

## AVIS

Notre référence: 05-103847-46

Santé Canada a le plaisir de vous annoncer la sortie de la version finale de la ligne directrice *Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses*. Une version provisoire de ce document datée du 28 janvier 2004 a été publiée pour fin de consultation. Nous avons ajouté des précisions à la présente version en réponse aux commentaires reçus (le cas échéant) et pour la rendre uniforme aux autres lignes directrices de Santé Canada. Les commentaires et tout autre échange de vues et recommandation ont été réunis dans un document de questions et réponses, disponible sur demande, à l'adresse indiquée ci-dessous.

Le présent document remplace la politique suivante de Santé Canada :

- *Exemption à l'égard des études comparatives de biodisponibilité pour solutions orales.*

Pour toute question concernant le contenu de la ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Bureau des sciences pharmaceutiques  
Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada  
Finance Building (A/L 0201D)  
Ottawa, Ontario  
K1A 1B9

Téléphone: (613) 941-3184  
Télécopieur: (613) 957-3989  
Courrier électronique: [bps\\_enquiries@hc-sc.gc.ca](mailto:bps_enquiries@hc-sc.gc.ca)

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet de la **Direction des produits thérapeutiques / Direction des produits biologiques et thérapies génétiques / Direction des produits de santé commercialisés** (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>).



# LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Qualité des produits pharmaceutiques des solutions  
aqueuses

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

Date d'approbation	2005/02/15
Date mise en vigueur	2005/02/15

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;</li> <li>• et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.</li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2005

Disponible au Canada par l'entremise de  
Santé Canada - Publications  
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A  
Pré Tunney  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995  
télécopieur : (613) 941-5366

*Also available in English under the following Title:* Pharmaceutical Quality of Aqueous Solutions

N° de catalogue H42-2/98-2005F  
ISBN 0-662-79267-X

## L'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 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 supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la 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 thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

---

## TABLE DES MATIÈRES

1.	OBJECTIFS .....	<u>1</u>
2.	PORTÉE .....	<u>1</u>
3.	CONTEXTE .....	<u>1</u>
4.	RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES À L'ÉGARD DES SOLUTIONS AQUEUSES .	<u>2</u>
5.	DÉROGATION À L'OBLIGATION DE DÉMONTRER LA BIOÉQUIVALENCE <i>IN VIVO</i> DES SOLUTIONS AQUEUSES .....	<u>3</u>
5.1	Formulation .....	<u>3</u>
5.1.1	<i>Solutions aqueuses parentérales</i> .....	<u>4</u>
5.1.2	<i>Autres solutions aqueuses</i> .....	<u>4</u>
5.2	Propriétés physico-chimiques .....	<u>4</u>
5.3	Attributs du dispositif .....	<u>5</u>
5.4	Autres considérations .....	<u>5</u>
	ANNEXE 1 - Paramètres d'épreuve des solutions aqueuses .....	<u>6</u>

## 1. OBJECTIFS

Comme l'exige l'article C.02.018 du *Règlement sur les aliments et drogues*, un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit, avant sa mise en vente, être analysé en fonction des spécifications établies pour cette drogue. L'objectif du présent document est de fournir une ligne directrice sur l'établissement des spécifications de libération du produit fini pour les *solutions aqueuses*, ainsi que des recommandations sur les différents paramètres d'épreuve qui doivent être considérés lors du développement pharmaceutique de ces médicaments.

Le présent document a aussi pour objectif de fournir une ligne directrice sur la qualité des solutions aqueuses introduites subséquemment sur le marché (génériques, p. ex.) et certains changements aux produits inclus dans des présentations de drogues nouvelles et des présentations abrégées de drogues nouvelles. Sont incluses des recommandations à l'égard des épreuves qui doivent être utilisées pour établir la bioéquivalence fondée sur les caractéristiques pharmaceutiques lorsque la présentation comprend une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*.

## 2. PORTÉE

Le présent document s'applique aux présentations de drogues visant des solutions aqueuses qui sont déposées auprès de la Direction des produits thérapeutiques suivant la partie C, titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Il ne s'applique pas aux produits biologiques (annexe D), ni aux produits radiopharmaceutiques (annexe C).

## 3. CONTEXTE

Les solutions sont définies comme des *préparations liquides comprenant une ou plusieurs substances chimiques dissoutes, c.-à-d., dispersées moléculairement, dans un solvant acceptable ou dans un mélange de solvants miscibles*<sup>1</sup>. Une *solution aqueuse* est une solution où l'eau est le solvant prédominant. Les formes posologiques désignées comme solutions sont normalement classifiées selon leur voie d'administration (c.-à-d., orale, dermatologique, ophtalmique, otique, nasale, inhalation, injectable).

La ligne directrice de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) intitulée *Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Products: Chemical Substances (Q6A)* présente des conseils sur l'établissement et la justification des critères d'acceptation et le choix et la justification des épreuves pour les nouvelles substances médicamenteuses d'origine synthétique chimique et les nouveaux médicaments obtenus à partir de ces substances.

---

<sup>1</sup> United States Pharmacopeia, 27ième édition (2004)

La ligne directrice Q6A de l'ICH énonce des recommandations pour les *épreuves universelles* (celles qui sont considérées généralement applicables à toutes les substances médicamenteuses et/ou aux produits pharmaceutiques) et pour les *épreuves spécifiques* (celles qui sont considérées spécifiques aux substances médicamenteuses et/ou aux produits pharmaceutiques individuels). En ce qui concerne le produit pharmaceutique, la ligne directrice Q6A comprend des recommandations pour les *épreuves spécifiques* pour les formes posologiques suivantes :

- formes posologiques orales solides;
- formes posologiques orales liquides;
- parentérales (à petit et grand volume).

Il est reconnu, dans la ligne directrice Q6A, que cette liste n'est pas exhaustive. Le présent document, *Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses*, fournit des conseils supplémentaires pour d'autres formes posologiques qui ne sont pas couvertes par la ligne directrice Q6A. De plus, tout comme avec les autres lignes directrices de l'ICH, la ligne directrice Q6A ne comprend pas de recommandations à l'égard des produits introduits sur le marché subséquent (produits génériques, p. ex.).

Le présent document remplace la politique suivante de Santé Canada :

- *Exemption à l'égard des études comparatives de biodisponibilité pour solutions orales.*

Le présent document doit être lu en tandem avec d'autres documents applicables de Santé Canada traitant des recommandations pour les solutions aqueuses, p. ex. :

- *Présentations de médicaments génériques injectables;*
- *Présentations pour les médicaments génériques topiques;*
- *Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale.*

#### **4. RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES À L'ÉGARD DES SOLUTIONS AQUEUSES**

Les lignes directrices applicables de Santé Canada, de l'ICH et des pharmacopées doivent être consultées pour ce qui est des exigences générales lors de la préparation des spécifications pour les différentes formes posologiques, y compris les solutions aqueuses (p. ex., le document de Santé Canada : *Section Qualité des PDN et PADN de produits pharmaceutiques*, ligne directrice Q6A de l'ICH).

L'annexe 1 fournit un résumé des paramètres d'épreuve qui devraient être considérés au moment de l'établissement des spécifications de libération du produit fini pour les divers types de solutions aqueuses (p. ex., orales, topiques, ophtalmiques, otiques, nasales, inhalation, injectables). Les

paramètres désignés par un « S » seraient généralement inclus dans les spécifications de libération du produit fini d'une forme posologique particulière. Les études de stabilité devraient prévoir la mise à l'épreuve des attributs susceptibles de se modifier pendant l'entreposage.

L'annexe 1 fournit aussi un résumé des paramètres d'épreuve qui doivent être considérés pendant le développement pharmaceutique des différents types de solutions aqueuses. Les paramètres désignés par un « D » seraient généralement applicables durant les stades de développement d'une forme posologique particulière.

Ces recommandations s'appliqueraient aux nouveaux produits pharmaceutiques, y compris les produits mis en marché subséquemment (c.-à-d, génériques).

## **5. DÉROGATION À L'OBLIGATION DE DÉMONTRER LA BIOÉQUIVALENCE *IN VIVO* DES SOLUTIONS AQUEUSES**

En général, les résultats des études comparatives de biodisponibilité réalisées *in vivo* doivent être fournis pour étayer la sûreté et l'efficacité de chaque produit et de chaque teneur proposés compris dans une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN). De plus, des études comparatives de biodisponibilité sont réalisées *in vivo* pour étayer certains changements aux produits pharmaceutiques inclus dans des présentations de drogues nouvelles, des présentations abrégées de drogues nouvelles et leurs suppléments (p. ex. le « lien » entre le produit à commercialiser et le produit étudié lors d'essais cliniques). En l'absence de telles études, une justification étayant une demande de dérogation à cette exigence doit être fournie pour chaque produit et chaque teneur.

Lorsque le promoteur présente une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo* d'une solution aqueuse, une comparaison des caractéristiques pharmaceutiques pertinentes du produit expertisé et du produit de référence correspondant doit être fournie. Le produit de référence pourrait être le produit de référence canadien ou le produit utilisé dans l'essai clinique, selon le cas.

Selon la forme posologique particulière, une comparaison des caractéristiques pharmaceutiques pertinentes comprendrait une comparaison des éléments suivants : i) la formulation, ii) les propriétés physico-chimiques, iii) les attributs du dispositif.

### **5.1 Formulation**

Selon la partie C, titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour qu'un produit d'entrée subséquente soit l'*équivalent pharmaceutique* du produit de référence canadien, il doit renfermer des quantités identiques des mêmes ingrédients médicinaux. Les sections suivantes énoncent des points supplémentaires à prendre en considération lorsque l'on compare les formulations du produit d'épreuve et du produit de référence afin d'étayer une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo*.



### 5.1.1 Solutions aqueuses parentérales

Les renseignements nécessaires pour étayer une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo* des solutions aqueuses parentérales sont énoncés dans la politique de Santé Canada intitulée *Présentations de médicaments génériques injectables*.

### 5.1.2 Autres solutions aqueuses

Afin d'étayer une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo* des autres solutions aqueuses (p. ex., orales, dermatologiques, ophtalmiques, otiques), les ingrédients non-médicinales dans la formulation du produit d'épreuve, comparée au produit de référence, doit être qualitativement *la même* et quantitativement *essentiellement la même*. Pour les fins du présent document, *essentiellement la même* signifie que la quantité (ou concentration) de chaque excipient du produit d'épreuve équivaut à  $\pm 10$  % de la quantité (ou concentration) de chaque excipient du produit de référence. Une comparaison côte à côte des formulations qualitative et quantitative du produit d'épreuve et du produit de référence doit être présentée.

Toute différence au-delà de ces critères doit être justifiée scientifiquement, et les conséquences potentielles sur la sûreté et l'efficacité du produit pharmaceutique doivent être discutées. Des épreuves supplémentaires pourraient être demandées pour étayer toute différence au-delà de ces critères (p. ex., coefficient de partition, pouvoir tampon). Des exceptions pourraient être justifiées dans le cas d'agents colorants ou aromatisants qui ne sont pas connus pour modifier les caractéristiques d'absorption du médicament.

Toutefois, les excipients qui peuvent potentiellement modifier l'absorption de la substance médicamenteuse devraient être qualitativement *la même* et quantitativement *essentiellement les mêmes* (conformément à la définition énoncée ci-dessus). Sont visés les excipients qui peuvent accroître l'absorption (comme le polysorbate 80, le polyéthylène-glycol, l'éthanol) et ceux qui peuvent l'inhiber (sorbitol, manitol, etc.).

## 5.2 Propriétés physico-chimiques

Afin d'étayer une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo* des solutions aqueuses, les résultats d'une étude comparative des propriétés physico-chimiques du produit d'épreuve contre le produit de référence doivent être fournis. L'annexe 1 présente un résumé des paramètres d'épreuve qui doivent être considérés pour l'étude comparative des propriétés physico-chimiques du produit d'épreuve et du produit de référence. Les paramètres désignés par la lettre « C » seraient généralement inclus dans l'étude comparative d'une forme posologique particulière.

Lors de la comparaison des propriétés physico-chimiques, les résultats du produit d'épreuve et ceux du produit de référence doivent être *essentiellement les mêmes*. Pour les fins du présent document, *essentiellement les mêmes* signifie que les résultats du produit d'épreuve et ceux du produit de référence se situent dans une limite de  $\pm 10\%$ . Toute différence au-delà de ce critère doit être justifiée scientifiquement, et les conséquences potentielles sur la sûreté et l'efficacité du produit pharmaceutique doivent être discutées. Une comparaison côte à côte des résultats du produit d'épreuve et du produit de référence doit être fournie.

### 5.3 Attributs du dispositif

Les résultats de l'analyse qualitative et quantitative des caractéristiques physiques et des caractéristiques de fonctionnement des dispositifs du produit d'épreuve et du produit de référence (p. ex., dimensions, matériaux utilisés) doivent être fournis. Toute différence doit être scientifiquement justifiée, et les conséquences potentielles sur la sûreté et l'efficacité du produit pharmaceutique (p. ex., caractéristiques de sédimentation et d'absorption, effet sur l'observance du traitement par le patient) doivent être discutées. Ces éléments seront pris en considération au moment de déterminer si les produits sont des formes posologiques comparables.

Il y aura lieu de consulter d'autres directives et lignes directrices de Santé Canada pour de l'information supplémentaire (comme le document *Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale*).

### 5.4 Autres considérations

Exemples de points à considérer lorsque l'on se propose de justifier une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo* dans le cas où le produit d'épreuve et le produit de référence ne sont pas considérés comme étant qualitativement *les mêmes* et/ou quantitativement *essentiellement les mêmes* :

- existe-t-il des problèmes de biodisponibilité connus ou suspectés?
- est-ce que le médicament exerce une activité thérapeutique dans une fenêtre thérapeutique étroite?
- est-ce que le médicament exige un titrage minutieux de la dose jumelé à une surveillance étroite du patient?
- le médicament est-il considéré comme étant hautement toxique?

**ANNEXE 1 - Paramètres d'épreuve des solutions aqueuses**

La liste suivante des paramètres d'épreuve devrait être prise en considération au cours du développement pharmaceutique de la substance et de l'établissement des spécifications de libération de ces produits pharmaceutiques au stade du produit fini. Les études de stabilité devraient prévoir la mise à l'épreuve des attributs susceptibles de se modifier pendant l'entreposage.

Le tableau ci-dessous indique également les paramètres d'épreuve recommandés pour établir la bioéquivalence à partir des caractéristiques pharmaceutiques lorsqu'une demande de dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo* a été incluse dans la présentation de drogue.

Le tableau devrait être lu en tandem avec les autres directives applicables (p. ex., la ligne directrice *Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale*).

Les références aux chapitres généraux de la United States Pharmacopeia (USP) pour les différents paramètres d'épreuve ont été incluses *uniquement à titre d'exemples*. Les chapitres généraux équivalents de toute autre pharmacopée mentionnée dans l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* sont aussi considérés acceptables (c.-à-d., British Pharmacopoeia (BP), European Pharmacopoeia (Ph.Eur.)).

**Tableau 1 - Paramètres d'épreuve des solutions aqueuses**

Paramètres d'épreuve	VOIE D'ADMINISTRATION						
	Orale	Derm.	Opht.	Otique	Nasale	Inhaln.	Injectn.
<i>Épreuves universelles (applicables généralement pour toutes les formes posologiques)</i>							
Description	S, C	S, C	S, C	S, C	S, C	S, C	S, C
Identification	S	S	S	S	S	S	S
Teneur (substance médicamenteuse)	S	S	S	S	S	S	S
Impuretés	S	S	S	S	S	S	S
<i>Épreuves spécifiques (propres à une forme posologique particulière)</i>							
pH (USP <791>)	S, C	S, C	S, C	S, C	S, C	S, C	S, C

Paramètres d'épreuve	VOIE D'ADMINISTRATION						
	Orale	Derm.	Opht.	Otique	Nasale	Inhaln.	Injectn.
Limites microbiennes (USP <61>) (si le produit n'est pas stérile)	S	S	S/O	S	S (utilisation multiple)	S (utilisation multiple)	S/O
Uniformité des unités posologiques (USP <905>) (si conditionnée dans un contenant unitaire)	S	S	S	S	S	S	S
Uniformité de la dose administrée (USP <601>) (si accompagnée d'un dispositif pour l'administration)	S/O	D, C	S/O	S/O	S, C (utilisation multiple)	S, C (utilisation multiple)	S/O
Teneur de l'agent de conservation antimicrobien (si présent)	S	S	S	S	S	S	S
Efficacité de l'agent de conservation antimicrobien (si présent) (USP <51>)	D	D	D	D	D	D	D
Teneur de l'antioxydant (si présent)	S	S	S	S	S	S	S
Teneur du solvant non aqueux (si présent)	D	D	D	D	D	D	D
Teneur de l'excipient critique (c.-à-d., modificateur d'absorption) (si présent)	D	D	D	D	D	D	D
Viscosité (USP <911>)	C	C	C	C	C	C	S/O
Gravité spécifique ou densité (USP <841>)	C	C	C	C	C	C	C
Osmolalité (mol/kg) / Osmolarité (mol/L) (si la tonicité est déclarée sur l'étiquette) (USP <785>)	S/O	S/O	S, C	C	C	C	S, C
Tension superficielle	C	C	C	C	C	C	C
Pouvoir tampon (si le produit contient un tampon)	D, C	D, C	D, C	D, C	D, C	D, C	D, C
Particules en suspension (USP <788> / <789>)	S/O	S/O	S	S/O	S/O	S/O	S
Stérilité (si la stérilité est déclarée sur l'étiquette) (USP <71>)	S	S	S	S	S	S	S
Pyrogènes / endotoxines bactériennes (USP <85> / USP <151>)	S/O	S/O	S/O	S/O	S/O	S/O	S

Paramètres d'épreuve	VOIE D'ADMINISTRATION						
	Orale	Derm.	Opht.	Otique	Nasale	Inhaln.	Injectn.
<i>SYSTÈME D'EMBALLAGE (bouchons/contenants)</i>							
Dimensions	S	S	S	S	S, C	S, C	S
Contenants - Plastiques / essais physico-chimiques (USP <661>)	D	D	D	D	D	D	D
Réactivité biologique (USP <87>/<88>)	S/O	S/O	D	S/O	S/O	S/O	D
Substances extractibles/lixiviables	D	D	D	D	D	D	D
Volume disponible, remplissage minimal ou volume pour injection (le cas échéant) (USP <698>, USP <755> ou USP <1>)	S	S	S	S	D	D	S
Volume ou dimension des gouttes (si administré sous forme de gouttes)	D, C	D, C	D, C	D, C	S/O	S/O	S/O
Distribution de la dimension des gouttes (si administré en tant qu'aérosol)	D, C	D, C	D, C	D, C	D, C	D, C	S/O
Attributs du dispositif (si applicable)	D	D	D	D	D, C	D, C	D
Intégrité du système de fermeture du contenant (si la stérilité est déclarée sur l'étiquette)	S/O	S/O	D	S/O	D	D	D
Perte de poids (si emballée dans des contenants semi- perméables)	D	D	D	D	D	D	D
Migration des adhésifs de l'étiquette du contenant (si emballée dans des contenants semi-perméables)	D	D	D	D	D	D	D

S = compris généralement dans les spécifications de libération du produit fini

D = réalisés généralement pendant les étapes du développement pharmaceutique

C = compris généralement dans une étude comparative des propriétés physico-chimiques

S/O = sans objet ou non exigé