



PREUVES ATTESTANT DE LA QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS FINIS

Direction des produits de santé naturels

Juin 2007
2^e version

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

Santé Canada

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

Direction des produits de santé naturels

Also Available in English under the Title:
Evidence for Quality of Finished Natural Health Products

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

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le
ministre de la Santé, 2007

N° de catalogue H164-40/2007F-PDF

ISBN 978-0-662-09704-4

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

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

www.santecanada.gc.ca/psn

Téléphone : 1-888-774-5555

Fax : 613-948-6810

Courriel : NHPD_DPSN@hc-sc.gc.ca

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le secteur de programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la présente ligne directrice, et ce, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit de santé donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en même temps que les sections pertinentes d'autres lignes directrices appropriées.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
SECTION 1. INTRODUCTION	4
1.1 Objet.....	4
1.2 Contexte	4
1.3 Champ d'application.....	4
1.4 Aperçu général.....	5
1.4.1 Demandes officinales	7
1.4.2 Demandes non officinales	8
1.4.3 Pharmacopées acceptables.....	8
SECTION 2. EXIGENCES GÉNÉRALES RELATIVES À LA QUALITÉ	10
2.1 Caractérisation.....	10
2.1.2 Analyses d'identification.....	10
2.1.2.2 Spécifications concernant les ingrédients médicinaux	12
2.2 Produits normalisés	12
2.2.1 Extraits normalisés.....	13
2.2.2 Extrait non normalisé	14
2.3 Exigences de fabrication.....	15
2.3.1 Renseignements sur la fabrication de la matière première	15
2.3.1.1 Produits normalisés	15
2.3.1.2 Autres extraits	16
2.3.1.3 Isolats et duplicats synthétiques	16
2.3.1.4 Enzymes	17
2.3.1.5 Probiotiques.....	17
2.3.2 Renseignements exclusifs de nature commerciale concernant le procédé de fabrication	18
2.3.3 Renseignements concernant la fabrication des produits finis	18
2.4 Exigences concernant les spécifications du produit fini	19
2.4.1 Méthodes analytiques	19
2.4.2 Détermination de l'identité du produit fini	19
2.4.3 Pureté.....	20
2.4.3.1 Contaminants microbiens	21
2.4.3.2 Contaminants chimiques.....	21
2.4.3.3 Analyses supplémentaires	25
2.5 Quantité	26
2.5.1 Quantification par essai	27
2.5.2 Quantification par apport	27

2.6	Test de stabilité.....	29
SECTION 3. CRITÈRES ET ANALYSES SPÉCIFIQUES POUR LES PRODUITS FINIS		31
3.1	Désagrégation.....	31
3.2	Dissolution	31
3.3	Uniformité des unités de dosage.....	32
3.4	Stérilisation	32
3.5	Analyse de l'efficacité antimicrobienne	33
SECTION 4. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES		34
4.1	Définition d'un médicament homéopathique	34
4.2	Survol des normes en matière de qualité des médicaments homéopathiques.....	34
4.2.1	Fabrication	35
4.2.2	Spécifications	35
4.2.2.1	Identification.....	35
4.2.2.2	Pureté.....	35
4.2.2.2.1	Contaminants microbiens	35
4.2.2.3	Nosodes	36
4.2.2.4	Contaminants chimiques	36
SECTION 5. RÉFÉRENCES.....		37
5.1	Documents de Santé Canada	37
5.2	Documents connexes.....	37
ANNEXE 1. GLOSSAIRE		39
ANNEXE 2. ANNEXE 1 DU RÈGLEMENT SUR LES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS.....		43
ANNEXE 3. EXIGENCES EN MATIÈRE DE QUALITÉ DES INGRÉDIENTS MÉDICINAUX UTILISÉS EN HOMÉOPATHIE.....		44
ANNEXE 4. LIMITES ACCEPTABLES DES CONTAMINANTS MICROBIENS ET CHIMIQUES.....		45
ANNEXE 5. CALCULS		47
ANNEXE 6. LISTE DES FORMES POSOLOGIQUES ACCEPTABLES.....		48
ANNEXE 7. GABARIT POUR LES SPÉCIFICATIONS DU PRODUIT DE SANTÉ NATUREL FINI.....		49
ANNEXE 8. TESTS PHYSIQUES EXIGÉS SELON LES DIFFÉRENTES FORMES POSOLOGIQUES.....		48

SECTION 1. INTRODUCTION

1.1 Objet

Le présent guide vise à offrir aux demandeurs (fabricants, emballeurs, étiqueteurs, importateurs, distributeurs) les éléments d'information dont ils ont besoin pour se conformer aux exigences du *Règlement sur les produits de santé naturels* (le Règlement) en ce qui concerne la fabrication et la qualité des produits de santé naturels (PSN) lorsqu'ils présentent une demande de licence de mise en marché (DLMM).

1.2 Contexte

À partir des judicieuses observations faites par les intervenants au cours des diverses séances d'information et de l'expérience acquise lors de la révision des DLMM par les évaluateurs scientifiques, les agents d'évaluation et les coordonnateurs de demandes à la Direction des produits de santé naturels (DPSN), le document intitulé *Preuves attestant de la qualité des produits de santé naturels finis* a été révisé.

1.3 Champ d'application

La démarche exposée dans ce document s'applique à l'évaluation de la qualité de tous les types de demandes préalables à la mise en marché de PSN qui sont visés par le Règlement. Il faudrait lire ce document en parallèle avec d'autres documents de référence de la DPSN, notamment les *Document de référence concernant la licence de mise en marché*, *Bonnes pratiques de fabrication*, *Preuves attestant de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis* et *Preuves relatives aux médicaments homéopathiques* pour faire en sorte que toutes les exigences relatives aux produits soient respectées dans une Demande de licence de mise en marché et que les documents à l'appui soient fournis. De plus, des renvois ont été faits à un certain nombre de normes nationales et internationales, comme la *United States Pharmacopoeia* (USP), la *Pharmacopée européenne* (Ph. Eur.) et la *Therapeutic Goods Administration of Australia* (TGA), lorsque l'application de ces normes est recommandée.

Ce document s'adresse autant aux demandeurs qu'aux évaluateurs scientifiques, agents d'évaluation et coordonnateurs de demandes de la DPSN et à d'autres intervenants.

Dans l'ensemble, il existe deux grandes catégories de PSN disponibles au Canada :

- les produits à ingrédient unique;
- les produits à ingrédients multiples.

Les exigences générales relatives à la qualité sont exposées dans la **section 2** du document. Les exigences spécifiques relatives à la qualité des produits qui contiennent

des substances visées par l'annexe 1 du Règlement ont été incluses lorsqu'elles diffèrent des exigences générales.

Un produit à ingrédients multiples désigne un produit fini qui contient plus d'une substance visée par l'annexe 1 du Règlement (**annexe 2**).

La **section 3** du document expose les exigences spécifiques concernant les analyses auxquelles doivent être soumis les produits de santé naturels finis offerts sous diverses formes posologiques.

La **section 4** expose les exigences relatives à la qualité des médicaments homéopathiques.

1.4 Aperçu général

Les exigences réglementaires relatives à la qualité des PSN finis sont exposées aux articles 5 (Licences de mise en marché), 44 (Spécifications), 98 (Déclarations concernant les ingrédients médicinaux) et 103 (Temps de désagrégation des comprimés) du Règlement.

PARTIE 1
LICENCES DE MISE EN MARCHÉ
Demande
Article 5

La demande de licence de mise en marché est présentée au ministre et comporte les renseignements et documents suivants :

i) un exemplaire des spécifications auxquelles le produit devra se conformer;

PARTIE 3
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
Spécifications
Article 44

(1) Tout produit de santé naturel mis en vente est conforme aux spécifications fournies à son égard aux termes de l'alinéa 5 i) et aux changements apportés à celles-ci par le titulaire de la licence de mise en marché.

(2) Les spécifications doivent contenir les renseignements suivants :

- a) des renseignements détaillés concernant la pureté du produit de santé naturel, notamment la mention des tolérances relatives à sa pureté;
- b) pour chacun des ingrédients médicinaux contenus dans le produit, des renseignements détaillés concernant leur quantité par unité posologique et leur identité, y compris la mention des tolérances relatives à leur quantité et à leur identité;
- c) si l'une des étiquettes du produit comporte une déclaration à l'égard de l'activité de l'un des

ingrédients médicinaux contenus dans le produit, des renseignements détaillés concernant celle-ci, y compris la mention des tolérances relatives à l'activité des ingrédients médicinaux;
d) une description des méthodes utilisées pour la mise à l'essai ou l'examen du produit.

(3) Les spécifications et les changements apportés à celles-ci doivent être approuvés par un préposé à l'assurance de la qualité.

PARTIE 5
DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Déclarations concernant les ingrédients médicinaux
Article 98

L'article C.01.012 du *Règlement sur les aliments et drogues* s'applique à l'égard des produits de santé naturels.

C.01.012. Le fabricant qui fait une déclaration sur l'étiquette d'une drogue sous forme de posologie orale, ou dans sa publicité, relativement au siège, à la vitesse ou à l'étendue de libération d'un ingrédient médicinal de la drogue dans l'organisme, ou à la disponibilité d'un ingrédient médicinal de la drogue dans l'organisme, doit :

a) avant de faire la déclaration, effectuer, par une méthode acceptable, les investigations qui se révèlent nécessaires pour démontrer que le siège, la vitesse ou l'étendue de libération de l'ingrédient médicinal de la drogue dans l'organisme et la disponibilité de l'ingrédient médicinal de la drogue dans l'organisme correspondent à la déclaration;

b) soumettre, sur demande, le dossier de telles investigations au Directeur.

PARTIE 5
DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Temps de désagrégation des comprimés
Article 103

Le paragraphe C.01.015(1) et les alinéas C.01.015(2) d) à f) du *Règlement sur les aliments et drogues* s'appliquent à l'égard des produits de santé naturels.

(1) Sous réserve du paragraphe (2), il est interdit de vendre une drogue pour usage humain se présentant sous forme de comprimé destiné à être avalé entier, à moins qu'elle ne présente les caractéristiques de désagrégation suivantes lorsqu'elle est soumise à l'épreuve décrite dans la méthode officielle DO-25 intitulée *Détermination du temps de désagrégation des comprimés* en date du 5 juillet 1989 :

a) dans le cas d'un comprimé non enrobé, le comprimé soumis à l'épreuve se désagrège en au plus 45 minutes;

b) dans le cas d'un comprimé enrobé ordinaire, le comprimé soumis à l'épreuve se désagrège en au plus 60 minutes;

c) dans le cas d'un comprimé désigné sur l'étiquette comme un comprimé à enrobage entéro-soluble ou à enrobage destiné à une fin semblable, le comprimé immergé pendant 60 minutes dans du suc gastrique simulé ne se désagrège pas et, lorsqu'il est immergé dans du suc intestinal simulé, il se

désagrège en au plus 60 minutes.

(2) Le paragraphe (1) ne s'applique pas à la drogue sous forme de comprimé lorsque, selon le cas :

- d) l'étiquette de la drogue indique que celle-ci satisfait à une norme contenue dans l'une des publications mentionnées à l'annexe B de la Loi;
- e) il est démontré, selon une méthode acceptable, que la drogue est libérée dans l'organisme;
- f) une déclaration est faite sur l'étiquette, ou dans toute publicité, relativement au siège, à la vitesse ou à l'étendue de libération d'un ingrédient médicinal de la drogue dans l'organisme, ou à la disponibilité de l'ingrédient médicinal de la drogue dans l'organisme.

Tous les PSN devant être mis sur le marché canadien doivent être accompagnés de spécifications. Les spécifications techniques qui doivent être présentées avec la demande de licence de mise en marché doivent comprendre :

- des analyses relatives à l'identité, la pureté microbienne et chimique, la quantité et l'activité, s'il y a lieu;
- les méthodes de détermination de l'identité, de la pureté microbienne et chimique, de la quantité et de l'activité;
- les seuils de tolérance applicables à la pureté microbienne et chimique, à la quantité et à l'activité.

Les demandeurs devraient faire en sorte que leurs produits soient analysés à la lumière des exigences prévues dans les spécifications avant de les mettre sur le marché. Si une allégation est faite sur l'étiquette d'un produit à l'égard d'une norme établie par une pharmacopée (p. ex. qualité USP), le demandeur doit rigoureusement satisfaire à toutes les exigences des monographies pertinentes, y compris celles décrites dans les chapitres à caractère général, comme le prévoit la pharmacopée spécifiée.

Il existe deux principaux types de demandes de licence de mise en marché :

1.4.1 Demandes officinales

Lorsqu'il y a un renvoi aux monographies de la DPSN dans les demandes, les demandeurs ne sont pas tenus de produire le Rapport de synthèse sur la qualité. On peut trouver d'autres détails à ce sujet dans le document de référence intitulé *Compendium des monographies*. En substance, le demandeur atteste que son produit est conforme aux spécifications pertinentes du produit fini, qui figurent dans le *Compendium des monographies*.

1.4.2 Demandes non officinales

Le demandeur peut aussi attester que son produit est conforme aux monographies et à toutes les autres exigences pertinentes de l'une des pharmacopées acceptables énumérées plus loin. Lorsqu'on ne trouve dans les pharmacopées que des monographies d'ingrédients actifs, et pas de monographie concernant le produit fini sous la forme posologique qui fait l'objet de la demande, le demandeur doit attester que son produit est conforme aux spécifications pertinentes du produit fini, qui figurent dans le *Compendium des monographies* de la DPSN. Dans ce cas, le demandeur doit fournir une attestation signée comprenant une description complète des monographies auxquelles il se conforme. Il n'est pas alors tenu de produire le Rapport de synthèse sur la qualité (RSQ).

Dans tous les autres cas, le demandeur doit produire le Rapport de synthèse sur la qualité. Les demandes peuvent alors être présentées sous la forme d'un document technique commun (Common Technical Document) de la Conférence internationale sur l'harmonisation.

Si un demandeur propose des spécifications du produit fini qui ne répondent pas aux exigences minimales exposées dans le présent document de référence, il doit présenter les spécifications proposées, expliquer pourquoi il ne répond pas aux exigences de la DPSN, en apportant d'autres données scientifiques à l'appui de ses justifications. Par exemple, si un demandeur envisage d'employer une méthode d'analyse différente de celle qui est décrite dans le présent document de référence, ou propose un seuil de tolérance supérieur à celui qui y est défini, des justifications sont requises et une analyse des risques et des avantages doit être présentée. Le demandeur doit fournir une description détaillée de toute nouvelle méthode utilisée, ou un renvoi à la description de la méthode, si elle est publiée.

La DPSN évaluera alors les éléments d'information fournis par le demandeur afin de déterminer si l'information à l'appui de la qualité du PSN est pertinente et suffisante.

1.4.3 Pharmacopées acceptables

La DPSN considère que les pharmacopées suivantes sont actuellement acceptables:

La United States Pharmacopeia (USP)

La British Pharmacopoeia (BP)

La Pharmacopée européenne (Ph. euro.)

Si une monographie est publiée dans une de ces pharmacopées, on s'attend à ce que les spécifications minimales retenues pour l'analyse de l'ingrédient médicinal et du

produit fini soient conformes à celles de la monographie publiée. Dans tous les cas, c'est la version la plus récente de la pharmacopée qui doit être utilisée.

SECTION 2. EXIGENCES GÉNÉRALES RELATIVES À LA QUALITÉ

Afin d'assurer la qualité des produits finis, les fabricants de PSN doivent préciser et respecter les exigences de qualité à chaque étape de la fabrication de la matière première et du produit fini.

Les exigences en matière de qualité exposées dans le présent chapitre sont des critères généraux qui s'appliquent aux produits finis contenant des PSN, et d'autres exigences propres aux produits, à l'égard des articles 1 à 8 de l'annexe 1 du Règlement (**annexe 2**). Les exigences relatives aux produits homéopathiques, lorsqu'elles sont particulières, sont exposées dans l'article 5.

De manière générale, les lignes directrices comprennent une liste d'analyses, les critères d'acceptation, les seuils et les intervalles de variation qui s'appliquent aux paramètres prescrits qui doivent accompagner les spécifications du produit fini.

Autrement dit, elles définissent les critères de qualité auxquels le produit de santé naturel doit répondre pour que son utilisation prévue soit autorisée.

2.1 Caractérisation

Les extraits de plantes normalisés, tous les isolats d'origine naturelle et leurs duplicats synthétiques doivent être caractérisés. Dans le cas des extraits normalisés qui utilisent des substances chimiques nouvelles comme composés marqueurs ou composés bioactifs à des fins de normalisation, une caractérisation du marqueur chimique peut être exigée.

La caractérisation doit comprendre le nom chimique et le numéro de registre CAS (Chemical Abstract Service). D'autres détails peuvent être exigés, par exemple les méthodes spectroscopiques utilisées pour la caractérisation du composé (p. ex. la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie infrarouge (IR), la spectroscopie Raman, la spectroscopie de masse).

2.1.2 Analyses d'identification

Des analyses physiques et/ou chimiques complètes doivent être réalisées à partir de la matière première afin d'identifier l'ingrédient médicinal.

Selon l'alinéa 44(2) *d*) du Règlement, les spécifications du produit fini doivent comprendre une description des méthodes utilisées pour la mise à l'essai ou l'examen du produit de santé naturel qui contient comme ingrédients médicinaux des substances mentionnées à l'annexe 1 (voir l'annexe 2).

Dans le cas d'un ingrédient médicinal dont les constituants responsables de l'activité biologique ne sont pas connus ou dont l'empreinte chromatographique ne peut être établie, ou d'un produit fini de nature complexe, il suffit de fournir des analyses d'identité physique à l'étape de la matière première.

Dans la mesure du possible, l'ingrédient médicinal doit être identifié à l'aide d'une empreinte spectroscopique et/ou chromatographique réalisée à partir du produit fini. Au nombre des méthodes spectroscopiques figurent la spectroscopie ultraviolette (UV), la spectroscopie infrarouge (IR) et la spectroscopie de masse, et parmi les méthodes chromatographiques figurent la chromatographie liquide à haute performance (CLHP), la chromatographie sur couche mince (CCM) et la chromatographie gazeuse (CG).

Les caractéristiques botaniques et les autres analyses qui permettent d'identifier les matières végétales, les algues et les champignons sont essentielles. Ces caractéristiques peuvent être confirmées à l'étape de la matière première, avant que le processus de production ne vienne modifier la forme d'origine de la matière. Les analyses servant à l'identification décrites dans les monographies officinales, comme l'USP ou la Ph. Eur., ou les livres sur la botanique peuvent être utilisés comme outils de référence.

- Caractéristiques botaniques :
 - Caractéristiques macroscopiques (p. ex. la morphologie d'une plante; forme des feuilles et des fleurs);
 - Caractéristiques microscopiques (p. ex. la morphologie du tissu végétal; caractéristiques cellulaires).

- Identification chimique :

Lorsque c'est possible, les méthodes d'identification par les propriétés chimiques doivent être utilisées (méthode analytique appropriée comme CCM, CLHP ou CG) pour caractériser un marqueur chimique ou une réaction chimique constituant un test représentatif pour une plante donnée. Il est aussi possible d'avoir recours à l'empreinte chromatographique et de comparer les pics obtenus à ceux d'étalons connus à des fins d'identification.

Les caractéristiques botaniques et chimiques retenues doivent permettre d'éliminer tout risque d'identification erronée d'une plante donnée (pour éviter l'utilisation d'une espèce autre et toute falsification d'une plante médicinale). Les extraits de matières végétales doivent être identifiés par la caractérisation de la matière première comme il est mentionné ci-dessus avant d'entamer le processus d'extraction, de même que par une empreinte chromatographique de l'extrait.

Les isolats et les duplicats synthétiques de matières d'origine naturelle (p. ex. vitamines et minéraux) doivent être identifiés à l'étape de la matière première par la description et la forme physiques (p. ex. couleur, forme cristalline, etc.) ainsi que par d'autres caractéristiques physiques comme le point de fusion, le point d'ébullition, la rotation optique, etc. Des analyses d'identification appropriées comme la spectroscopie infrarouge doivent aussi être effectuées à l'étape de la matière première. Les acides gras essentiels doivent être identifiés à l'étape de la matière première et/ou du produit fini par la composition en acides gras de l'huile, l'indice de réfraction (pour les liquides) et/ou toute autre analyse appropriée servant à l'identification.

Si l'ingrédient médicinal est une enzyme, celle-ci doit être caractérisée à l'étape de la matière première par le nom chimique, le numéro de code (Enzyme Commission) et le numéro de registre CAS. Des détails supplémentaires comme l'électrophorèse sur gel, la spécificité des substrats, le point isoélectrique et l'activité spécifique doivent aussi être fournis s'ils sont disponibles. Les contrôles peuvent être effectués conformément aux méthodes officinales ou aux méthodes approuvées par l'International Enzyme Commission.

Si l'ingrédient médicinal est une bactérie qui croît en colonies facilement visibles (p. ex. cyanobactérie), une évaluation microscopique visant à identifier la bactérie peut être ajoutée. Une description qualitative de la bactérie doit inclure des paramètres comme le nom binomial latin (p. ex. *Spirulina platensis*). Les méthodes d'analyse utilisées pour identifier la substance (p. ex. propriétés organoleptiques, macroscopiques ou microscopiques) doivent également être indiquées dans les spécifications de la matière première. Si la bactérie ne croît pas en colonies facilement visibles, l'identité des souches bactériennes peut être établie par une méthode de culture sélective, par examen microscopique direct ou par établissement de l'empreinte génétique.

Dans le cas des cultures probiotiques, une description qualitative indiquant les paramètres d'identité comme le nom binomial latin (p. ex. *Bifidobacterium longum*) doit être fournie. L'identification des souches probiotiques doit être faite idéalement au moyen des méthodes de phénotypage et de génotypage à l'étape de la matière première et/ou du produit fini. Lors de l'identification, il faut s'assurer qu'il n'y a pas présence de cultures mixtes à l'étape de la matière première. Parmi les autres méthodes couramment utilisées pour l'identification des souches probiotiques, mentionnons la méthode de culture sélective, l'examen microscopique direct, l'analyse des enzymes et des métabolites et l'établissement de l'empreinte génétique. Les différentes analyses doivent être effectuées à l'aide de méthodes appropriées, spécifiques et reproductibles.

2.1.2.2 Spécifications concernant les ingrédients médicinaux

Une spécification ou un certificat d'analyse doit être fourni pour chaque ingrédient médicinal et contenir des renseignements détaillés quant aux analyses effectuées pour confirmer sans équivoque l'identité et la pureté de l'ingrédient médicinal.

2.2 Produits normalisés

Il n'existe pas actuellement de définition harmonisée de la normalisation; dans le présent document, ce sera la définition de la DPSN qui prévaudra étant donné que certaines exigences de fabrication et de spécification des produits finis diffèrent pour les produits normalisés.

La normalisation est un processus utilisé par les fabricants pour assurer l'uniformité entre les lots de produits. Dans certains cas, le processus de normalisation passe par l'identification de certains composés chimiques précis (dit « marqueurs ») qui peuvent

servir à assurer la conformité du produit fabriqué. Le processus de normalisation peut aussi donner une mesure de contrôle de la qualité au produit.

2.2.1 Extraits normalisés

La normalisation fait référence au processus consistant à offrir un produit dont les constituants biochimiques ou les composés marqueurs respectent une concentration minimale précise ou encore se situent à l'intérieur d'une plage donnée tout en maintenant les caractéristiques totales d'un produit contenant de la matière végétale, des algues, des bactéries, des champignons ou des matières animales autres que des matières provenant de l'humain. Cet objectif est atteint par la caractérisation et la quantification d'un ou plusieurs biomarqueurs dont l'activité pharmacologique est connue (composé médicinal ou actif) ou pas.

Les biomarqueurs se classent comme suit :

- **Constituant actif** : Constituant biochimique dont l'effet thérapeutique est connu et acceptable. La concentration de ce constituant biochimique particulier peut être modifiée par normalisation à une concentration reproductible – soit celle du composé se trouvant naturellement dans la plante ou celle d'un extrait plus concentré.
- **Composé marqueur** : Le constituant biochimique actif est inconnu. Le composé marqueur utilisé est caractéristique du produit de santé naturel, mais ne contribue pas à l'activité thérapeutique; la modification de sa concentration sert plutôt à des fins d'analyse. Le composé marqueur peut aussi servir à contrôler l'uniformité des lots d'un produit fini.

La normalisation vise à fabriquer des produits de façon à assurer que chaque lot contient la même quantité de composé marqueur. Le recours à ce principe consiste à supposer que les constituants chimiques d'un produit donné varient dans la même proportion que le composé marqueur; ainsi, si chaque lot contient la même quantité normalisée de ce marqueur, la concentration des autres éléments devrait elle aussi être relativement uniforme. La normalisation de la concentration d'un marqueur peut aussi être effectuée par le mélange de différents lots de matière première afin d'atteindre la concentration ciblée pour ce marqueur. Selon les lignes directrices de l'American Herbal Products Association (AHPA), il s'agit là d'une excellente façon d'assurer l'uniformité.

Des méthodes d'identification et de quantification de certains marqueurs ou des constituants actifs figurent, parmi d'autres sources, dans l'American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium ou dans la littérature scientifique. Quand aucune méthode n'existe pour un produit donné ou quand une technologie plus avancée permet d'utiliser une méthode plus précise et exacte, il est permis d'utiliser cette méthode pourvu qu'elle soit validée selon les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) et les lignes directrices de validation des méthodes d'analyse de

la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) ou soumise à AOAC International à des fins de validation.

Bon nombre de fabricants emploient divers procédés de production pour fabriquer des produits de santé naturels contenant des extraits à teneur ciblée en marqueur, soit par la modification du rapport d'extraction ou par l'ajout d'un agent de remplissage de façon à atteindre la teneur ciblée en marqueur. Cette pratique peut être appropriée dans les cas où il a été établi que le marqueur utilisé participe à l'effet pharmacologique. Il est possible de mélanger les extraits à un excipient comme l'amidon, le lactose ou le phosphate bicalcique. Ce procédé permet de produire des extraits à la puissance désirée pour convenir à la formulation de la forme posologique du produit fini.

Un extrait normalisé se caractérise par ses spécifications et le rapport de la quantité équivalente de matière sèche de l'herbe médicinale sur la quantité de l'extrait. Ainsi, pour un extrait liquide, un rapport de 1:5 signifie que 1 g de matière première sèche a été utilisé pour préparer chaque 5 mL d'extrait, et pour un extrait solide, un rapport de 5:1 signifie que 5 g de matière première sèche ont été utilisés pour préparer 1 g d'extrait.

Le processus de normalisation appliqué aux produits dont les constituants sont complexes favorise l'uniformité des produits finis quant à leur quantité et à leur activité. Actuellement, il n'existe aucune norme universelle de fabrication d'extraits normalisés; toutefois, plusieurs monographies ont été publiées à ce sujet, et il est recommandé d'utiliser les méthodes analytiques décrites dans ces monographies lorsque c'est possible. Les spécifications des produits normalisés doivent faire état de l'identité (profil chimique, empreintes multiples), de l'activité et de la puissance (quantité) et de la pureté (composés accessoires ou contaminants). Les méthodes de fabrication doivent être conçues de façon à garantir l'uniformité, ce qui demande la prise de mesures de contrôle de la qualité de la matière première et des procédés de fabrication. La normalisation comporte les avantages suivants :

- assurance d'uniformité, c.-à-d. l'uniformité d'un lot à l'autre;
- confirmation de la teneur exacte de l'extrait ou de l'unité posologique;
- contrôle positif indiquant les pertes ou dégradations possibles pendant la fabrication et la conservation.

2.2.2 Extrait non normalisé

On obtient un extrait non normalisé en laissant tremper une plante ou une matière végétale, une algue, une bactérie, un champignon ou une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain dans un liquide dans lequel certains composés sont transférés. Ce liquide est ensuite utilisé tel quel ou évaporé pour produire un extrait sec non normalisé.

2.3 Exigences de fabrication

Les renseignements sur la fabrication sont obligatoires pour certains ingrédients médicinaux.

Étant donné que de Bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont mises en place au cours du traitement du produit fini, les renseignements sur la fabrication ne sont pas obligatoires à l'étape de la matière première ou pour tout produit fini contenant une plante ou une matière végétale, une algue, un champignon, une bactérie ou une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain. Toutefois, si besoin est, il se peut que la DPSN demande des détails de fabrication selon le cas afin de vérifier la qualité des matières premières et du produit fini.

2.3.1 Renseignements sur la fabrication de la matière première

2.3.1.1 Produits normalisés

Le demandeur doit indiquer la méthode de normalisation utilisée pour les produits normalisés, p. ex. l'utilisation d'un extrait normalisé tiré d'une matière végétale. Le demandeur peut avoir recours à l'une des méthodes énumérées ci-dessous. Cette liste contient les méthodes les plus couramment utilisées pour ajuster la quantité du marqueur dans un produit. Au besoin, elle peut être modifiée pour clarifier les procédures utilisées.

Liste des méthodes de normalisation :

- choisir une variété spécifique de matière pour laquelle la teneur en marqueur est constante (aucune variation de la concentration du produit n'est nécessaire);
- mélanger des lots de matière première (p. ex. mélanger des quantités équivalentes d'un premier lot de marqueur à une concentration de 1% et d'un second lot à une concentration de 3% pour obtenir un lot de marqueur à 2%);
- varier le rapport d'extraction entre la matière première et le solvant;
- varier les conditions d'extraction (p. ex. la durée de l'opération, la température, la quantité de solvant; préciser selon le cas);
- normaliser en variant la quantité d'excipient dans le produit fini;
- autre : préciser.

Nota : Certains produits peuvent être enrichis par l'ajout d'un marqueur ou d'un autre ingrédient au produit. Ce produit ne pourra pas alors être considéré comme normalisé, mais il sera acceptable s'il est déclaré dans la DLMM ainsi que sur l'étiquette que le produit a été fortifié, enrichi ou contient des ingrédients ajoutés (p. ex. fruit de l'églantier additionné de vitamine C).

Les marqueurs ou constituants actifs ciblés pour chaque ingrédient médicinal dont l'extrait est normalisé doivent être accompagnés de l'écart acceptable selon les critères établis pour chaque marqueur. Il faut également indiquer comment l'efficacité de la

méthode de normalisation choisie est vérifiée (par essai chimique, essai biologique ou toute autre méthode précisée). Lorsqu'un produit est normalisé par la comparaison d'un ensemble de composés avec un composé unique, il est nécessaire de le déclarer. (p. ex. feuille de séné normalisée à x mg de glycosides d'hydroxyanthracène, calculés sous forme de sennoside B).

2.3.1.2 Autres extraits

Dans le cas des autres extraits de plantes ou de matières végétales (p. ex. teintures), d'algues, de champignons, de bactéries ou de matières animales autres que des matières provenant de l'humain dont la concentration n'est pas modifiée, il peut être nécessaire d'indiquer des renseignements de base sur la fabrication comme les rapports d'extraction, le poids de la matière première utilisée, ainsi que la nature des solvants utilisés dans le procédé d'extraction.

Si un extrait est conforme à la teneur jugée acceptable (p. ex. normes des pharmacopées), les renseignements sur la fabrication ne sont plus obligatoires à l'étape de la matière première.

2.3.1.3 Isolats et duplicats synthétiques

Lorsqu'un isolat ou un duplicat synthétique est conforme à une norme de pharmacopée acceptable, il n'est pas nécessaire de fournir les renseignements de fabrication et les spécifications de la matière première à la DPSN.

Lorsqu'un isolat ou un duplicat synthétique n'est pas conforme à une norme de pharmacopée, le demandeur doit fournir au minimum les renseignements suivants :

- une brève description des méthodes d'analyse, des limites de spécification (seuils de tolérance inférieurs et supérieurs), et la démonstration que les ingrédients respectent ces limites de spécification pour :
 - l'identité (description physique et/ou analyse chimique);
 - la pureté relativement aux points suivants :
 - › le pourcentage de pureté des ingrédients médicinaux;
 - › les impuretés de traitement propres à la méthode de synthèse ou d'isolement;
 - › l'activité, le cas échéant (p. ex. si un essai biologique a été effectué).

Tous les renseignements énumérés ci-dessus doivent être fournis, mais le demandeur peut le faire sous diverses formes ou ensembles de documents, par exemple :

- un exemplaire de la feuille de spécifications qui indique les détails énumérés ci-dessus; et/ou
- un exemplaire du certificat d'analyse ou de documents équivalents qui fournissent les spécifications représentatives du lot qui servira à la fabrication du produit fini et indiquant les détails demandés ci-dessus; et/ou

- une description séquentielle ou un organigramme expliquant le procédé de fabrication et détaillant chaque étape de fabrication, y compris chaque solvant utilisé (et leurs proportions en cas de mélange), la température, le pH, le profil d'impuretés et toutes autres conditions pertinentes.

2.3.1.4 Enzymes

Si l'isolat est une enzyme (p. ex. amylase), les détails concernant la fabrication de cette enzyme à l'étape de la matière première doivent être fournis et doivent comprendre la matière première utilisée, le milieu de fermentation et le procédé d'isolement. La matière première doit permettre de déterminer avec certitude si l'enzyme est d'origine microbiologique ou si elle est issue d'organismes génétiquement modifiés. La classification taxinomique et génétique du microorganisme doit également être indiquée. Dans le cas d'enzymes immobilisées, les détails concernant la composition et la pureté de l'agent d'immobilisation et la méthode d'immobilisation doivent être précisés.

2.3.1.5 Probiotiques

Pour chaque culture bactérienne de probiotiques, le demandeur doit fournir à tout le moins les renseignements suivants :

- une brève description des méthodes d'analyse, des limites de spécification (seuils de tolérance inférieurs et supérieurs), et la preuve que les ingrédients respectent ces limites de spécification pour :
 - l'identité (méthodes microscopique, phénotypique, génotypique, sérologique, etc.); et
 - la pureté relativement aux points suivants :
 - › la numération des organismes viables totaux par gramme d'ingrédient médicinal brut;
 - › les contaminants microbiens.

Tous les renseignements énumérés ci-dessus doivent être fournis, mais le demandeur peut le faire sous diverses formes ou ensembles de documents, par exemple :

- un exemplaire de la feuille de spécifications ou du certificat d'analyse, ou des documents équivalents qui fournissent les spécifications représentatives du lot qui servira à la fabrication du produit fini et indiquant les détails demandés ci-dessus; et/ou
- une description séquentielle ou un organigramme expliquant le procédé de fabrication et détaillant le mode de préparation de la culture mère, les conditions de fermentation (composition des milieux, paramètres du procédé comme la température et le pH), et les conditions de mélange, de lyophilisation et d'emballage.

De plus, afin d'assurer la viabilité maximale des bactéries, les cellules doivent être conservées dans des conditions favorisant une survie maximale (p. ex. la réfrigération) à toutes les étapes de la fabrication.

2.3.2 Renseignements exclusifs de nature commerciale concernant le procédé de fabrication

Lorsque les détails concernant le procédé de fabrication d'un ingrédient médicinal sont visés par un brevet et n'ont pas été fournis à l'importateur ou au distributeur, il est possible de communiquer directement ces renseignements à la DPSN dans un PSN fichier maître (PSN-FM) ou à la direction des produits thérapeutiques (DPT) dans une fiche maîtresse du médicament (FMM). Ces renseignements seront tenus confidentiels et la DPSN devra obtenir une lettre d'autorisation du détenteur du fichier maître pour y accéder au nom du demandeur au cours de l'évaluation de la DLMM. Pour plus de renseignements concernant l'utilisation des fichiers maîtres, consulter les lignes directrices sur le PSN-FM ou les lignes directrices de la DPT sur les FMM.

Les exigences en matière d'évaluation de la qualité de Santé Canada concernant les ingrédients médicinaux doivent être satisfaites par la présentation d'un certificat d'analyse décrivant les essais et seuils de tolérance relatifs à l'identité et à la pureté de l'ingrédient, un renvoi au fichier maître (FM) du fabricant où se trouvent les détails relatifs à l'identité et à la quantité d'impuretés produites en cours de procédé (information confiée à Santé Canada) et la description des essais supplémentaires qui ont servi à évaluer l'activité.

La souplesse permise quant aux types de documents pouvant être utilisés pour satisfaire les exigences en matière de qualité facilite la transmission des renseignements demandés à Santé Canada sans compromettre la confidentialité des détails de fabrication, détails non nécessaires pour l'évaluation par Santé Canada de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du produit.

2.3.3 Renseignements concernant la fabrication des produits finis

De bonnes pratiques de fabrication (BPF) doivent être mises en place à toutes les étapes du procédé de fabrication. Les renseignements relatifs à la fabrication ne sont généralement pas nécessaires pour le procédé de fabrication du produit fini. Toutefois, pour certaines formes posologiques complexes sur le plan technique ou formes posologiques de PSN dont la stabilité est limitée (vitamines, probiotiques), il se peut que la DPSN demande, au besoin, des détails sur la fabrication du produit fini.

La DPSN permettra l'utilisation des procédés qui suivent pour réduire la charge microbienne des ingrédients médicinaux qui ne sont pas susceptibles de se dégrader comme indiqué. Les renseignements relatifs à la fabrication peuvent aussi être demandés pour les produits dont la fabrication a nécessité le recours à l'un des procédés suivants :

Stérilisation : La stérilisation peut être permise pour certains produits, mais il faut dans ce cas inclure une justification scientifique garantissant que l'activité des ingrédients médicinaux n'est pas affectée. Les méthodes et conditions de

stérilisation, comme la température et la durée de l'opération, doivent être fournies pour les matières premières ou produits finis stérilisés.

Irradiation des produits de santé naturels : L'irradiation est interdite pour la réduction du nombre de microorganismes ou comme procédure de stérilisation lorsque le produit fini contient des vitamines ou des acides aminés, lesquels sont généralement affectés par ce procédé. L'irradiation peut être permise pour la réduction du nombre de microorganismes ou comme procédure de stérilisation lorsque les produits finis contiennent des plantes ou des matières végétales.

Pasteurisation : La pasteurisation peut être permise pour certains produits, mais il faut dans ce cas inclure une justification scientifique garantissant que l'activité des ingrédients médicinaux n'est pas affectée. Les conditions de pasteurisation, comme la température et la durée de l'opération, doivent être fournies. Il est nécessaire de démontrer que les conditions proposées permettent de réduire la charge microbienne de façon appropriée.

2.4 Exigences concernant les spécifications du produit fini

Tout produit de santé naturel doit être accompagné des spécifications du produit fini. Ces spécifications doivent comprendre les renseignements sur l'identité, la pureté et la quantité du produit fini ainsi que les seuils de tolérance respectifs. Il se peut que certaines analyses supplémentaires particulières doivent être indiquées dans les spécifications du produit fini. Les analyses touchées par cette exigence ne sont pas traitées ici; veuillez vous reporter à la **section 3**. Les spécifications doivent indiquer quelles sont les analyses effectuées couramment sur chaque lot de produit fini. Pour les analyses qui ne sont effectuées que de manière sporadique, la fréquence des tests doit être indiquée sur la feuille de spécifications.

2.4.1 Méthodes analytiques

On doit indiquer dans les spécifications les méthodes analytiques utilisées par leur numéro d'identification approprié ainsi que le type d'analyse concerné (p. ex. Méthode 700A de l'EPA – four d'atomisation muni de tubes de graphite en spectrophotométrie d'absorption atomique). Dans le cas du recours à une méthode interne, le rapport de synthèse sur la qualité (RSQ) doit comprendre une brève description de cette méthode et, le cas échéant, les références scientifiques d'où elle a été tirée, p. ex. Méthode CLHP, Hoffmann, J.L. (1986) *Biochemistry* 25: 4444-4449.

2.4.2 Détermination de l'identité du produit fini

Il est nécessaire d'effectuer des analyses d'identification des propriétés physiques sur la forme posologique finale et de consigner les résultats dans les spécifications du produit fini. Ces analyses d'identification des propriétés physiques du produit fini peuvent comprendre des analyses comme une évaluation des propriétés organoleptiques (caractéristiques sensorielles : goût, odeur, texture, apparence [couleur et forme de la

gélule ou du comprimé], etc.). Si l'ingrédient médicinal constitue une entité chimique propre, ou s'il y a présence d'un marqueur, il faut effectuer des analyses d'identification des propriétés chimiques (p. ex. comparaison du temps de rétention d'un pic de CLHP à celui d'un étalon).

Si l'ingrédient médicinal est conforme à une norme de pharmacopée (USP, Ph. Eur., spécifications officinales de la DPSN, etc.), outre les exigences officinales en cause, seule l'analyse de l'identité physique du produit fini est nécessaire.

2.4.3 Pureté

En vertu de l'alinéa 44(2) a) du Règlement, les spécifications relatives aux produits finis doivent contenir des renseignements détaillés concernant la pureté des produits de santé naturels, notamment la mention des tolérances relatives à sa pureté. Les spécifications du produit fini doivent comprendre les analyses et les méthodes ainsi que les seuils de tolérance des contaminants microbiens et chimiques énoncés dans les prochaines sections **Contaminants microbiens** et **Contaminants chimiques**.

Les tolérances en matière de pureté doivent être conformes aux limites figurant dans les tableaux 1 et 2 de l'**annexe 4**. Les seuils de tolérance des contaminants microbiens et des mycotoxines sont tirés des normes internationales comme celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de la National Sanitation Foundation (NSF). Les seuils de tolérance des contaminants microbiens des produits à plusieurs composés doivent être basés sur l'ingrédient médicinal du produit fini dont le seuil est le moins rigoureux; toutefois, ces seuils peuvent être abaissés lorsqu'un essai de routine permet de garantir et de démontrer des niveaux de contamination extrêmement bas.

Si le demandeur fournit des méthodes d'analyse et des seuils de tolérance pour les contaminants chimiques à l'étape de la matière première et si les ingrédients médicaux et non médicaux sont conformes à une norme de pharmacopée, la DPSN accorde une exemption d'analyse à l'étape du produit fini à condition qu'une justification scientifique assurant que le produit fini est exempt de tout autre contaminant chimique soit jointe à la demande.

Si le demandeur propose une analyse de la pureté effectuée à l'aide d'une méthode différente des méthodes reconnues (méthode interne), il doit fournir des renseignements supplémentaires sur la méthode proposée. Quand aucune méthode n'existe pour le produit en question ou quand une technologie plus avancée permet d'utiliser une méthode plus précise et exacte, il est permis d'utiliser une autre méthode pourvu qu'elle soit validée.

La validation des méthodes d'analyse doit comprendre la description de la méthode, la justification de l'utilisation de cette méthode et les données de validation. Des copies du rapport de validation des méthodes d'analyse utilisées pendant la fabrication ainsi que

celles proposées pour les essais réguliers doivent être conservées dans les dossiers du laboratoire d'analyse.

Si l'analyse de la contamination microbienne n'est pas effectuée sur le produit fini, le demandeur doit fournir une justification scientifique motivant une exemption de ces analyses.

2.4.3.1 Contaminants microbiens

La DPSN impose des limites pour les organismes suivants :

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

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

Les méthodes doivent convenir au produit et à la biocontamination prévue, p. ex. les solutions hypertoniques ne peuvent être analysées au moyen des méthodes officinales qui conviennent à l'eau purifiée, car l'inhibition de la croissance microbienne par la solution doit être prise en compte.

Dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, l'analyse est obligatoire pour les produits liquides, sauf quand la concentration d'alcool excède 50%. Le demandeur doit aussi envisager d'effectuer d'autres analyses au besoin selon les problèmes de contamination connus ou lorsqu'un autre organisme est considéré être plus approprié pour servir d'indicateur (p. ex. les espèces d'*Enterococcus*, de *Campylobacter*, de *Shigella* ou de *Listeria*).

Dans le cas des produits probiotiques, la numération sur plaque des microorganismes aérobies viables totaux est remplacée par la détermination des Entérobacteriacées, méthode qui permet de détecter toute contamination microbienne particulière. Il faut utiliser une méthode de numération des membres viables de la famille des Entérobacteriacées, p. ex. USP <2021> « Numération des entérobactéries (bactéries à Gram négatif tolérant la bile) » ou de la méthode MLFP-43 de Santé Canada « Détermination des entérobactéries ».

2.4.3.2 Contaminants chimiques

En plus de vérifier les contaminants suivants, pour lesquels la DPSN impose des limites, les demandeurs doivent prévoir un contrôle approprié du produit fini à l'égard de contaminants supplémentaires (p. ex. aflatoxines des noix ou microcystines des cyanobactéries).

L'analyse des contaminants chimiques n'est pas nécessaire pour les produits finis contenant uniquement des cultures probiotiques.

Les métaux lourds (arsenic [inorganique], cadmium, plomb et mercure total) : Ils doivent être analysés 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. L'analyse doit être effectuée conformément aux normes officinales ou selon toute autre méthode acceptée à l'échelle internationale. Parmi les méthodes couramment utilisées, mentionnons :

- spectroscopie d'émission avec plasma induit par haute fréquence (ICP-AES);
- spectroscopie de masse avec plasma induit par haute fréquence (ICP-MS);
- spectrophotométrie d'émission atomique (AES);
- spectrophotométrie d'absorption atomique (AAS).

Les seuils de tolérance de l'arsenic, du cadmium, du plomb et du mercure total sont conformes aux normes internationales pertinentes. Au Canada, les poids corporels pour le calcul de ces seuils sont les suivants : adulte – 70 kg; enfant de 12 ans – 40 kg; enfant de six ans – 20 kg. Veuillez consulter les exemples de calculs à l'**annexe 5**. Les seuils des métaux lourds doivent être indiqués en $\mu\text{g}/\text{kg p.c./jour}$. Quand la concentration de chaque métal est indiquée en ppm, le seuil de tolérance pour la dose quotidienne ne doit pas dépasser 9,8 μg pour l'arsenic, 6,3 μg pour le cadmium, 20,3 μg pour le plomb et 20,3 μg pour le mercure (calculé pour un adulte de 70 kg). La dose maximale journalière doit être démontrée dans le rapport de synthèse sur la qualité et utilisée pour justifier le seuil proposé.

Dans certaines conditions, la DPSN peut accepter l'utilisation de la méthode USP <231> pour les métaux lourds totaux. Le seuil de tolérance de 10 ppm maximum pour les métaux lourds totaux à l'étape du produit fini ne peut être appliqué uniformément à tous les PSN puisque l'apport de métaux lourds varie grandement selon la quantité de produits de santé naturels consommée. Comme la méthode d'analyse des métaux lourds de l'USP n'est pas considérée de sensibilité égale pour tous les métaux lourds qui réagissent à la thioacétamide, la somme des seuils de tolérance individuels des métaux lourds de la DPSN n'est pas jugée valide pour déterminer la dose journalière admissible (DJA) qui aurait un effet toxicologique. Aucune valeur de DJA n'a été établie par un comité scientifique ou un groupe de travail spécialisé pour les métaux lourds totaux.

Néanmoins, comme la méthode se fonde sur la comparaison à un étalon de plomb, la limite maximale de 10 ppm est acceptable pourvu que l'exposition quotidienne permise n'excède pas 20,3 $\mu\text{g}/\text{jour}$ (une dose équivalant approximativement à 2 g par jour de la forme posologique) et que les mises en garde suivantes soient prises en compte.

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

2. Si le degré d'exposition dépasse 20,3 µg/jour, calculé en équivalent de plomb, l'analyse <231> de l'USP avec limite inférieure ou égale à 10 ppm est acceptable lorsque le demandeur parvient à démontrer à partir de l'analyse de lots représentatifs du produit qu'aucun métal pris individuellement n'approche le seuil de tolérance de la DPSN.
3. Dans le cas des médicaments traditionnels, il faut déterminer les seuils individuels des métaux lourds par une méthode quantitative en raison de cas connus de contamination, notamment par l'arsenic et le mercure.
4. Dans le cas des plantes et des algues dont on sait qu'elles absorbent et accumulent de manière sélective les métaux lourds, le produit doit faire l'objet d'une analyse individuelle pour chaque métal lourd, ou il faut joindre une justification supplémentaire expliquant pourquoi l'analyse <231> de l'USP demeure valide.
5. Le demandeur doit aussi s'engager à analyser individuellement chaque métal lourd d'un produit au moyen de la méthode d'analyse quantitative appropriée si ce produit échoue à l'analyse <231> de l'USP.

Si l'analyse <231> de l'USP n'est pas considérée comme appropriée (p. ex. dans le cas des huiles de poisson où l'analyse du mercure total est obligatoire en raison des problèmes connus de contamination), la DPSN demandera malgré tout l'analyse individuelle de chaque métal lourd.

Mycotoxines (p. ex. aflatoxines) : Une analyse doit être réalisée pour les produits qui contiennent du ginseng, des arachides ou toute autre substance dérivée de ces sources. En effet, le ginseng et les arachides peuvent être contaminés par des aflatoxines à la suite de pratiques agricoles ou de conditions d'entreposage déficientes. L'analyse doit être faite suivant les méthodes acceptées à l'échelle internationale. Les mesures qui s'imposent doivent être faites à l'étape de la matière première pour faire en sorte que le produit fini ne contienne pas ces toxines. Les autres produits où l'analyse des mycotoxines s'impose sont l'huile d'onagre, la canne à sucre, la betterave à sucre, les graines de coton et les produits dérivés du maïs. La nécessité d'analyser les mycotoxines est évaluée au cas par cas pendant l'évaluation du produit. Une justification sera demandée si des cas documentés de contamination fongique sont connus pour un produit donné.

Toxines de cyanobactéries (le cas échéant), microcystine : Une analyse doit être réalisée pour les produits à base d'algues, comme les algues bleues. Les méthodes utilisées et leurs limites doivent être décrites

Solvants : Les solvants associés à une toxicité importante (Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain [CIH classe I]) doivent être évités dans la production, à moins que leur usage soit fortement justifié dans un rapport d'évaluation des risques et des avantages comportant des données justificatives adéquates à l'utilisation sans risque. Il faut aussi limiter les solvants associés à une toxicité moyenne (CIH classe II) en vue de protéger les consommateurs contre des réactions indésirables potentielles.

Si possible, on aura recours aux solvants les moins toxiques (CIH classe III). La liste de cette classe est disponible dans le document suivant : *Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain : lignes directrices sur les solvants résiduels, lignes directrices tripartites harmonisées.*

L'analyse des solvants doit être réalisée selon les méthodes officinales (USP, Ph. Eur.) au moyen des techniques CG et CLHP. Les seuils de tolérance pour les résidus de solvant doivent être conformes aux limites de la CIH ou de la pharmacopée.

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 ou catalyseurs) dans le produit. De même, d'autres substances connexes (comme des produits de dégradation) peuvent être présentes. Il faut indiquer dans les spécifications toutes les impuretés connues présentes à des concentrations importantes dans la matière première ainsi que les analyses et les seuils de tolérance qui y sont associés.

Dans les cas de déclarations de conformité aux normes acceptées (USP, BP, etc.), le fabricant doit être conscient que le potentiel d'impuretés déclaré dans sa monographie peut être différent de celui se trouvant dans l'ingrédient médicinal à cause du procédé de fabrication. Lorsque le profil d'impuretés diffère, le demandeur doit, le cas échéant, effectuer des analyses supplémentaires des impuretés.

Si le profil d'impuretés d'un isolat ou d'un ingrédient médicinal synthétique est modifié en raison d'une modification de la matière première ou au cours du procédé de fabrication, il faut présenter à la DPSN des spécifications révisées indiquant les nouveaux seuils de tolérance des impuretés.

Résidus de pesticides : L'analyse des pesticides dans les plantes ou matières végétales, les algues, les champignons ou les matières animales autres que des matières provenant de l'humain (p. ex. **poissons et mammifères marins comme le phoque**) ou leur extraits, doit être effectuée suivant la méthode d'analyse multi-résidus décrite dans la Ph. Eur., le *Pesticide Analytical Manual 1* de la FDA, ou les méthodes de l'OMS pour le dépistage des pesticides. Le dépistage des multi-résidus de pesticides est la méthode privilégiée. Les résidus de pesticides régulièrement analysés doivent correspondre aux pesticides utilisés pour traiter la plante ou à tout résidu de pesticides soupçonné de pouvoir être transmis à la forme posologique finale.

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

Les limites précisées par l'USP la Ph. Eur. ou l'OMS pour les résidus de pesticides sont considérées comme acceptables.

2.4.3.3 Analyses supplémentaires

Matière étrangère : Cette analyse est importante si l'on veut s'assurer que la plante ou la matière végétale, l'algue ou le champignon est complètement exempt de signes visibles de contamination par des corps étrangers comme du sable, du verre ou du métal. Les analyses doivent être conformes aux méthodes reconnues à l'échelle internationale.

Les seuils de tolérance pour les matières étrangères doivent être conformes aux normes internationales; celles de l'OMS, par exemple, sont acceptées.

Détermination des cendres insolubles dans l'acide : Les cendres insolubles dans l'acide sont utiles pour déterminer la quantité d'impuretés inorganiques prenant la forme de corps étrangers (non physiologiques) dans les plantes ou les matières végétales. L'analyse et les seuils de tolérance pour les cendres insolubles dans l'acide doivent être conformes à celles précisées dans les normes internationales.

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

Contaminants dans les huiles d'origine animale : L'analyse des polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD), des polychlorodibenzofuranes (PCDF) et des polychlorobiphényles (PCB) dans les produits isolés à partir de poisson ou de mammifères marins comme le phoque est obligatoire lorsqu'il peut y avoir bioaccumulation de ces produits dans les tissus adipeux. Les seuils de tolérance pour les PCB, les PCDD et les PCDF s'inspirent des concentrations de résidus dans les aliments établies par la Direction des aliments de Santé Canada. L'analyse doit être effectuée au moyen d'une méthode analytique appropriée. Il est conseillé au demandeur qui désire plus de renseignements à ce sujet de consulter la monographie du Council for Responsible Nutrition (CRN) portant sur les huiles de poisson.

Résidus d'antibiotique dans le miel et la gelée royale : Comme le chloramphénicole et le 5-nitrofurane sont des substances frappées d'interdiction dans les produits du miel, conformément à la *Loi sur les aliments et les drogues* et à son règlement d'application (C.01.610.1), les PSN ne devraient pas contenir ces antibiotiques ou leur résidu. Des métabolites/résidus de nitrofurane provenant notamment de la furazolidone, furaltadone, nitrofurantoïne, et nitrofurazone sont préoccupants. Des informations supplémentaires portant sur les analyses peuvent être trouvées dans plusieurs publications, la plus récente étant : 'Determination and confirmation of nitrofuran 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. Le demandeur devra présenter un test de détection du 5-nitrofurane et du chloramphénicole dans le miel et la gelée royale. Autrement, une justification expliquant pourquoi l'analyse n'est pas nécessaire doit être soumise.

Produits biologiques : Toute demande faite pour des produits finis contenant des ingrédients biologiques doit être accompagnée d'une preuve de certification. Les ingrédients biologiques doivent être conformes au *Règlement canadien sur les produits biologiques* de décembre 2006. Toute certification de plantes ou matières végétales et de champignons (champignons biologiques) d'un organisme accrédité est jugée acceptable.

Nota : Les produits biologiques ne doivent pas contenir en même temps les mêmes ingrédients sous forme biologique et non biologique. Les ingrédients qui ne répondent pas à l'exigence concernant les produits biologiques ne peuvent être utilisés que s'ils représentent moins de 5% du total des ingrédients et que l'information suivante est fournie : une description des efforts faits de bonne foi pour localiser une source de l'ingrédient certifié biologique ou d'en créer une et le progrès réalisé au fil des années dans l'élimination des matières non biologiques.

Radioactivité : Dans les circonstances particulières où il existe un risque de contamination radioactive, il peut être nécessaire d'effectuer une analyse de la radioactivité. Les seuils de tolérance pour la radioactivité (si l'irradiation a été utilisée pour réduire la charge microbienne) sont tirés de la directive de la Commission européenne (Recommandation 2003/120/CE).

Préparation des enzymes : La préparation d'enzymes et leurs analyses devraient 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*. Les enzymes provenant de sources microbiennes doivent être soumises à une analyse d'activité anti-microbienne à l'étape de la matière première. Aucune activité anti-microbienne ne doit être détectée. Les méthodes établies pour le dépistage d'activité microbienne ou USP <81> qui montrent des résultats négatifs peuvent être utilisées le cas échéant.

2.5 Quantité

En vertu des alinéas 44(2) b) c) du Règlement, les spécifications relatives aux produits finis doivent contenir des renseignements détaillés sur chacun des ingrédients médicinaux en ce qui a trait à leur quantité par unité posologique.

Le seuil de tolérance pour la quantité d'ingrédients médicinaux doit être conforme à la norme officinale applicable ou, en son absence, il doit être égal à 80% à 120% de la quantité indiquée sur l'étiquette. Les exceptions sont présentées ci-dessous. Si la « quantification par apport » est utilisée comme il est décrit ci-après, le seuil ne s'applique pas; la quantité d'ingrédient médicinal ajoutée est contrôlée de la manière décrite dans la section « Quantification par apport ». Si le demandeur fournit des limites

d'analyse pour une quantité qui dépasse le seuil de tolérance, ces limites d'analyse doivent être justifiées sur le plan scientifique.

2.5.1 Quantification par essai

Dans le cas des ingrédients médicinaux dont les constituants ont une activité biologique connue, les essais quantitatifs peuvent être effectués à l'étape du produit fini selon les méthodes d'analyse appropriées.

Pour la plupart des isolats (p. ex. les acides aminés et les acides gras essentiels) et des duplicats synthétiques, les analyses quantitatives à l'étape du produit fini doivent être effectuées selon les méthodes analytiques appropriées décrites dans la pharmacopée (p. ex. USP ou Ph. Eur.). La quantité est alors exprimée en poids (p. ex. mg) de l'ingrédient médicinal.

Toutes les analyses quantitatives et tests d'activité effectués sur un extrait normalisé doivent être réalisés à l'étape du produit fini selon la méthode analytique appropriée. Si les constituants ou les marqueurs actifs sont connus et mesurables, leur concentration (activité) doit être indiquée dans les spécifications.

2.5.2 Quantification par apport

Dans le cas d'ingrédients médicinaux pour lesquels aucune méthode d'analyse connue n'existe ou pour lesquels des ingrédients non médicinaux interfèrent avec l'analyse, la quantification par « apport » est jugée acceptable. Dans ce cas, l'ingrédient actif du produit fini ne fait pas l'objet d'un essai. Il s'agit plutôt de prouver objectivement qu'une quantité d'ingrédient médicinal (p. ex. matière végétale) est ajoutée au produit fini par un calcul effectué à partir des données relatives au lot de fabrication et contrôlée par l'application adéquate des BPF et de contrôles en cours de fabrication. Généralement, la quantité d'ingrédients médicinaux est exprimée en poids théorique (p. ex. mg) de la substance traitée pour chaque unité de la forme posologique. D'autres analyses sur les produits finis exigées par le présent guide de référence peuvent aussi être effectuées (p. ex. analyse microbienne).

Quand la quantification par apport est utilisée au lieu d'un essai, une justification doit être jointe à la DLMM. Cette justification doit comprendre une enquête sur les méthodes pouvant être utilisées pour doser l'ingrédient médicinal ainsi qu'une évaluation des risques liés à l'absence de dosage du composé.

Il est nécessaire de fournir des certificats d'analyse ou des spécifications relatives à la matière première dans le cas des ingrédients médicinaux quantifiés par apport pour prouver que des mesures de contrôle adéquates de ces ingrédients médicinaux ont été mises en place.

Un dossier de lot ou une description des mesures de contrôle mises en place pendant la fabrication pour garantir que la quantité d'ingrédient médicinal paraissant sur l'étiquette

est exacte doit être joint à la DLMM. Ces documents doivent indiquer la quantité cible de chaque ingrédient médicinal (totalité de ce qui est déclaré sur l'étiquette) et comprendre les mesures de contrôle relatives à la variation du poids pendant la fabrication de comprimés ou l'encapsulation. Généralement, une variation de 5% du poids des doses unitaires est jugée acceptable. Une description de la manière dont l'homogénéité du lot est assurée doit être fournie si plus d'un ingrédient médicinal est mélangé, ou si l'ingrédient médicinal du produit est mélangé avec des ingrédients non médicinaux.

Vitamines et minéraux

Dans le cas des vitamines, les analyses quantitatives doivent être effectuées sur le produit fini selon les méthodes d'analyse appropriées décrites dans une pharmacopée admise (USP, Ph. Eur.). La quantité est exprimée dans les termes suivants : biotine (mg), acide folique (μg), acide pantothénique (mg), niacine (mg), vitamine A (mg et UI), thiamine (mg), riboflavine (mg), vitamine B₆ (mg), vitamine B₁₂ (μg), vitamine C (mg); vitamine D (μg et UI), vitamine E (mg et UI) et vitamine K (μg).

Les seuils de tolérance en matière de quantité de vitamines ou de minéraux doivent être conformes à la pharmacopée des États-Unis (USP) pour les vitamines et minéraux individuels. Si le demandeur fournit des limites d'analyse pour une quantité qui dépasse le seuil de tolérance, ces limites d'analyse doivent être justifiées sur le plan scientifique.

Le surtitrage est utilisé pour compenser la perte de vitamines en cours de fabrication des PSN ou la perte ou dégradation des vitamines pendant la durée de conservation du produit fini. Le demandeur doit justifier le recours au surtitrage pour les vitamines dans sa formulation de PSN. Par exemple, si un demandeur utilise un surtitrage de 50% de vitamine C (comparativement à la quantité déclarée sur l'étiquette) dans un produit afin de compenser la perte causée par le traitement thermique du produit, cet état des choses doit être clairement énoncé dans la demande et les résultats présentés doivent justifier ce surtitrage. Les limites d'acceptation des surtitrages ne doivent pas dépasser la limite supérieure de la teneur admise dans les normes officinales.

Bactéries et probiotiques

La numération des cultures probiotiques 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 des cellules totales doit être exprimée en unités formatrices de colonie (UFC) par gramme.

Les seuils de tolérance en matière de quantité de bactéries et de cultures probiotiques peuvent varier de 80% à 300% (à l'exception des cyanobactéries, pour lesquelles la variation admise est de 80% à 120%). Si la « quantification par apport » est utilisée comme décrite dans la section précédente, le seuil ne s'applique pas. Si le demandeur fournit des limites d'analyse pour une quantité qui dépasse le seuil de tolérance, ces limites d'analyse doivent être justifiées sur le plan scientifique.

Pour les bactéries, la quantification par apport est jugée acceptable uniquement dans le cas des cyanobactéries. Si une bactérie ne croît pas en colonies facilement visibles, la numération des bactéries doit être effectuée au moyen des méthodes de culture sélective à l'étape de la matière première ainsi qu'à l'étape du produit fini. La numération des cellules totales doit être exprimée en unités formatrices de colonie (UFC) par gramme ou par mL.

Enzymes

Les seuils de tolérance pour la quantité d'enzymes peuvent varier de 80% à 150% par rapport à la quantité indiquée sur l'étiquette. Pour les enzymes, la quantité par unité posologique doit inclure l'activité de l'enzyme. L'activité est mesurée selon la réaction catalysée par les enzymes individuelles (spécificité du substrat). Dans le cas des enzymes digestives, l'activité est exprimée en unités du *Codex des produits chimiques alimentaires* (p. ex. unités de lipase du *Codex*, unités de lactase du *Codex*). Les autres enzymes doivent être indiquées en unités enzymatiques internationales (UI) ou en unités d'activité (U). Les analyses faisant appel à la chromatographie liquide à haute performance ou à d'autres méthodes appropriées peuvent être utilisées pour déterminer la conformité aux déclarations de l'activité enzymatique.

2.6 Test de stabilité

Le test de vérification de la stabilité des produits de santé naturels est obligatoire en vertu de l'article 52 du *Règlement sur les produits de santé naturels*. Le demandeur doit fournir la description des tests effectués ou prévus afin d'établir la durée de conservation (protocole de stabilité post-approbation du produit). Ces tests doivent figurer dans les spécifications du produit fini. Si les tests sont effectués uniquement dans le cadre de la vérification de la stabilité et non en vue de la mise en marché du produit fini, cette particularité doit être signalée, ou une spécification distincte doit être utilisée pour le test de vérification de la stabilité.

Les essais habituels utilisés pour démontrer la stabilité d'un produit comprennent les essais chimiques sur les ingrédients médicinaux, les empreintes et chromatogrammes prouvant que les proportions des constituants du produit ne varient pas avec le temps, les analyses organoleptiques, les analyses visant des produits de dégradation spécifiques, les analyses microbiennes et toute autre analyse applicable. L'utilisation appropriée de ces tests pour démontrer la stabilité du produit doit être justifiée par le demandeur.

Le demandeur doit aussi s'engager par écrit à effectuer tous les tests énumérés dans son protocole de vérification de la stabilité après l'entreposage comme il est indiqué sur l'étiquette du produit fini et à respecter les spécifications concernant le produit fini à la fin de la période de conservation. Les conclusions des tests et la justification de la date de péremption et des conditions d'entreposage prévues doivent être conservées dans un dossier par le demandeur. Ce dossier pourrait être réclamé par la DPSN.

Résistance des huiles à l'oxydation : L'analyse doit être effectuée à l'aide des méthodes d'analyse officinales ou de l'AOAC pour le peroxyde, l'anisidine et les niveaux totaux d'oxydation des huiles de **poisson** et de **phoque** ou des acides gras oméga-3 dérivés des huiles de poisson et de phoque afin d'assurer la résistance à l'oxydation de ces acides gras. Cette exigence est applicable à toutes les huiles ayant un haut degré d'insaturation afin d'en garantir la résistance à l'oxydation.

Paramètres de résistance à l'oxydation des huiles de poisson et de phoque

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

Si les analyses de résistance à l'oxydation sont exigées dans les monographies officinales, les critères d'acceptation cités dans la monographie pertinente doivent être utilisés.

Probiotiques : Si la numération des microorganismes viables d'une culture probiotique est indiquée sur l'étiquette d'un produit, le demandeur doit prouver la stabilité de cette culture dans les conditions d'entreposage prévues.

SECTION 3. CRITÈRES ET ANALYSES SPÉCIFIQUES POUR LES PRODUITS FINIS

Des analyses autres que celles mentionnées dans les chapitres précédents du présent document peuvent être nécessaires dans des situations particulières ou à mesure que de nouveaux renseignements sont disponibles. Des analyses spécifiques peuvent être applicables au cas par cas et doivent être réalisées lorsque la qualité des produits en dépend. Les procédés utilisés dans la pratique de telles analyses doivent être officinaux, si possible, quand aucune méthode d'analyse n'existe ou que l'avancement de la technologie permet l'emploi d'une méthode plus exacte et précise, une telle méthode peut être utilisée pourvu qu'elle soit appropriée et reproductible. Un résumé des exigences en matière d'essais physiques pour certaines formes posologiques est donné dans l'**annexe 8**.

L'information présentée ci-dessous a été tirée de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments : *Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2819/00, 26/7/2001) et *Note for Guidance on Specification: Test Procedures for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2820/00, 26/7/2001).

3.1 Désagrégation

En vertu de l'article 103 (et de l'article 15) du Règlement, le temps de désagrégation des comprimés doit être fourni pour les PSN destinés à être avalés entiers, qu'ils soient des comprimés non enrobés ou des comprimés à enrobage simple ou des gélules de gélatine dures ou molles. Les demandeurs doivent se conformer au temps de désagrégation des comprimés analysé grâce à la méthode officielle DO-25 ou à des méthodes officinales.

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 les limites physiologiques (dose/volume de solubilité < 250 ml pour un pH de 1,2 à 6,8), l'analyse de désagrégation peut être remplacée par une analyse de dissolution. Les analyses de désagrégation ne sont pas obligatoires si le produit doit être croqué ou est un extrait liquide. Les vitamines solubles dans l'huile (A, D, E, K) n'ont pas à être soumises à une analyse de désagrégation ou de dissolution.

3.2 Dissolution

Cette analyse est utilisée pour mesurer le rejet d'une substance active (habituellement un seul ingrédient) provenant des produits à posologie orale solide, soit un comprimé ou une gélule.

Les mesures uniques sont normalement considérées comme convenables pour les formes posologiques à libération immédiate. Pour les formes posologiques 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 posologique à libération prolongée, alors qu'une analyse en deux étapes (utilisant des moyens différents en succession ou en parallèle, selon le cas) est plus appropriée pour la forme posologique à libération retardée.

Pour les PSN à libération prolongée, la corrélation *in vitro* ou *in vivo* peut être utilisée pour déterminer les critères d'acceptation quand il existe des données sur la biodisponibilité humaine pour les formules présentant des taux de libération différents. Quand on ne dispose pas de telles données et que l'on ne peut démontrer que la libération se fait indépendamment des conditions de l'analyse *in vitro*, des critères d'acceptation doivent être établis à partir des données disponibles concernant un lot.

Pour les produits dont les constituants actifs ne sont pas très solubles dans les limites physiologiques de pH, l'analyse de dissolution n'est pas toujours obligatoire, mais pourrait être effectuée comme analyse périodique. Les demandeurs doivent fournir des preuves justifiant le choix de l'analyse de dissolution au lieu de celle de désagrégation.

3.3 Uniformité des unités de dosage

L'uniformité des unités de dosage se rapporte à la fois à la masse de la forme posologique 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 le constituant actif représente moins de 5% du poids total. Les critères d'acceptation doivent être déterminés en fonction de la variation du poids, du volume de remplissage ou de l'uniformité du remplissage. Dans les cas appropriés, des analyses peuvent être réalisées sous forme de contrôles en cours de fabrication; toutefois, les critères d'acceptation doivent être inclus dans les spécifications.

Une mesure de volume ou de poids standard est habituellement utilisée. Toutefois, si l'unité posologique prise par une personne est contrôlée, elle peut être mesurée directement ou calculée à partir du poids ou du volume du PSN mesuré total, divisé par le nombre total de doses prévues. Si un appareil de dosage est utilisé, comme un compte-gouttes pour médicaments ou un embout compte-gouttes de bouteille, l'appareil peut servir à mesurer la dose. Dans les cas d'inhalation de produits aérosols ou pour le nez, les limites doivent être fondées sur la quantité cible de distribution du PSN par utilisation, avec les corrections nécessaires à la conversion de quantités par dose à des quantités par utilisation. Dans le cas des poudres reconstituées, l'analyse de l'uniformité de la masse est habituellement jugée acceptable.

Nota : Les formes posologiques les plus couramment utilisées et jugées acceptables par la DPSN sont énumérées à l'**annexe 6**.

3.4 Stérilisation

La stérilité d'un produit ne peut être garantie au moyen d'une analyse; elle doit plutôt être assurée par l'application d'une ou plusieurs méthodes de stérilisation valides.

La DPSN exige l'utilisation de procédures de stérilisation appropriées uniquement quand la voie d'administration du produit fini est ophtalmique ou quand l'étiquette du produit fini allègue la stérilité.

L'actuelle pharmacopée des États-Unis (USP <1211>) définit diverses méthodes de stérilisation terminale. Le choix d'une méthode appropriée pour une forme posologique donnée exige la connaissance des techniques de stérilisation et des renseignements concernant tout effet du procédé employé sur la matière stérilisée. Il se peut qu'une validation de la technique de stérilisation choisie soit demandée pour appuyer la demande.

3.5 Analyse de l'efficacité antimicrobienne

Les agents antimicrobiens sont des ingrédients ajoutés à une forme posologique pour protéger le produit contre la croissance microbologique ou contre les microorganismes qui pourraient s'y introduire soit :

- par inadvertance pendant ou après la fabrication de la forme posologique finale; ou
- par suite de la consommation de chaque dose individuelle.

Si des agents antimicrobiens sont ajoutés au produit, la DPSN exige que des analyses prouvant l'efficacité de la protection antimicrobienne soient effectuées sur le produit en question. Les méthodes d'analyse et les critères d'acceptation utilisés doivent être précisés dans une pharmacopée acceptée (p. ex. l'actuelle USP <51> ou la Ph. Eur. 5.1.3) et être réalisés sur la forme posologique finale avec mention des seuils appropriés. Cette analyse doit être effectuée à tout le moins à la fin de la durée de conservation, mais elle est généralement réalisée également à diverses étapes au cours de la mise au point du produit.

La concentration des agents antimicrobiens jugée efficace dans la forme posologique finale doit être inférieure au seuil de toxicité pour l'humain et à la plus faible concentration nécessaire pour assurer la préservation du produit.

SECTION 4. MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

Ce chapitre précise les exigences en matière de qualité applicables à tous les médicaments homéopathiques. Pour compléter sa demande de licence de mise en marché d'un médicament homéopathique, le demandeur devra aussi consulter les documents suivants :

- *Preuves relatives aux médicaments homéopathiques;*
- *Bonne pratiques de fabrication;*
- *Preuves attestant de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis;*
- *Document de référence concernant la licence d'exploitation.*

4.1 Définition d'un médicament homéopathique

Afin d'être considéré comme un médicament homéopathique, un produit doit répondre à deux critères :

1) Les ingrédients médicinaux qui servent à sa fabrication ou qu'il contient doivent uniquement être des substances contenues dans une monographie homéopathique d'une des pharmacopées homéopathiques suivantes, et leurs révisions périodiques :

- *Homeopathic Pharmacopeia of the United States (HPUS) (pharmacopée homéopathique des États-Unis);*
- *Homöopathische Arzneibuch (HAB) (pharmacopée homéopathique allemande);*
- *Pharmacopée française (PhF);*
- *Pharmacopée européenne (Ph. Eur.);*
- *British Homeopathic Pharmacopoeia (BHP);*
- *Indian Homeopathic Pharmacopoeia (pharmacopée homéopathique indienne).*

2) Il doit être préparé selon les méthodes décrites dans une des pharmacopées homéopathiques citées ci-dessus, et leurs révisions périodiques.

4.2 Survol des normes en matière de qualité des médicaments homéopathiques

Les exigences en matière de qualité des médicaments homéopathiques doivent comprendre les spécifications suivantes :

- Identité (avant dilution);
- Pureté microbienne (à l'étape du produit fini);
- Pureté chimique (non requise si les ingrédients médicinaux sont dilués dans des proportions de 2X ou plus).

Le demandeur doit fournir les détails concernant les spécifications du produit à l'étape de la matière première et/ou du produit fini de la manière présentée ci-dessous.

4.2.1 Fabrication

Les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) doivent être respectées pendant la fabrication des médicaments homéopathiques. (Pour en savoir plus sur les exigences relatives aux BPF, veuillez vous reporter au document de référence sur les *Bonnes pratiques de fabrication*.) Le demandeur n'a pas à fournir les détails de fabrication des médicaments homéopathiques. Toutefois, la DPSN se réserve le droit de demander ces détails de fabrication si elle le juge utile.

4.2.2 Spécifications

4.2.2.1 Identification

L'identification des ingrédients médicinaux doit être réalisée à l'étape de la matière première comme il est indiqué dans les monographies officielles. Les ingrédients médicinaux utilisés dans le produit doivent être identifiés à l'étape de la matière première au moyen d'analyses permettant l'identification, comme les méthodes chromatographiques (chromatographie en couche mince haute performance (CCMHP), CLHP ou CG), les méthodes spectroscopiques et/ou toute autre analyse permettant l'identification chimique. L'identité physique de l'ingrédient médicinal (comme l'évaluation organoleptique) n'est pas nécessaire.

4.2.2.2 Pureté

Les médicaments homéopathiques doivent faire l'objet d'une analyse des contaminants microbiens à l'étape du produit fini (voir la **précédente section 2.4.3.1**). Chaque ingrédient médicinal utilisé dans le produit doit également faire l'objet d'une analyse des contaminants chimiques à l'étape de la matière première de la manière précisée précédemment. Si le demandeur ne soumet pas les ingrédients médicinaux à une analyse des contaminants microbiens et chimiques, il doit présenter une justification étayée par des preuves scientifiques pour motiver cette exemption.

4.2.2.2.1 Contaminants microbiens

L'analyse des contaminants microbiens à l'étape du produit fini est obligatoire. Les exigences liées à des analyses et à des critères particuliers sont identiques pour tous les PSN, comme il est indiqué dans la section 2.4.3.1.

La DPSN peut autoriser l'analyse des contaminants microbiens dans une partie seulement des lots dans le cas de quelques produits homéopathiques (p. ex. les pilules qui ne sont pas consommées directement). Le demandeur se verra demander les détails des caractéristiques du produit, les antécédents de contamination microbienne du produit et les autres détails pertinents pour appuyer cette réduction des analyses.

4.2.2.3 Nosodes

Les nosodes sont des préparations homéopathiques préparées à partir d'organes ou de tissus pathologiques, ou d'agents étiologiques comme des bactéries, des oeufs, des parasites, des particules virales, des levures ou encore des parties du corps malades, des excréctions ou des sécrétions. Comme les nosodes sont, par nature, prédisposés à la contamination microbienne, la DPSN exige que la stérilité soit vérifiée à l'étape de la matière première. Les nosodes figurent uniquement dans les monographies de la HPUS; ils doivent donc être conformes aux exigences de stérilité spécifiées dans les directives de la HPUS.

4.2.2.4 Contaminants chimiques

L'analyse des contaminants chimiques n'est pas nécessaire si l'ingrédient médicinal est dilué dans des proportions de 2X ou plus. Autrement, l'analyse doit être effectuée comme il est décrit dans la section 2.4.3.2.

Les analyses portant sur les métaux lourds ne sont pas nécessaires quand l'ingrédient médicinal est lui-même un métal lourd. Par exemple, si l'ingrédient médicinal est le mercure, il n'est pas nécessaire de soumettre la matière première à une analyse du mercure.

SECTION 5. RÉFÉRENCES

5.1 Documents de Santé Canada

Compendium des monographies, disponible à http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/index_f.html

Document de référence sur la licence de mise en marché, disponible à http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/index_f.html

Fiches maîtresses de produit. Ligne directrice de la Direction des produits thérapeutiques. Disponible sur demande écrite à dmf_enquiries@hc-sc.gc.ca

Fichier principal : procédures, particularités et spécifications, disponible à http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/index_f.html

Méthode officielle DO-25, disponible à http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/tab_com_f.pdf

5.2 Documents connexes

Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. *Evaluation of Medicinal Products for Human Use. Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2819/00, 26/7/2001).

Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. *Evaluation of Medicinal Products for Human Use. Note for Guidance on Specification: Test Procedures for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products* (CPMP/QWP/2820/00, 26/7/2001).

Agence internationale de l'énergie atomique. *Assessment of doses to the public from ingested radionuclides*, Vienne, Autriche, 2000.

American Herbal Pharmacopoeial and Therapeutic Compendium. American Herbal Pharmacopoeia, P.O. Box 5159, Santa Cruz, CA, 1997-2002.

Association of Analytical Chemists International. *Official Methods of Analysis*, 17e édition. Association of Analytical Chemists International, 481 Frederick Avenue, Suite 500, Gaithersburg, MD, 2000.

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

Conférence internationale sur l'harmonisation. *Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain*, lignes directrices sur les solvants résiduels, lignes directrices tripartites harmonisées, 1997.

General Specifications for Enzyme Preparations Used in Food Processing JECFA Compendium

of Food Additive Specifications, Études FAO : Alimentation et nutrition No 52, Addenda 7, FAO, Rome, 1999.

NSF International. *NSF International Standard/American National Standard on Dietary Supplements*, NSF/ANSI 173-2003. NSF-International, Ann. Arbor, MI, 2006.

Organisation de coopération et de développement économiques. *Les principes de l'OCDE en matière de bonnes pratiques de laboratoire. Series on Principles of Principles of Good Laboratory Practices and Compliance Monitoring*. Env/MC/Chem (98)17, Paris, FR, 1997.

Organisation mondiale de la santé. *Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials*, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse, 1998.

Recommandations de la Commission européenne. *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*. Journal officiel de l'Union européenne (2003/120/EC).

Union internationale de biochimie et de biologie moléculaire. *Enzyme Nomenclature: Recommendations of the Nomenclature Committee of IUBMB*, Academic Press, NY, 1992.

United States Environmental Protection Agency. *Methods for Determination of Metals in Environmental Samples*, Supplément 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*, Méthode 3510 de l'EPA, USEPA, Washington, DC, 1994.

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

United States Food and Drug Administration. *Pesticides Analytical Manual 1 (PAM 1)*, département de la Santé et des Services humanitaires des États-Unis, Service de la santé publique, Food and Drug Administration, Rockville, MD, 1999.

United States Pharmacopeial Convention Inc. *pharmacopée des États-Unis*, USP 26-NF 21., United States Pharmacopeial Convention Inc., 121601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD, 2003.

ANNEXE 1. GLOSSAIRE

Acide aminé essentiel. Acide aminé ne pouvant être synthétisé par l'organisme et qui doit donc être obtenu par le régime alimentaire ou au moyen de suppléments en vue de combler les besoins humains. Dans l'état actuel des connaissances, huit acides aminés sont considérés comme essentiels à l'être humain : la L-isoleucine, la leucine, la lysine, la L-méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine.

Acide gras essentiel. Acide gras ne pouvant être synthétisé par l'organisme et qui doit donc être obtenu par le régime alimentaire ou au moyen de suppléments. Dans l'état actuel des connaissances, deux acides gras seulement sont considérés comme essentiels : l'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique.

Acide aminé. Molécule organique qui compte des groupements aminés et carboxyliques liés au même atome de carbone. Les acides aminés forment la composante principale des protéines se trouvant dans une plante ou matière végétale, une algue, une bactérie, un champignon ou une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain.

Activité. Quantité par unité posologique du ou des constituant(s) normalisé(s), qui aide à caractériser la quantité de l'ingrédient. L'activité est nécessaire uniquement lorsqu'une allégation concernant l'activité figure sur l'étiquette ou lorsque l'utilisation d'un produit est fondée sur la présence de ce constituant normalisé.

Algue. Organisme appartenant au règne des Protistes et qui est formé d'eucaryotes unicellulaires ou multicellulaires relativement simples 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.

Animal. Organisme appartenant au règne animal et formé d'eucaryotes multicellulaires complexes dont les cellules possèdent une membrane, mais pas de paroi. L'animal possède du tissu nerveux et musculaire dans la plupart de ses membres. C'est un hétérotrophe qui ingère la nourriture dans une cavité spécialisée où elle est digérée. Il se reproduit sexuellement grâce à du sperme motile et à de grands œufs non motiles (quelques animaux ont aussi une reproduction asexuée).

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 composantes 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. Mot utilisé dans l'étiquetage et la publicité pour indiquer qu'une plante ou matière végétale, une algue, un champignon ou une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain a été produit conformément aux conditions de production, de traitement, d'emballage, d'entreposage et de distribution de la Norme nationale du Canada sur l'agriculture biologique. Une certification conforme à d'autres normes biologiques est aussi acceptable. Les produits qui ne font pas partie des normes sur l'agriculture (p. ex. matières animales aquatiques autres qu'une matière provenant de l'humain, algues et cyanobactéries [« algues bleues »]) doivent être certifiés comme ayant été produits conformément aux normes biologiques aquacoles ou à celles applicables.

Champignon. Organisme appartenant au règne des Fongidés et formé principalement 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 l'aide de spores unicellulaires sexuées ou asexuées qu'ils produisent.

Composé marqueur. Constituant qui apparaît naturellement dans la matière et qui est sélectionné pour une fin particulière (p. ex. pour l'identification ou la normalisation) par un chercheur ou un fabricant. Les composés marqueurs ne sont pas nécessairement actifs sur le plan pharmacologiques.

Demandeur de licence de mise en marché. Individu légalement propriétaire et responsable d'un PSN. Le demandeur peut être à l'intérieur comme à l'extérieur du Canada. Le demandeur étranger doit désigner un représentant canadien.

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. Par exemple, il existe une épinéphrine qui est un duplicat synthétique de l'épinéphrine produite par le corps humain.

Enzyme. Catalyseur biologique, généralement une protéine, qui augmente la vitesse d'une réaction biochimique donnée. Les enzymes peuvent être issues d'une plante ou matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou d'une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain.

Extrait. Substance préparée par le traitement d'une plante ou matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou d'une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain à l'aide de solvants en vue d'en retirer les constituants.

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 finale d'un PSN utilisée par le consommateur sans qu'aucune fabrication subséquente ne soit nécessaire.

Isolat. Constituant purifié d'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 autre qu'une matière provenant de l'humain.

Matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain. Partie du corps ou sécrétion obtenue d'un animal autre que l'humain utilisée pour préparer un PSN, y compris les atténuations utilisées en homéopathie. Dans le cas des remèdes homéopathiques, les matières animales autres qu'une matière provenant de l'humain doivent être mentionnées dans l'une des pharmacopées homéopathiques des États-Unis, de la France, de l'Allemagne ou de l'Europe.

Minéral. Les minéraux naturels sont des substances inorganiques solides d'origine naturelle qui ont des propriétés physiques et une composition chimique prévisibles et définies. On peut obtenir des minéraux synthétiques par synthèse.

Nom chimique. Nom d'un ingrédient tel qu'il est désigné dans la nomenclature de l'Union internationale de chimie pure et appliquée.

Nom propre. Pour tout ingrédient composant un PSN, élément répondant à l'une des définitions suivantes :

(a) si l'ingrédient est une vitamine, nom de cette vitamine tel qu'établi dans l'article 3 de l'annexe 1 (*Règlement sur les produits de santé naturels*, 2003);

(b) si l'ingrédient est une plante ou une matière végétale, une algue, une bactérie, un champignon, une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain ou un probiotique, nom latin correspondant au genre accompagné, s'il y a lieu, de son épithète spécifique;

(c) si l'ingrédient ne correspond pas aux deux définitions précédentes, nom chimique de cet ingrédient.

Nom usuel. Nom donné à tout ingrédient médicinal ou non médicinal contenu dans un PSN, par lequel cet ingrédient est connu et désigné couramment dans les publications scientifiques ou techniques.

Normalisation. Application de la connaissance du 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 et formé d'eucaryotes multicellulaires complexes à paroi cellulaire composée principalement de cellulose. Les plantes produisent habituellement leur propre nourriture par photosynthèse en utilisant la chlorophylle a et b (qui est transférée par la suite aux 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. La quantité d'ingrédients médicinaux par unité posologique. La quantité est toujours requise pour un produit.

Spécifications. Normes de qualité auxquelles le Règlement proposé renvoie, qui décrivent des analyses, des méthodes (analytiques et biologiques), des tolérances et des critères d'acceptation qui sont des limites numériques, des écarts entre des limites et d'autres critères nécessaires aux analyses. 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 plante ou d'une matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou d'une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain, obtenue dans sa forme originale, sans altération.

Vitamine. Substance organique naturelle nécessaire en petite quantité pour maintenir l'organisme en santé.

ANNEXE 2. ANNEXE 1 DU RÈGLEMENT SUR LES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

Annexe 1 (paragraphe 1(1))

Substances visées par la définition de « produit de santé naturel »

Article	Substances
1	Plante ou matière végétale, algue, bactérie, champignon ou matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain
2	Extrait ou isolat d'une substance mentionnée à l'article 1, dont la structure moléculaire première est identique à celle existant avant l'extraction ou l'isolation
3	Vitamines suivantes ¹ : acide folique acide pantothénique biotine niacine riboflavine thiamine vitamine A vitamine B ₆ vitamine B ₁₂ vitamine C vitamine D vitamine E
4	Acide aminé
5	Acide gras essentiel
6	Duplicat synthétique d'une substance mentionnée à l'un des articles 2 à 5
7	Minéral
8	Probiotique

¹ La vitamine K (K1 et K2) est depuis peu ajoutée à liste des vitamines acceptées. La limite maximale permise est de 120 µg.

ANNEXE 3. EXIGENCES EN MATIÈRE DE QUALITÉ DES INGRÉDIENTS MÉDICINAUX UTILISÉS EN HOMÉOPATHIE

Paramètres de l'analyse	Analyse	Méthode(s)	Seuils de tolérance
Identité (matière première)	Empreinte chimique	CCM, CCMHP ou CLHP ou CG, et/ou spectroscopie	Caractéristiques propres à l'article
Pureté Contaminants microbiens (produit fini)	Champignons contaminants (levures ou moisissures)**	Pharmacopée ou OMS	< 1 X 10 ⁴ UFC/g ou mL
	Numération des microorganismes aérobies totaux**	Pharmacopée ou OMS	< 1 X 10 ⁵ UFC/g ou mL
	<i>Escherichia coli</i> **	Pharmacopée ou OMS	Absent
	<i>Salmonella</i> spp.**	Pharmacopée ou OMS	Absent
	<i>Staphylococcus aureus</i> **	Pharmacopée ou OMS	Absent
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> **	Pharmacopée ou OMS	Absent
Pureté Contaminants chimiques (matière première et produit fini)	Arsenic	Pharmacopée ou OMS	< 0,14 µg/kg p.c./jour
	Cadmium	Pharmacopée ou OMS	< 0,09 µg/kg p.c./jour
	Plomb	Pharmacopée ou OMS	< 0,29 µg/kg p.c./jour
	Mercure total	Pharmacopée ou OMS	< 0,29 µg/kg p.c./jour
	Pesticides	Pharmacopée ou OMS	
	Mycotoxines	AOAC International (Association of Analytical Chemists)	Aflatoxines < 20 ppb

** Les analyses microbiennes ne sont pas nécessaires si le produit fini est vendu dans un solvant contenant 50% ou plus d'éthanol.

L'analyse de *Pseudomonas aeruginosa* est obligatoire uniquement pour les produits finis sous forme liquide.

L'efficacité des agents de conservation doit être démontrée à la fin de la durée de conservation dans le cas des produits homéopathiques sous forme liquide, à moins qu'il s'agisse d'un produit stérile ou qu'il soit emballé en doses unitaires.

ANNEXE 4. LIMITES ACCEPTABLES DES CONTAMINANTS MICROBIENS ET CHIMIQUES

Tableau 1. Limites acceptables des contaminants microbiens dans les produits finis

Annexe 1 Article de la liste	Champignon contaminant	Numération des micro-organismes aérobies totaux	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>S. aureus</i>	Entérobactériacées	<i>P. aeruginosa</i>
1	< 1 X 10 ⁴	< 1 X 10 ⁵ s/o** pour les bactéries	Absent pour tous les usages internes, sauf pour les thés, les décoctions ou les formes posologiques topiques: < 1 X 10 ²	Absent	< 1 X 10 ² pour tous les usages internes, sauf pour les thés, les décoctions ou les formes posologiques topiques: < 1 X 10 ⁴	s/o (sauf pour les bactéries: < 1 X 10 ²)	s/o
2	< 1 X 10 ⁴	< 1 X 10 ⁵	Absent	Absent	Absent	s/o (sauf pour les enzymes : < 1 X 10 ²)	Absent
3	< 3 X 10 ²	< 3 X 10 ³	Absent	Absent	Absent	s/o	Absent
4	< 3 X 10 ²	< 3 X 10 ³	Absent	Absent	Absent	s/o	Absent
5	< 1 X 10 ⁴	< 1 X 10 ⁵	Absent	Absent	Absent	s/o	Absent
6	< 3 X 10 ²	< 3 X 10 ³	Absent	Absent	Absent	s/o	Absent
7	< 3 X 10 ²	< 3 X 10 ³	Absent	Absent	Absent	s/o	Absent
8	< 1 X 10 ⁴	s/o	Absent	Absent	Absent	< 1 X 10 ²	s/o

** s/o: sans objet

Remarques :

1. Les unités sont exprimées en unités formatrices de colonie (UFC) par gramme ou par millilitre.
2. Absent signifie < 1 X 10¹ UFC/g ou UFC/mL pour la numération des microorganismes aérobies totaux, des entérobactériacées et des levures et moisissures, non détecté dans 10 g ou 10 mL pour *Salmonella* spp. et non détecté dans 1 g ou 1 mL pour *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. aureus*.
3. Pour tout produit à plusieurs constituants, les seuils de tolérance pour le produit fini sont généralement basés sur le seuil le moins rigoureux.

Tableau 2. Limites acceptables des contaminants chimiques

Contaminants		Seuils de tolérance	
Arsenic		< 0,14 µg/kg p.c./jour	
Cadmium		< 0,09 µg/kg p.c./jour	
Plomb		< 0,29 µg/kg p.c./jour	
Mercure total		< 0,29 µg/kg p.c./jour	
Mycotoxines (le cas échéant)		Aflatoxines : < 20 µg/kg (ppb) de substance	
Résidus de solvant (le cas échéant)		CIH ou limites officielles	
Substances connexes et impuretés provenant du traitement (le cas échéant)		Aucune impureté déclarée; Limites officielles (selon la monographie portant sur l'ingrédient médicamenteux ou le produit fini visé)	
Pesticides (le cas échéant)		Limites officielles	
Toxines spécifiques (le cas échéant)		PCDD et PCDF < 2 pg/kg p.c./jour PCB < 0,13 µg/kg p.c./jour	
Radioactivité (si soupçonnée)		600 Becquerels/kg de substance	
Activité antibactérienne (pour les enzymes d'origine microbienne)		Aucun	
Tests de résistance à l'oxydation pour l'huile de poisson ou de phoque	Indice de peroxyde (IP)	Méthode officielle Cd 8-53 de l'AOCS	max. 5 mEq/kg
	Indice de p-anisidine (IPA)	Méthode officielle Cd 18-90 de l'AOCS	max. 20
	Niveau total d'oxydation		max. 26 (calculé selon la formule 2 x IP + IPA)

ANNEXE 5. CALCULS

(a) Contaminants chimiques

Exemple de calcul de la teneur en plomb d'un produit de santé naturel fini à l'intention des adultes :

Poids du comprimé : 250 mg

Posologie recommandée : 2 comprimés/3 fois par jour

Quantité de plomb dans le produit 0,002 mg Pb/g (2 ppm) de produit

Quantité de Pb ingérée par jour : 0,003 mg ou 3 µg

Quantité de Pb ingérée par jour selon le poids corporel : 0,043 µg/kg p.c./jour (le seuil de tolérance de la DPSN est de 0,29 µg/kg p.c./jour)

Nota : Ce calcul considère que le poids moyen d'un adulte est de 70 kg. Si le produit est destiné à des enfants, il faut utiliser le poids corporel approprié à l'âge de l'enfant pour l'usage ou fin recommandé.

ANNEXE 6. LISTE DES FORMES POSOLOGIQUES ACCEPTABLES

Aérosol
Aérosol, dose prémesurée
Bain de bouche
Bande
Bâton
Baume
Cache-cernes
Cachet
Caplet
Compresse
Comprimé
Comprimé, à croquer
Comprimé, à dissolution rapide
Comprimé, à libération combinée
Comprimé, à libération prolongée
Comprimé, à libération retardée
Comprimé, effervescent
Confiture
Crayon
Crème
Crème, liposomique
Dentifrice, gel
Dentifrice, pâte
Douche
Élixir
Sparadrap
Émulsion
Éponge
Extrait fluide
Fond de teint
Gargarisme
Gel
Gel, à libération prolongée
Gélule
Gélule, à libération combinée
Gélule, à libération prolongée
Gélule, à libération retardée
Globules
Gomme, à mâcher
Granules
Granules, à libération prolongée
Granules, effervescents
Lavement
Lotion
Maquillage
Morceau, à croquer
Onguent
Pansement
Pastille
Pâte
Pilule
Pommade
Poudre
Poudre pour solution
Poudre comprimée
Poudre pour gel
Poudre pour suspension
Poudre pour suspension, à libération prolongée
Poudre, à libération prolongée
Poudre, dose prémesurée
Poudre, effervescente
Produit en vrac ou au poids
Pulvérisateur
Pulvérisateur, dose prémesurée
Savon, en barre
Savon, liquide
Serviette
Shampooing
Sirop
Sirop, à libération prolongée
Soie dentaire
Solution
Solution, à libération prolongée
Suc
Suppositoire
Suppositoire, à libération prolongée
Suspension
Suspension, liposomique
Tablette, à croquer
Tampon
Tampon
Teinture
Thé, à base d'herbes
Timbre
Timbre, à libération prolongée
Tisane
Trousse
Vapeur provenant d'un liquide
Vapeur provenant d'un solide

ANNEXE 7. GABARIT POUR LES SPÉCIFICATIONS DU PRODUIT DE SANTÉ NATUREL FINI

Nom du produit fini : _____

Nom du fabricant du produit fini : _____

Critères d'évaluation		Analyse	Méthode d'analyse	Seuil de tolérance acceptable par la DPSN	
Identité		Description physique (forme, couleur, etc.)			
		Identification chimique de l'ingrédient médicinal (p. ex. CLHP)		Peut être analysé à l'étape de la matière première avec justification.	
Tests de performance		Désagrégation ou dissolution (le cas échéant)		<p>≤ 45 min. (non enrobé) ≤ 60 min. (enrobage simple) Donner le profil de dissolution pour les produits à libération contrôlée Les comprimés à enrobage entéro-soluble doivent être testés conformément aux pharmacopées (USP ou Ph. Eur.)</p>	
		Distribution granulométrique, (le cas échéant, p. ex. pour les thés et tisanes)			
Pureté	Contaminants chimiques	Arsenic		< 0,14 (µg/kg p.c./jour)	
		Cadmium		< 0,09 (µg/kg p.c./jour)	
		Plomb		< 0,29 (µg/kg p.c./jour)	
		Mercure total		< 0,29 (µg/kg p.c./jour)	
		Analyses spécifiques pour l'huile de poisson, le cas échéant	PCDD, PCDF		Dioxines < 2 pg/kg p.c./jour; Pharmacopées
			PCB		PCB < 0,13 µg/kg p.c./jour
		Test de résistance	Indice de peroxyde (IP)	≤ 5 mEq/kg	

Critères d'évaluation	Analyse	Méthode d'analyse	Seuil de tolérance acceptable par la DPSN
	à l'oxydation pour l'huile de poisson	Indice de p-anisidine (IPA)	≤ 20
		Niveau total d'oxydation	≤ 26 (calculé selon la formule 2 x IP + IPA)
	Pesticides (le cas échéant)		Pharmacopées ou OMS
	Mycotoxines ou aflatoxines, le cas échéant		Aflatoxines : < 20 µg/kg (ppb) de substance
	Résidus de solvant (le cas échéant)		ICH Q3C ou pharmacopées
	Autres impuretés (impuretés liées au produit ou à la fabrication, <i>le cas échéant</i> (p. ex. substances extraites en même temps, isomères inactifs, produits de dégradation, produits intermédiaires, réactifs, catalyseurs)		Limites officinales
	Pertes à la dessiccation (pour les matières végétales, p. ex. les plantes telles quelles, les tisanes et les thés)		Limites officinales
	Matière étrangère (pour les matières végétales, p. ex. les plantes telles quelles, les tisanes et les thés)		Limites officinales
	Teneur en cendre (pour les matières végétales, p. ex. les plantes telles quelles, les tisanes et les thés)		Limites officinales
Contaminants microbiens	Numération des microorganismes aérobies totaux	Pharmacopées	Suivant le tableau 1 de l'annexe 3 du document de référence sur la qualité
	Champignons contaminants (levures et moisissures)		
	<i>Escherichia coli</i>		
	<i>Salmonella</i> spp.		

Critères d'évaluation	Analyse	Méthode d'analyse	Seuil de tolérance acceptable par la DPSN
	<i>Staphylococcus aureus</i> Entérobacteriacées (pour les enzymes et les probiotiques) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (si le produit est sous forme liquide et contient < 50% d'éthanol aqueux) Autres organismes indicateurs (<i>le cas échéant</i>)		
Quantité/Activité	Quantité (p. ex. poids en mg) de chaque ingrédient médicinal par dose unitaire		Suivant section 2.5
	Variation en poids du comprimé ou de la gélule		Limites officinales

ANNEXE 8. TESTS PHYSIQUES EXIGÉS SELON LES DIFFÉRENTES FORMES POSOLOGIQUES

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

¹ Ce test n'est généralement pas compris dans les spécifications courantes, mais il est effectué au cours des études de mise au point et de stabilité.

² Comprend toute forme posologique à libération immédiate sauf si un effet ou une libération rapide de l'ingrédient médicamenteux est déclaré ou annoncé.

³ Sont comprises dans les formes posologiques à libération soutenue, les formes posologiques à libération prolongée, combinée et chronocontrôlée.

⁴ Sont compris dans les formes posologiques à libération prolongée, les comprimés et les gélules à enrobage entéro-soluble.