

Ce document de référence vise à décrire dans les grandes lignes les outils et les approches qui peuvent être utilisés par les titulaires d'une licence de mise en marché afin de produire des produits de santé naturels (PSN) de grande qualité. Il incombe au titulaire d'une licence de mise en marché de s'assurer que :

- a) Les spécifications d'un produit sont établies conformément aux exigences du présent document de référence;
- b) L'ensemble de l'information sur la qualité est consignée et tenue à jour, en plus d'être pertinente, exacte et suffisante pour assurer la qualité de ses PSN;
- c) La version la plus récente des spécifications du produit fini est présentée à la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO).

La DPSNSO adoptera une approche fondée sur les risques qui cible les éléments d'une demande les plus étroitement liés à l'innocuité et à l'efficacité et peut exiger des documents supplémentaires, le cas échéant.

Le titulaire d'une licence de mise en marché est responsable de la qualité du produit. Ce document de référence décrit les exigences liées à la production de PSN de grande qualité; toutefois, il permet une plus grande souplesse en ce qui a trait à la manière d'atteindre ces exigences. Les titulaires d'une licence de mise en marché peuvent remplacer, modifier et exclure toute exigence stipulée dans le présent document, à condition que des justifications scientifiques soient consignées et mises à jour. Ces justifications doivent être basées sur des bonnes pratiques de fabrication (BPF), des principes scientifiques et des antécédents et de l'expérience liés au produit. Par exemple, les PSN qui sont produits au sein d'installations agréées dans des pays signataires d'accords de reconnaissance mutuelle avec le Canada ne devraient pas nécessairement être analysés de nouveau à l'importation.

Les titulaires d'une licence de mise en marché doivent mettre à jour les spécifications du produit au plus tard d'ici 12 mois ou au prochain lot si ce dernier est produit avant 12 mois afin de se conformer aux changements apportés aux exigences liées à la qualité découlant du présent document.

Veillez noter les changements dans les procédures suivants liés à la nouvelle approche de la qualité :

- 1) Toutes les demandes doivent contenir les spécifications relatives au produit fini (SPF) ou une attestation que les spécifications incluses dans ce guide sont remplies.
- 2) Lorsque les monographies de la DPSNSO sont utilisées en référence, les écarts aux spécifications propres aux monographies doivent respecter les principes énoncés dans le présent document.
- 3) La DPSNSO accusera réception des modifications liées à la qualité. Il incombe toutefois au titulaire d'une licence de mise en marché de veiller à ce que l'ensemble des changements liés à la qualité respecte les principes énoncés dans le présent document.

GUIDE DE RÉFÉRENCE SUR LA QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance

Date : 1 mai 2015
Version 3.1

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices visent à guider l'industrie et les praticiens de soins de santé sur la façon de se conformer aux lois et règlements régissant leurs activités. Elles sont aussi destinées à guider le personnel de Santé Canada, assurant ainsi la transparence, l'équité et la cohérence des méthodes utilisées pour évaluer les normes de qualité.

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

Il est recommandé de lire le présent document en parallèle avec le [Règlement sur les produits de santé naturels](#), le document de référence [Bonnes pratiques de fabrication](#), les documents [Cheminement des demandes de licence de mise en marché des produits de santé naturels qui font l'objet d'allégations santé fondées sur des preuves modernes](#) et [Cheminement des demandes de licence de mise en marché des produits de santé naturels utilisés comme remèdes traditionnels](#), ainsi que les sections pertinentes de tout autre document de référence pertinent. Le cas échéant, les liens entre les exigences d'analyse des produits et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ont été clarifiés.

PARTIE 1. INTRODUCTION.....	5
1.1 Objet	5
1.2 Contexte.....	5
1.3 Portée	5
1.4 Rôles et responsabilités.....	6
1.5 Aperçu général – Demande de licence de mise en marché.....	6
1.5.1 Exigences spécifiques aux ingrédients.....	7
1.5.2 Formulaire de spécifications relatives au produit fini de la DPSNSO	7
1.5.3 Spécifications	7
1.5.4 Pharmacopées acceptables	8
1.6 Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels.....	9
PARTIE 2. NORMES DE CARACTÉRISATION, D'IDENTIFICATION ET DE QUANTIFICATION.....	9
2.1 Caractérisation.....	9
2.1.1 Produits chimiques.....	9
2.1.2 Ingrédients traités.....	9
2.1.3 Extraits	10
2.1.3.1 Extraits normalisés	10
2.1.3.2 Extraits enrichis	11
2.2 Analyses d'identification.....	11
2.2.1 Identification appropriée des produits d'origine végétale.....	11
2.2.1.1 Techniques d'identification des produits d'origine végétale	12
2.2.2 Identification appropriée d'ingrédients médicinaux spécifiques.....	12
2.2.3 Détermination de l'identité du produit fini	13
2.3 Quantité	13
2.3.1 Quantification par essai.....	14
2.3.1.1 Ingrédients végétaux, y compris les extraits.....	14
2.3.1.2 Vitamines et minéraux.....	14
2.3.1.3 Isolats et duplicats synthétiques.....	15
2.3.1.4 Microorganismes vivants	15
2.3.1.5 Enzymes	15
2.3.2 Quantification par apport.....	15
PARTIE 3. NORMES DE PURETÉ.....	16
3.1 Contaminants microbiens.....	17
3.1.1 Exigences relatives à la contamination microbienne pour des produits et des voies d'administration spécifiques	18
3.1.1.1 Produits à plusieurs constituants.....	18
3.1.1.2 Produits sous forme posologique liquide.....	18
3.1.1.3 Produits stériles.....	18

3.2	Contaminants chimiques.....	18
3.2.1	Impuretés élémentaires.....	18
3.2.1.1	Arsenic	20
3.2.1.2	Chrome VI	20
3.2.1.3	USP <231> Métaux lourds totaux.....	20
3.2.2	Produits à usage topique.....	20
3.3	Autres impuretés.....	21
3.3.1	Mycotoxines (p. ex., aflatoxines)	21
3.3.2	Toxines cyanobactériennes (p. ex., microcystines)	21
3.3.3	Résidus de solvants	22
3.3.4	Détection d’hormones dans les matières d’origine animale	22
3.3.5	Préparations d’enzymes.....	22
3.3.6	Impuretés accidentelles, substances connexes et impuretés liées au traitement	23
3.3.7	Résidus de pesticides	23
3.3.8	Contaminants dans les huiles marines.....	23
3.3.9	Résidus d’antibiotiques dans les produits d’abeille	24
3.3.10	Radioactivité.....	25
3.3.11	Résistance des huiles à l’oxydation.....	25
3.3.12	Présence possible d’adultérants dans les produits de santé naturels	25
3.3.13	Ingrédients provenant de tissus susceptibles d’être contaminés par l’agent causant l’encéphalite spongiforme transmissible ou l’encéphalite spongiforme bovine	26
	PARTIE 4. AUTRES CRITÈRES ET ANALYSES	26
4.1	Indicateurs généraux de qualité	26
4.1.1	Matière étrangère	26
4.1.2	Détermination des cendres insolubles dans l’acide.....	26
4.1.3	Teneur en eau	26
4.1.4	Ingrédients non médicinaux	27
4.2	Tests de performance	27
4.2.1	Désagrégation.....	27
4.2.2	Dissolution.....	27
4.2.3	Uniformité des unités posologiques.....	28
4.3	Normes applicables aux médicaments homéopathiques	28
4.4	Analyses et exigences à l’appui des allégations figurant sur l’étiquette	28
4.5	Réduction du calendrier des analyses présenté dans les spécifications.....	28
4.6	Analyse de l’efficacité des agents antimicrobiens	29
4.7	Essai de stabilité	29
	PARTIE 5. RÉFÉRENCES.....	30
5.1	Documents et bases de données de Santé Canada.....	30

5.2 Documents internationaux	31
PARTIE 6. GLOSSAIRE	35
ANNEXE 1. CALCULS	39
ANNEXE 2. TESTS PHYSIQUES EXIGÉS SELON LES DIFFÉRENTES FORMES POSOLOGIQUES	41
ANNEXE 3: MODÈLE GÉNÉRAL DE SPÉCIFICATIONS POUR LES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS.....	43
ANNEXE 4: MODÈLE GÉNÉRAL DE SPÉCIFICATIONS POUR LES PRODUITS CONTENANT DES MICRO-ORGANISMES VIVANTS	46

PARTIE 1. INTRODUCTION

1.1 Objet

Cette ligne directrice est destinée à guider les intervenants afin de les aider à s'assurer que les produits de santé naturels (PSN) sont fabriqués en respectant des normes de qualité élevée. Elle a également pour but de décrire des approches qui permettront aux demandeurs et titulaires d'une licence de mise en marché de maintenir un niveau de conformité acceptable à l'égard des exigences en matière de qualité du [Règlement sur les produits de santé naturels \(RPSN\)](#).

Les aspects liés à la qualité d'une demande de licence de mise en marché (DLMM) reposent essentiellement sur le fait que l'on attend de l'industrie qu'elle fournisse tous les renseignements pertinents et qu'elle atteste la véracité, l'exactitude et l'exhaustivité de ces renseignements quant à la façon dont ses produits satisfont aux dispositions du RPSN concernant la qualité. Ces renseignements sont examinés en utilisant une approche fondée sur les risques qui cible les éléments de la demande les plus étroitement liés à l'innocuité, tout en favorisant le traitement rapide et efficace de cette demande.

D'autres approches aux principes et aux pratiques décrites dans ce document, ou toute autre approche en vue de répondre aux attentes qui y sont énoncées, peuvent être acceptables si, au final, elles concourent à la grande qualité des PSN. Le présent document renvoie à un certain nombre de sources de normes nationales et internationales, telles que la United States Pharmacopeia (USP), la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) et la Therapeutic Goods Administration de l'Australie (TGA). Ces sources doivent être consultées pour qu'un produit puisse répondre aux attentes en matière de qualité. On s'attend à ce que le titulaire d'une licence de mise en marché ait toute l'information pertinente pour assurer la conformité aux exigences réglementaires et que l'information fournie ou attestée au moment de la demande d'une licence soit tenue à jour une fois la licence délivrée.

Saviez-vous que des approches alternatives peuvent être utilisées si elles mènent à des PSN de haute qualité?

1.2 Contexte

Selon les commentaires précieux fournis par les intervenants à la suite de consultations et de séances d'information, et à la lumière de l'expérience acquise par les évaluateurs scientifiques, agents d'évaluation et coordonnateurs de demandes à la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO), le document de référence intitulé *Preuves attestant de la qualité des produits de santé naturels finis* a été révisé et remplacé par le *Guide de référence sur la qualité des produits de santé naturels*.

1.3 Portée

Sauf indication contraire, les attentes en matière de qualité décrites dans le présent document s'appliquent à tous les types de PSN visés par le Règlement, y compris les applications du volet des révisions officinales.

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

1.4 Rôles et responsabilités

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

Chacun sait que le titulaire d'une licence de mise en marché doit souvent s'en remettre à un tiers pour fabriquer le PSN, notamment lorsqu'il s'agit d'établir les spécifications et de procéder aux études préalables à la mise en circulation et aux essais de stabilité. Il importe donc de bien définir les rôles et les responsabilités associés à la production et à la mise à jour des données et des registres lorsque le titulaire d'une licence de mise en marché délègue à un tiers la responsabilité de fournir ces renseignements. Cela inclut également des cas où l'information n'est pas partagée directement avec le titulaire d'une licence de mise en marché (c.-à-d. des renseignements exclusifs qui pourraient être fournis à la DPSNSO à titre de fichier principal). Le titulaire d'une licence de mise en marché doit conserver des documents dans lesquels ses responsabilités et celles des tiers agissant pour son compte sont clairement définies. Ces documents peuvent inclure une entente technique valide entre le fabricant, l'importateur ou le tiers contractant et le titulaire d'une licence de mise en marché, signée et datée par les parties concernées. Il doit aussi y être clairement indiqué qui est responsable de produire et de tenir à jour les renseignements et les données appropriés et d'assumer toutes les fonctions principales associées à la conformité réglementaire du produit, lorsque de telles fonctions ont été déléguées à un tiers par le titulaire d'une licence de mise en marché.

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

1.5 Aperçu général – Demande de licence de mise en marché

Conformément aux paragraphes 4, 5 et 7 de la partie 1 du RPSN, il est interdit de vendre un produit de santé naturel à moins qu'une licence de mise en marché n'ait été délivrée à son égard. Pour obtenir cette licence de mise en marché, une demande comportant des renseignements attestant l'innocuité, l'efficacité et la grande qualité du PSN doit être présentée à la DPSNSO. Conformément à l'alinéa 5(j) du RPSN, les renseignements présentés pour

attester la qualité du PSN doivent notamment inclure un exemplaire des spécifications auxquelles le produit se conformera. La présentation d'un formulaire de licence de mise en marché signé sera interprétée comme attestation reconnaissant la responsabilité du titulaire d'une licence de respecter les exigences énoncées dans le RPSN et les documents connexes concernant la qualité des bonnes pratiques de fabrication.

Il se peut que les spécifications du produit fini, les activités d'analyse et leur documentation soient exigées en tant que composantes de la licence d'exploitation et des activités d'évaluation des BPF de la DPSNSO. Par exemple, les éléments de la licence d'exploitation peuvent permettre d'évaluer si les procédés et méthodes d'analyse utilisés, ainsi que les résultats de ces analyses (analyses microbiennes, analyse de métaux lourds, etc.) sont adéquats et corroborent la grande qualité du produit attestée dans la DLMM.

1.5.1 Exigences spécifiques aux ingrédients

Lorsqu'une monographie d'un ingrédient ou d'un produit figure dans le *Compendium des monographies* de la DPSNSO, la section de cette monographie traitant des spécifications doit être consultée afin de déterminer si des résultats spécifiques ont été indiqués pour l'ingrédient ou le produit fini. [La Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels \(BDIPSN\)](#) énumère également d'autres spécifications pour différents ingrédients. Cette information doit être prise en compte lors de l'établissement des spécifications du produit.

1.5.2 Formulaire de spécifications relatives au produit fini de la DPSNSO

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

La BDIPSN et les monographies de la DPSNSO contiennent des informations supplémentaires spécifiques à certains ingrédients qui peuvent aider à établir les spécifications du produit.

1.5.3 Spécifications

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

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

en matière de spécifications (autrement dit, les normes de qualité auxquelles les PSN doivent se conformer).

1.5.4 Pharmacopées acceptables

Les titulaires d'une licence de mise en marché peuvent également choisir d'appliquer d'autres pharmacopées que celles qui sont indiquées ci-dessus, susceptibles de mieux convenir à des ingrédients ou produits précis.

Lorsqu'une monographie est publiée dans l'une de ces pharmacopées, les spécifications de la monographie officinale doivent être considérées comme les spécifications minimales applicables pour l'analyse des

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

La DPSNSO considère que les pharmacopées et normes internationales suivantes sont actuellement acceptables dans leur intégralité :

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

Lorsque le titulaire d'une licence de mise en marché atteste de la conformité à l'une de ces pharmacopées, il doit désigner clairement la monographie utilisée. Toute autre analyse requise doit être identifiée ou les justifications scientifiques à l'appui d'une exemption d'analyse supplémentaire doivent être consignées.

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

La DPSNSO accepte l'utilisation de méthodes alternatives qui sont conformes aux exigences officinales. Lorsque des méthodes alternatives sont utilisées pour satisfaire aux normes officinales, la pharmacopée pertinente doit être consultée pour déterminer si ces méthodes alternatives peuvent convenir.

1.6 Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels

[La Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels \(BDIPSN\)](#) contient d'autres renseignements sur les ingrédients médicinaux et non médicinaux. Elle renferme également des descriptions et des renseignements concernant les méthodes d'analyse spécifiques qui sont acceptables pour les critères précisés.

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

2.1 Caractérisation

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

2.1.1 Produits chimiques

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

2.1.2 Ingrédients traités

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

a. Caractérisation du traitement des matières brutes

- Les matières brutes peuvent être caractérisées en précisant la façon dont elles ont été obtenues, de même que les méthodes utilisées pour leur récolte et leur nettoyage. Pour plus de détails consultez les directives sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) mentionnées dans la Partie 5 – Références ci-dessous.
- D'autres précisions peuvent être apportées à la caractérisation en décrivant les étapes du traitement après la récolte et la purification (c.-à-d. matières conservées à l'état sec ou frais, entières, coupées ou réduites en poudre, etc.).
- La caractérisation de l'identité, de la pureté et de la stabilité des matières brutes revêt une importance considérable, en particulier lorsque ces matières sont directement ajoutées à des produits finis sans autres traitements.

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

2.1.3 Extraits

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

2.1.3.1 Extraits normalisés

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

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

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

Un extrait peut être partiellement caractérisé d'après ses spécifications et le ratio de la quantité brute équivalente de la plante entière sur la quantité de l'extrait. Dans le cas d'un extrait liquide, un ratio de 1:5 signifie que 1 g de matière brute a été utilisé pour préparer 5 mL d'extrait, et pour un extrait solide, un ratio de 5:1 indique que 5 g de matière brute ont été utilisés pour préparer 1 g d'extrait (le premier chiffre du rapport désigne toujours la proportion de matière brute, et le second, la proportion de l'extrait).

Si le marqueur est uniquement utilisé à des fins de contrôle de la qualité, seules les spécifications comportant un seuil de tolérance inférieur pourraient être acceptables. Dans ce cas précis, la teneur du marqueur ne doit pas figurer sur l'étiquette du produit, puisque cette pratique serait considérée comme trompeuse pour le consommateur. Cette information doit être fournie sur demande.

Saviez-vous que la DPSNSO considère un produit comme étant 'normalisé' s'il est fabriqué de manière à toujours atteindre une concentration prédéterminée d'un marqueur ou d'un ensemble de marqueurs spécifiques?

2.1.3.2. Extraits enrichis

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

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

2.2 Analyses d'identification

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

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

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

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

2.2.1 Identification appropriée des produits d'origine végétale

Pour identifier les espèces végétales sans ambiguïté, les fabricants doivent appliquer les BPAR relatives à l'identification des plantes. Les producteurs et les cueilleurs de végétaux doivent respecter plusieurs principes quand ils procèdent à l'identification et à l'authentification des espèces végétales dans divers documents détaillés. Pour obtenir des précisions à ce sujet, il convient de consulter les documents intitulés [Good practices for plant identification, Directives OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte \(BPAR\)](#) et [Good Agricultural and Collection Practice for Herbal Raw Materials](#) de l'American Herbal Products

Association—American Herbal Pharmacopoeia. Des renseignements complets concernant ces documents figurent dans la section des références. Les procédures d'identification recommandées pour les ingrédients végétaux dépendent de la forme de la plante et de l'étape de la production.

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

2.2.1.1 Techniques d'identification des produits d'origine végétale

Techniques macroscopiques et organoleptiques : Ces techniques reposent sur l'analyse des caractéristiques morphologiques et anatomiques de la plante entière ou de certaines de ses parties (couleur, fracture, odeur, goût, etc.) Des renvois à des guides botaniques ou d'identification et des comparaisons avec des spécimens de référence peuvent être utilisés s'il est possible d'obtenir des spécimens de plantes à fleurs. Les caractéristiques sont déterminées à l'étape de la matière première, avant la transformation subie au cours du processus de production.

Techniques microscopiques : L'utilisation du microscope à fort grossissement et d'une lumière ou de colorations spéciales est nécessaire pour examiner les caractéristiques établies d'un ingrédient. Les résultats de ces examens doivent être comparés à des matières de référence authentifiées ou internes et/ou à des descriptions techniques reconnues (p. ex., la Ph. Eur.).

Identifications chimiques : Ces techniques englobent des méthodes comme la chromatographie, la spectrométrie, la gravimétrie, l'électrophorèse capillaire, l'analyse des empreintes génétiques, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou la spectroscopie de transmission dans le proche infrarouge. Des études génomiques, protéomiques et métabolomiques combinées à des méthodes statistiques, telles que l'analyse des composantes principales, peuvent être très utiles pour détecter des différences mineures, notamment pour établir l'origine de la matière première.

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

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

2.2.2 Identification appropriée d'ingrédients médicinaux spécifiques

Les isolats et duplicats synthétiques des matières de source naturelle (p. ex., les flavonoïdes comme la rutine et les vitamines) doivent être identifiés par une description physique à l'état de

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

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

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

2.2.3 Détermination de l'identité du produit fini

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

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

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

2.3 Quantité

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

Les seuils de tolérance pour la quantité d'ingrédients médicinaux doivent être conformes à la norme officinale applicable ou se situer entre 80 et 120 % de la quantité indiquée sur l'étiquette.

2.3.1 Quantification par essai

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

2.3.1.1 Ingrédients végétaux, y compris les extraits

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

Les analyses quantitatives d'un constituant d'extrait peuvent avoir lieu à l'étape du produit fini ou à celle d'extrait en tant qu'ingrédient, selon des méthodes d'analyse adéquates. Si les preuves à l'appui d'une allégation reposent sur la quantité d'un constituant actif en particulier, la quantification de ce constituant doit alors être réalisée à l'étape du produit fini. La quantification d'un constituant d'extrait peut être consignée dans le formulaire de DLMM dans la colonne intitulée « Activité ». Lorsqu'un composé marqueur est stipulé sur le formulaire de DLMM et l'étiquette, des seuils de tolérance pour la quantification devraient être établis de manière à comporter une limite supérieure et inférieure.

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

2.3.1.2 Vitamines et minéraux

Pour ce qui est des vitamines, les analyses quantitatives doivent être effectuées sur le produit fini au moyen de méthodes d'analyse appropriées décrites dans une pharmacopée admise ou d'autres méthodes reconnues internationalement. Les seuils de tolérance relatifs à la quantité des vitamines ou des minéraux doivent être conformes aux limites établies dans la USP pour chacune des vitamines et chacun des minéraux. En l'absence d'une norme officinale, les titulaires d'une licence de mise en marché doivent pouvoir fournir une justification scientifique pour toute quantité située hors de la plage des seuils de tolérance généraux compris entre 80 et 120 %. On recommande d'établir le seuil inférieur de l'essai à 90 % de la valeur alléguée sur l'étiquette pour garantir une teneur appropriée de l'ingrédient médicinal à la date d'expiration. Au besoin, l'activité des vitamines et des minéraux peut être indiquée.

Des seuils de tolérance au-dessus de 120% peuvent être utilisés avec une justification scientifique à l'appui. L'innocuité de limites plus élevées et des produits de dégradation doivent toujours être considérée. en

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

2.3.1.3 Isolats et duplicats synthétiques

Lorsque les ingrédients sont des isolats ou des duplicats synthétiques et que l'on ne dispose d'aucune norme officinale, les seuils de tolérance compris entre 80 et 120 % de la valeur alléguée sur l'étiquette sont généralement appropriés. L'innocuité des produits de dégradation devrait être prise en compte lors de l'examen de l'extension de ces seuils.

2.3.1.4 Microorganismes vivants

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

Si l'ingrédient médicinal est un mélange de microorganismes, il est acceptable d'indiquer le nombre total d'UFC comme quantité et la liste des souches comme matière d'origine de l'ingrédient médicinal.

Les titulaires d'une licence de mise en marché doivent veiller à ce que tous les produits atteignent au moins 80 % de la valeur alléguée sur l'étiquette pour les organismes viables à la fin de la période de conservation. Les limites supérieures concernant le nombre total d'UFC devraient être fixées conformément aux BPF. Le titulaire d'une licence de mise en marché doit être en mesure de présenter, sur demande, des données confirmant la stabilité de cette culture dans les conditions d'entreposage recommandées jusqu'à la fin de sa période de conservation.

2.3.1.5 Enzymes

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

2.3.2 Quantification par apport

En cas de quantification par apport, les ingrédients actifs ne font pas l'objet d'un essai à l'étape du produit fini. On cherche plutôt à prouver objectivement qu'une quantité d'un ingrédient médicinal (p. ex., une matière végétale) est ajoutée au produit fini par un calcul effectué à partir des données relatives au lot de fabrication et dérivées de l'application adéquate des BPF et des contrôles en cours de fabrication. De manière générale, la quantité d'un ingrédient médicinal est exprimée en unité de poids ciblé (p. ex., en mg) de la substance traitée pour chaque unité posologique. Il incombe au titulaire d'une licence de mise en marché de s'assurer que la quantification par apport est appropriée pour l'ingrédient.

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

La quantification par apport peut aussi être admise pour un ingrédient donné dans un produit qui renferme de multiples ingrédients (p. ex., les suppléments de vitamines et de minéraux). Dans ce cas précis, le titulaire d'une DLMM utilise une mesure de contrôle autre qu'un essai pour certains des ingrédients en présence et soumet les ingrédients essentiels à des essais.

Les spécifications de la matière première pour les ingrédients médicinaux à quantifier par apport doivent être exhaustives, afin d'assurer un contrôle adéquat de ces ingrédients, et être disponibles sur demande. Les procédures d'opération normalisées (PON) et les registres de lots doivent décrire clairement les mesures de contrôle mises en place au cours du processus de fabrication pour s'assurer qu'une quantité adéquate de l'ingrédient médicinal est ajoutée au mélange au cours du traitement afin d'atteindre la quantité par dose unitaire précisée sur l'étiquette. Ces documents doivent indiquer la quantité cible de l'ingrédient médicinal (c.-à-d. 100 % de ce qui est indiqué sur l'étiquette) et comprendre les mesures de contrôle relatives à la variation du poids pendant la fabrication des comprimés ou l'encapsulation. Généralement, une variation de 5 % du poids des doses unitaires est jugée acceptable. Lorsqu'un mélange comporte plusieurs ingrédients médicinaux ou qu'un ingrédient médicinal est combiné à des ingrédients non médicinaux, une description des mesures qui permettront d'assurer l'homogénéité des lots doit avoir été rédigée et être mise à la disposition de la DPSNSO, sur demande.

PARTIE 3. NORMES DE PURETÉ

Comme le prescrit l'alinéa 44(2) (a) du RPSN, les spécifications du produit fini doivent contenir des renseignements détaillés concernant la pureté du produit de santé naturel, notamment la mention des tolérances relatives à sa pureté. Il incombe aux titulaires d'une licence de mise en marché de tout mettre en œuvre pour bien comprendre le risque de contamination et les répercussions sur les consommateurs du PSN, de manière à réduire au minimum la présence de contaminants dans les PSN. Les spécifications du produit fini doivent inclure les analyses et les méthodes utilisées pour ces analyses, ainsi que les seuils de tolérance pour les contaminants microbiens et chimiques, comme l'indiquent les sections **Contaminants microbiens** et **Contaminants chimiques** ci-après.

Les titulaires d'une licence de mise en marché doivent également déterminer les analyses appropriées pour les contaminants non énumérés dans ce document, qui peuvent être nécessaires pour leur produit (p. ex., recherche d'aflatoxines, si la présence d'aflatoxines est probable, comme dans les produits contenant du ginseng ou des arachides). Lorsqu'un ingrédient est couvert par une monographie de la DPSNSO, il faut consulter la partie de la monographie qui traite des spécifications afin de savoir si la DPSNSO exige des analyses particulières pour l'ingrédient ou le produit fini. La [BDIPSN](#) devrait également être consultée afin d'obtenir d'autres spécifications pour les ingrédients.

Si le titulaire d'une licence de mise en marché effectue des analyses pour mesurer les contaminants à l'étape de la matière première ou que les ingrédients sont conformes à une norme officinale acceptable, il n'est pas nécessaire d'effectuer de nouveau ces analyses à l'étape du produit fini tant que les BPF sont en vigueur pour garantir que le produit fini n'a subi aucune contamination. Les matières premières qui sont conformes aux normes officinales ne devraient pas faire l'objet d'une analyse approfondie de la pureté chimique. Ainsi, des analyses pour vérifier la présence d'arsenic dans toutes les matières premières sont suffisantes, puisque la probabilité que le produit puisse être contaminé par de l'arsenic en cours de fabrication est peu probable.

3.1 Contaminants microbiens

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

Les analyses microbiennes doivent être réalisées à l'étape du produit fini. Si aucune analyse de la contamination microbienne n'est effectuée sur le produit fini, le titulaire d'une licence de mise en marché doit tenir à jour des justifications scientifiques motivant une exemption d'analyse.

De manière générale, la DPSNSO impose des limites pour les organismes suivants :

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

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

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

Les seuils de tolérance doivent être conformes à ceux établis dans les pharmacopées appropriées (p. ex., USP, BP, Ph. Eur., etc.).

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

3.1.1.1 Produits à plusieurs constituants

Pour les produits contenant plusieurs ingrédients, chacun dotés de seuils de tolérance différents, le seuil de tolérance associé au produit fini serait normalement fondés sur la limite la moins stricte; ce seuil doit toutefois être abaissé lorsque des analyses de routine indiquent des niveaux de contamination encore plus bas.

Veuillez-vous référer à l'annexe 4 pour des renseignements supplémentaires sur les limites de tolérance des contaminants microbiens.

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

3.1.1.2 Produits sous forme posologique liquide

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

3.1.1.3 Produits stériles

Les produits stériles, comme les produits ophtalmiques, doivent satisfaire aux critères définis dans la Ph. Eur., au chapitre 2.6.1 *Stérilité*.

3.2 Contaminants chimiques

Une analyse des contaminants chimiques devrait être envisagée pour tous les produits. Toutefois, elle n'est généralement pas requise pour les produits finis qui ne contiennent que des cultures probiotiques.

3.2.1 Impuretés élémentaires

Les impuretés élémentaires englobent les catalyseurs et les contaminants environnementaux qui peuvent être présents dans les matières premières ou les produits finis. Ces impuretés peuvent être présentes naturellement, être ajoutées intentionnellement au cours du processus de fabrication ou être introduites par inadvertance (p. ex., par contact avec l'équipement de fabrication). Les impuretés élémentaires peuvent être analysées individuellement ou en tant que métaux lourds totaux exprimés en plomb, à l'étape du produit fini ou de la matière première, si tous les ingrédients médicinaux et non médicinaux sont analysés. Les analyses doivent être réalisées conformément aux méthodes de vérification acceptable de la BDIPSN, aux méthodes officinales ou à d'autres méthodes approuvées à l'échelle internationale pour l'analyse de chacun des éléments.

Il n'est pas nécessaire de retester les contaminants chimiques à l'étape du produit fini, s'ils ont déjà été testés à l'étape de la matière première ou si les ingrédients sont conformes à une pharmacopée acceptable.

Une analyse du produit fini n'est pas requise si les matières premières ont été analysées ou que les ingrédients répondent aux normes officinales appropriées.

Le tableau 6 de l'annexe 1 contient les poids corporels de référence qui doivent être utilisés pour calculer les limites appropriées pour les sous-populations basées sur l'âge.

Tableau 1 : Limites acceptables pour les impuretés élémentaires

Élément	Limite quotidienne par adulte	Limite quotidienne par kg de poids corporel
Arsenic total OU Arsenic inorganique Arsenic organique	< 10,0 µg/jour	< 0,14 µg/kg p.c./jour
	< 2,1 µg/jour < 1,4 mg/jour	< 0,03 µg/kg p.c./jour < 20 µg/kg p.c./jour
Cadmium	< 6,0 µg/jour	< 0,09 µg/kg p.c./jour
Plomb	< 10,0 µg/jour	< 0,14 µg/kg p.c./jour
Mercure total	< 20,0 µg/jour	< 0,29 µg/kg p.c./jour
Méthyl mercure	< 2,0 µg/jour ¹	< 0,029 µg/kg p.c./jour ¹

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

Les seuils de tolérance pour l'arsenic, le cadmium, le plomb et le mercure total correspondent aux normes internationales pertinentes. Des études font clairement état d'effets néfastes sur la santé causés par des concentrations sanguines situées entre 1 et 10 µg/dL, notamment une neurotoxicité pour le développement, des effets neurodégénératifs, cardiovasculaires et rénaux, de même que des effets sur l'appareil reproducteur. En outre, des données à jour indiquent que les éléments de preuve sont insuffisants pour conclure qu'il existe un seuil en deçà duquel on n'observerait aucun effet sur la santé. La gestion du risque associé au plomb consiste donc à réduire autant que possible l'exposition à cet élément et, ce faisant, les risques associés.

Lorsque les seuils de tolérance pour les métaux individuels sont exprimés en ppm dans les spécifications ou dans une autre unité de mesure de concentration, l'exposition quotidienne pour la sous-population la plus vulnérable indiquée sur l'étiquette ne doit pas être dépassée. Il convient de consulter l'exemple de calcul donné à l'annexe 1. La dose maximale journalière doit être consignée et utilisée pour justifier le seuil proposé.

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

3.2.1.1 Arsenic

Si la teneur totale en arsenic du produit fini dépasse le seuil de tolérance actuel de 0,14 µg/kg p.c./jour (compte tenu de la dose et de la sous-population), le titulaire d'une licence de mise en marché est tenu d'effectuer d'autres analyses de spéciation de l'arsenic afin de démontrer que la dose d'arsenic inorganique ne dépasse pas 0,03 µg/kg p.c./jour et la dose d'arsenic organique, 20,0 µg/kg p.c./jour.

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

3.2.1.2 Chrome VI

Des analyses concernant le chrome VI devraient être réalisées si on soupçonne une contamination à ce métal. Un seuil de tolérance de 0,29 µg/kg p.c./jour ou des seuils conformes à une pharmacopée appropriée devraient s'appliquer.

3.2.1.3 USP <231> Métaux lourds totaux

La sensibilité des méthodes USP <231> et Ph. Eur 2.4.8 n'est pas considérée comme étant la même pour toutes les impuretés élémentaires toxiques réagissant avec la thioacétamide. Il n'existe pas de dose journalière admissible (DJA) ou de quantité journalière admissible (QJA) connue établie par un quelconque comité scientifique d'experts ou groupe de travail sur les métaux lourds totaux. Pour ces raisons, l'établissement d'un seuil de tolérance inférieur ou égal à 10 ppm pour les métaux lourds totaux présents à l'étape du produit fini ne protégera pas nécessairement les consommateurs de façon adéquate. Une exposition non sécuritaire est possible si la dose quotidienne d'un produit est élevée ou si la teneur de l'un des métaux lourds contaminants qu'il contient dépasse le seuil de tolérance, même si la valeur limite de 10 ppm n'est pas dépassée en raison de la faible concentration des autres métaux lourds en présence. Dans le cas d'un ingrédient connu pour accumuler certains métaux lourds, le produit doit être soumis à une analyse de chacun des métaux lourds (p. ex., cadmium dans certaines plantes, arsenic dans certaines algues ou mercure dans certaines huiles marines).

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

1. Il est nécessaire de montrer que l'analyse <231> de l'USP est appropriée compte tenu de la matrice analysée.
2. Une limite d'au plus 10 ppm obtenue avec la méthode d'analyse USP <231> sera acceptable, si on peut prouver, en se fondant sur des analyses de lots représentatifs du produit, qu'aucun métal lourd, pris individuellement, n'approche les seuils de tolérance établis par la DPSNSO.
3. Si le produit échoue à l'analyse USP <231>, il doit alors être soumis à des d'analyses de quantification appropriées de chacun des métaux lourds.

3.2.2 Produits à usage topique

La voie cutanée est la principale voie d'exposition aux produits à usage topique. Les concentrations de métaux lourds dans ces produits devraient respecter les limites suivantes :

Tableau 2 : Limites acceptables pour les métaux lourds dans les produits à usage topique

Élément	Limites en parties par million (ppm)
Arsenic	3 ppm
Cadmium	3 ppm
Plomb	10 ppm
Mercure total	1 ppm
Antimoine	5 ppm

Il incombe aux titulaires d'une licence de mise en marché de s'assurer que la contamination du produit fini par des métaux lourds est la plus faible possible.

3.3 Autres impuretés

Le titulaire d'une licence de mise en marché est chargé de veiller à ce que des spécifications et des analyses appropriées soient fournies pour toutes les matières premières utilisées dans la fabrication du PSN, conformément aux articles 5 et 44 du [RPSN](#). La section des monographies de la DPSNSO traitant des spécifications doit être consultés pour établir les spécifications.

Par exemple, les monographies USP, Ph. Eur. et BP ainsi que du Codex sont considérés comme étant appropriées pour le contrôle de la qualité d'un ingrédient ou d'un PSN fini.

3.3.1 Mycotoxines (p. ex., aflatoxines)

Les produits contenant du ginseng ou des arachides, ou toute autre substance dérivée de ces aliments, doivent être soumis à des analyses, car ils peuvent être contaminés par des aflatoxines par suite de pratiques agricoles et de conditions d'entreposage déficientes. Les autres produits pour lesquels l'analyse des mycotoxines s'impose sont l'huile d'onagre, la canne à sucre, la betterave à sucre, la graine de coton et les produits dérivés du maïs. Une analyse des mycotoxines est également requise lorsqu'un ingrédient médicinal a fait l'objet de rapports de cas de contamination fongique ou lorsqu'il est probable qu'il y ait eu contamination fongique.

La DPSNSO a établi à < 20 µg/kg (ppb) le seuil de tolérance pour les aflatoxines (B1+B2+G1+G2) et à < 5 µg/kg (ppb) pour l'aflatoxine B1. Bien que les mycotoxines de type aflatoxines soient des contaminants courants, d'autres mycotoxines peuvent aussi être préoccupantes, comme l'ochratoxine A. Il incombe au titulaire d'une licence de mise en marché d'établir parmi ces mycotoxines celles qui peuvent présenter des risques pour la santé, puis de déterminer les méthodes d'analyse et les seuils de tolérance pour les mycotoxines préoccupantes.

3.3.2 Toxines cyanobactériennes (p. ex., microcystines)

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

La DPSNSO a adopté un seuil de tolérance pour les produits finis de 0,02 µg MC-LR/kg p.c./jour et de 1 ppm pour les matières premières, sous réserve que la consommation quotidienne totale demeure inférieure à 0,02 µg MC-LR/kg p.c., lorsqu'elle est calculée pour le produit fini.

Les titulaires d'une licence de mise en marché doivent réaliser des analyses pour les microcystines dans d'autres produits contenant des cyanobactéries en cas d'antécédents de contamination.

3.3.3 Résidus de solvants

Les solvants dont on sait qu'ils causent des effets toxiques inacceptables (ICH, solvants de classe I) ne sont pas considérés comme étant appropriés pour des PSN. S'il est impossible d'éviter le recours à des solvants de classe I, il est essentiel d'obtenir une confirmation de leur acceptabilité avant de les utiliser sur la matière première. Il faut aussi limiter l'utilisation de solvants associés à une toxicité moyenne (ICH, solvants de classe II) en vue de protéger les consommateurs contre d'éventuelles réactions indésirables. Si possible, on aura recours aux solvants les moins toxiques (ICH, solvants de classe III). Les listes de ces classes sont accessibles sur consultation des [lignes directrices de l'ICH pour les solvants résiduels, Directives tripartite harmonisée](#).

L'analyse des solvants doit être réalisée conformément aux méthodes officinales (USP, Ph. Eur.) au moyen des techniques telles que la chromatographie en phase gazeuse (GC) et chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Les seuils de tolérance pour les résidus de solvants doivent être conformes aux limites de l'ICH ou aux limites officinales.

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

Si les fabricants se sont assurés par l'exécution d'une procédure cumulative, conformément à l'analyse USP <467>, que le taux de solvants résiduels est acceptable et inférieur au seuil acceptable, l'analyse des solvants résiduels n'est pas nécessaire.

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

Les matières animales non humaines utilisées dans les PSN, comme les ovaires, l'hypothalamus, la prostate, les glandes mammaires, l'hypophyse, les surrénales et l'orchis, ne doivent pas contenir d'hormones sexuelles, qui sont réglementées en tant que médicaments d'ordonnance selon le [Règlement sur les aliments et drogues](#) ou comme substances contrôlées, tel qu'indiqué dans l'annexe IV de la [Loi réglementant certaines drogues et autres substances](#), et par conséquent sont exclus des PSN en vertu du [Règlement sur les produits de santé naturels](#). Les principales hormones sexuelles préoccupantes sont la progestérone, les œstrogènes (Estradiol + Estrone), la testostérone, et la DHEA. Les analyses pour la détection d'hormones sont requises uniquement pour les matières d'origine animale utilisées dans les PSN, qui sont connues pour comporter des hormones réglementées au Canada en tant que médicaments d'ordonnance ou substances contrôlées.

3.3.5 Préparations d'enzymes

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

3.3.6 Impuretés accidentelles, substances connexes et impuretés liées au traitement

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

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

3.3.7 Résidus de pesticides

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

Il se pourrait que l'analyse des pesticides ne soit pas obligatoire pour certains produits. Il s'agirait par exemple des produits dont le contenu biologique est certifié à $\geq 95\%$ ou des produits à usage topique utilisant des ingrédients de normes officinales qui n'ont pas de limites maximales de résidus de pesticides.

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

3.3.8 Contaminants dans les huiles marines

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

Lorsqu'il est nécessaire d'analyser des PCDD, des PCDF et des PCB de type dioxine, il convient d'utiliser des méthodes d'analyse appropriées, comme la méthode n° 1613 (révision B) pour les PCDD et les PCDF et la méthode n° 1668B pour les congénères de biphényles chlorés de l'EPA (Ph. Eur. : EPA 2008 et EPA 1994). Pour plus d'information, il est conseillé aux titulaires d'une licence de mise en marché de consulter les documents de la Commission

européenne sur les dioxines et les PCB de type dioxine dans les huiles marines (UE 2006a, b; UE 2001). Le tableau qui suit indique les limites fixées pour ces contaminants chimiques dans les huiles marines.

Tableau 3 : Limites acceptables de dioxines et de polychlorobiphényles de type dioxine dans les huiles de source marine

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

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

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

3.3.9 Résidus d'antibiotiques dans les produits d'abeille

Étant donné que le chloramphénicol et le 5-nitrofurane sont des substances frappées d'interdiction dans des produits tel le miel, conformément à la *Loi sur les aliments et les drogues* et à son règlement d'application (C.01.610.1), les PSN doivent être exempts de ces antibiotiques ou de leurs résidus. Tout particulièrement, les métabolites et résidus de nitrofurane dérivés de la furazolidone, furaltadone, nitrofurantoïne et nitrofurazone sont préoccupants. Des renseignements complémentaires sur les analyses sont accessibles dans plusieurs articles, notamment : *Determination and confirmation of nitrofurans residues in honey using LC-MS/MS*, JOURNAL-OF-AGRICULTURAL-AND-FOOD-CHEMISTRY. FEB 21 2007; 55 (4): 1103-1108, Lopez-MI; Feldlaufer-MF; Williams-AD; Chu-PS. Les titulaires d'une licence de mise en marché sont tenus d'analyser la présence des résidus de 5-nitrofurane et de chloramphénicol dans le miel et la gelée royale. Autrement, une justification scientifique indiquant pourquoi l'analyse n'est pas nécessaire devra être fournie sur demande.

3.3.10 Radioactivité

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

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

3.3.11 Résistance des huiles à l'oxydation

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

Tableau 4 : Limites acceptables pour les paramètres de résistance à l'oxydation des huiles marines

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

Saviez-vous que du diéthylène glycol a été utilisé comme adultérant dans de la glycérine ou du dentifrice? que de la mélamine a été un adultérant dans des produits dérivés du lait? et que des produits utilisés pour la dysfonction érectile, les troubles du sommeil et la perte de poids ont été adultérés avec des médicaments d'ordonnance non déclarés?

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

3.3.12 Présence possible d'adultérants dans les produits de santé naturels

Il incombe au titulaire d'une licence de mise en marché de s'assurer que le produit fini n'est pas falsifié. Le risque que des ingrédients non

Les falsifications peuvent se produire dû à de mauvaises pratiques relatives au contrôle de la qualité ou peuvent être volontaires afin d'utiliser des alternatives moins onéreuses ou améliorer l'efficacité du produit.

déclarés soient présents doit être envisagé tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

3.3.13 Ingrédients provenant de tissus susceptibles d'être contaminés par l'agent causant l'encéphalite spongiforme transmissible (EST) ou l'encéphalite spongiforme bovine (ESB)

Il incombe aux titulaires d'une licence de mise en marché de s'assurer qu'aucun produit n'est contaminé par l'agent pouvant causer l'encéphalite spongiforme transmissible (EST) ou l'encéphalite spongiforme bovine (ESB). Les titulaires d'une licence de mise en marché sont invités à consulter l'article B.01.047.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* pour obtenir des renseignements sur les restrictions s'appliquant aux « matériels à risques spécifiés », à l'adresse http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/page-24.html.

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

PARTIE 4. AUTRES CRITÈRES ET ANALYSES

4.1 Indicateurs généraux de qualité

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

4.1.1 Matière étrangère

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

4.1.2 Détermination des cendres insolubles dans l'acide

Cette analyse est essentielle pour déterminer la quantité d'impuretés inorganiques présente dans une plante, une algue ou un champignon sous la forme de corps étrangers (non biologiques).

4.1.3 Teneur en eau

Cette analyse est obligatoire pour les matières hygroscopiques. Les seuils de tolérance doivent être justifiés par des données sur les effets de l'absorption d'eau sur le produit (p. ex., activité et

stabilité). Le recours à une méthode de détermination des pertes à la dessiccation peut suffire; toutefois, dans certains cas (p. ex., dans le cas des plantes contenant des huiles essentielles), des analyses spécifiques comme la méthode Karl Fischer peuvent être exigées.

4.1.4 Ingrédients non médicinaux

Il incombe au titulaire d'une licence de mise en marché de veiller à ce que tous les ingrédients non médicinaux (INM) respectent toutes les restrictions mentionnées dans la BDIPSN et que les INM soient utilisés en des quantités suffisantes pour appuyer l'usage pour lequel ils ont été prévus.

4.2 Tests de performance

Un résumé des exigences en matière de tests physiques pour certaines formes posologiques est présenté à **l'annexe 2**.

4.2.1 Désagrégation

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

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

4.2.2 Dissolution

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

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

Saviez-vous que l'analyse de désagrégation n'est pas requise si l'analyse de dissolution est effectuée?

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

4.2.3 Uniformité des unités posologiques

L'uniformité des unités posologiques se rapporte à la fois à la masse et à la teneur en substance active de la forme posologique. Les spécifications doivent comprendre l'une ou l'autre information, ou les deux si la substance active représente moins de 5 % du poids total. Des seuils de tolérance doivent être établis pour la variation du poids, le volume de remplissage et l'uniformité du remplissage. Les analyses d'uniformité des unités posologiques doivent être effectuées en conformité avec l'USP ou la Ph. Eur. et satisfaire aux critères de spécification énoncés dans ces documents.

4.3 Normes applicables aux médicaments homéopathiques

Les normes spécifiques des produits homéopathiques englobent la détermination de l'identité, l'expression de la quantité et de l'activité homéopathique, les exigences concernant la stérilisation des nosodes et les exemptions d'analyse. Ces normes figurent dans le document intitulé [Preuves relatives aux médicaments homéopathiques](#).

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

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

4.5 Réduction du calendrier des analyses présenté dans les spécifications

Les spécifications du produit fini doivent indiquer clairement le calendrier d'analyse prévu et une PON devrait décrire la marche à suivre dans le cas où le produit échoue à une analyse. La mise en œuvre du programme d'analyse allégé sera examinée et vérifiée dans le cadre du processus de demande de licence d'exploitation, Il incombe au titulaire d'une licence de mise en marché de s'assurer que le retranchement d'une ou plusieurs analyses ne compromettra pas l'innocuité du produit et est étayé par une justification scientifique. Le document de référence intitulé *Bonnes pratiques de fabrication* contient d'autres renseignements concernant la réduction du calendrier des analyses.

Saviez-vous que le document de référence sur les bonnes pratiques de fabrication fournit des d'informations plus détaillées sur la stabilité et les réductions des analyses?

4.6 Analyse de l'efficacité des agents antimicrobiens

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

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

4.7 Essai de stabilité

Les tests de stabilité des PSN sont obligatoires aux termes de l'article 52 du RPSN. Les tests de stabilité ont pour but d'évaluer les effets des facteurs environnementaux (p. ex., la température, l'humidité, la lumière, etc.), des matériaux d'emballage (système récipient-fermeture) et des facteurs intrinsèques (p. ex., la dégradation des ingrédients et leurs interactions, la détérioration naturelle, etc.) sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit et d'établir sa durée de conservation. Le titulaire d'une licence de mise en marché est l'ultime responsable de la qualité du produit et par le fait même, de sa stabilité. S'il délègue cette responsabilité à un tiers, le rôle et les responsabilités de chacun doivent alors être clairement définis pour assurer la conformité du produit. La DPSNSO pourrait exiger les informations de stabilité comme composante du processus d'obtention de licence d'exploitation. Pour obtenir un complément d'information, veuillez consulter [les lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication](#).

PARTIE 5. RÉFÉRENCES

5.1 Documents et bases de données de Santé Canada

Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/online-enligne/nhpid-bipsn-fra.php>

Règlement sur les produits de santé naturels [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2003-196/>

Règlement sur les aliments et les drogues [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch_870/page-24.html

Bonnes pratiques de fabrication [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/gmp-bpf-fra.php>

Document de référence concernant la licence d'exploitation [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/slqd-drle-fra.php>

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

Document de référence concernant la licence de mise en marché [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/license-licence_guide_tc-tm-fra.php

Essais cliniques pour les produits de santé naturels [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/clin_trials-essais_nhp-psn-fra.php

Compendium des monographies [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/compendium-fra.php>

Fichier principal : procédures, particularités et spécifications [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/master_file_fichier_principal-fra.php

Méthode officielle DO-25 [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/method/tab_com-fra.php

Lignes directrices canadiennes pour la gestion des matières radioactives naturelles (MRN) [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/norm-mrn/index-fra.php>

Liste des limites maximales de résidus de pesticides dans diverses denrées est présentée à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/pdf/pest/part/protect-protoger/food-nourriture/mrl-lmr-fra.pdf [Dernier accès le 2013-02-19]

5.2 Documents internationaux

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

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

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

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

AOAC (2002) AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : http://www.aoac.org/Official_Methods/slv_guidelines.pdf

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

Codex Alimentarius list of official standards [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://www.codexalimentarius.org/codex-home/fr/?lang=en>

[EMA \(2009\): *Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products*, European Medicines Agency](#) [Dernier accès le 2013-09-18]

[EMA \(2006\): *Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products*, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products \(CPMP/QWP/2819/00, 30/03/2006\)](#) [Dernier accès le 2013-09-18]

[EMA \(2006\): *Note for Guidance on Specification: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products*, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products \(CPMP/QWP/2820/00, 30/03/2006\)](#) [Dernier accès le 2013-09-18]

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

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

European Commission Recommendations. *On the protection and information of the public to exposure resulting from the continued radioactive caesium contamination of certain wild food*

products as a consequence of the accident at the Chernobyl nuclear power station. Official Journal of the European Union (2003/120/EC).

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

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

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

[ICH \(2011\): Guidelines for Residual Solvents, Harmonized Tripartite Guideline, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use](#) [Dernier accès le 2013-09-18]

ICH Quality Guidelines [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

IUPAC 2001 [Dernier accès le 19-02-2013] Accessible à l'adresse : <http://www.iupac.org/publications/pac/2001/pdf/7308x1381.pdf>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EPA 2008. United States Environmental Protection Agency. Method 1668B: Chlorinated Biphenyl Congeners in Water, Soil, Sediment, Biosolids, and Tissue by HRGC/HRMS. Washington (DC): Engineering and Analysis Division, Office of Science and Technology, Office of Water, United States Environmental Protection Agency. [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : http://water.epa.gov/scitech/methods/cwa/bioindicators/upload/2009_01_07_methods_method_1668.pdf

EPA 1994. United States Environmental Protection Agency. Method 1613, Revision B: Tetra-through Octa-Chlorinated Dioxins and Furans by Isotope Dilution HRGC/HRMS [online]. Washington (DC): Engineering and Analysis Division, Office of Science and Technology, Office of Water, United States Environmental Protection Agency. [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://www.epa.gov/waterscience/methods/method/dioxins/1613.pdf>

EU 2006a: European Union. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union L 364/5 20.12.2006. [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:EN:PDF>

EU 2006b: European Union. Commission Regulation (EC) No 199/2006 of 3 February 2006 amending Regulation (EC) No 466/2001 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards dioxins and dioxin-like PCBs. Official Journal of the European Union L 32/34 4.2.2006. [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:032:0034:0038:EN:PDF>

EU 2001: European Union. Commission Regulation (EC) No 2375/2001 of 29 November 2001 amending Regulation (EC) No 466/2001 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Communities L 321/1 6.12.2001. [En ligne]. [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:321:0001:0005:EN:PDF>

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

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

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

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

WHO Working Document (2006): *Stability Testing of Active Substances and Pharmaceutical Products*. [Dernier accès le 19-02-2013]. Accessible à l'adresse : http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS06_179_StabilityGuidelineSept06.pdf

PARTIE 6. GLOSSAIRE

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

Activité: Quantité par unité posologique du ou des constituants normalisés, qui aide à caractériser la quantité de l'ingrédient. Elle est uniquement requise lorsqu'une allégation concernant l'activité figure sur l'étiquette et lorsque des publications scientifiques appuient un produit particulier contenant ce constituant normalisé.

Adultérant: À l'alinéa 30 (1) (a) de la *Loi sur les aliments et drogues*, il est déclaré qu'« un aliment ou une drogue, ou une catégorie d'aliments ou de drogues, est falsifié si une substance ou catégorie de substances prévue par le règlement s'y trouve, y a été ajoutée ou en a été extraite, ou en est absente ». Dans ce contexte, « prévue » signifie tel qu'il a été défini dans la ligne directrice, la politique ou la réglementation. Dans le présent guide, le terme « adultérant » est utilisé spécifiquement pour désigner, soit une substance non déclarée (drogues ou autres substances) qui a été ajoutée pour accroître l'activité perçue, soit des substances économiques qui ont été ajoutées pour augmenter le poids ou réduire le coût. Le sens du terme « adultérant » est donc à distinguer de celui du terme « contaminant ». Référence : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/complement/bq-qhm_doc-02-02/index-fra.php. [Dernier accès le 19-02-2013].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fraction: Partie ou groupe fonctionnel d'une molécule.

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

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

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

Lot ou groupe d'unités: Quantité d'une matière première ou d'un produit fini produit au cours d'une même opération caractérisée par des conditions homogènes. Un lot peut être constitué

d'un ou de plusieurs groupes d'unités. Il est reçu ou mis en circulation pour une utilisation ultérieure.

Matière animale non humaine: Partie du corps ou sécrétion obtenue d'un animal autre que l'humain, qui est utilisée pour préparer un PSN, y compris les atténuations utilisées en homéopathie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Termes associés à la validation de l'identité :

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

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

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

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

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

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

Termes associés aux études de stabilité :

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

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

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

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

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

ANNEXE 1. CALCULS

Contaminants chimiques

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

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

Quantité de plomb ingérée par jour
par kg de poids corporel : 0,043 µg/kg p.c./jour (satisfait au seuil de tolérance de la DPSNSO puisqu'il est < 0,14 µg/kg p.c./jour)

Remarques :

Ce calcul est effectué en fonction d'un poids corporel moyen de 70 kg pour un adulte. Si le produit est destiné à un enfant, la dose doit être déterminée en fonction du poids corporel de cet enfant, comme l'indique le tableau suivant.

Tableau 5 : Poids de référence par sous-population

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

Le tableau qui précède a été élaboré à partir de [poids corporels de référence de Santé Canada](#) [Dernier accès le 19-02-2013] et de [graphiques de croissance des Centers for Disease Control and Prevention](#) [Dernier accès le 19-02-2013]. Les poids corporels du tableau doivent être utilisés au moment de calculer la teneur en contaminants chimiques (p. ex., métaux lourds, résidus de solvants, etc.). À partir de 9 ans, on constate un écart entre le poids corporel des garçons et celui des filles dans les tableaux utilisés pour déterminer les poids corporels de référence. Le poids corporel le moins élevé des deux sous-populations est utilisé pour la catégorie d'âge 9 à 18 ans.

Tableau 6 : Feuille de travail – Conversion de concentrations d’impuretés élémentaires en apport quotidien d’impuretés (adaptée de l’American Herbal Products Association [AHPA 2008] *Background on California Proposition 65: Issues related to heavy metals and herbal products*)

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

ANNEXE 2. TESTS PHYSIQUES EXIGÉS SELON LES DIFFÉRENTES FORMES POSOLOGIQUES

Tableau 7 : Tests physiques exigés selon les différentes formes posologiques

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

posologiques mesurées										
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

¹ Cette évaluation n'est généralement pas incluse dans les spécifications de base. Cependant celle-ci est évaluée durant l'étape de développement et durant les études de stabilité.

² Ceci inclus tous formes posologiques à libération immédiate sauf ceux qui impliquent une libération rapide ou qui résultent à un effet accéléré de l'ingrédient médicinal.

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

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

ANNEXE 3: MODÈLE GÉNÉRAL DE SPÉCIFICATIONS POUR LES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

Paramètres de l'analyse		Limites de tolérances
Analyse d'identité		
Description physique du produit fini	Couleur, forme et toutes autres limites de tolérance considérées comme nécessaire	
L'identité de chaque ingrédient médicinal (à l'étape de la matière première ou le produit fini)	Caractéristique(s) nécessaire(s) pour identifier l'ingrédient médicinal	
Analyse de l'impureté microbienne (à l'étape du produit fini) Cette analyse doit être effectuée selon les pharmacopées USP, BP ou Ph. Eur. et doit être spécifique à l'ingrédient médicinal trouvé dans le produit ainsi qu'à la forme posologique.		
Dénombrement des bactéries aérobies totales	Limites officielles USP, BP ou Ph. Eur.	
Champignons contaminants (levure et moisissure)	Limites officielles USP, BP ou Ph. Eur.	
<i>Escherichia coli</i>	Limites officielles USP, BP ou Ph. Eur.	
<i>Salmonella spp.</i>	Limites officielles USP, BP ou Ph. Eur.	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Limites officielles USP, BP ou Ph. Eur.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Limites officielles USP, BP ou Ph. Eur.	
Toutes autres analyses d'impuretés microbiologiques exigées selon les pharmacopées USP, BP ou Ph. Eur.	Limites officielles USP, BP ou Ph. Eur.	
Contaminants chimiques (à l'étape du produit fini ou de la matière première pour les ingrédients concernés)		
Impuretés élémentaires	Arsenic - Arsenic inorganique - Arsenic organique	Orale: <0.14 µg/kg p.c./jour <0.03 µg/ kg p.c./jour <20 µg/ kg p.c./jour Topique: 3 ppm
	Cadmium	Orale: < 0.09 µg/ kg p.c./jour Topique: 3 ppm
	Plomb	Orale: < 0.14 µg/ kg p.c./jour Topique: 10 ppm
	Mercure total - Méthylmercure	Orale: < 0.29 µg/ kg p.c./jour < 0.029 µg/ kg p.c./jour Topique: 1 ppm
	Chrome IV (si applicable)	Orale: < 0.29 µg/ kg p.c./jour Topique: 5 ppm
Résidus de solvants	Limites de l'ICH ou l'USP	

Pesticides		Limites de l'USP
Paramètres d'analyse spécifiques aux ingrédients		
Mycotoxines (par ex. aflatoxines)		< 20 µg/kg (ppb) pour les aflatoxines (B1+B2+G1+G2) <5 µg/kg (ppb) pour les aflatoxines B1
Toxines de cyanobactéries		0.02 µg MC-LR/kg p.c./jour
Hormones (matière animale)		Absent
Contaminants présent dans les huiles marines	Total des PCDDs et PCDFs	2.0 pg TEQ TEF/g d'huile
	Total des PCDDs, PCDFs et PCBs de type dioxine	10.0 pg TEQ TEF/g d'huile
Résistance à l'oxydation pour les huiles	Huiles non-marines	Limites officielles
	Huiles marines - PV - AV - Valeur TOTOX (2X PV + AV)	≤ 5 mEQ/kg ≤ 20 mEq/kg ≤ 26 mEq/kg
Résidus d'antibiotiques dans les produits d'abeille		Absent
Radioactivité		600 Becquerels/kg de substance
Teneur en cendres (pour les matières végétales telle que les plantes)		Limites officielles
Perte à la dessiccation pour les matières végétales telles que les plantes)		Limites officielles
Impuretés accidentelles (préciser)		Limites officielles si disponible
Impuretés provenant du traitement (préciser)		Limites officielles si disponible
Impuretés spécifique aux ingrédients (préciser)		Limites officielles si disponible
Substances connexes (préciser)		Limites officielles si disponible
Adultérants possible (préciser)		Limites officielles si disponible
Agent de décomposition (préciser)		Limites officielles si disponible
Quantité (à l'étape du produit fini)		
Quantité établie par essai pour chaque ingrédient médicinal		Conforme aux limites officielles ou, en leur absence, 80 -120% de la valeur déclarée sur l'étiquette
Quantité établie par apport pour chaque ingrédient médicinal		100% de ce qui est déclaré sur l'étiquette
Tests de performance*		
Test de désagrégation ou dissolution		≤ 45 min (non enrobé) ≤ 60 min (enrobage simple) Le profil de dissolution doit être établi pour les produits à

	libération contrôlée Les comprimés à enrobage entéro-soluble doivent être testés conformément aux pharmacopées (USP ou Ph. Eur.)
Variation du poids ou uniformité des unités posologiques	Limites officinales
Analyse de l'efficacité antimicrobienne (pour les produits qui contiennent les agents de conservation antimicrobienne)	Limites officinales

*Se référer à l'annexe 2 pour les tests supplémentaires requis pour des formes posologiques spécifiques.

Les méthodes d'analyse doivent être reconnues par une pharmacopée ou internationalement

ANNEXE 4: MODÈLE GÉNÉRAL DE SPÉCIFICATIONS POUR LES PRODUITS CONTENANT DES MICRO-ORGANISMES VIVANTS

Paramètres de l'analyse		Méthode d'analyse	Limites de tolérances
Analyse d'identité			
Description physique du produit fini		Couleur, forme et toutes autres limites de tolérance considérées comme nécessaire	
L'identité des ingrédients médicinaux (à l'étape de la matière première)	Phénotypique	Analyses biochimiques pour permettre l'observation visible des caractéristiques distinctes à l'espèce.	Série de tests pour obtenir une confirmation suffisante des traits observables de l'espèce, qui peuvent inclure, mais ne se limitent pas à ce qui suit : <ul style="list-style-type: none"> • Coloration de Gram • Fermentation de sucre d'IPA • Activité enzymatique • Profils d'acides gras • Profils protéomiques
	Génotypique	Identification d'espèce par une comparaison à des « type-strain » identiques et non-identiques obtenues d'une banque de souches reconnue internationalement (par ex. l'ATCC; NCTC).	Technique d'analyse/séquençage du génome par une méthode convenable pour l'espèce, et qui démontre une homologie minimale de 97% aux « type-strain », et moins de 95% à ceux qui ne sont pas identiques.
		Caractérisation de souche par un séquençage complet du génome.	Technique d'analyse/séquençage du génome entier <i>in-vitro</i> par une méthode convenable pour l'espèce, pour permettre une confirmation indépendante (par ex. RAPD-PCR; ECP; ERIC-PCR; rep-PCR).
Analyse de l'impureté microbienne (à l'étape du produit fini)			
Numération sur plaque des microorganismes aérobies ¹		Tirées d'une pharmacopée ou	10 ⁴ UFC/g ou mL.

Numération des levures et moisissures (champignons) ²		autres méthodes reconnues internationalement.	10 ² UFC/g ou mL.
<i>Enterobacteriaceae</i> et bactéries Gram-négatif tolérantes à la bile ³			10 ² UFC/g ou mL
<i>Salmonella spp.</i>			Absent (10g ou 10mL)
<i>Escherichia coli</i>			Absent (1g ou 1mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>			Absent (1g ou 1mL)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁴			Absent (1g ou 1mL)
Contaminants chimiques (à l'étape du produit fini ou de la matière première pour les ingrédients concernés)			
Impuretés élémentaires	Arsenic - Arsenic inorganique - Arsenic organique	Tirées d'une pharmacopée ou autres méthodes reconnues internationalement.	<0.14 µg/kg p.c./jour <0.03 µg/ kg p.c./jour <20 µg/ kg p.c./jour
	Cadmium		< 0.09 µg/ kg p.c./jour
	Plomb		< 0.14 µg/ kg p.c./jour
	Mercure totale - Méthylmercure		< 0.29 µg/ kg p.c./jour < 0.029 µg/ kg p.c./jour
	Chrome IV (si applicable)		< 0.29 µg/ kg p.c./jour
Impuretés liées au produit ou à la fabrication			Limites officinales si disponible.
Autre			Limites officinales si disponible.
Quantité (à l'étape du produit fini)			
Dénombrement des bactéries totales en unité formatrice de colonie (UFC)		Méthodes reconnues internationalement.	Au moins 80% de la valeur déclarée sur l'étiquette.
Tests de performance (à l'étape stage du produit fini) ⁵			
Test de désagrégation ou dissolution		Tirées d'une pharmacopée ou autres méthodes reconnues internationalement.	≤ 45 min (non enrobé) ≤ 60 min (enrobage simple) Le profil de dissolution doit être établi pour les produits à libération contrôlée Les comprimés à enrobage entérosoluble doivent être testés conformément aux pharmacopées (USP ou Ph. Eur.)
Tests de confirmation de la virulence (à l'étape de la matière première)			

Résistance aux antimicrobiens et antifongiques	Technique de microdilution du milieu de culture ou autre méthode équivalente non clinique.	Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) inférieures aux limites des espèces publiées par un groupe d'experts reconnus internationalement (par ex. l'EFSA).
Paramètres de l'analyse spécifiques aux ingrédients		
Production des facteurs de virulence	Comparaison PCR/Southern Blot avec une souche virulente étroitement reliée (contrôle positif).	Absence des éléments génétiques responsables de la production des facteurs de virulence typiques à l'espèce.
Activité toxigénique	Méthode confirmatoire <i>in vitro</i> publiée appropriée pour l'espèce, ou autres méthodes reconnues internationalement.	Absence de la production des toxines distinctes à l'espèce (par ex. entériques et émétiques).

PCR: Réaction de polymérisation en chaîne

rep: Repetitive sequence-based

RAPD: Random Amplification of Polymorphic DNA

ECP: L'électrophorèse en champ pulsé

ATCC: American Type Culture Collection

NCTC: The National Collection of Type Cultures

ERIC: Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus

EFSA: European Food Safety Authority

¹ Non requise pour les produits contenant des microorganismes anaérobies facultatifs (qui peuvent croître et survivre sous la présence d'oxygène moléculaire aussi bien qu'en son absence).

² Non requise pour les produits contenant des microorganismes appartenant au règne fongique.

³ Peut excéder la limite de 10^2 UFC/g ou mL pour les produits contenant des ingrédients de nature non-microbienne qui ont subi des altérations, suite à une quantité minimale de traitement durant la production, tel que l'extraction. Dans ce cas, une limite plus élevée (ou une exclusion complète d'analyse) conforme à une pharmacopée appropriée (USP, BP, Ph. Eur) serait considérée acceptable.

⁴ Analyse requise seulement pour les préparations à base liquide.

⁵ Voir l'annexe 2 pour les analyses supplémentaires nécessaires pour les formes posologiques spécifiques.