables. Si possible, on aura recours aux solvants les moins toxiques (ICH classe III). Les listes de ces classes sont accessibles sur consultation du document intitulé : *Impuretés – directive sur les solvants résiduels. Directive tripartite harmonisée de la ICH. Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.*

L'analyse des solvants doit être réalisée conformément aux méthodes officielles (USP, Ph. Eur.) au moyen des techniques GC et HPLC. Les critères d'acceptation pour les résidus de solvant doivent être conformes aux limites de l'ICH ou de la pharmacopée.

Si seuls des solvants de classe III sont utilisés pour la fabrication du PSN, un test visant à déterminer la perte à la dessiccation, avec critère d'acceptation d'au plus 0,5 % de perte, sera considéré comme acceptable pour l'analyse des résidus de solvants.

3.3.4 Détection d'hormones dans les matières d'origine animale

Les analyses pour la détection d'hormones sont requises uniquement pour les matières d'origine animale utilisées dans les PSN, qui comportent de fortes concentrations d'hormones réglementées au Canada en tant que médicaments d'ordonnance ou substances contrôlées. Les glandes visées sont les glandes mammaires, les ovaires, l'hypothalamus, la prostate, l'hypophyse, les surrénales et les orchis (testicules).

Une copie d'un certificat d'analyse est requise, ou un document équivalent, qui confirme que la matière première ou le produit fini a été analysé en utilisant une méthode dont la limite de détection est acceptable et qu'il ne contient pas d'hormones sexuelles réglementées en tant que médicament d'ordonnance ou substance contrôlée.

3.3.5 Préparations d'enzymes

Les préparations d'enzymes et l'analyse de ces préparations doivent être conformes aux exigences de la publication du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires intitulée *Normes générales pour les préparations d'enzymes utilisées dans l'industrie alimentaire*.

3.3.6 Impuretés accidentelles, substances connexes et impuretés liées au traitement

Les étapes du traitement et de la purification peuvent introduire des impuretés organiques ou inorganiques (produits intermédiaires, autres isomères, composés racémiques, réactifs, catalyseurs, produits de dégradation, etc.) dans le produit. Les spécifications ainsi que les analyses et les seuils de tolérance de toutes les impuretés connues présentes dans la matière première à des concentrations importantes doivent être consignés et fournis sur demande.

Si le profil d'impuretés d'un ingrédient médicinal isolé ou de synthèse est modifié à la suite d'un changement apporté à la matière première ou au procédé de fabrication, les spécifications révisées indiquant les nouveaux seuils de tolérance des impuretés doivent être présentées à la DPSN.

3.3.7 Résidus de pesticides

L'analyse des pesticides dans les plantes et matières végétales, les algues, les champignons, les matières animales non humaines, ou leurs extraits, doit être effectuée suivant la méthode d'analyse multirésidus et les limites décrits dans la Pharmacopée européenne, dans le Pesticide Analytical Manual 1 de la FDA ou dans les documents de l'OMS traitant des méthodes de détection des pesticides. Les pesticides utilisés pour traiter une plante ou tout autre pesticide dont on soupçonne que des résidus ont pu se retrouver dans la forme posologique finale doivent faire l'objet d'analyses de routine utilisant une méthode appropriée.

L'analyse des pesticides n'est pas obligatoire pour les produits dont le contenu biologique est certifié à 95 % ou plus pourvu que la certification d'un organisme de certification accrédité soit jointe.

Une analyse des résidus réalisée conformément au *Règlement sur les aliments et drogues* est acceptable si les ingrédients sont également utilisés comme aliments. Une liste des limites maximales de résidus de pesticides dans diverses denrées est présentée à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/pdf/pest/part/protect-proteger/food-nourriture/mrl-lmr-fra.pdf [Dernier accès le 17-08-2012]

3.3.8 Contaminants dans les huiles d'origine animale

Les polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD), les polychlorodibenzofuranes (PCDF) et les polychlorobiphényles (PCB) de type dioxine sont des contaminants présents dans certains produits, en particulier les huiles de poissons et d'autres organismes marins.

Lorsqu'il est nécessaire d'analyser des polychlorodibenzodioxines (PCDD), des polychlorodibenzofuranes (PCDF) et des biphényles polychlorés (PCB) de type dioxine, il convient d'utiliser des méthodes d'analyse appropriées, comme la méthode n° 1613 (révision B) pour les PCDD et les PCDF et la méthode n° 1668B pour les congénères de biphényles chlorés de l'EPA (USP 32; EPA 2008 et EPA 1994). Pour plus d'information, il est conseillé aux demandeurs de consulter les documents de la Commission européenne sur les dioxines et les PCB de type dioxine dans les huiles marines (UE, 2006a, b; UE, 2001). Le tableau qui suit indique les limites fixées pour ces contaminants chimiques dans les huiles marines.

Tableau 4 : Limites acceptables de dioxines et de polychlorobiphényles de type dioxine dans les huiles de source marine (USP 32; UE, 2006)

Dioxines et polychlorobiphényles de type dioxine	Concentration maximale ¹
Somme des PCDD et des PCDF	2,0 pg EQ/g d'huile
Somme des PCDD, des PCDF et des PCB de type dioxine ²	10,0 pg EQ/g d'huile

¹ Exprimée en équivalents toxiques (EQT) tels que définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en appliquant les facteurs relatifs aux EQT de l'OMS. Les résultats d'analyse pour 17 congénères de dioxine potentiellement toxiques sont exprimés en une seule unité quantifiable : concentration en équivalent toxique (EQ) de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) (UE, 2006).

² Les PCB de type dioxine dont on peut déterminer la teneur à l'aide de la méthode 1668B sont les 12 PCB désignés par l'OMS comme étant toxiques : les congénères 77, 81, 126, 169, 105, 114, 118, 123, 156, 157, 167 et 189 (EPA, 2008; UE, 2006).

3.3.9 Résidus d'antibiotiques dans les produits d'abeille

Étant donné que le chloramphénicol et le 5-nitrofurane sont des substances frappées d'interdiction dans des produits tel le miel, conformément à la *Loi sur les aliments et les drogues* et à son règlement d'application (C.01.610.1), les PSN doivent être exempts de ces antibiotiques ou de leurs résidus. Tout particulièrement, les métabolites et résidus de nitrofurane dérivés de la furazolidone, furaltadone, nitrofurantoïne et nitrofurazone sont préoccupants. Des renseignements complémentaires sur les analyses sont accessibles dans plusieurs articles, notamment : *Determination and confirmation of nitrofurans residues in honey*

using LC-MS/MS, JOURNAL-OF-AGRICULTURAL-AND-FOOD-CHEMISTRY. FEB 21 2007; 55 (4): 1103-1108, Lopez-MI; Feldlaufer-MF; Williams-AD; Chu-PS. Les demandeurs devront fournir les résultats d'analyse pour la détection des résidus de 5-nitrofurane et de chloramphénicol dans le miel et la gelée royale. Autrement, une justification scientifique indiquant pourquoi l'analyse n'est pas nécessaire devra être fournie sur demande.

3.3.10 Radioactivité

Dans les circonstances particulières où il existe un risque de contamination radioactive, il peut être nécessaire d'effectuer une analyse de la radioactivité. Si l'on soupçonne une radioactivité, il faut utiliser les critères d'acceptation suivants : 600 Bq/kg de substance si l'irradiation a servi à réduire la charge microbienne et 300 Bq/kg de substance si elle est probablement due à la présence de matières naturellement radioactives.

Les critères d'acceptation pour la radioactivité sont adaptés d'une directive de la Commission européenne (recommandation de 2003/120/CE) pour les cas où l'irradiation sert à réduire la charge microbienne et des Lignes directrices canadiennes pour la gestion des matières radioactives naturelles (MRN), Limites de rejet dérivées inconditionnelles pour les MRN, qui ont été adaptées de sorte que la consommation de la matière n'excède pas une dose efficace maximale de 0,3 mSv/année.

3.3.11 Résistance des huiles à l'oxydation

L'analyse de la résistance à l'oxydation est applicable à toutes les huiles ayant un haut degré d'insaturation afin d'en garantir la stabilité. Si les analyses de résistance à l'oxydation sont exigées dans les monographies officinales, les critères d'acceptation cités dans la monographie pertinente peuvent être utilisés. L'analyse doit être effectuée conformément aux méthodes de l'AOAC ou aux méthodes officinales pour le peroxyde, l'anisidine et le niveau total d'oxydation (TOTOX) dans les huiles marines ou les acides gras omega-3 qui en sont dérivés, afin d'assurer leur résistance à l'oxydation.

Tableau 5 : Limites acceptables pour les paramètres de résistance à l'oxydation des huiles marines

Indice de peroxyde (IP)	≤ 5 mEq/kg
Indice d'anisidine (IA)	≤ 20
Niveau total d'oxydation	≤ 26 calculé selon la formule $2 \times IP + IA$

Les limites énoncées ci-dessus s'appliquent aux matières premières, mais pourraient ne pas convenir aux produits finis s'il y a interférence d'ingrédients non médicinaux dans les analyses. Dans un tel cas, le demandeur devra établir des limites propres au produit afin d'assurer la stabilité de l'huile dans le produit fini.

3.3.12 Probiotiques

Si la numération des microorganismes viables d'une culture probiotique est indiquée sur l'étiquette d'un produit, le demandeur doit prouver que, dans les conditions d'entreposage recommandées, cette culture reste stable jusqu'à la fin de sa période de conservation.

3.3.13 Présence possible d'adultérants

Il incombe aux fabricants de s'assurer que les matières premières sont exemptes d'adultérants en appliquant les bonnes pratiques de fabrication à l'approvisionnement et en analysant ces matières. Lorsque des matières premières sont connues pour avoir été falsifiées par le passé avec des ingrédients non déclarés, le fabricant du produit fini doit déterminer si des analyses spécifiques des adultérants dans la matière première ou le produit fini sont nécessaires, à moins qu'il ait des preuves que le produit a été analysé par le fabricant et que les fournisseurs de la matière première ont fait l'objet d'une vérification. Le risque que des ingrédients non déclarés soient présents doit être envisagé tout au long de la chaîne d'approvisionnement. La DPSN peut, en tout temps, exiger la présentation d'analyses prouvant que le produit n'est pas falsifié.

Parmi les cas récents de falsification, mentionnons la présence de diéthylène glycol dans de la glycérine (matière première) ou du dentifrice (produit fini), de mélamine dans des produits dérivés du lait et de médicaments d'ordonnance non déclarés dans des produits utilisés pour la dysfonction érectile, les troubles du sommeil et la perte de poids. Il incombe au titulaire de la LMM de s'assurer que le produit n'est pas falsifié.

3.3.14 Ingrédients provenant de tissus susceptibles d'être contaminés par l'agent causant l'encéphalite spongiforme transmissible ou l'encéphalite spongiforme bovine

Il incombe aux demandeurs de LMM de s'assurer qu'aucun produit n'est contaminé par l'agent pouvant causer l'encéphalite spongiforme transmissible (EST) ou l'encéphalite spongiforme bovine (ESB). Les titulaires de LMM sont invités à consulter l'article B.01.047 du *Règlement sur les aliments et drogues* pour obtenir des renseignements sur les restrictions s'appliquant aux « matériel à risque spécifié », à l'adresse http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/page-21.html?term=bovine [Dernier accès le 28-06-2012].

De plus, la DPSN conseille fortement aux demandeurs de LMM de ne pas utiliser de tissus susceptibles d'être contaminés par l'agent causant l'EST, notamment des os (autres que la colonne vertébrale ou le crâne) de bovins, mouton, chèvre, cerf ou élan, et d'éviter le bois de velours. La DPSN recommande l'utilisation de matières de substitution, comme des plantes (p. ex., végicaps) ou de la gélatine obtenue à partir de matières animales non susceptibles d'être contaminés par l'agent causant l'EST (p. ex., du porc) ou de peau et de cuir de tout animal.

PARTIE 4. CRITÈRES ET ANALYSES SPÉCIFIQUES DES PRODUITS FINIS

Des analyses autres que celles mentionnées dans les chapitres précédents du présent document peuvent être nécessaires dans des situations particulières ou à mesure que de nouveaux renseignements sont disponibles. Les analyses spécifiques pour les produits finis doivent être fondées sur des méthodes tirées de pharmacopées ou de publications scientifiques, ainsi que sur des normes internationales. Lorsqu'il n'existe pas de méthode pour l'analyse visée ou que des progrès technologiques donnant accès à une méthode d'une exactitude et d'une précision accrues, une méthode de substitution peut être utilisée, pourvu qu'elle soit spécifique et reproductible. Un résumé des exigences en matière de tests physiques pour certaines formes posologiques est présenté à l'annexe 2.

On trouvera un complément d'information dans les documents suivants de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments : *Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2819/00, 26/7/2001) et *Note for Guidance on Specification: Test Procedures for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2820/00, 26/7/2001).

4.1 Indicateurs généraux de qualité

4.1.1 Matière étrangère

Cette analyse est importante pour s'assurer que la plante, l'algue ou le champignon est entièrement exempt de toute contamination (présence de sable, verre, métal ou autre). L'analyse doit être effectuée selon les méthodes officielles.

4.1.2 Détermination des cendres insolubles dans l'acide

Les cendres insolubles dans l'acide sont très utiles pour déterminer la quantité d'impuretés inorganiques présente dans une plante, une algue ou un champignon sous la forme de corps étrangers (non biologiques).

4.1.3 Teneur en eau

Cette analyse est obligatoire pour les matières hygroscopiques. Les critères d'acceptation doivent être justifiés par des données sur les effets de l'absorption d'eau sur le produit (p. ex. activité et stabilité). Le recours à une méthode de détermination des pertes à la dessiccation peut suffire; toutefois, dans certains cas (p. ex. dans le cas des plantes contenant des huiles essentielles), des analyses spécifiques comme la méthode Karl Fischer peuvent être exigées.

4.1.4 Ingrédients non médicinaux

Il incombe au titulaire d'une licence de mise en marché de veiller à ce que tous les ingrédients non médicinaux (INM) respectent toutes les restrictions mentionnées dans la BDIPSN et que les

INM soient utilisés en des quantités suffisantes pour appuyer l'usage pour lequel ils ont été prévus.

4.2 Tests de performance

4.2.1 Désagrégation

Conformément à l'article 103 du RPSN, le temps de désagrégation des PSN solides destinés à être avalés entiers, comme les comprimés non enrobés, les comprimés à enrobage simple et les capsules de gélatine dures ou molles, doit être fourni. Le temps de désagrégation doit être établi grâce à la méthode officielle DO-25 ou à une méthode officinale. Les critères d'acceptation pour la désagrégation doivent être fondés sur le temps de désagrégation habituel du produit, sans dépasser 45 minutes pour les comprimés non enrobés ou 60 minutes pour les comprimés à enrobage simple.

Pour les PSN à dissolution rapide (dissolution > 80 % en 15 minutes à un pH de 1,2 ou de 4,0 ou de 6,8) qui sont très solubles dans l'intervalle des valeurs physiologiques (dose/volume de solubilité < 250 ml pour un pH de 1,2 à 6,8), l'analyse de désagrégation peut être remplacée par une analyse de dissolution. Les analyses de désagrégation ne sont pas obligatoires si le produit doit être croqué.

4.2.2 Dissolution

Cette analyse est utilisée pour mesurer la libération d'une substance active (habituellement un seul ingrédient) provenant des produits solides administrés par voie orale, soit un comprimé ou une capsule, et constitue généralement un test de contrôle de la qualité plus exigeant que l'analyse de désagrégation.

Les mesures uniques sont normalement considérées comme convenables pour les formes pharmaceutiques à libération immédiate. Pour les formes pharmaceutiques à libération modifiée, des procédures d'échantillonnage appropriées doivent être suivies dans des conditions d'analyse adaptées. Par exemple, de multiples échantillons doivent être prélevés pour la forme pharmaceutique à libération prolongée, alors qu'une analyse en deux étapes (utilisant des milieux différents en succession ou en parallèle, selon le cas) est plus appropriée pour la forme pharmaceutique à libération retardée.

Pour les PSN à libération prolongée, la corrélation in vitro ou in vivo peut être utilisée pour déterminer les critères d'acceptation lorsqu'on dispose de données sur la biodisponibilité chez l'humain pour les formulations présentant des vitesses de libération différentes. Lorsqu'on ne dispose pas de telles données et qu'il est impossible de démontrer que la libération se fait indépendamment des conditions de l'analyse in vitro, des critères d'acceptation doivent être établis à partir des données disponibles concernant un lot.

4.2.3 Uniformité des unités posologiques

L'uniformité des unités posologiques se rapporte à la fois à la masse et à la teneur en substance active de la forme posologique. Les spécifications doivent comprendre l'une ou

l'autre information, ou les deux si la substance active représente moins de 5 % du poids total. Des critères d'acceptation doivent être établis pour la variation du poids, le volume de remplissage et l'uniformité du remplissage. Les analyses d'uniformité des unités posologiques doivent être effectuées en conformité avec l'USP ou la Ph. Eur. et satisfaire aux critères d'acceptation énoncés dans ces documents.

4.3 Normes applicables à certains produits finis

Des analyses spécifiques sont requises pour les timbres transdermiques, notamment pour évaluer le pouvoir adhésif et le pouvoir pelliculaire. L'**annexe 2** fournit des exemples de tests particuliers exigés pour diverses formes posologiques.

4.4 Normes applicables aux médicaments homéopathiques

Les normes spécifiques des produits homéopathiques englobent la détermination de l'identité, l'expression de la quantité et de l'activité homéopathique, les exigences concernant la stérilisation des nosodes et les exemptions d'analyse. Ces normes sont accessibles sur consultation du document intitulé *Preuves relatives aux médicaments homéopathiques* (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/ehmg-nprh-fra.php>). [Dernier accès le 19-06-2012].

4.5 Analyses et exigences à l'appui des allégations figurant sur l'étiquette

Les spécifications du produit fini doivent comprendre les analyses de routine à l'appui des allégations figurant sur l'étiquette (p. ex., « sans gluten » ou « sans sulfites »). Santé Canada a fixé à 20 ppm la limite pour le gluten et à 20 ppm celle pour les sulfites dans les PSN finis dont l'étiquette porte les mentions « sans gluten » et « sans sulfites ». Il incombe au titulaire d'une LMM de s'assurer de la véracité des allégations (p. ex., « sans allergènes ») de l'étiquette.

4.5.1 Produits biologiques

La certification et la vérification des produits biologiques ne sont pas du ressort de la DPSN. Les ingrédients alimentaires doivent être conformes au *Règlement sur les produits biologiques* (2009). Pour qu'un produit puisse porter la mention biologique, il doit être certifié par un organisme agréé.

4.6 Réduction du calendrier des analyses présenté dans les spécifications

Les spécifications du produit fini doivent indiquer clairement le calendrier d'analyse prévu et une PON devrait décrire la marche à suivre dans le cas où le produit échoue à une analyse. La mise en œuvre du programme d'analyse allégé sera examinée et vérifiée dans le cadre du processus de demande de licence d'exploitation. Il incombe au demandeur de s'assurer que le retranchement d'une ou plusieurs analyses ne compromettra pas l'innocuité du produit.

4.7 Analyse de l'efficacité des agents antimicrobiens

Les agents antimicrobiens sont des ingrédients qui sont ajoutés à certaines formes posologiques pour prévenir la croissance microbienne et la dégradation qui s'ensuit. Lorsque des agents antimicrobiens sont ajoutés à un produit, des tests doivent être effectués afin de démontrer l'efficacité de la protection conférée par cet agent. Les méthodes d'analyse et les critères d'acceptation utilisés doivent être précisés dans une pharmacopée acceptée (p. ex. l'actuelle USP <51> ou la Ph. Eur. 5.1.3) et être réalisés sur la forme posologique finale avec mention de seuils appropriés.

La concentration des agents antimicrobiens jugée efficace dans la forme posologique finale doit être inférieure au seuil de toxicité pour l'humain, et il faut avoir recours à la plus faible concentration possible qui assure la préservation du produit.

4.8 Essai de stabilité

Les tests de stabilité des PSN sont obligatoires aux termes de l'article 52 du RPSN. Les tests de stabilité ont pour but d'évaluer les effets des facteurs environnementaux (p. ex. la température, l'humidité, la lumière), des matériaux d'emballage (système récipient-fermeture) et des facteurs intrinsèques (p. ex. la dégradation des ingrédients et leurs interactions, la détérioration naturelle) sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit et d'établir sa durée de conservation. Le titulaire d'une licence de mise en marché est l'ultime responsable de la qualité du produit et par le fait même, de sa stabilité. S'il délègue cette responsabilité à un tiers, alors le rôle et les responsabilités de chacun doivent être clairement définis pour assurer la conformité du produit. On s'attend à ce que les demandeurs intègrent tout renseignement pertinent nécessaire pour attester de l'innocuité et de l'efficacité du produit dans la trousse d'information présentée en application de l'alinéa 5j) du RPSN. Pour obtenir un complément d'information, veuillez consulter d'autres documents de référence traitant de l'établissement de bonnes pratiques de fabrication.

PARTIE 5. RÉFÉRENCES

5.1 Documents et bases de données de Santé Canada

Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/online-enligne/nhpid-bipsn-fra.php>

Règlement sur les produits de santé naturels [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2003-196/>

Bonnes pratiques de fabrication [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/gmp-bpf-fra.php>

Document de référence concernant la licence d'exploitation [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/slqd-drle-fra.php>

Fiches maîtresses de produit. Directive de la Direction des produits thérapeutiques. Disponible sur demande écrite à l'adresse : dmf.enquiries@hc-sc.gc.ca

Document de référence concernant la licence de mise en marché [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/license-licence_guide_tc-tm-fra.php

Essais cliniques pour les produits de santé naturels [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/clinical_trials-essais_nhp-psn-fra.php

Compendium des monographies [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/compendium-fra.php>

Fichier principal : procédures, particularités et spécifications [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/master_file_fichier_principal-fra.php

Méthode officielle DO-25 [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/method/tab_com-fra.php

Lignes directrices canadiennes pour la gestion des matières radioactives naturelles (MRN) [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/norm-mrn/index-fra.php>

5.2 Documents internationaux

AHPA (2003): *AHPA-AHP Standardization of Botanical Products: White Paper*, American Herbal Products Association, Silver Spring (MD)

AHPA (2006): *AHPA-AHP Good Agricultural And Collection Practice For Herbal Raw Materials*, American Herbal Products Association, Silver Spring (MD)

American Herbal Pharmacopoeial and Therapeutic Compendium. American Herbal Pharmacopoeia, P.O. Box 66809, Scotts Valley, CA; (1997-2002).

AOAC (2000) Association of Analytical Chemists International. *Official Methods of Analysis*, 17th edition. Association of Analytical Chemists International, 481 Frederick Avenue, Suite 500, Gaithersburg, MD; 2000.

AOAC (2002) AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : http://www.aoac.org/Official_Methods/slv_guidelines.pdf

British Herbal Medicine Association. *British Pharmacopoeia*, P.O.Box 304, Bournemouth, Dorset, BH7 6JZ, England; 1996.

Codex Alimentarius list of official standards [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://www.codexalimentarius.org/codex-home/fr/?lang=en>

EMA (2001). *Evaluation of Medicinal Products for Human Use. Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2819/00, 26/7/2001).

EMA (2001). *Evaluation of Medicinal Products for Human Use. Note for Guidance on Specification: Test Procedures for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2820/00, 26/7/2001).

European Commission Recommendations. *On the protection and information of the public to exposure resulting from the continued radioactive caesium contamination of certain wild food products as a consequence of the accident at the Chernobyl nuclear power station*. Official Journal of the European Union (2003/120/EC).

General Specifications for Enzyme Preparations Used in Food Processing JECFA Compendium of Food Additive Specifications, FAO Food and Nutrition Paper No. 52, Addendum 7. FAO, Rome, 1999.

IOM 2006: Institute of Medicine. Otten JJ, Pizzi Hellwig J, Meyers LD, editors. *Institute of Medicine Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington (DC): National Academies Press.

International Atomic Energy Agency. *Assessment of doses to the public from ingested radionuclides*, Vienna, Austria; 2000.

ICH Quality Guidelines [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

IUPAC 2001 [Dernier accès le 19-06-2012] Accessible à l'adresse : <http://www.iupac.org/publications/pac/2001/pdf/7308x1381.pdf>

NSF International. *NSF International Standard/American National Standard on Dietary Supplements*, NSF/ANSI 173-2010. NSF-International, Ann Arbor, MI ; 2010.

Organization for Economic Co-operation and Development. *Principles on Principles of Good Laboratory Practices. Series on Principles of Principles of Good Laboratory Practices and Compliance Monitoring*. Env/MC/Chem (98)17, Paris, FR.; 1997.

Probability of detection: Hosmer, D.W. and Lemeshow, S., 1989. *Applied Logistic Regression*, Wiley, New York 245 pp.

SHSA (2004): *Good practices for plant identification for the Herbal Industry*, Saskatchewan Herb and Spice Association/National Herb and Spice Coalition/Agriculture and Agri-Food Canada.

United States Environmental Protection Agency. *Method 1613, Revision B. Tetra-Octa CDDs and CDFs by Isotope Dilution HRGC/HRMS*. EPA 821-B-94-005; USEPA, Washington, DC; 1994.

United States Environmental Protection Agency. *Methods for Determination of Metals in Environmental Samples*, Supplement 1-EPA/600/R-94-111; USEPA, Washington, DC; 1994.

United States Environmental Protection Agency. *Microwave-assisted Acid Digestion of Sediments, Sludges, Soils and Oils*, EPA Method 3510, USEPA, Washington, DC; 1994.

United States Food and Drug Administration. *Pesticides Analytical Manual 1 (PAM 1)*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Rockville, MD; 1999.

United States Pharmacopeial Convention Inc. *United States Pharmacopeia USP 30-NF 25.*, United States Pharmacopeial Convention Inc., 121601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD; 2007.

United States Pharmacopeial Convention. *Food Chemicals Codex, 6th Edition (FCC 6)*. United States Pharmacopeial Convention Inc., 121601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD; 2008.

World Health Organization. *Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials*, World Health Organization, Geneva, Switzerland; 1998.

EPA 2008. United States Environmental Protection Agency. Method 1668B: Chlorinated Biphenyl Congeners in Water, Soil, Sediment, Biosolids, and Tissue by HRGC/HRMS. Washington (DC): Engineering and Analysis Division, Office of Science and Technology, Office of Water, United States Environmental Protection Agency. [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : : http://water.epa.gov/scitech/methods/cwa/bioindicators/upload/2009_01_07_methods_method_1668.pdf

EPA 1994. United States Environmental Protection Agency. Method 1613, Revision B: Tetra-through Octa-Chlorinated Dioxins and Furans by Isotope Dilution HRGC/HRMS [online]. Washington (DC): Engineering and Analysis Division, Office of Science and Technology, Office

of Water, United States Environmental Protection Agency. [Dernier accès le 19-06-2012].
Accessible à l'adresse : <http://www.epa.gov/waterscience/methods/method/dioxins/1613.pdf>

EU 2006a: European Union. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union L 364/5 20.12.2006. [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:EN:PDF>

EU 2006b: European Union. Commission Regulation (EC) No 199/2006 of 3 February 2006 amending Regulation (EC) No 466/2001 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards dioxins and dioxin-like PCBs. Official Journal of the European Union L 32/34 4.2.2006. [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:032:0034:0038:EN:PDF>

EU 2001: European Union. Commission Regulation (EC) No 2375/2001 of 29 November 2001 amending Regulation (EC) No 466/2001 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Communities L 321/1 6.12.2001. [En ligne]. [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:321:0001:0005:EN:PDF>

USP 32: United States Pharmacopeial Convention. 2009. United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 32 - NF 27). Fish Oil Containing Omega-3 Acids monograph. Rockville (MD): The United States Pharmacopeial Convention.

USP Dietary Supplements Compendium, First Edition, United States Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville MD; 2009

WHO (2003): WHO guidelines on Good Agricultural and Collection Practices for Medicinal Plants

World Health Organization. *Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials*, World Health Organization, Geneva, Switzerland; 1998.

WHO Working Document (2006): Stability Testing of Active Substances and Pharmaceutical Products. [Dernier accès le 19-06-2012]. Accessible à l'adresse : http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS06_179_StabilityGuidelineSept06.pdf

PARTIE 6. GLOSSAIRE

Acide aminé. Molécule organique contenant des groupements amino et carboxyliques attachés au même atome de carbone. Éléments constitutifs des protéines (principaux constituants) trouvées chez les plantes ou dans la matière végétale, les algues, les bactéries, les champignons et les matières d'origine animale mais non humaine.

Activité. Quantité par unité posologique du ou des constituants normalisés, qui aide à caractériser la quantité de l'ingrédient. Elle est uniquement requise lorsqu'une allégation concernant l'activité figure sur l'étiquette et lorsque des publications scientifiques appuient un produit particulier contenant ce constituant normalisé. Dans le cas des médicaments homéopathiques, le terme « activité » désigne le degré de dilution d'un remède homéopathique.

Adultérant : À l'alinéa 30(1)a) de la *Loi sur les aliments et drogues*, il est déclaré qu'« un aliment ou une drogue, ou une catégorie d'aliments ou de drogues, est falsifié si une substance ou catégorie de substances prévue par le règlement s'y trouve, y a été ajoutée ou en a été extraite, ou en est absente ». Dans ce contexte, « prévue » signifie tel qu'il a été défini dans la ligne directrice, la politique ou la réglementation. Dans le présent guide, le terme « adultérant » est utilisé spécifiquement pour désigner, soit une substance non déclarée (drogues ou autres substances) qui a été ajoutée pour accroître l'activité perçue, soit des substances économiques qui ont été ajoutées pour augmenter le poids ou réduire le coût. Le sens du terme « adultérant » est donc à distinguer de celui du terme « contaminant ». Référence : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/complement/bq-qhm_doc-02-02/index-fra.php

Algue. Organisme appartenant au règne des Protistes. Eucaryote unicellulaire ou multicellulaire relativement simple dont la paroi cellulaire contient de la cellulose ou de la silice. L'algue produit habituellement sa propre nourriture par photosynthèse en utilisant différentes sortes de chlorophylle ou d'autres pigments (quelques algues peuvent même être hétérotrophes dans des conditions appropriées). Elles sont généralement aquatiques et ne possèdent pas d'embryons multicellulaires dépendants.

Bactérie. Organisme appartenant au règne des Bactéries, un des trois règnes de la vie, formé de procaryotes habituellement unicellulaires (parfois groupés ou multicellulaires simples) dont les cellules ne possèdent pas de noyau ou d'autres compartiments internes. La plupart des espèces ont une paroi cellulaire à l'extérieur de la membrane plasmique composée principalement de peptidoglycane. La bactérie se nourrit de différentes manières : la plupart des bactéries sont chimio-organotrophes, mais il y a aussi des bactéries chimiotrophes, des photoautotrophes et des photohétérotrophes. Elles se multiplient par fission binaire.

Biologique. Norme reconnue à l'échelle internationale, qui désigne une matière dont on certifie qu'elle a été produite conformément aux conditions de production, de traitement, d'emballage, d'entreposage et de distribution des normes sur les produits biologiques.

Champignon. Organisme appartenant au règne des Fongidés et formé essentiellement d'eucaryotes multicellulaires complexes avec une paroi cellulaire, principalement composée de chitine. Les champignons sont des hétérotrophes qui absorbent les nutriments de leur environnement après avoir décomposé la matière organique. Ils se reproduisent à partir des spores unicellulaires sexuées ou asexuées qu'ils produisent.

Composé marqueur. Constituant naturellement présent dans la matière et qu'un chercheur ou un fabricant choisit d'utiliser à des fins précises (identification, normalisation ou autre). Les composés marqueurs ne sont pas nécessairement actifs sur le plan pharmacologique.

Critère d'acceptation : Les limites numériques, intervalles de limites ou autres critères correspondant aux analyses mentionnées. Le critère d'acceptation établit l'ensemble des critères auxquels un produit de santé naturel doit se conformer pour être considéré comme acceptable compte tenu de l'usage auquel il est destiné.

Duplicat synthétique. Substance ayant une structure chimique et des aspects pharmacologiques identiques à ceux de son homologue naturel. « Naturel » s'applique à un produit isolé ou tiré d'une source naturelle comme une plante, un minéral, etc. « Synthétique » s'applique à tout produit créé par un procédé chimique. À titre d'exemple, la vitamine C contenue dans les produits commercialisés au Canada est la plupart du temps un duplicat synthétique de l'acide ascorbique de source naturelle (végétale ou animale).

Enzyme. Protéine qui agit comme un catalyseur biologique et qui augmente la vitesse d'une réaction biochimique donnée. Les enzymes peuvent être issues d'une plante, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou d'une matière animale non humaine.

Essai. Méthode utilisée pour déterminer la présence d'un constituant ou sa quantité.

Extrait. Substance obtenue à l'issue du traitement d'une plante, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou d'une matière animale non humaine avec des solvants, ou d'une tout autre façon (p. ex., par broyage), pour en retirer un sous-ensemble sélectif de constituants de matières premières.

Extrait naturel. Ingrédient composé uniquement des constituants présents dans la plante, l'algue, la bactérie, le champignon ou la matière animale d'origine, qui est obtenu au cours du processus d'extraction (par exemple, matière végétale extractible). Il exclut tout excipient ou toute autre substance ajoutée. Le terme peut désigner un extrait liquide ou semi-solide dont le solvant ajouté a été retiré ou encore un extrait sec.

Fabricant. Société ou personne qui fabrique ou traite des PSN dans le but de les vendre, à l'exception du pharmacien ou de tout autre professionnel de la santé qui, à la demande d'un patient, compose un PSN pour le vendre à ce patient.

Forme posologique. La forme physique définitive du PSN prête pour la consommation, sans qu'aucun autre traitement ne soit requis.

Fraction. Partie ou groupe fonctionnel d'une molécule.

Ingrédient d'origine végétale. Tout ingrédient constitué ou dérivé d'une plante. (NSF/ANSI 173, 2010)

Isolat. Constituant purifié ayant une structure moléculaire définie, obtenu d'une plante ou matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou d'une matière animale non humaine.

kg p.c./j. Abréviation pour kilogramme de poids corporel par jour. Dans ce guide, les critères d'acceptation sont souvent fondés sur des données toxicologiques qui indiquent une exposition journalière acceptable calculée en fonction du poids corporel.

Lot ou groupe d'unités. Quantité d'une matière première ou d'un produit fini produit au cours d'une même opération caractérisée par des conditions homogènes. Un lot peut être constitué d'un ou de plusieurs groupes d'unités. Il est reçu ou mis en circulation pour une utilisation ultérieure.

Matière animale non humaine. Partie du corps ou sécrétion obtenue d'un animal autre que l'humain, qui est utilisée pour préparer un PSN, y compris les atténuations utilisées en homéopathie. Dans le cas des remèdes homéopathiques, les matières animales autres que les matières d'origine humaine doivent être mentionnées dans l'une des pharmacopées citées dans le document de référence intitulé « Preuves relatives aux médicaments homéopathiques ».

Matière première. Toute substance, autre qu'un produit semi-fini ou du matériel d'emballage, destinée à être utilisée dans la fabrication de produits, y compris les substances qui apparaissent dans la formule type, mais qui sont absentes du produit fini, comme les solvants et les agents accessoires de production.

Minéral. Substance inorganique solide d'origine naturelle dont les propriétés physiques et la composition chimique sont prévisibles et définies. Les minéraux obtenus par synthèse peuvent être acceptables, car ils offrent une plus grande stabilité, biodisponibilité et sécurité par rapport au minéral d'origine naturelle.

Nom chimique. Nom non équivoque d'une substance chimique telle qu'elle est désignée dans la nomenclature de l'Union internationale de chimie pure et appliquée ou dans d'autres publications scientifiques.

Nom vernaculaire. Pour tout ingrédient médicinal ou non médicinal contenu dans un produit de santé naturel, le nom sous lequel il est habituellement connu et qui figure dans un document de référence scientifique ou technique.

Normalisation. Application des connaissances acquises sur le produit, des bonnes pratiques agricoles et de cueillette, et des bonnes pratiques de fabrication pour réduire les variations inhérentes dans la composition des substances naturelles afin d'assurer une qualité constante du produit d'un lot à l'autre.

Plante. Organisme appartenant au règne végétal. Eucaryote multicellulaire complexe à paroi cellulaire composée principalement de cellulose. Les plantes, qui produisent habituellement leur propre nourriture par photosynthèse en utilisant la chlorophylle a et b (non existants chez les plantes parasites), sont pour la plupart terrestres et ont des structures de reproduction multicellulaires qui produisent des embryons dépendants.

Probiotique. Monoculture ou culture mixte de microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets positifs sur la santé humaine.

Produit fini. Produit qui a été soumis à toutes les étapes de la production, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

Quantité. Quantité d'ingrédients médicinaux par unité posologique. La quantité est toujours requise pour un produit, puisqu'elle représente la teneur de l'ingrédient médicinal dans le produit.

Spécifications. Normes de qualité qui regroupent des analyses ainsi que des renvois à des méthodes d'analyse et à des critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, des intervalles de limites et d'autres critères nécessaires aux analyses décrites. Les spécifications établissent les critères auxquels un produit fini doit se conformer afin d'être jugé acceptable pour l'usage auquel il est destiné.

Structure moléculaire primaire. Structure chimique d'une substance isolée d'une matière naturelle, obtenue dans sa forme originale, sans altération.

Surtritage. Quantité supplémentaire d'un ingrédient que l'on prévoit d'ajouter à un lot en cours de fabrication pour s'assurer que le produit fini comportera la quantité ciblée pour un ingrédient jusqu'à la fin de sa période de conservation.

Termes associés à la validation de l'identité :

Sensibilité. Capacité d'une méthode de détecter une plante en présence de supports ou d'adultérants.

Sélectivité. « La sélectivité d'une méthode renvoie à sa capacité à mesurer un ou des analytes particuliers dans un mélange complexe sans que n'interfèrent d'autres composants du mélange », ou encore, à sa capacité de donner un résultat négatif pour les contaminants et adultérants connus (IUPAC 2001).

Spécificité. Le terme « spécificité » est parfois utilisé comme synonyme du terme « sélectivité », mais il ne devrait être utilisé que pour des méthodes vraiment spécifiques.

Taux de sélectivité. La probabilité qu'une méthode classe un résultat vrai négatif comme étant un résultat négatif.

Taux de faux positifs. La probabilité qu'une méthode donne un résultat positif pour une plante, lorsque la matière est un contaminant ou un adultérant connu.

Taux de faux négatifs. La probabilité qu'une méthode donne un résultat négatif pour une matière dont on sait qu'elle contient une plante.

Termes associés aux études de stabilité :

Essai de dégradation accélérée. Étude conçue pour accélérer la vitesse de dégradation chimique ou d'altération physique d'un ingrédient médicinal, qui fait appel à des conditions extrêmes d'entreposage.

Étude de longue durée (en temps réel). Étude de stabilité effectuée dans les conditions recommandées d'entreposage pendant la durée de conservation attendue ou homologuée.

Étude permanente de stabilité. Étude consistant à surveiller le produit tout au long de sa période de conservation, de manière à s'assurer que ses spécifications restent conformes dans les conditions d'entreposage énoncées sur l'étiquette.

Titulaire d'une licence de mise en marché. Désigne le propriétaire et responsable légitime d'un PSN. Le titulaire d'une licence de mise en marché peut être situé au Canada ou à l'étranger. Tout titulaire d'une licence de mise en marché situé à l'étranger doit désigner un représentant canadien.

Uniformité d'un lot à l'autre (voir *Normalisation*).

Validation. Mesures prises pour démontrer qu'un procédé produira systématiquement, avec un degré élevé de certitude, les résultats souhaités et prévus, et en fournir les preuves documentées.

Vitamine. Substance organique naturelle nécessaire en petite quantité pour maintenir l'organisme en santé, et qui, en quantité insuffisante, peut entraîner une carence.

ANNEXE 1. CALCULS

Contaminants chimiques

(a) Exemple de calcul de la teneur en plomb d'un PSN fini destiné aux adultes :

Poids du comprimé :	250 mg
Dose recommandée :	2 comprimés/3 fois par jour
Apport quotidien total du produit :	1 500 mg
Quantité de plomb dans le produit :	2 ppm (0,002 mg Pb/g de produit)
Quantité de plomb ingérée par jour :	0,003 mg (3 µg)

Quantité de plomb ingérée par jour
par kg de poids corporel : 0,043 µg/kg p.c./j (satisfait au critère d'acceptation de la DPSN puisqu'il est < 0,14 µg/kg p.c./j)

Remarques :

Ce calcul est effectué en fonction d'un poids corporel moyen de 70 kg pour un adulte. Si le produit est destiné à un enfant, la dose doit être déterminée en fonction du poids corporel de cet enfant, tel qu'il est indiqué dans le tableau qui suit.

Tableau 6 : Poids de référence par sous-population

Sous-population, selon la catégorie d'âge	Poids de référence (kg)
Nourrissons 0 mois	3,4
Nourrissons 1 mois	4,2
Nourrissons 2-6 mois	6
Nourrissons 7-12 mois	9
Tout-petits de 1 à 3 ans	12
Garçonnettes/fillettes, 4 à 8 ans	20
Pré-adolescent(e)s, 9 à 13 ans	36
Adolescent(e)s, 14 à 18 ans	54
Adultes, 19 ans et plus	70

Le tableau qui précède a été élaboré à partir de poids corporels de référence de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/index-fra.php>) et de graphiques de croissance des Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/growthcharts>). Les poids corporels du tableau doivent être utilisés au moment de calculer la teneur en contaminants chimiques (métaux lourds, résidus de solvants, etc.). À partir de 9 ans, on constate un écart entre le poids corporel des garçons et celui des filles dans les tableaux utilisés pour déterminer les poids corporels de référence. Le poids corporel le moins élevé des deux sous-populations est utilisé pour la catégorie d'âge 9 à 18 ans.

Tableau 7 : Feuille de travail – Conversion de concentrations d’impuretés élémentaires en apport quotidien d’impuretés (adaptée de l’American Herbal Products Association [AHPA 2008] *Background on California Proposition 65: Issues related to heavy metals and herbal products*)

Impureté élémentaire	Apport quotidien maximal chez l’adulte	(1) Apport TOTAL du produit (en g/j)	Multiplieur	(2) Concentration du métal lourd dans le produit (en ppm)	Égal	(3) Apport quotidien TOTAL en métal lourd (en µg/j)
Arsenic total	10 µg		x		=	
Arsenic (oxydes inorganiques)	2,1 µg		x		=	
Arsenic (dérivés organiques)	1,4 mg		x		=	
Cadmium	6 µg		x		=	
Plomb	10 µg		x		=	
Mercure total	20 µg		x		=	
Méthylmercure	2 µg		x		=	
Si l’apport quotidien TOTAL (colonne 3) indiqué dans l’une ou l’autre des sept rangées ci-dessus est supérieur à l’« apport quotidienne maximal » établi pour la rangée en question, alors la qualité du produit ne satisfait pas aux normes de la DPSN.						

ANNEXE 2. TESTS PHYSIQUES EXIGÉS SELON LES DIFFÉRENTES FORMES POSOLOGIQUES

Tableau 8 : Tests physiques exigés selon les différentes formes posologiques

Forme posologique	Description	Désagrégation ou dissolution	Dissolution	Variation de poids	Poids moyen	Uniformité de l'unité posologique	Efficacité de l'agent de conservation ¹	Pouvoir adhésif	Pouvoir pelliculaire
Comprimé, caplet, capsule, etc. ²	X	X		X	X				
Comprimé, à dissolution rapide	X		X	X	X				
Comprimé ou capsule, à libération soutenue ³	X		X	X	X	X			
Comprimé ou capsule, à libération retardée ⁴	X	X		X	X				
Solutions et suspensions orales	X						X		
Préparations topiques	X						X		
Timbres transdermiques	X					X		X	X

¹ Ce test ne fait généralement pas partie des spécifications courantes, mais il est effectué au cours des essais de mise au point et de stabilité.

² Comprend toutes les formes posologiques à libération immédiate, sauf si un effet ou une libération rapide de l'ingrédient médicamenteux est déclaré ou présumé.

³ Les formes posologiques à libération prolongée englobent les formes posologiques à libération soutenue, combinée et chronocontrôlée.

⁴ Les formes posologiques à libération prolongée englobent les comprimés et les capsules à enrobage entéro-soluble.

