



Santé
Canada Health
Canada

*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

*Your health and
safety... our priority.*

Document de référence concernant les bonnes pratiques de fabrication

Direction des produits de santé naturels

11 juin 2014
Version 3.0

Canada 

Table des matières

| | |
|--|----|
| AVANT-PROPOS..... | 4 |
| 1.0 APERÇU GÉNÉRAL..... | 5 |
| 1.1 Objectif du document de référence concernant les bonnes pratiques de fabrication..... | 5 |
| 1.2 But des bonnes pratiques de fabrication..... | 5 |
| 1.3 Rôles et responsabilités..... | 6 |
| Tableau 1.0 : Règlement des BPF pour les produits de santé naturels applicable à diverses activités..... | 6 |
| 2.0 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION..... | 7 |
| 2.1 Installations..... | 7 |
| 2.1.1 Emplacements..... | 7 |
| 2.1.2 Équipement..... | 9 |
| 2.2 Personnes..... | 10 |
| 2.2.1 Personnel..... | 10 |
| 2.2.2 Assurance de la qualité..... | 11 |
| 2.3 Procédés..... | 13 |
| 2.3.1 Programme d'hygiène..... | 13 |
| 2.3.2 Activités..... | 15 |
| 2.4 Produits..... | 18 |
| 2.4.1 Spécifications..... | 18 |
| 2.4.2 Stabilité..... | 20 |
| 2.4.3 Échantillons..... | 21 |
| 2.4.4 Registres..... | 21 |
| 2.4.5 Retrait du marché et rapports concernant les retraits du marché..... | 23 |
| 2.4.6 Produits stériles..... | 25 |
| RÉFÉRENCES..... | 26 |
| GLOSSAIRE..... | 27 |
| APPENDICE 1 : LES REGISTRES..... | 33 |
| Les exigences concernant la tenue de registres de diverses activités..... | 33 |
| APPENDICE 2 : BONNES PRATIQUES DE DOCUMENTATION..... | 34 |
| APPENDICE 3: PROCÉDURE OPÉRATIONNELLE NORMALISÉE..... | 36 |
| APPENDICE 4 : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION SUPPLÉMENTAIRES | |



| | |
|--|----|
| CONCERNANT LES MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES..... | 38 |
| Installations..... | 38 |
| Locaux et terrains attenants | 38 |
| Personnes | 39 |
| Personnel | 39 |
| Procédés | 39 |
| Programme d'hygiène | 39 |
| Activités..... | 39 |
| Produits | 40 |
| Spécifications..... | 40 |
| Stabilité..... | 41 |
| APPENDICE 5 : ENTENTE TECHNIQUE VALIDE | 42 |
| Qu'est-ce qu'une entente technique valide? | 42 |
| Document de l'entente technique valide..... | 42 |



Avant-propos

Les standards de bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont nécessaires pour la fabrication des produits de santé de haute qualité. Les organismes de réglementation, tels que la "Therapeutic Goods Administration" (TGA en Australie) et la "Food and Drug Administration" (FDA) des États-Unis, ont des ensembles similaires de normes BPF qui doivent être rencontrées pour les produits qui sont vendus dans leur juridiction. Il y a aussi des standards volontaires, comme Ecocert, Bio et Casher que certaines entreprises choisissent de rencontrer pour assurer la fabrication de produits de haute qualité qui répondent à des exigences spécifiques.

La DPSN reconnaît que les entreprises rencontrant d'autres types de standards BPF sont déjà aux normes pour certaines parties des BPF des PSN et donc n'auront qu'à faire des ajustements à des processus existants pour se mettre en conformité avec les standards BPF des PSN.

Par exemple, l'analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP) est une approche de la sécurité alimentaire qui est systématique et préventive. Il est recommandé par la Commission du Codex Alimentarius, l'Organisation des normes internationales des Nations Unies pour la sécurité alimentaire. HACCP est utilisé par la plupart des pays à travers le monde et cela va au-delà de l'inspection des produits alimentaires finis. Il aide à trouver, corriger et prévenir les risques tout au long du processus de production, y compris les risques physiques, chimiques et biologiques. Les BPF préalables nécessaires à l'élaboration de programmes HACCP incluent (mais ne sont pas limités à) des procédures documentées pour contrôler: les pratiques du personnel, l'expédition des matériaux, la réception, la manutention et le stockage, l'assainissement, la maintenance préventive et la calibration, la lutte antiparasitaire, le rappel, la formation sur le traitement de l'eau, la formation sur le contrôle de la salubrité de l'eau, la formation sur l'équipement et les processus spécialisés. En soi, la DPSN peut accepter une inspection menée contre les normes HACCP, avec des preuves concernant l'analyse et la stabilité des produits finis, à la place du rapport sur l'assurance de la qualité comme preuve de conformité aux BPF.

De même, les inspections par la FDA par rapport à leurs BPF actuelles pour les suppléments diététique ou par la TGA de l'Australie par rapport à leurs standards BPF, seraient acceptées par la DPSN comme preuve de conformité aux standards BPF des PSN. Notez que pour les BPF actuels de la FDA, des essais supplémentaires de produits finis en particulier pour les métaux lourds, pourrait être requis.

Ce document d'orientation présente section par section le processus nécessaire pour se mettre en conformité avec les différentes parties des standard BPF des PSN.



1.0 Aperçu général

1.1 Objectif du document de référence concernant les bonnes pratiques de fabrication

Le présent document de référence concerne la partie 3 du *Règlement sur les produits de santé naturels* (le Règlement) et s'adresse aux fabricants, aux emballeurs, aux étiqueteurs, aux importateurs et aux distributeurs de produits de santé naturels (PSN) destinés à la vente au Canada. Il a pour but de faciliter la conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) indiquées dans la partie 3 du Règlement. En outre, ce document de référence est un outil pour le préposé à l'assurance de la qualité (PAQ) afin qu'il puisse mettre en œuvre et maintenir les BPF et ainsi remplir son rôle d'assurer la qualité du produit de santé naturel avant la mise en vente de celui-ci.

La Direction des produits de santé naturels (DPSN) reconnaît qu'il existe de multiples façons de fabriquer des produits de santé naturels sûrs et efficaces et d'appliquer les BPF. Par exemple, il est possible, pour un type d'activité particulier, d'utiliser différentes méthodes pour assurer la conformité aux bonnes pratiques de fabrication au chapitre de l'hygiène. Le présent document de référence énonce donc les exigences concernant les BPF. Ces exigences ne sont cependant pas considérées comme la seule interprétation du Règlement. La DPSN prendra en considération des méthodes alternatives pour se conformer au Règlement si l'on présente des raisons et des motifs appropriés.

1.2 But des bonnes pratiques de fabrication

Les exigences des BPF sont des mesures qui assurent une approche globale efficace sur le plan du contrôle de la qualité des produits et de la gestion des risques. Pour ce faire, elles établissent des normes et des pratiques appropriées relativement à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, à l'entreposage et à l'importation de PSN destinés à la vente au Canada.

Un PSN peut passer avec succès tous les tests de spécification, mais il pourrait faire l'objet d'une contamination microbienne, physique ou chimique s'il est fabriqué ou emballé dans de mauvaises conditions de BPF. Par conséquent, le respect des BPF est un aspect obligatoire du Règlement étant donné qu'il garantit au produit un niveau supérieur de qualité et de confiance.

La partie 3 (articles 43 à 62) du Règlement énonce les BPF que les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs et les importateurs doivent adopter avant que la Direction des produits de santé naturels (DPSN) ne leur délivre une licence d'exploitation pour chacune des installations qui servira à la fabrication, l'emballage, l'étiquetage ou l'importation de PSN en vue d'en faire la vente au Canada. Les distributeurs et les sites d'entreposage sont tenus de suivre les BPF, selon la définition du Règlement, mais ne sont pas obligés de détenir une licence d'exploitation. Ce document énonce donc les responsabilités des distributeurs concernant les BPF pour l'entreposage, la distribution et le transport. Pour de plus amples renseignements sur les licences d'exploitation, consultez le [Document de référence concernant les licences d'exploitation](#).

Chaque article des catégories **Installations**, **Personnes**, **Procédés** et **Produits**, ci-dessous commence par une brève explication de ce qui est énoncé dans le Règlement. L'article suivant, « Se conformer aux exigences », précise comment se conformer au Règlement. Il est recommandé que les demandeurs suivent les BPF décrites dans ce document. Cependant, la DPSN prendra en considération des méthodes alternatives pour respecter le Règlement lorsqu'un justificatif acceptable est fourni. Afin de conclure cette partie, l'article « Exemples de preuves de conformité aux BPF... » fournit des exemples de documents et de registres qui sont acceptables en tant que preuve de conformité aux BPF pour appuyer une demande de licence. Veuillez noter que tous les registres doivent être signés ou paraphés et datés. De plus, les exemples peuvent s'appliquer ou ne pas s'appliquer, selon les activités effectuées. Les exemples fournis ne constituent pas une liste exhaustive.



1.3 Rôles et responsabilités

Avant la vente d'un PSN au Canada, le titulaire de la licence d'exploitation a la responsabilité de fournir à la DPSN, selon la définition de l'article 22 du Règlement, les coordonnées de chaque fabricant, emballer, étiqueteur, importateur et distributeur concernés par son produit de même que leurs numéros de licences d'exploitation correspondants. Pour de plus amples renseignements au sujet des licences de mise en marché, consultez le [Document de référence concernant la licence de mise en marché](#).

Il est de la responsabilité de toutes les personnes concernées par le cycle de vie d'un PSN, de sa récolte ou fabrication à sa commercialisation aux consommateurs, de se conformer aux BPF. Il incombe au titulaire d'une licence d'exploitation de veiller à ce que toutes les activités autorisées se fassent conformément aux BPF. Ces activités consistent notamment à veiller à la pertinence de la formation, de l'expérience et des connaissances techniques du préposé à l'assurance de la qualité afin de s'assurer qu'il est capable de s'acquitter de toutes les fonctions nécessaires relatives à la qualité. Il incombe aussi au titulaire d'une licence d'exploitation de s'assurer que toutes les activités ou tous les services réalisés par des sous-traitants se font conformément à la partie 3 du Règlement.

La partie 3 du Règlement commence d'abord par l'article 43, qui stipule qu'il est uniquement permis de vendre un PSN conforme aux exigences qui régissent la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'importation, la distribution et l'entreposage conformément à ce qui est énoncé aux présentes. L'importateur a la responsabilité de s'assurer que les PSN importés sont fabriqués, emballés et étiquetés dans des emplacements qui respectent le Règlement. Pour de plus amples renseignements relatifs à la preuve requise des importateurs pour les emplacements étrangers, consultez le [Document de référence concernant les licences d'exploitation](#).

Le tableau suivant indique les activités qui sont applicables à chaque article du Règlement. Un crochet signifie que l'article du Règlement s'applique à l'activité précisée. Veuillez noter qu'une licence d'exploitation n'est pas requise pour l'activité de distribution.

Tableau 1.0 : Règlement des BPF pour les produits de santé naturels applicable à diverses activités

| Article du Règlement | Fabrication | Emballage | Étiquetage | Importation | Distribution |
|------------------------------------|-------------|-----------|------------|-------------|--------------|
| 1. Interdiction (43) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2. Spécifications (44) | ✓ | ✓* | | ✓ | ✓* |
| 3. Emplacements (45) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4. Équipement (46) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓* | |
| 5. Personnel (47) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 6. Programme d'assainissement (48) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 7. Activités | | | | | |
| i) PON (49) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓* | ✓* |
| ii) Retrait du marché (50) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 8. Assurance de la qualité (51) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |



| Article du Règlement | Fabrication | Emballage | Étiquetage | Importation | Distribution |
|---|-------------|-----------|------------|-------------|--------------|
| 9. Stabilité (52) | ✓ | | | ✓ | |
| 10. Registres | | | | | |
| i) Fabricants (53) | ✓ | | | | |
| ii) Emballeurs (54) | | ✓ | | | |
| iii) Étiqueteurs (55) | | | ✓ | | |
| iv) Importateurs (56) | | | | ✓ | |
| v) Distributeurs (57) | | | | | ✓ |
| vi) Tenue des registres (58) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 11. PSN stériles (59/60) | ✓ | ✓ | | | |
| 12. Échantillons de lot ou lot de fabrication (61) | ✓ | | | ✓ | ✓ |
| 13. Rapports concernant les retraits du marché (62) | ✓ | | | ✓ | ✓ |

* = s'il y a lieu

2.0 Bonnes pratiques de fabrication

Le texte qui suit regroupe les BPF en quatre catégories distinctes (**Installations, Personnes, Procédés et Produits**). Les articles du Règlement ne sont donc pas présentés dans leur ordre numérique.

2.1 Installations

2.1.1 Emplacements

L'article 45 du Règlement énonce les exigences concernant les emplacements où sont fabriqués, emballés, étiquetés et entreposés les PSN.

Objectif

Le bâtiment doit être conçu et construit d'une manière qui permette de le maintenir en état de propreté et en bon ordre, tout en prévenant toute contamination. Un entretien régulier est nécessaire pour prévenir la détérioration des emplacements. L'objectif consiste à veiller à ce que les produits ne soient pas contaminés par des conditions insalubres.

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs devraient respecter, s'il y a lieu, les exigences suivantes. Sinon, il faudra fournir toute justification avec des motifs d'exemption aux exigences.

1. Veiller à ce que les édifices soient de dimension appropriée et soient conçus et construits afin de



faciliter l'entretien, le nettoyage et les opérations sanitaires, et d'empêcher l'entrée d'insectes et d'autres animaux, de faciliter le traitement et la disposition des déchets, et de prévenir toute confusion et contamination croisée des matières premières, des matériaux d'emballage et des matières des produits. Chaque emplacement doit donc :

- Mettre en place des mesures de contrôle efficaces pour réduire au minimum les risques de mélange ou d'adultération de la matière première, du matériel d'emballage et du produit en cours de fabrication.
 - Veiller à séparer les aires de production des autres aires, le cas échéant, pour prévenir la contamination croisée; au besoin, délimiter et séparer clairement les aires de fabrication, d'emballage ou d'analyse des produits.
 - Limiter, au cours de l'étape de production, l'utilisation des portes des aires de fabrication et d'emballage qui donnent directement sur l'extérieur (ces portes seront adéquatement scellées pour empêcher l'entrée de personnes non autorisées ou d'organismes nuisibles).
 - S'assurer qu'il n'y a pas de trous ou d'ouvertures dans les portes, les fenêtres, les murs et les planchers, sauf ceux qui font partie du modèle de conception.
 - S'assurer que les planchers, les murs et les plafonds sont nettoyables et que les surfaces sont fabriquées avec des matériaux qui ne libèrent pas de particules.
 - Assurer l'étanchéité des surfaces et des joints pour empêcher la contamination par des matières étrangères et permettre un nettoyage efficace.
 - Assurer la mise en place de systèmes adéquats de ventilation, de filtration et d'éclairage.
 - Contrôler le taux d'humidité et la température, le cas échéant, pour protéger les matériaux et les produits.
 - Prendre les mesures appropriées pour contrôler, supprimer et empêcher l'entrée d'organismes nuisibles dans les locaux et les terrains attenants.
 - Fournir des luminaires et des ampoules à l'épreuve des explosions pour éviter toute contamination avec le verre.
2. Séparer les aires de repos, les vestiaires, les douches et les toilettes des aires de production et veiller à ce qu'ils soient suffisamment spacieux et bien aérés pour permettre l'adoption de pratiques d'exploitation hygiéniques efficaces.
 3. S'assurer de la dimension et de la conception de la plomberie pour éviter l'adultération des produits ou la contamination de l'eau ou de l'équipement qui s'y rattache, et identifier les canalisations d'évacuation des liquides et des gaz utilisés au cours de la production.
 4. S'assurer d'un approvisionnement en eau potable de qualité pour la transformation et le nettoyage et que tout ceci réponde aux [directives canadiennes sur la qualité de l'eau potable](#), aux directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la qualité de l'eau potable ou à d'autres normes précisées par l'agence réglementaire régissant le fabricant. Si de l'eau purifiée est nécessaire, l'équipement de purification, d'entreposage et de distribution doit fonctionner de façon à assurer une source fiable d'eau pure du point de vue chimique et biologique selon la définition de l'[annexe B](#) de la *Loi sur les aliments et drogues*.
 5. S'assurer que les égouts du sol sont grillagés et munis de siphons.
 6. Maintenir en bon état les terrains attenants aux installations de fabrication pour empêcher toute contamination des produits.
 7. Installer des poubelles et adopter des méthodes de disposition des déchets pour empêcher toute contamination des produits ou l'établissement d'organismes nuisibles.
 8. Protéger les matières premières, le matériel d'emballage, les produits en cours de fabrication et les produits finis contre toute contamination physique, chimique ou microbienne et toute détérioration des produits et du contenant; protéger les contenants au cours des étapes d'entreposage et d'entreposage temporaire alors que les produits sont en transit vers une autre destination (p. ex.,

entre l'importateur et le distributeur ou le fabricant et l'étiqueteur).

9. Assurer le marquage clair des zones de mise en quarantaine.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant les emplacements (voir l'annexe 3 relative aux bonnes pratiques de documentation):

1. Plan des lieux indiquant les aires de production, les autres aires, les zones de mise en quarantaine, les aires d'emballage ou d'étiquetage, etc.
2. Registre des changements de filtre de ventilation.
3. Registres sur les tests de la qualité de l'eau (pour les fabricants).
4. Dossiers sur la température quotidienne, l'humidité relative et le contrôle de la lumière (le cas échéant).
5. Registres relatifs à l'entretien des installations (réparation de murs, de planchers ou de plafonds, nouvelles grilles d'égout, etc.).
6. Registre sur l'inspection de lutte antiparasitaire (programme interne ou visite d'un entrepreneur) avec renseignements sur le remplacement de pièges, registres quotidiens relatifs à la lutte antiparasitaire.
7. Calendrier des tâches d'entretien et registres de complétion des activités de nettoyage (doivent concerner les zones liées aux activités, p. ex., fabrication, emballage, étiquetage ou entreposage).
8. Procédures opératoires normalisées (PON) pertinentes et modèles de registres vierges connexes liés à l'entretien des locaux.

2.1.2 Équipement

L'article 46 du Règlement énonce les exigences concernant l'équipement utilisé pour la fabrication, l'emballage, l'étiquetage et l'entreposage des PSN.

Objectif

Ces exigences visent à prévenir la contamination des PSN par d'autres produits, la poussière, des agents de nettoyage et par des matières étrangères telles que la rouille, un lubrifiant et des particules provenant de l'équipement. Des problèmes de contamination pourraient provenir de pratiques de nettoyage inadéquates, d'un mauvais entretien, d'une mauvaise utilisation de l'équipement, d'un dépassement de la capacité de l'équipement et de l'utilisation d'un équipement usé. La disposition ordonnée de l'équipement permet un nettoyage efficace et ne nuit pas aux autres opérations. Elle réduit le va-et-vient du personnel et optimise le déplacement des matières.

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs respecteront, s'il y a lieu, les exigences suivantes. Sinon, ils doivent fournir des justifications avec des motifs d'exemptions aux exigences :

1. L'équipement de production doit être conçu, construit, installé et entretenu de manière à favoriser le nettoyage et la désinfection (là où il le faut) et l'inspection de l'équipement et des zones environnantes. De façon particulière, cela comporte les exigences suivantes :



- Assurer l'établissement et le respect des procédures écrites de nettoyage et d'entretien de l'équipement et des instruments utilisés pour la fabrication des produits.
 - Éviter les réparations temporaires (p. ex., au moyen de ruban adhésif).
 - Identifier clairement, au moyen d'étiquettes, les appareils défectueux.
2. Chaque pièce de l'équipement de production fonctionne conformément à sa PON.
 3. Protéger les instruments d'analyse et les systèmes de contrôle qui s'y rattachent, des vibrations, des interférences électriques et d'une humidité excessive, ou d'autres facteurs externes.
 4. L'équipement et les instruments de production qui sont en contact direct avec les matières et les produits sont fabriqués avec des matériaux lisses, non réactifs et non toxiques, et ils sont conçus pour résister à des nettoyages multiples.
 5. Éviter la possibilité de contamination par du lubrifiant ou d'autres produits d'entretien en s'assurant que l'équipement est bien conçu (p. ex., les réservoirs, les mécanismes d'entraînement par chaîne et les engrenages de transmission seront intégrés aux appareils ou recouverts de façon adéquate).
 6. Contrôler et surveiller les compartiments qui sont sensibles aux variations de température et conserver des registres des activités qui s'y rattachent.
 7. Assurer l'entretien adéquat des instruments et des mécanismes de contrôle (y compris de l'équipement de laboratoire) pour en assurer la précision et conserver des registres des activités qui s'y rattachent.
 8. Instaurer un programme d'étalonnage pour l'équipement essentiel aux activités de fabrication, d'emballage et d'analyse et conserver des registres des activités qui s'y rattachent.
 9. Conserver des registres relatifs à toute activité de nettoyage de l'équipement.
 10. Conserver un registre de l'utilisation de l'équipement.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant l'équipement :

1. Calendrier d'entretien préventif de l'équipement.
2. Registres sur le nettoyage et l'entretien de l'équipement.
3. Registre sur l'utilisation de l'équipement.
4. Registres d'étalonnage des 'équipements essentiels.
5. PON pertinentes et modèles de registres vierges connexes.

2.2 Personnes

2.2.1 Personnel

L'article 47 du Règlement exige que les PSN soient fabriqués, emballés, étiquetés et entreposés par des personnes qualifiées, de par leurs études, leur formation ou leur expérience, pour accomplir les tâches qui leur sont confiées.

Objectif

Les personnes représentent l'élément le plus important pour effectuer une activité autorisée. Le personnel approprié ayant reçu la formation requise est nécessaire pour la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'importation ou l'entreposage de PSN de qualité supérieure.

Il est essentiel d'embaucher du personnel compétent afin de superviser la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'importation ou l'entreposage de PSN. Les opérations afférentes à la manipulation des PSN exigent une surveillance constante, un souci du détail et un degré élevé de compétence de la part des employés. Des compétences ou une formation inadéquate du personnel pourraient rendre un PSN non conforme à ses spécifications et à ses exigences en matière de qualité.

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs respecteront les exigences suivantes :

1. Les personnes préposées à la fabrication et à l'assurance de la qualité possèdent le niveau d'instruction, la formation ou l'expérience pratique adéquate pour contrôler et superviser les activités.
2. Tous les membres du personnel possèdent un niveau d'instruction approprié (y compris la formation relative aux BPF ou d'autres types de formation permanente) ou l'expérience pratique nécessaire à l'exécution des tâches assignées. Il importe de conserver et de mettre à jour, le cas échéant, les registres écrits de tous les renseignements relatifs aux études et à la formation.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant le personnel :

1. Description de travail.
2. Curriculum vitæ ou copies de diplômes (montrent que la personne répond aux critères de la description de son travail).
3. Calendrier de formation ou registres des présences de l'employé (démontrant une formation continue).
4. Certificats d'accomplissement (p. ex., BPF).
5. PON pertinentes et modèles de registres vierges connexes relatifs au personnel.

2.2.2 Assurance de la qualité

L'article 51 du Règlement énonce les exigences requises du préposé à l'assurance de la qualité et ses responsabilités.

Objectif

Le contrôle de la qualité est le domaine des BPF qui concerne les procédures relatives à l'échantillonnage, aux spécifications, aux analyses, y compris la documentation, ainsi que la mise en circulation des procédures. Le préposé à l'assurance de la qualité est chargé de s'assurer que chaque produit convient à la vente. Ce règlement garantit que les analyses requises sont faites et que les produits ne sont pas vendus tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante en confirmant qu'ils rencontrent leurs spécifications.

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs doivent avoir un préposé à l'assurance de la qualité chargé d'assurer le respect des exigences suivantes :



1. Établir et suivre les procédures écrites qui permettent d'assurer la conformité du produit aux spécifications et aux exigences réglementaires.
2. Établir et suivre les procédures écrites qui régissent l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières ou du matériel d'emballage ainsi que des produits en cours de fabrication et des produits finis.
3. Approuver ou rejeter toutes les formulations, les procédures, les spécifications, les méthodes d'analyse et les résultats qui influent sur la pureté, la qualité et la composition de chacun des ingrédients et du produit. Des procédures écrites doivent être établies et mises en vigueur.
4. Approuver ou rejeter toute matière première, matériel d'emballage et produit fini (y compris les produits fabriqués par les sous-traitants) en fonction de leur conformité aux spécifications pertinentes. Des procédures écrites doivent être établies et mises en vigueur.
5. Évaluer et conserver les dossiers du lot de fabrication.
6. Approuver ou rejeter le produit en vue de sa distribution à partir du dossier du lot de fabrication.
7. Approuver ou rejeter tous les écarts de qualité et le retraitement dans la fabrication d'un produit. Des procédures écrites doivent être établies et mises en vigueur.
8. Détruire les produits retournés à moins que le préposé ne détermine, après avoir fait une évaluation ou une enquête, qu'on peut en autoriser la revente. Une procédure écrite doit être établie et mise en vigueur.
9. Conserver les registres concernant les produits retournés, retraités et redistribués et y consigner le nom et la description du produit, le numéro de lot, les motifs du retour, le nombre de produits retournés et la date de retour, ainsi que les moyens pour en disposer de manière définitive.
10. Veiller à ce que les laboratoires (internes et sous-traitants) soient en mesure d'exécuter toutes les tâches et responsabilités qui leur sont assignées.
11. Conserver les registres des analyses de laboratoire et des enquêtes.
12. Établir et suivre les procédures relatives au traitement des plaintes à l'égard du produit. De telles procédures préciseront l'obligation de procéder à une enquête plus approfondie et de prendre des mesures correctives.
13. Documenter toutes les plaintes en y consignant les renseignements suivants : le nom et la description du produit, le numéro de lot, la source et la nature de la plainte et toute intervention qui s'y rattache. Si on effectue une enquête, consigner aux registres écrits les résultats et toute mesure de suivi.

Il convient pour les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs de remettre au préposé à l'assurance de la qualité une description de travail écrite afin d'éviter toute situation de conflit d'intérêts dans laquelle ce dernier pourrait se trouver si ces fonctions ne correspondent pas à celles stipulées à l'article 51 du Règlement.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant l'assurance de la qualité :

1. Description de travail.
2. Curriculum vitæ ou copies de diplômes du préposé à l'assurance de la qualité (démontrent que la personne répond aux critères de la description de son travail).
3. Spécifications approuvées du produit concernant les produits manipulés à l'emplacement.



4. Document-type de production et dossier du lot de fabrication.
5. Registre de contrôle des modifications des spécifications du produit.
6. Certificats d'analyse de toutes les matières premières (ingrédients médicaux et non médicaux).
7. Registres de libération des matières premières.
8. Analyse exhaustive du produit fini par rapport aux spécifications approuvées.
9. Enquête de non-conformité aux spécifications.
10. Registre de libération du produit fini.
11. Registre des plaintes à l'égard du produit, rapport d'enquête et mesure corrective ou préventive.
12. Registres d'élimination de produits.
13. Registre de distribution de produits.
14. Registre de produits retournés.
15. Registres d'élimination de produits.
16. PON pertinentes et modèles de registres vierges connexes relatifs à l'assurance de la qualité.

2.3 Procédés

2.3.1 Programme d'hygiène

L'article 48 du Règlement énonce les exigences qui régissent l'hygiène dans les locaux et les exigences applicables à la santé et à l'hygiène du personnel.

Objectif

L'hygiène qui règne dans un bâtiment, de même que celle des employés, a une influence sur la qualité des PSN. Les exigences des BPF indiquent que les activités devraient être effectuées dans une aire non contaminée par le milieu ambiant ou par un autre produit.

Un programme d'hygiène écrit avise les employés des attentes ainsi que des étapes nécessaires visant à garantir le maintien de l'hygiène. Il donne également une certaine assurance que le niveau de propreté de l'usine est maintenu.

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, les emballeurs et les étiqueteurs doivent avoir un programme d'hygiène pour les installations et un programme de santé et d'hygiène selon les détails présentés plus bas. Les importateurs et les distributeurs doivent se conformer aux exigences appropriées pour l'entreposage.

Programme d'hygiène régissant les installations

1. Élaborer un programme d'hygiène adéquat pour prévenir la contamination du produit.
2. Élaborer un programme d'hygiène écrit qui comporte les éléments suivants :



- Les procédures de nettoyage des installations et de l'équipement de fabrication.
 - Une liste d'agents de nettoyage/désinfection, des pesticides et des produits chimiques doit être déterminée. Ces agents doivent être utilisés et entreposés de manière à prévenir la contamination des matières premières, des matériaux d'emballage et de l'équipement de transformation.
 - Les procédures concernant les fréquences et les méthodes de nettoyage pour les lignes production entre différents produits.
 - Les dispositions relatives à l'entreposage de l'équipement nettoyé pour éviter une re-contamination.
 - Une identification claire des équipements et des ustensiles sales/propres.
 - Les méthodes de destruction et de disposition des déchets et débris.
3. Assurer l'exécution des activités qui produisent de la poussière dans des zones séparées et aérées pour empêcher la contamination d'autres zones.

Programme de santé et d'hygiène

Tous les membres du personnel qui sont en contact direct avec la matière première ou le matériel d'emballage, le matériel utilisé en cours de fabrication et les produits non emballés, en plus du personnel qui utilise l'équipement de transformation, doivent adopter des pratiques appropriées pour protéger le produit de toute contamination. Le programme de santé et d'hygiène doit être consigné par écrit et comporter les exigences suivantes :

- Porter des vêtements de protection (y compris les couvre-chaussures) pour éviter toute contamination des produits et de l'équipement, le cas échéant.
- Enlever tous les bijoux qui ne sont pas bien en place et les bijoux portés à la main ou les recouvrir s'ils ne peuvent pas être enlevés, le cas échéant.
- Utiliser des gants intacts, propres et hygiéniques.
- Porter des filets à cheveux, des casquettes, des couvre-barbe et tout autre dispositif adéquat pour retenir les cheveux et autres poils.
- Garder une bonne hygiène corporelle.
- Bien se laver les mains avant de commencer à travailler et à tout autre moment, lorsque les mains peuvent avoir été salies ou contaminées.
- Garder les vêtements et autres effets personnels à l'extérieur des zones de production.
- S'abstenir de consommer de la nourriture et des boissons, de mâcher ou de fumer dans les zones de fabrication, d'emballage, d'entreposage et d'analyse des produits.
- Veiller à ce que le personnel chargé des inspections visuelles subisse des examens périodiques de la vue.
- Aviser les superviseurs de tout état de santé des membres du personnel qui pourrait avoir un effet défavorable sur la qualité des produits.
- Respecter les périodes de mise en quarantaine des autorités en santé publique.
- Exclure des installations toute personne qui est ou qui semble atteinte d'une maladie susceptible de contaminer le produit jusqu'à ce que la maladie ou la condition hygiénique ne présente plus de risque de contamination du produit.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant le programme d'hygiène :

1. Calendrier de nettoyage et registres de complétion des activités de nettoyage des installations.
2. Résultats d'analyse microbiologique des écouillons de surface.
3. Registre de formation à l'hygiène du personnel.
4. Registre d'entrée des visiteurs.
5. PON pertinentes et modèles de registres vierges connexes relatifs à l'hygiène.



2.3.2 Activités

L'article 49 du Règlement exige que chaque PSN soit fabriqué, emballé, étiqueté et entreposé conformément aux PON élaborées pour veiller à ce que l'activité soit menée conformément au Règlement.

Objectif

Ce Règlement exige que des mesures soient prises pour maintenir l'intégrité d'un PSN à partir du moment où les matières premières arrivent dans l'usine jusqu'au moment où la forme posologique finie est libérée pour la vente et distribuée.

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs doivent avoir mis en place les pratiques et les procédures applicables au contrôle des matières, au contrôle des procédés, à l'inspection des travaux des entrepreneurs et au retrait des produits du marché, s'il y a lieu. Sinon, ils doivent fournir des justifications avec des motifs d'exemptions aux exigences.

Contrôle des matières

1. Établir et suivre les procédures écrites à l'égard du transport, de la réception, de l'identification, de l'évaluation, de la manutention, de l'échantillonnage, de l'analyse et de l'approbation ou du rejet et de l'élimination de la matière première ou du matériel d'emballage. Le cas échéant, procéder à la mise à jour des procédures.
2. Identifier chaque lot de matière première ou de matériel d'emballage avec un numéro de lot distinctif à des fins de traçabilité.
3. Inspecter, dès la réception, les contenants de matière première ou de matériel d'emballage pour vérifier l'intégrité du scellage et l'intégrité physique du contenant.
4. Évaluer chaque lot de matière première ou de matériel d'emballage en fonction des spécifications telles que l'identification de l'espèce, la détection de matière étrangère, l'intégrité (les caractéristiques pertinentes) et la qualité d'une espèce ou d'extraits d'une espèce.
5. Analyser de nouveau la matière première ou le matériel d'emballage en cas d'exposition à des conditions susceptibles de porter atteinte à sa pureté, à sa qualité ou à sa composition.
6. Identifier et contrôler chaque lot de la matière première ou du matériel d'emballage conformément à son état en terme de qualité (p. ex., mise en quarantaine, approbation ou rejet).
7. Entreposer la matière première, la matière en cours de fabrication et la matière retraitée dans des conditions convenables, y compris de température et d'humidité, pour en prévenir l'adultération et en réduire la détérioration.
8. Établir une date limite au-delà de laquelle les matières premières susceptibles de se détériorer ne pourront être utilisées sans faire l'objet d'analyses supplémentaires. Le cas échéant, utiliser d'abord la matière première ou le matériel d'emballage le plus ancien (suivre le système du premier entré, premier sorti).
9. Veiller à ce qu'un préposé à l'assurance de la qualité approuve et libération la matière avant son utilisation.
10. Établir des systèmes et des contrôles appropriés pour faire en sorte que l'eau utilisée dans la production de produits soit une eau potable de qualité et qu'elle réponde aux directives et aux normes précisées par l'agence réglementaire régissant le fabricant.

11. Détruire tout matériel d'emballage imprimé obsolète et désuet et enregistrer la disposition dans un registre.

Contrôle des procédés

12. Formuler le produit pour assurer la conformité aux exigences réglementaires et aux allégations inscrites sur l'étiquette.
13. Préparer un document-type de production, servant à la fabrication de chacun des produits, lequel sera évalué et, le cas échéant, approuvé par un préposé à l'assurance de la qualité.
14. Préparer et suivre les dossiers des lots pour chacun des lots de fabrication des produits. Ces dossiers sont une représentation exacte du document-type de production et comportent des renseignements concernant la complétion de chacune des étapes importantes du processus de fabrication.
15. Assigner un numéro de contrôle unique à chacun des lots de fabrication du produit fabriqué qui permet d'en faire le suivi.
16. Enregistrer et évaluer tout écart dans les procédés de fabrication, les normes et les méthodes d'analyse et les consigner par écrit, obtenir l'approbation définitive de la personne responsable de la production et du préposé à l'assurance de la qualité.
17. Accomplir des opérations de fabrication, d'emballage et d'entreposage conformément aux procédures écrites et aux principes d'hygiène appropriés de manière à empêcher l'adultération et dans des conditions qui réduisent le risque de contamination.
18. Identifier en permanence tous les matériels, les produits, les échantillons, les contenants, les chaînes de production et les principaux équipements afin d'en indiquer le contenu et/ ou l'état.
19. Prendre des mesures adéquates pour empêcher l'intrusion de toute matière étrangère dans le produit et l'emballage fini.
20. Prendre des mesures adéquates pour identifier, entreposer et éliminer des produits rejetés ou adultérés/contaminés.
21. Établir des procédures écrites pour le retraitement des lots de fabrication qui ne sont pas conformes aux spécifications du produit fini.
22. Entreposer les étiquettes dans un lieu sûr afin de prévenir toute confusion (p. ex., produit entreposé ou retiré du marché en fonction d'une fiche d'étiquetage et faisant l'objet d'un bilan comparatif à la fin de chaque série). Spécifiquement, cela comporte les exigences suivantes :
 - Éviter le retour des échantillons d'étiquettes prélevés à partir des aires de fabrication.
 - Étiqueter le produit le plus rapidement possible après le remplissage et la fermeture du contenant (si l'étiquetage est remis à plus tard, des procédures sont mises en place afin d'éviter toute erreur d'étiquetage).
 - Avant la libération du lot, investiguer et expliquer toute différence significative ou inhabituelle observée à lors du bilan comparatif du produit ou des étiquettes.
23. Prévenir la contamination croisée et les erreurs d'étiquetage, en établissant des procédures pour l'élimination de toute matière première ou matériel d'emballage et produits de la série précédente (c.-à-d. des procédures écrites de nettoyage des lignes de production et espace appropriée pour consigner la complétion de l'activité).
24. Établir et suivre des procédures écrites pour assurer la délivrance et l'utilisation de matériaux adéquats d'étiquetage et d'emballage.

25. Identifier chacun des emballages au moyen d'un numéro de lot et d'une date limite d'utilisation qui permettent d'en déterminer les antécédents de fabrication et de contrôler le lot.
26. Réserver l'accès aux zones de fabrication au personnel autorisé.

Programme d'inspection des sous-traitants

27. Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs et les importateurs doivent s'assurer que les activités sous-traitées à d'autres emplacements répondent aux exigences des BPF, ce qui peut être prouvé par une inspection ou une évaluation du sous-traitant. Ce programme d'inspection des activités réalisées par des sous-traitants permet de s'assurer que toutes les parties respectent la partie 3 du Règlement en tout temps. Il est essentiel d'établir et de documenter clairement les rôles et les responsabilités de chaque partie participant aux activités sous-traitées. Pour de plus amples renseignements à ce sujet, consultez la section des registres portant sur la sous-traitance et la documentation requise.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant l'exploitation :

1. Spécifications approuvées du produit concernant les produits manipulés à l'emplacement.
2. Document-type de production et dossier du lot de fabrication.
3. Registre de contrôle des changements pour les spécifications du produit.
4. Certificats d'analyse de toutes les matières premières (ingrédients médicaux et non médicaux).
5. Registres de libération des matières premières.
6. Analyse complète du produit fini par rapport aux spécifications approuvées.
7. Investigation pour les non-conformités par rapport aux spécifications.
8. Registre de libération du produit fini.
9. Registre des plaintes à l'égard du produit et mesure qui en résulte.
10. Registres de disposition des produits.
11. Registre de distribution de produits.
13. Registres d'élimination de produits.
14. Liste de toutes les PON utilisées à l'étape de production ou d'importation.
15. Registre indiquant que les échantillons provenant de l'étape de production ou d'importation ont été placés dans un endroit sécuritaire.
16. Liste de vérification/questionnaire dûment remplis concernant les sous-traitants approuvés.
17. Registre de distribution des produits.
18. PON pertinentes et modèles de registres vierges connexes relatifs aux opérations.



2.4 Produits

2.4.1 Spécifications

L'article 44 du Règlement décrit les exigences liées aux spécifications du produit.

Objectif

La garantie qu'un produit est conforme à ses spécifications comporte deux aspects. Le premier est que les spécifications du produit sont établies et le second est que le fabricant a mis en place un système de qualité afin de veiller à ce que le produit respecte de façon constante les spécifications prédéfinies. Les analyses du produit fini viennent compléter les contrôles utilisés pendant les processus de fabrication et d'importation. Il incombe à chaque fabricant et importateur de disposer de spécifications précises, de systèmes de qualité adéquats et de méthodes d'analyse appropriées qui aideront à assurer que chaque PSN vendu est conforme aux spécifications du produit.

Pour se conformer aux exigences

Le fabricant, l'importateur, le cas échéant, l'emballeur et le distributeur respecteront les exigences suivantes. Sinon, ils devront fournir des justifications avec des motifs d'exemptions aux exigences.

1. Établir et mettre en application les spécifications écrites qui s'appliquent à tous les produits finis en ce qui a trait à leur identité, leur pureté, leur quantité, leur activité et leurs seuils de tolérance, conformément au [Guide de référence sur la qualité des produits de santé naturels](#).
2. S'assurer que les spécifications sont conservées et que tout changement est approuvé par le préposé à l'assurance de la qualité (PAQ) avant son utilisation. Une modification à la licence de mise en marché est nécessaire pour tout changement apportés aux spécifications selon l'article 11 (i) du Règlement.
3. Établir et suivre les procédures écrites qui énoncent les protocoles des différentes analyses pour assurer l'identité, la pureté et la quantité des produits finis. Le cas échéant, de telles procédures incluront une analyse de l'activité.
4. Vérifier l'exactitude et l'uniformité des résultats de toutes les méthodes d'analyse.
5. Évaluer la conformité de chaque lot, en fonction des spécifications, avant la libération du produit.

Les importateurs peuvent utiliser un programme d'analyse réduite qui s'appuie sur les résultats de l'analyse de leur fabricant (fournisseur) pourvu qu'ils soumettent un certificat d'analyse (CA) avec chaque lot. La section suivante présente les paramètres d'un programme d'analyse réduite :

- a. Effectuer une analyse complète du premier lot de matériel reçu de chaque fournisseur, pour chaque matériel, en fonction des spécifications.
- b. Pour chaque lot subséquent, il faut ensuite :
 - Évaluer le CA qui montre les résultats réel des analyses.
 - Effectuer l'identification positive et vérifier chaque lot à sa réception ou en assurer l'identification et la vérification par du personnel compétent à un autre emplacement d'où est expédié le produit importé.
 - Prendre les précautions nécessaires pour que les conditions de transport et d'entreposage ne portent pas atteinte à l'activité, la pureté ou aux caractéristiques physiques du produit.
- c. Effectuer des analyses complètes de confirmation par rapport aux spécifications, pour au moins un lot d'une forme posologique de produit pour chacun des fournisseurs pour chaque année.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant les spécifications :

1. Spécifications de tous les produits à fabriquer, à emballer, à étiqueter ou à importer à l'emplacement.
2. Approbation des spécifications du produit par le préposé à l'assurance de la qualité (PAQ).
3. Registre d'approbation du PAQ concernant toute modification apportée aux spécifications du produit.
4. PON pertinentes relatives à l'analyse du produit fini et modèles de registres vierges connexes relatifs aux spécifications.
5. CA de chaque lot de produit fini démontrant que le produit rencontre ses spécifications, conformément aux exigences décrites dans le [Guide de référence sur la qualité des produits de santé naturels](#).

Les essais sur des lots non consécutifs pourraient être acceptés au cas par cas et doivent inclure les éléments suivants :

- Justifications scientifiques, incluant les références à l'appui (p. ex., pharmacopée des États-Unis [USP] et Conférence internationale d'harmonisation [ICH]).
- Données historiques, études de provocation ou autre enquête détaillée.
- Tests d'identification: CA de chaque ingrédient (médicinal et non médicinal) et dossier complet du lot de fabrication.
- Procédures appropriées des BPF à suivre si un lot échoue aux tests ou dans le cas de modifications apportées aux matières premières de fournisseurs. Les procédures doivent inclure la reprise des tests de lots précédents, la réévaluation des fournisseurs de matières premières, l'enquête sur le rejet de lots, des mesures correctives et préventives.

Une exemption à l'analyse des contaminants microbiologiques serait acceptable si le fabricant est capable de démontrer **tous** les éléments suivants (à l'aide de méthodes d'essai valides, sur plusieurs lots et tout au long de la durée de conservation) :

- i. Faible activité de l'eau.
- ii. Propriétés antimicrobiennes.
- iii. Historique d'analyses montrant une charge microbienne faible.
- iv. Procédures ou analyses de contrôle de la charge biologique microbienne de la matière première.
- v. Fréquence proposée des analyses microbiennes à effectuer sur des lots consécutifs (p. ex. : chaque dixième lot à analyser pour un minimum d'un lot par année).

Une exemption à l'analyse de divers contaminants chimiques serait acceptable si le fabricant est capable de démontrer les éléments suivants :

- i. Analyse de pesticides si tous les ingrédients sont biologiques et si la preuve d'une certification biologique est fournie.
- ii. Analyse de solvants si aucun solvant n'est utilisé au cours du procédé de fabrication (et si les matières premières ont été évaluées ou ne sont pas fabriquées avec des solvants).
- iii. Analyse de métaux lourds si des matières premières (ingrédients médicinaux et non médicinaux) sont évaluées et si les résultats d'analyse des fournisseurs de matières premières sont vérifiés.

Une exemption à l'analyse d'identité du produit fini serait acceptable si le fabricant est capable de démontrer tous les éléments suivants :

- i. Justification de l'utilisation de la quantification par apport au lieu du dosage du produit fini



- à l'aide d'une méthode appropriée.
- ii. Certificats d'analyse de la matière première pour tous les ingrédients médicinaux qui doivent être quantifiés par apport.
 - iii. Un dossier du lot de fabrication comme preuve objective selon laquelle ces ingrédients médicinaux ont été ajoutés au produit final. Les documents de fabrication doivent indiquer la quantité cible de l'ingrédient médicinal (p. ex., 100 % de la valeur alléguée sur l'étiquette) et un intervalle de variation acceptable pour l'ajout de l'ingrédient pendant la fabrication (selon les normes actuelles de l'industrie en ce qui concerne la variation de poids).

2.4.2 Stabilité

L'article 52 du Règlement énonce les exigences concernant la stabilité du produit.

Objectif

Le programme de stabilité vise à déterminer la durée pendant laquelle le PSN est censé satisfaire aux spécifications approuvées dans les conditions d'entreposage recommandées.

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants et les importateurs respecteront les exigences suivantes :

1. Déterminer la date d'expiration initiale du produit à partir des données des études de stabilité en temps réel ou en temps accéléré ou de formulations de produits semblables.
2. Présenter les données et les motifs qui permettent de garantir, de façon raisonnable, que chaque produit fini est conforme aux allégations indiquées sur l'étiquette, lesquelles sont valides jusqu'à la date d'expiration du produit.
3. Le cas échéant, confirmer et modifier la date d'expiration; une telle décision s'appuiera sur des études en temps réel réalisées sur le produit entreposé dans les conditions précisées sur l'étiquette et pour la période indiquée par la date d'expiration.
4. Afficher la date d'expiration du lot sur l'étiquette de chaque produit fini.
5. Vérifier la conformité aux exigences d'emballage et d'étiquetage et s'assurer que le produit sera protégé de toute contamination jusqu'à sa date d'expiration (p. ex., la détérioration du matériel d'emballage et de l'étiquetage).
6. Établir la durée de conservation du produit à partir de la date de fabrication.
7. Réévaluer la durée de conservation du produit lorsqu'on apporte des modifications importantes à sa formulation, au processus de fabrication ou à son emballage, lesquelles sont susceptibles de porter atteinte à la stabilité du produit.
8. Faire les analyses pertinentes à chaque produit.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant la stabilité :

1. Le CA démontrant que chaque produit est conforme aux spécifications à la date d'expiration du produit. Veuillez noter que les contaminants chimiques n'ont pas besoin d'être analysés pour appuyer la stabilité (p. ex., métaux lourds, pesticides, résidus de solvants).
2. Protocole des essais de stabilité d'un produit fabriqué ou importé à l'emplacement, y compris les mesures à prendre lorsqu'un produit échoue à l'essai de stabilité, les enquêtes sur l'échec de stabilité et les retraits du marché, ainsi que les détails concernant l'établissement d'une durée de conservation plus longue.



3. Résultats d'essai correspondants, comme cela est indiqué dans le protocole d'essai de la stabilité (p. ex., T = 0, T = 6 mois, T = 1 an).
4. PON pertinentes et modèles de registres vierges connexes relatifs aux données sur la stabilité.

2.4.3 Échantillons

L'article 61 du Règlement indique que la Direction des produits de santé naturels (DPSN) pourrait demander au fabricant, à l'importateur ou au distributeur de fournir des échantillons de lot ou de lot de fabrication d'un produit si la DPSN estime que son innocuité pose problème.

Objectif

Les échantillons sont conservés comme preuve de qualité du produit, si une enquête résultait de la plainte d'un client, d'un retrait du produit du marché, etc. Les échantillons doivent être conservés dans un environnement qui simule les conditions normales d'entreposage afin de s'assurer que l'échantillon correspond aux produits mis en vente.

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, les importateurs et distributeurs respecteront les exigences suivantes :

1. Conserver un nombre suffisant d'échantillons de chaque lot de produits finis. Les importateurs et distributeurs pourront demander au fabricant ou à une tierce partie désignée de conserver des échantillons pourvu qu'un échantillon puisse être fourni sur demande.
2. Conserver les échantillons dans leur emballage commercial ou dans un contenant de même nature et de même construction.
3. Entreposer les échantillons dans les conditions indiquées sur l'étiquette.
4. Veiller à conserver des quantités suffisantes des échantillons qui permettent une analyse complète selon les spécifications.
5. Conserver les échantillons pour une période d'au moins un an suivant la date d'expiration du produit.

Les importateurs ont la responsabilité d'aviser la DPSN s'ils prennent d'autres arrangements pour la conservation des échantillons. Le site alternatif doit s'engager à conserver les échantillons dans les mêmes contenants que ceux utilisés pour la mise en marché du produit au Canada.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant l'échantillonnage :

1. Liste de tous les échantillons conservés, y compris le nom du produit et le numéro de lot.
2. Description, PON ou registre confirmant que les échantillons sont conservés pendant au moins un an après la date d'expiration du produit.

2.4.4 Registres

Les articles 53 à 58 du Règlement énoncent les exigences concernant la tenue de registres auxquelles sont assujettis les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs.

Objectif

Les registres sont conservés en guise de preuve de production et de qualité du produit si une enquête résultait de la plainte d'un client, d'un retrait du produit du marché, etc.



Pour se conformer aux exigences

1. Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs doivent se conformer aux exigences minimales de l'Appendice 2 qui régissent la tenue des registres.
2. Les registres doivent attester que chaque lot de fabrication a été fabriqué, emballé et étiqueté conformément aux méthodes décrites dans le document-type. Pour les importateurs, un certificat de fabrication est considéré comme un document acceptable concernant le lot ou le lot de fabrication. Cependant, ils doivent, sur demande, fournir un document exhaustif concernant le lot de fabrication.

Lorsque le fabricant n'est pas situé au Canada, un tiers indépendant est autorisé à conserver au Canada, au nom de l'importateur canadien, des parties précises d'un document-type de production considérées comme étant confidentielles ou des secrets de fabrication; l'importateur ou le tiers indépendant doit toutefois veiller à ce que la DPSN puisse accéder à ces données de façon ponctuelle. Le document-type de production doit décrire en termes généraux ce qui, le cas échéant, a été détruit.

3. Les registres doivent attester que chaque lot du produit a été fabriqué, emballé et étiqueté conformément aux exigences de la partie 3 du Règlement :
 - a. Lorsque le produit est fabriqué, emballé ou étiqueté par un sous-traitant au Canada, il est recommandé que le titulaire de la licence d'exploitation :
 - Conserve une copie de la licence d'exploitation du sous-traitant, s'il y a lieu.
 - Documente et conserve dans des registres toutes les activités des sous-traitants.
 - Établisse et maintienne un document ou une entente technique écrite couvrant les arrangements pour la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'importation, l'entreposage ou la distribution selon la partie 3 du Règlement. Tous les arrangements de sous-traitance, y compris tout changement proposé aux arrangements techniques, doivent se conformer aux BPF et à l'autorisation de mise en marché du produit en question.

Nota : l'entente technique ou les parties pertinentes de cette dernière doivent être disponibles pour toute demande de la DPSN au cas où il faudrait d'autres évaluations ou clarifications.
 - b. Lorsque le produit est fabriqué, emballé ou étiqueté à l'extérieur du Canada, les importateurs s'assureront que les registres sont accessibles en temps opportun.
4. Les fabricants et les importateurs doivent conserver des preuves établissant la date d'expiration de chaque produit.
5. Les fabricants doivent conserver des preuves ou des registres concernant les matières premières analysées par rapport à un lot de fabrication.
6. Les emballeurs doivent conserver des preuves ou des registres des analyses effectuées à l'égard du matériel utilisé pour l'emballage du produit.
7. Une preuve de la conformité aux spécifications de chaque produit fini doit être conservée.
8. Ci-dessous d'autres pratiques concernant la tenue des registres :
 - Conserver les procédures écrites autorisées pour toutes les sections des présentes exigences à des fins de référence et d'inspection. Évaluer de façon périodique les procédures écrites et s'assurer qu'elles sont mises à jour par des employés autorisés à le faire. Documenter les motifs de toute évaluation des procédures et assurer la mise en place d'un système qui autorise uniquement l'utilisation des procédures courantes.
 - Veiller à ce que les employés autorisés approuvent, signent et datent tout document



pertinent lié aux BPF tel que les registres relatifs aux mesures prises ou aux conclusions tirées ainsi qu'aux procédures. Veiller à ce que toute modification apportée à un document soit datée et signée et que la correction apportée permette la lecture des renseignements originaux. On ne peut modifier des documents sans en avoir reçu l'autorisation.

- Les registres peuvent être conservés en support électronique par les personnes autorisées, à condition que l'on dispose de copies de sauvegarde. Les données doivent être imprimables et toute modification doit faire l'objet d'un suivi. Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs pourront accéder à leurs registres et documents électroniques durant une période d'un an suivant la date limite d'utilisation du produit.
 - Les signatures électroniques sont des solutions de rechange acceptables à la signature manuscrite. On procédera à l'essai et à l'évaluation du système de reconnaissance de la signature électronique pour en assurer la sécurité, la validité et la fiabilité. Le système doit être à l'abri des utilisations malveillantes et des dommages intentionnels ou accidentels. On documentera toutes les étapes conduisant à la mise en place d'un système de reconnaissance des signatures électroniques.
9. Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs conserveront dans leurs emplacements au Canada les registres de distribution qui renfermeront suffisamment de renseignements pour permettre le retrait du marché de tout lot qui a été mis en vente. Pour de plus amples renseignements à ce sujet, consultez la section de ce document sur le rapport concernant les retraits du marché.
10. On conservera les registres de fabrication, d'analyse et de distribution pour une période d'un an suivant la date d'expiration du lot.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant la tenue des registres :

1. Document-type de production ou dossier du lot de fabrication.
2. Liste de tous les fabricants, emballeurs et étiqueteurs utilisés comme sous-traitants.
3. Pour chaque fabricant, emballer et étiqueteur utilisé comme sous-traitant, une entente technique valide signée démontrant clairement qui est responsable de chaque section se rapportant à la partie 3 du Règlement.
4. Données sur la stabilité et dossiers d'analyse de chaque produit.
5. Registres de toutes les analyses des matières premières pour chaque produit.
6. PON pertinentes.
7. Liste de tous les PSN qui se trouvent à l'emplacement.

2.4.5 Retrait du marché et rapports concernant les retraits du marché

L'article 50 du Règlement exige que chaque fabricant, emballer, étiqueteur et distributeur crée et tienne à jour un système de retrait du marché. L'article 62 du Règlement indique les renseignements que les fabricants, importateurs et distributeurs doivent fournir à Santé Canada lorsque le retrait d'un produit du marché est amorcé.

Objectif

Les exigences relatives au système de retrait du marché et aux rapports concernant les retraits du marché doivent permettre de s'assurer que le fabricant, l'emballer, l'étiqueteur ou l'importateur peuvent



exécuter avec succès le retrait d'un produit du marché en veillant à ce que tous les renseignements pertinents soient disponibles et à ce que l'élimination appropriée soit appliquée aux produits sur le marché.

Pour se conformer aux exigences

1. Établir des procédures écrites qui définissent les mesures de contrôle permettant un retrait efficace du produit du marché, y compris l'avis au [centres opérationnels régionaux de Santé Canada](#). De façon particulière, cela comporte les exigences suivantes :
 - Désigner la ou les personne(s) chargée(s) d'amorcer ou de coordonner les activités de retrait du marché.
 - Assurer la mise en œuvre permanente des activités liées au retrait du marché pendant les heures de travail habituelles et en dehors de celles-ci.
 - S'assurer que les procédures de retrait énoncent les étapes de mise en application du retrait (p. ex., définir sa portée et les moyens utilisés pour aviser les parties touchées).
 - Conserver les registres de distribution pour permettre le suivi de chaque lot.
 - Identifier les produits retirés du marché et les entreposer dans une zone séparée en attendant qu'une mesure soit déterminée.
 - Évaluer et consigner par écrit, à des intervalles périodiques, le déroulement et l'efficacité du retrait du marché et remettre un rapport définitif comportant un bilan comparatif définitif.
 - Aviser tous les emplacements canadiens et étrangers concernés par la fabrication, l'importation ou la distribution des produits retirés.

2. Les fabricants, les importateurs ou les distributeurs qui procèdent au retrait du marché d'un PSN fourniront les renseignements relatifs à ce retrait au Centre opérationnel régional approprié de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA), dans les trois jours suivant le début du retrait. Les renseignements suivants doivent être fournis :
 - a) Le nom propre et usuel de chacun des ingrédients médicinaux contenus dans le produit.
 - b) Chacune des marques nominatives sous lesquelles le produit est vendu.
 - c) Le numéro d'identification du produit.
 - d) Le numéro de chaque lot ou lot de fabrication faisant l'objet du retrait du marché.
 - e) Les noms et adresses de chaque fabricant, importateur et distributeur du PSN.
 - f) Les raisons qui ont motivé le retrait.
 - g) La quantité du produit qui a été fabriquée ou importée au Canada.
 - h) La quantité du produit qui a été distribuée au Canada.
 - i) La quantité du produit que chaque fabricant, importateur et distributeur du produit a en sa possession.
 - j) Une description de toute autre mesure prise par le fabricant, l'importateur ou le distributeur à l'égard du retrait du marché.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant les rapports sur les retraits du marché :

1. Registre de retrait du marché ou rapport concernant un retrait du marché datant des douze derniers mois.
2. Registres de distribution de produits.
3. Retrait du marché simulé.
4. Si un retrait du marché est survenu, tous les renseignements sur le retrait du marché et la disposition du produit.
5. PON liées aux renseignements sur le retrait du marché à fournir (mentionnés ci-dessus) à Santé Canada dans le cas d'un retrait du marché ainsi que les coordonnées du Centre

opérationnel régional d'IDGPSA approprié.

2.4.6 Produits stériles

Les articles 59 et 60 du Règlement énoncent les exigences qui régissent la fabrication et l'emballage des produits stériles.

Objectif

Ce règlement exige la mise en œuvre de BPF afin de veiller à ce que le produit respecte la définition d'un produit stérile, que ce soit au cours de la phase de fabrication ou de stérilisation en stade terminal.

Pour se conformer aux exigences

1. Les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs traiteront tous les PSN stériles (ophtalmiques) de la même façon que tout autre produit de santé stérile. Suivez la référence sur les produits stériles fournie dans les [lignes directrices concernant les BPF](#) publiées par l'Inspectorat de la DGPSA. Elles peuvent être modifiées à tout moment. Les lignes directrices des produits stériles s'appliquent en plus des exigences relatives aux produits non stériles décrites dans ce document.

Exemples de preuves de conformité aux BPF concernant la fabrication de produits stériles :

1. Dossiers du lot de fabrication.
2. Analyse du produit fini et en cours de fabrication.
3. Dossiers de validation et de surveillance.
4. Compétences du PAQ et du personnel de soutien pour les produits.
5. Registres relatifs à la formation spécialisée en microbiologie.
6. PON liée à l'entretien d'une aire propre.
7. PON liée à l'entretien d'une hotte à circulation laminaire.
8. PON liée aux méthodes de stérilisation du produit.



Références

Australian Department of Health and Ageing, *Australian Code of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*, <http://www.tga.gov.au/archive/manuf-medicines-cgmp-020816.htm> (August 16, 2002)

Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4.

HACCP for Excellence: <http://www.haccpforexcellence.com/> (December 11, 2002)

Santé Canada, Projet de bonnes pratiques de fabrication pour les produits de santé naturels classés, utilisés à des ateliers d'information en Juin-Juillet 2002 2002.

Santé Canada, Loi sur les aliments et drogues et le Règlement:
http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html

Santé Canada, Lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, édition 2002, version 2, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/gmp-bpf-fra.php>

Santé Canada, Direction des produits de santé naturels preuve de la qualité des produits de santé naturels finis Document d'orientation Edition 2007, version 2.0: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/eq-paq-fra.php>

Santé Canada, Direction des produits de santé naturels, la licence d'exploitation Document d'orientation, version 3.0, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/slqd-drle-fra.php>

Santé Canada, Règlement sur les produits de santé naturels du 18 Juin 2003.

Santé Canada, Énoncé de qualités: Compliance Officer, Centre des opérations de l'Ontario 1 Octobre 2002.

Natural Nutritional Foods Association, aperçu du programme de certification des BPF de la NNFA, 2001. http://www.supplementquality.com/testing/NNFA_GMP_5yr.html (11 décembre 2002).

NSF International Strategic Registrations, Ltd., *Glossary*, <http://www.nsf.org/services/by-company/nsf-isr/> (December 11, 2002). (December 11, 2002).

NSF International, *Dietary Supplements and Functional Foods & Beverages Auditor Position Description*, November 15, 2002.

Official Journal of the European Union. European Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003.

WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP) for Herbal Medicines. Geneva, World Health Organization, 2007.



Glossaire

Les définitions suivantes s'appliquent aux termes utilisés dans ce document de référence. Elles peuvent avoir une signification différente dans d'autres contextes.

Activité. Terme qui désigne la quantité par unité posologique du composant standard qui caractérise davantage la quantité de l'ingrédient. L'activité est nécessaire uniquement lorsqu'une allégation concernant l'activité est affichée sur l'étiquette ou pour certains produits particuliers (p. ex. lorsque l'utilisation du produit est fondée sur la présence de cette composante normalisée). Dans les bonnes pratiques supplémentaires concernant les BPF pour les médicaments homéopathiques, le terme « activité » désigne le degré de dilution d'un remède homéopathique.

Analyse des risques et maîtrise des points critiques (en Anglais, HACCP : Hazard Analysis and Critical Control Points). Système international reconnu qui définit les méthodes d'inspection d'innocuité des aliments. Il s'agit d'une approche méthodique d'identification, d'évaluation et de contrôle des risques relatifs à l'innocuité des aliments.

Analyse en cours de fabrication. Examen ou analyse de toute substance ou combinaison de substances au cours de la fabrication.

Assurance de la qualité. Désigne l'exécution planifiée et méthodique des activités du système d'assurance de la qualité qui visent à assurer avec le plus de certitude possible que les normes prédéterminées relatives à la qualité et l'innocuité seront respectées.

Atténuation. Les atténuations sont préparées en dissolvant une (1) partie de la substance soluble de base dans une quantité suffisante d'eau purifiée ou un autre mélange approprié d'eau et d'alcool (menstruum), précisé dans la monographie reconnue, pour produire (x) parties par volume d'atténuation liquide (p. ex. 1X et 1CH).

Autorisation de mise en marché. Document officiel délivré par la DPSN qui autorise la vente d'un PSN au Canada.

Bilan comparatif. Comparaison des quantités de produits réellement fabriquées ou utilisées et des quantités théoriques, compte tenu des variations habituelles.

Broyage. Opération qui consiste à réduire une substance en une poudre fine ou en de fines particules.

Certificat. Une déclaration écrite officielle qu'un établissement d'enseignement reconnu délivre à une personne qui a complété un programme d'études.

Certificat d'analyse. Document signé par un analyste compétent qui comporte le nom du produit, la liste des ingrédients, le numéro de lot du produit, l'analyse effectuée, la méthode utilisée, les résultats de même que la conclusion de l'analyse (satisfaisante ou insatisfaisante), le nom et le poste de l'analyste et la date d'émission du document.

Certificat de fabrication. Document émis par un vendeur à un distributeur ou à un importateur qui certifie qu'un lot ou un lot de fabrication spécifique d'un produit a été fabriqué conformément à son document-type de production. Ce certificat comporte un sommaire détaillé de la documentation courante du lot de fabrication, ainsi que les références aux dates de modification, de fabrication et d'emballage, et est signé et daté par le préposé à l'assurance de la qualité autorisé par le vendeur.

Compétence. Le fait d'être habilité ou admissible à occuper une charge, un poste ou une fonction grâce à des aptitudes, des connaissances, des qualités, des attestations d'études, des réussites ou des qualités nécessaires ou appropriées.

Contrôle en cours de fabrication. Vérifications effectuées en cours de production, en vue de surveiller



et, au besoin, de modifier le processus pour assurer que le produit fini est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement de production ou de l'équipement peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

Diplôme. Titre délivré par un établissement d'enseignement, tels une université, un collège ou un institut technique, confirmant que le récipiendaire a obtenu le degré conféré ou qu'il a terminé avec succès un programme d'études particulier.

Distributeur. Personne qui vend un PSN naturel à une autre personne en vue de sa revente par cette autre personne.

Document-type de production. Document qui énonce les spécifications (matières premières, matériel d'emballage, forme posologique emballée), la formule-type, les procédures d'échantillonnage, les méthodes d'exploitation normalisées et les étapes critiques de traitement, peu importe si ces méthodes d'exploitation normalisées sont citées dans la formule-type. Il comporte également :
une liste exhaustive des matières premières utilisées dans la fabrication du produit, désignées par des noms ou des codes;
la quantité de chaque matière première nécessaire à la préparation théorique du produit;

les directives relatives au contrôle de la fabrication et du traitement et les exigences qui s'appliquent à l'analyse en cours de fabrication (p. ex. la vérification des matières premières, le prétraitement, l'ordre d'addition des matières, la durée nécessaire au mélange et les températures);

un énoncé du principal équipement qui sera utilisé;

un énoncé du poids ou de la mesure théorique du produit fabriqué et des seuils acceptables au-delà desquels une enquête est requise;

une description des contenants du produit fini, des fermetures et des étiquettes d'emballage;

toute précaution particulière à respecter; et

les dates et les heures (le cas échéant) du début et de la fin des étapes intermédiaires importantes (tels que le mélange et le chauffage) et de l'achèvement de la production.

Dossier du lot de fabrication. Document de production qui indique la quantité et le numéro de lot de tous les matériaux utilisés ainsi que les étapes de production dans la fabrication d'un lot unique de fabrication d'un PSN sous forme posologique.

Échantillonnage. Collecte d'un nombre d'unités qui comporte un échantillon représentatif d'un lot ou d'un lot de fabrication désigné d'un produit.

Emballage. Comprend tout ce dans quoi un aliment, un médicament, un cosmétique ou un appareil est contenu, placé ou emballé, en tout ou en partie.

Emballer. Mettre le produit dans le contenant immédiat.

Emplacement. Un endroit où se déroule une activité déterminée en vertu du Règlement sur les produits de santé naturels

Entente technique. Document officiel entre deux parties ou plus expliquant les sections techniques d'un contrat et les tâches précises de chaque partie quant à la partie 3 du *Règlement sur les produits de santé naturels*. Une entente technique est normalement établie entre deux parties et signée par les deux.

Entreposage. Un site, aussi appelé entrepôt, dont l'objectif principal est de maintenir les produits de

santé naturels

Établissement d'enseignement reconnu. Établissement d'enseignement canadien ou étranger (p. ex. une université, un établissement d'enseignement collégial ou professionnel ou un institut d'enseignement postsecondaire) autorisé ou qui jouit d'une solide réputation, qui est crédible, réputé et qui fait autorité.

Étiqueter. Apposer une étiquette intérieure ou extérieure sur le PSN.

Étiquette. Désigne les inscriptions, mots ou marques qui sont fixées aux (ou accompagnent) aliments, les drogues, les cosmétiques, les instruments ou les emballages, y compris les PSN.

Études. Action ou processus permettant de transmettre ou d'acquérir des connaissances et des habiletés. L'acquisition de ces connaissances peut être sanctionnée par un diplôme ou un certificat.

Évaluation. Mesures prises par le titulaire de la licence d'exploitation pour être conforme aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les produits de santé naturels et des normes de l'entreprise*. Les mesures peuvent notamment comporter la surveillance et l'analyse des matières premières ou du matériel d'emballage, le suivi de la production, la tenue des registres et l'analyse des produits finis.

Évaluateur tiers. Un auditeur qui est qualifié de par ses études, sa formation et son expérience et qui est reconnu par la Direction des produits de santé naturels dans le but de procéder à une inspection sur place basée sur les exigences de la partie 3, bonnes pratiques de fabrication, du règlement sur les produits de santé naturels.

Expérience. Participation active à des événements ou à des activités entraînant l'acquisition de connaissances ou de compétences; connaissances ou compétences obtenues grâce à quelque chose que l'on a observé, subi ou rencontré.

Fabricant. Personne qui fabrique ou transforme un PSN en vue de la vente, à l'exclusion du pharmacien ou de tout autre professionnel de la santé qui, à la demande d'un patient, prépare un PSN en vue de le lui vendre.

Fabriquer. Fabriquer ou transformer un PSN en vue d'en faire la vente.

Fiche d'emballage. Document qui décrit en détail le matériel et les méthodes particulières qui sont nécessaires pour emballer et étiqueter un lot unique d'une forme posologique.

Fiche de lot de fabrication. Documents décrivant en détail le matériel et les méthodes nécessaires pour fabriquer, préparer et préserver un seul lot ou lot de fabrication d'un PSN sous forme posologique.

Food and Drugs Act. Une loi fédérale régissant la santé et la sécurité des aliments, des médicaments, des produits de santé naturels, les cosmétiques et les dispositifs médicaux. Le ministre de la santé est responsable de l'administration de la loi.

Formation. Rendre compétent au moyen d'un enseignement et d'une pratique spécialisés.

Formule-type. Document ou ensemble de documents spécifiant la nature et la quantité des matières premières et du matériel d'emballage, et comportant une description détaillée des procédures à appliquer et des précautions à prendre pour produire une quantité donnée de produit fini.

Forme posologique. Forme définitive du PSN prête pour la consommation sans autre transformation.

Formuler. Préparer les composantes et combiner les matières premières pour en faire un PSN en vrac.

Importer. Apporter au Canada un produit de santé naturel à des fins de vente.



Importateur. Personne qui importe un PSN au Canada en vue de le vendre. Ceci inclut les PSN en vrac.

Institution reconnue. Un établissement d'enseignement post-secondaire (par exemple une université, un collège ou un institut professionnel) généralement approuvé pour avoir une réputation solide, crédible, digne de confiance et faisant autorité

ISO (International Organization for Standardization : Organisation mondiale de normalisation)

Organisme international reconnu qui regroupe des organismes nationaux de normalisation. L'ISO est un organisme non gouvernemental qui assure le maintien d'un ensemble de normes internationales.

Lot. Quantité de tout PSN sous forme posologique, d'une matière première ou d'un matériel d'emballage, homogène à l'intérieur de limites déterminées, formant en tout ou en partie un seul lot de fabrication et identifiée par un numéro de lot distinctif figurant sur l'étiquette du produit fini.

Lot de fabrication. Quantité de tout produit à l'étape de traitement, homogène à l'intérieur de limites déterminées, fabriqué conformément à une commande unique de fabrication sous l'attestation des signataires responsables de ladite commande. En cas de fabrication continue, le lot de fabrication correspond à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. Parfois, il est nécessaire de diviser un lot de fabrication en un certain nombre de sous-lots de fabrication qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot final de fabrication homogène.

Macération. Méthode de traitement qui utilise un solvant à froid ou à la température ambiante (eau, alcool ou autre solvant organique) pour extraire les substances médicinales d'une matière première.

Matériel d'emballage. Étiquettes, matériel d'emballage imprimé, et composantes en contact direct avec la forme posologique.

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 dans le produit fini, tels que les solvants et les agents accessoires de production.

Médicaments homéopathiques. Produits fabriqués à partir d'ingrédients médicinaux ou composés de tels ingrédients qui sont consignés ou cités dans la *Homeopathic Pharmacopoeia of the United States* (HPUS), la *Homöopathische Arzneibuch* (HAB), la *Pharmacopée Française* (PhF) ou la *European Pharmacopoeia*, lesquels font parfois l'objet de modifications; ces produits sont préparés selon les procédés décrits dans ces pharmacopées.

Menstruum. Combinaison d'eau et d'alcool utilisée dans l'extraction de composantes d'herbes médicinales.

Nosodes. Atténuations d'organes ou de tissus morbides; d'agents étiologiques comme des bactéries, des champignons, des œufs, des parasites, des particules virales et de la levure; des parties malades du corps; d'excrétions ou de sécrétions.

Numéro de lot. Toute combinaison de lettres, de chiffres ou de lettres et de chiffres au moyen de laquelle un PSN peut être retracé au cours de la fabrication et identifié au cours de la distribution.

Numéro de lot de fabrication. Combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot de fabrication et qui figure sur les dossiers de lot de fabrication et les certificats d'analyse.

Observation. Écart ou insuffisance dans les BPF relevé(e) par un inspecteur ou un évaluateur.

Percolation. Méthode utilisée pour extraire des substances sèches qui ont été réduites au bon degré de finesse.



Préparation en vrac. Préparation homéopathique non emballée, habituellement en quantité plus grande que celle du plus gros emballage disponible sur le marché.

Préposé à l'assurance de la qualité. Personne qui a pour responsabilité d'assurer la qualité du PSN avant la mise en vente de celui-ci. Cette personne devrait être qualifiée en raison de ses études, de sa formation et/ou de son expérience concernant l'activité en question (c.-à-d. fabrication, emballage, étiquetage et importation).

Procédé critique. Procédé pouvant entraîner d'importantes différences dans la qualité d'un produit fini.

Procédures d'opération normalisées. Procédures autorisées écrites qui précisent le mode général d'exécution des activités sans égard à une activité particulière (p. ex. utilisation, entretien et nettoyage de l'équipement, nettoyage des locaux et des terrains attenants et contrôle de l'environnement, échantillonnage et inspection). Il est possible que certaines procédures d'opération normalisées viennent compléter les documents-types de production de produits déterminés.

Production. Ensemble des opérations concernant la préparation d'un produit fini, depuis la réception des matériaux, en passant par leur transformation et leur emballage, jusqu'à l'obtention du produit fini, y compris de son entreposage.

Produit de santé naturel (PSN). Substance mentionnée dans l'annexe 1 du Règlement ou combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1, remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un trouble, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes chez l'être humain;

à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain; ou

à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telle que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé.

Par contre, un PSN n'inclut pas de substance mentionnée à l'annexe 2 du Règlement, ni aucune combinaison de substances contenant une substance mentionnée à l'annexe 2. Consultez l'**appendice 1** du document pour accéder aux annexes 1 et 2 du Règlement.

Produit de santé naturel en vrac. Forme posologique non emballée, habituellement en quantité plus grande que celle du plus gros emballage disponible sur le marché.

Produit fini. Produit ayant subi toutes les étapes de la production, y compris l'emballage dans son contenant définitif et l'étiquetage.

Produit retourné. Produit en vrac ou fini retourné au fabricant, au distributeur ou à l'importateur.

Produit semi-fini ou produit en cours de fabrication. Toute substance ou combinaison de substances devant subir d'autres traitements pour devenir un produit sous forme posologique.

Pureté. Critère qui indique dans quelle mesure une matière première ou un produit sous forme posologique est exempt de substances chimiques, biologiques ou physiques non souhaitables ou adultérantes telles qu'elles sont définies dans les spécifications.

Rapport sur l'assurance de la qualité. Rapport préparé par un préposé à l'assurance de la qualité ou par un évaluateur tiers qui satisfait aux exigences d'études, de formation et d'expérience stipulées à l'alinéa section 51(a) (ii) du Règlement. Le rapport se fonde sur l'évaluation à partir des normes qui régissent les BPF et des exigences énoncées dans le document de référence concernant les BPF. Il s'agit d'un document d'auto-évaluation qui atteste de la conformité aux BPF.

Remplissage. Action de transférer et d'enfermer un produit en vrac dans son contenant final.

Retraitement. Soumettre, en tout ou en partie, un lot ou un lot de fabrication d'un produit semi-fini ou d'un produit fini à une étape antérieure du procédé de fabrication validé, en raison de la non-conformité du produit aux spécifications prédéterminées.

Quantité. La 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.

Quarantaine. Restriction effective de la disponibilité de la substance ou du produit à utiliser (par des moyens physiques ou par l'entremise d'un système), jusqu'à ce qu'un préposé au contrôle de la qualité en autorise la mise en circulation.

Sous-traitant. Une entreprise (compagnie) qui fabrique, emballe et/ou étiquette un produit de santé naturel, ou exécute toute autre activité ou opération à l'égard d'un produit de santé naturel, aux termes d'un accord avec une autre partie. Des termes additionnels peuvent inclure: organisation du contrat de fabrication

Spécimen de référence. Spécimen représentatif conservé en vue de la vérification indépendante de l'identité et d'un examen plus approfondi (p. ex. plantes pressées, une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain conservée dans des fluides).

Succussions. Opération qui consiste à secouer vigoureusement une atténuation, normalement en frappant contre un corps élastique. La combinaison de dilution et succussion sert à atteindre l'activité prescrite.

Teinture mère. Solution relativement concentrée à partir de laquelle sont préparées les atténuations subséquentes. Synonymes : liqueur mère, solution mère, solution de départ.

Trituration. Les atténuations de substances solides sont préparées par la trituration de la substance brute avec du lactose.

Vente (article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*). Le terme « vente » comprend le fait de mettre en vente, d'avoir en sa possession pour la vente ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie.

Appendice 1 : Les registres

Les articles 53 à 58 du Règlement énoncent les exigences concernant la tenue de registres auxquelles sont assujettis les fabricants, les emballeurs, les étiqueteurs, les importateurs et les distributeurs.

Dans ce tableau, *emplacement* précise l'obligation de conserver les registres dans les locaux tandis que le terme *accès* renvoie uniquement à la nécessité de rendre de tels registres rapidement accessibles.

Les exigences concernant la tenue de registres de diverses activités

| Registres | Fabricant | Emballeur | Étiqueteur | Importateur | Distributeur |
|--|------------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| Document-type de production | Emplacement | | | Accès | |
| Fiche de lot de fabrication | Emplacement | | | Accès | |
| Fiche d'emballage | Emplacement | Emplacement | | Accès | |
| Fiche d'étiquetage | Emplacement | | Emplacement | Accès | |
| Résultats d'analyse : matière première | Emplacement | | | Accès | |
| Résultats d'analyse : matériel d'emballage | Emplacement | Emplacement | | Accès | |
| Résultats d'analyse : produit fini | Emplacement | | | Accès | |
| Spécifications : matière première | Emplacement | | | Accès | |
| Spécifications : matériel d'emballage | Emplacement | Emplacement | | Accès | |
| Spécifications : produit fini | Emplacement | | | Accès | |
| Synthèse de stabilité | Emplacement | | | Accès | |
| Liste d'ingrédients | Emplacement | | | Accès | |
| Liste des produits | Emplacement | Emplacement | Emplacement | Accès | Emplacement |
| Liste de distribution | Emplacement | Emplacement | Emplacement | Accès | Emplacement |
| Plaintes | Emplacement | Emplacement | Emplacement | Emplacement | Emplacement |
| Programme d'hygiène | Emplacement | Emplacement | Emplacement | Emplacement | Emplacement |

Appendice 2 : Bonnes pratiques de documentation

Les éléments généralement reconnus comme définissant les bonnes pratiques de documentation figurent ci-dessous.

- 1) Création de documents :
 - Les documents sont complétés au même moment que l'événement qu'ils décrivent.
 - Non consignés à la main (à l'exception des enregistrements manuscrits).
 - Lorsqu'ils sont produits électroniquement, les documents doivent être vérifiés pour en confirmer l'exactitude.
 - Documents dépourvus d'erreurs.
 - Dans un format qui permet d'évaluer les tendances, le cas échéant.
- 2) Approbation des documents :
 - Approuvés, signés et datés par le personnel approprié autorisé.
- 3) Enregistrements manuscrits :
 - Espace adéquat fourni pour les enregistrements manuscrits prévus.
 - Enregistrements manuscrits effectués à l'encre indélébile.
 - Les enregistrements critiques doivent être vérifiés de façon indépendante (vérifiés par une deuxième personne).
 - Aucun espace pour les enregistrements manuscrits n'est laissé vide : si un espace n'est pas rempli, il doit être rayé ou "S. O." (ou texte similaire) doit être saisi.
 - Les guillemets de répétition ou les lignes de continuation ne sont pas acceptables.
 - Un tampon, à la place d'une signature manuscrite, n'est pas acceptable.
- 4) Exemplaires de documents :
 - Clairs, lisibles.
 - Exempts d'erreurs.
- 5) Tenue à jour des documents :
 - Examinés régulièrement et tenus à jour.
 - Conservés et disponibles pendant une durée qui convient.
 - Les systèmes de gestion électronique de documents sont validés.
 - Les dossiers électroniques sont sauvegardés.
- 6) Modification des documents :
 - Les modifications manuscrites sont signées et datées.
 - Le texte modifié reste clairement visible (p. ex., pas de liquide correcteur Wite-Out).
 - S'il y a lieu, le motif de la modification doit être noté ("E.S." est un motif abrégé courant signifiant "Erreur de saisie").
 - Des contrôles existent pour prévenir l'utilisation malencontreuse de documents périmés.
 - Les versions électroniques ne peuvent être modifiées que par le personnel autorisé.
 - L'accès aux versions électroniques doit être contrôlé par un mot de passe ou un autre moyen.
 - Un historique (piste de vérification) des modifications et suppressions de versions électroniques doit être conservé.

En ce qui concerne l'interprétation des bonnes pratiques en matière de consignation provenant des indications ci-dessus, des attentes ou des écarts supplémentaires peuvent être déduits par extension. Parmi celles-ci :

- a) Interdiction de supprimer des pages : la suppression d'une page masquerait les données qui étaient présentes. Cela n'est donc pas admissible.



- b) Numérotation des pages : l'ajout de numéros de page, en particulier au format « Page x de y », permet à un évaluateur de s'assurer qu'il ne manque pas de pages.
- c) Signatures estampillées en Asie : la culture de certains pays d'Asie et les contrôles qu'ils utilisent sont tels que l'utilisation d'un tampon à la place d'une signature manuscrite a été acceptée.
- d) Formats de la date et de l'heure : les dates peuvent être écrites dans divers formats qui peuvent prêter à confusion s'ils sont lus par du personnel dont le contexte culturel est différent. Dans le cas où différentes cultures interagissent, une date telle que « 07-05-10 » peut avoir de nombreuses significations et par conséquent, en fonction des normes des bonnes pratiques en matière de consignation mentionnées ci-dessus, contrevient à l'exigence de clarté.
- e) Transcription : une transcription de données, si le document original n'était pas conservé, dissimulerait de cette façon les données d'origine et serait interdite. Une transcription pourrait être utile si la rédaction du document original était de mauvaise qualité ou si le document était physiquement endommagé. Cependant, il doit être clairement indiqué qu'il s'agit d'une transcription et le document original doit néanmoins être conservé.
- f) Papier brouillon, papillons adhésifs : la consignation intentionnelle de données brutes dans des documents non officiels constitue une transcription et est, par conséquent, interdite.
- g) Éviter les astérisques dans le cadre de l'indication d'une modification manuelle : lorsqu'un espace insuffisant ne permet pas d'écrire la modification manuelle intégrale, il est courant d'utiliser un astérisque (ou un autre signe) près de la correction et de consigner à un autre endroit le même signe et la même mention. Le risque est que des modifications supplémentaires soient effectuées par une autre personne utilisant le même signe. La mention peut alors être interprétée comme s'appliquant à toutes les modifications accompagnées de ce signe. C'est pourquoi certaines personnes déconseillent l'utilisation de l'astérisque. D'autres l'accepteront si la mention inclut clairement le nombre de modifications qui s'applique. Par exemple : « * Trois enregistrements ont été modifiés ci-dessus en raison d'erreurs de saisies. KAM, 13 janvier 2011 ».



Appendice 3: Procédure opérationnelle normalisée

Objectif :

Les procédures opérationnelles normalisées (PON) visent à systématiser vos processus et à les consigner. Elles jouent un rôle important dans le système d'assurance de la qualité d'une entreprise. Lorsqu'elles sont suivies, les PON rendent les activités exécutées efficaces, uniformes et fiables. Elles aident à générer moins d'erreurs et à créer un environnement sain et sécuritaire.

Qu'est-ce qu'une PON?

Une PON est une procédure propre à votre activité qui décrit les étapes nécessaires pour accomplir les tâches conformément au règlement ou à vos propres normes. Son format, sa structure et son niveau de détail doivent fournir les renseignements adéquats pour que le rendement demeure constant d'une personne à une autre. Elle sert aussi à former les employés et elle doit être mise à la disposition de tous. La valeur des PON est limitée si elles ne sont pas rédigées correctement. On recommande que chaque PON soit propre à une tâche, une activité ou un processus donnés.

Pour se conformer aux exigences

Toutes les PON doivent comporter les éléments suivants:

1. Section d'en-tête accompagnée du titre, du numéro et de la version de la PON. Section de pied de page accompagnée du nom de l'auteur, du numéro de page, des dates de création et d'approbation de la PON.
2. Portée: Décrire l'objectif de la PON et préciser l'activité à laquelle elle se rapporte. Indiquer également à qui ou à quel ministère elle s'applique.
3. Responsabilités: Mentionner tous les postes qui doivent suivre cette PON en ce qui concerne leurs tâches.
4. Matériel: Liste de tout le matériel, de tout l'équipement ou de tous les appareils qui seront nécessaires pour effectuer cette activité.
5. Sécurité: Cette section pourrait être ajoutée, lorsque cela s'applique, afin de préciser les problèmes de sécurité concernant une tâche particulière (p. ex., port d'un masque).
6. Procédure: Décrire étape par étape comment effectuer l'activité d'une façon uniforme et répétable.
7. Documents: Indiquer où annoter et conserver les documents liés à l'activité.
8. Liste des pièces jointes: Une PON peut avoir des pièces jointes ou des annexes qui sont des formulaires à remplir lorsqu'une activité est exécutée (p. ex., registre de nettoyage de l'équipement qui sera utilisé pour consigner les dates auxquelles un certain équipement a été nettoyé, la personne ayant effectué la tâche, la signature et d'autres commentaires, au besoin).
9. Historique: Consigner les dates de révision et les modifications qui ont été apportées à la PON.
10. Approbation: Cette dernière section doit indiquer le nom de l'auteur, de l'évaluateur et l'approbation du préposé à l'assurance de la qualité (PAQ).

D'autres sections peuvent être ajoutées à une PON au besoin, notamment si elles améliorent la qualité du document. On recommande de maintenir le style et l'uniformité dans tout le document afin de favoriser sa lisibilité.

Des illustrations ou photographies peuvent être utilisées pour faciliter la compréhension et des renvois à d'autres PON peuvent être faits.



Contrôle des PON

Une PON doit :

- a) Être révisée par une ou plusieurs personnes. La version définitive doit être approuvée et datée par le préposé à l'assurance de la qualité.
- b) Être mise à jour et approuvée de nouveau dès que des procédures sont modifiées.
- c) Être systématiquement révisée de façon périodique afin de s'assurer que les procédures demeurent actuelles et appropriées.
- d) Être un document contrôlé avec un système de numérotation afin de l'identifier et de l'étiqueter systématiquement. Chaque page d'une PON doit comporter une mention de documentation de contrôle. Le numéro et la date de révision sont très utiles pour déterminer la PON utilisée au moment de la révision des données historiques et sont essentiels lorsque des documents de preuve sont nécessaires et lorsque l'activité est examinée. Lorsque le nombre de pages est indiqué, l'utilisateur peut rapidement vérifier si la PON est complète.

Une liste de toutes les PON doit être conservée et mise à jour. Des codes peuvent être utilisés au moment de leur attribuer un numéro et ils peuvent être liés au département qui détient la PON. Par exemple, la PON relative au nettoyage des entrepôts peut être désignée par WA-01-V0 – Nettoyage d'un entrepôt, où :

- a) WA représente le code de toutes les procédures relatives à l'entrepôt.
- b) 01 se rapporte à la procédure n° 1.
- c) V0 représente la version 0 (si des modifications ont été apportées à cette procédure, la PON mise à jour sera WA-01-V1).
- d) Le code est suivi du titre de la PON.



Appendice 4 : Bonnes pratiques de fabrication supplémentaires concernant les médicaments homéopathiques

Pour être considéré comme un médicament homéopathique, un produit doit respecter deux critères. Il doit :

1. Être fabriqué à partir de substances mentionnées dans une monographie homéopathique de l'une des pharmacopées homéopathiques citées ci bas et qui sont mises à jour régulièrement, ou en contenir sous forme d'ingrédients médicinaux.
 - Homeopathic Pharmacopeia of the United States (pharmacopée homéopathique des États-Unis) (HPUS).
 - Homöopathisches ArzneiBuch (HAB) ou German Homeopathic Pharmacopoeia (GHP) (pharmacopée homéopathique allemande).
 - Pharmacopée française ou French Pharmacopoeia (PhF).
 - Pharmacopée européenne (Ph.Eur.).
 - Encyclopédie de la pharmacopée homéopathique (EHP).
2. Être préparé conformément aux méthodes décrites dans l'une des pharmacopées homéopathiques énumérées ci-dessus qui sont mises à jour régulièrement.

Les médicaments homéopathiques sont fabriqués à partir d'une grande variété de matières telles que les plantes, les animaux, les produits chimiques et les minéraux dont plusieurs sont très toxiques sous forme de matière première. Les nosodes sont aussi un autre type de médicaments homéopathiques et sont des préparations dérivées de tissus pathologiques, d'excrétions ou de sécrétions. À cause de ces facteurs, les fabricants doivent s'assurer de suivre les procédés critiques dans des conditions contrôlées (p. ex., identification, manipulation de matières premières, atténuations).

Les fabricants, les emballeurs et les étiqueteurs de médicaments homéopathiques doivent répondre aux exigences du chapitre 1, ainsi qu'aux exigences supplémentaires de ce chapitre. Les articles du chapitre 1 portant sur l'équipement, l'assurance de la qualité, les échantillons, les registres, les rapports concernant les retraits du marché et les produits stériles tiennent compte de toutes les exigences qui régissent les médicaments homéopathiques : ils ne seront donc pas répétés dans le présent chapitre.

Les [Normes relatives aux preuves pour les médicaments homéopathiques](#) décrivent les exigences relatives au produit. Notez aussi que dans le présent chapitre, « activité » désigne le degré de dilution d'un médicament homéopathique.

Installations

Locaux et terrains attenants

Pour se conformer aux exigences

En raison de la dose infime de matières actives, les médicaments homéopathiques doivent être préparés d'une manière qui élimine la possibilité de contamination croisée ou de contamination extérieure, dans la limite du raisonnable.

1. Les fabricants, emballeurs et étiqueteurs doivent aménager les locaux de manière à ce que les atténuations homéopathiques soient préparées dans des salles ou des postes dotés de dispositifs de conditionnement d'air appropriés (p. ex., une salle alimentée en air filtré sous pression positive ou dans un poste doté d'une hotte à circulation laminaire). De plus, elles doivent être bien séparées des produits qui sont volatils ou dont les odeurs se répandent.
2. Les fabricants, les emballeurs et les étiqueteurs doivent aménager les locaux de manière à respecter les exigences d'entreposage et de fabrication des matières premières dangereuses. Ces exigences incluent, mais sans s'y limiter, ce qui suit :



- Isoler les matières premières toxiques ou infectieuses des autres matières.
- Manipuler les matières premières dans des aires séparées dotées de dispositifs de conditionnement d'air appropriés à chaque type de matériel.

Nota : Une liste de matières premières qui doivent être « entreposées avec précaution » et « entreposées avec grande précaution » figure dans la pharmacopée homéopathique allemande.

3. L'équipement et les ustensiles doivent être utilisés exclusivement pour les préparations homéopathiques. En outre,
 - ils doivent être fabriqués avec des matériaux qui ne libèrent pas de particules;
 - les produits de nettoyage et d'entretien utilisés (p. ex., lubrifiants) ne doivent pas entraîner de contamination;
 - les procédures opérationnelles normalisées doivent comprendre le nettoyage des flacons et des contenants utilisés pour les atténuations ou les triturations successives.

Personnes

Personnel

Pour se conformer aux exigences

1. Les fabricants, les emballeurs et les étiqueteurs doivent offrir une formation portant sur l'atténuation ou la trituration des médicaments homéopathiques. Les documents à l'appui devraient fournir des détails sur le contenu de la formation et les dates de formation.
2. Limiter l'accès aux aires de fabrication réservées à l'atténuation et à la trituration pour le personnel non formé ou non requis.

Procédés

Programme d'hygiène

Pour se conformer aux exigences

1. Les fabricants, les emballeurs et les étiqueteurs veilleront à ce que le programme d'hygiène ne contribue pas à la contamination du produit homéopathique avec des matières chimiques ou particulaires :
 - Par la surveillance des exigences concernant le contrôle des activités de nettoyage, de détection des contaminants microbiens et environnementaux de toutes les aires de fabrication et, en particulier, des aires réservées à l'atténuation et à la trituration.
 - Par des méthodes pour veiller à ce que les produits de nettoyage ne contaminent pas le produit.
 - Par des méthodes qui sont adéquates pour veiller à ce qu'il n'y ait pas de contamination croisée du produit.

Activités

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, emballeurs et étiqueteurs doivent tenir à jour des procédures écrites distinctes concernant les produits homéopathiques et faire ce qui suit :

Procédés critiques de production

Les médicaments homéopathiques doivent être fabriqués conformément aux méthodes de préparation mentionnées dans l'une des cinq pharmacopées homéopathiques reconnues.

1. Les matières premières sont récoltées ou produites conformément aux pharmacopées. L'identité de toutes les matières premières doit être vérifiée et consignée. Les matières premières qui sont toxiques ou potentiellement infectieuses doivent être étiquetées quant à leur statut d'innocuité



(p. ex., allergène, toxique) ou relativement à une fiche technique sur la sécurité des substances (FTSS) équivalente.

2. Les dossiers du lot de fabrication de la teinture mère doivent contenir suffisamment de renseignements tels que: la durée de macération ou de percolation, la durée et l'intensité de la trituration selon chaque type et taille d'appareil, la taille des particules de matières premières dans le triturat, les normes de qualité et la libération de l'assurance de la qualité, garantissant la stérilité des nosodes, p. ex., la stérilisation de la première atténuation dans la préparation.
3. Les atténuations ou triturations en cours de fabrication sont les étapes les plus critiques de la production de médicaments homéopathiques et tous les efforts doivent être déployés pour s'assurer que le processus est uniforme, fiable et dépourvu de contaminants. Les formules-types et les dossiers du lot de fabrication comporteront les renseignements suivants :
 - La méthode d'atténuation à utiliser pour la série (p. ex. de Hahnemann et de Korsakov).
 - Les PON ou le renvoi aux PON à suivre pour chacune des étapes de fabrication.
 - Le nombre de succussions (voir glossaire) à effectuer pour chaque atténuation.
 - La durée de la trituration, s'il y a lieu.
 - L'élimination des atténuations homéopathiques intermédiaires non utilisées.
 - La technique d'imprégnation, lorsque des formes posologiques définitives sont fabriquées.
 - Les contrôles en cours de fabrication et les spécifications.
 - Un numéro de référence propre à une série particulière, différent du numéro de lot de fabrication attribué au produit.
 - Un numéro d'atténuation ou de trituration à l'étape donnée de la préparation (qui pourrait, par exemple, être désigné par l'activité).
 - Le nom, la forme posologique, le numéro et la taille du lot de fabrication de la préparation à laquelle elle est destinée.
 - La composition ou le renvoi à la formule-type.
 - Le code interne et le numéro de contrôle d'analyse de chacune des matières premières ou des teintures mères utilisées.
 - S'il y a lieu, les précautions à prendre pendant la manipulation.
 - L'établissement d'un programme de fabrication qui assure la réalisation continue des séries d'atténuation et de trituration et qui permet d'éviter un entreposage prolongé d'atténuations homéopathiques intermédiaires.
4. Pour la fabrication de pastilles imprégnées provenant d'atténuations médicamenteuses fabriquées par une entreprise distincte, les éléments suivants sont requis :
 - L'analyse d'identité d'une matière première et dossier du lot de fabrication démontrant que la matière première a été ajoutée pendant le procédé de fabrication.
 - Les études démontrant que la procédure d'imprégnation est adéquate.
 - Les procédures opératoires normalisées ou le renvoi aux procédures opératoires normalisées à suivre pour le lavage, le séchage et, le cas échéant, la stérilisation du matériel d'emballage.
 - Les études de stabilité ou les études de provocation provenant de l'emplacement qui démontrent que les procédures et les matériaux utilisés de façon adéquate garantissent l'absence de contamination microbiologique jusqu'à la date d'expiration.

Produits

Spécifications

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, emballeurs et étiqueteurs doivent conserver des spécifications écrites décrivant les médicaments homéopathiques et les méthodes requises pour les analyser. Pour de plus amples renseignements concernant l'identité, la pureté, la quantité, l'activité et les seuils de tolérance, consulter le Document de référence concernant les produits homéopathiques. Les spécifications sont dictées par une pharmacopée (p. ex., le Homeopathic Pharmacopoeia of the United States, la Pharmacopée



française, la Homöopathische Arzneimittel ou la Pharmacopée européenne), ou un équivalent.

Les fabricants doivent également suivre les protocoles d'analyse habituels selon la forme posologique (p. ex., l'uniformité du poids, la dureté et la désintégration des comprimés; le type d'alcool et le pourcentage des liquides; la viscosité et les propriétés rhéologiques dans le cas des onguents/sirops).

Stabilité

Pour se conformer aux exigences

Les fabricants, emballeurs et étiqueteurs doivent définir une période pendant laquelle le produit est conforme à ses spécifications :

- Établir et conserver les procédures opérationnelles normalisées assurant la stabilité des médicaments homéopathiques.
- Conserver des registres des analyses continues de pureté comme indiqué dans les *Normes relatives aux preuves pour les médicaments homéopathiques*. Nota : Compte tenu de la qualité unique des médicaments homéopathiques, la preuve de stabilité doit se concentrer sur la contamination microbiologique (c.-à-d. dans les produits contenant moins de 50 % d'alcool) et les ingrédients non médicinaux (p. ex., concentration d'alcool reste constante, la dureté et la désagrégation des granules/comprimés sont constantes).
- Analyse du matériel d'emballage, tel que les flacons et les bouchons, démontrant qu'ils ne contaminent pas le produit et que les étiquettes ne s'effacent pas ou ne se détachent pas de l'emballage.



Appendice 5 : Entente technique valide

Qu'est-ce qu'une entente technique valide?

Une entente technique valide peut être définie comme un document officiel entre deux parties ou plus qui se rapporte à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, à l'importation, à l'entreposage ou à la mise en vente de produits qui sont réglementés par la Direction des produits de santé naturels (DPSN). Elle se rapporte aux portions techniques liées à la qualité d'un contrat et elle définit les tâches, responsabilités et attentes particulières de chaque partie. Elle constitue un plan clair relatif à la qualité qui est examiné, rédigé, compris et signé par toutes les parties.

La DPSN encourage l'élaboration d'ententes écrites entre les parties pour y inclure chaque activité ou opération effectuée relativement à un PSN lorsque plus d'une partie est concernée. Les ententes écrites ou contrats peuvent varier entre les organisations, en fonction des activités ou des opérations confiées à des sous-traitants et des besoins particuliers des parties.

La consignation claire des rôles et des responsabilités doit se faire au moyen d'un document écrit qui porte sur la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'importation, la distribution et l'entreposage, aux termes d'une entente.

Document de l'entente technique valide

Les aspects techniques d'une entente commerciale qui ne sont pas clairement indiqués dans une entente écrite peuvent entraîner des malentendus et la fabrication d'un PSN qui ne respecte pas les exigences en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Tandis qu'il est possible qu'un emplacement unique ne respecte pas l'ensemble du règlement, deux emplacements ou plus peuvent démontrer que les systèmes de qualité en place collectivement sont capables de satisfaire à l'ensemble des dispositions de la partie 3 du Règlement sur les PSN (RPSN). L'entente technique valide offre aux entreprises la liberté de confier des activités ou des opérations à des sous-traitants, tout en démontrant leur conformité aux exigences réglementaires.

Les points suivants représentent les principaux facteurs à prendre en considération au moment de rédiger une entente technique valide. Ils ne représentent pas une liste exhaustive des exigences d'une entente, mais ils mettent en évidence des éléments qui pourraient nécessiter une considération spéciale au moment de planifier et de négocier une entente technique valide avec un partenaire contractuel responsable de la fabrication, de l'emballage, de l'étiquetage, de l'importation ou de l'entreposage.

- **Spécifications** : l'entente doit résumer les spécifications du PSN qui font l'objet d'un accord mutuel et inclure des seuils de tolérance et des méthodes d'analyse pour chaque essai.
- **Opérations** : l'entente doit préciser que les PON liées aux PSN doivent être spécialement conçues et tenues à jour pour le contrôle des PSN et conformément à la partie 3 du Règlement. Les procédures doivent être distinctes de celles utilisées pour le travail et le contrôle d'autres produits (p. ex., aliments, cosmétiques) par la partie contractante.
- **Retrait du marché** : l'entente technique valide doit clairement définir les parties qui sont responsables de la coordination et de l'exécution d'un retrait du marché, dans le cas où celui-ci deviendrait nécessaire.
- **Assurance de la qualité** : l'entente doit indiquer la façon dont le préposé à l'assurance de la qualité autorisé qui met en vente chaque lot de produit ou émet le certificat d'analyse exerce sa pleine responsabilité. L'entente technique valide doit clairement définir quelle partie est responsable de l'échantillonnage, des essais et/ou de l'approbation et de la libération de



matériaux d'emballage, du matériel en vrac, des matières premières, des matériaux intermédiaires et finis.

- **Plaintes** : l'entente doit décrire comment la partie contractante traitera, consignera et étudiera toutes les plaintes reçues en ce qui a trait à la qualité, l'innocuité et l'efficacité d'un PSN.
- **Stabilité** : l'entente doit définir quelle partie est responsable de la stabilité du produit (notamment le programme, la surveillance et l'analyse).
- **Registres et tenue des registres** : l'entente doit préciser quels registres liés à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, à l'importation, à l'entreposage, à la distribution, aux essais/à l'analyse des PSN, ou tout autre registre requis, doivent être tenus à jour par la partie contractante.
- **Échantillons de lots ou lots de fabrication** : l'entente doit définir quelle partie est responsable de conserver des échantillons de lot ou des lots de fabrication.
- **Généralités** : le promoteur et le sous-traitant doivent convenir de la période de validité de l'entente technique de qualité, ainsi que des délais de révision et du processus des modifications apportées à l'entente.

Les deux entreprises ont entrepris un partenariat. Cependant, avant de signer un contrat officiel, il est nécessaire d'établir et de définir clairement les responsabilités et les rôles afin de s'assurer que les PSN fabriqués en vertu de ce partenariat sont toujours sécuritaires, de qualité supérieure et efficaces. Il incombe en dernier lieu aux titulaires de licence de mise en marché de garantir la qualité des PSN. Les activités ou responsabilités qui ne sont pas présentées en détail dans le cadre d'une entente technique valide relèveront, par défaut, du titulaire de licence de mise en marché. Le schéma simplifié suivant illustre un scénario courant de fabrication par un sous-traitant.