

Programme des produits thérapeutiques  
Holland Cross, tour "B"  
1600, rue Scott  
L.A. # 3102D1  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 1B6  
février 14, 2000

00-002145

Destinataires : Les associations

**Objet : Développement des médicaments chiraux, questions  
reliées à la stéréo-isomérie**

Nous avons le plaisir de vous annoncer la publication par le Programme des produits thérapeutiques (PPT) d'un guide d'interprétation intitulé *Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréoisomérie*. Ce guide d'interprétation destiné à l'industrie remplace la version préliminaire portant le même titre, affichée sur le site Web du PPT en juillet 1998.

Le présent document a pour but de fournir aux promoteurs de présentation de drogues de l'information sur les questions de chiralité devraient être soulevées durant le développement d'un tel médicament.

Les commentaires qui nous sont parvenus en réponse à notre lettre du 9 juillet 1998 ont été examinés et les propositions qu'elles contenaient intégrées, le cas échéant, au document d'interprétation actuel. Pour votre information, vous trouverez en annexe un résumé des commentaires les plus significatifs accompagnés de notre analyse (annexe 1). Nous espérons que ces renseignements vous seront utiles.

.../2

Le présent guide d'interprétation destiné à l'industrie entrera en vigueur le 1<sup>er</sup> mai de l'an 2000. On peut trouver ce document sur le site Web du PPT ([www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/)) sous la rubrique Lignes directrices / Les Guides d'Interpretation: Chimie et Fabrication. Si vous avez des questions ou des commentaires, n'hésitez pas à contacter :

M. Gary Condran,  
Division de la qualité des produits pharmaceutiques  
Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques  
Programme des produits thérapeutiques  
Santé Canada  
L.A. 0202A2  
Édifice des Finances  
Pré Tunney  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 1B6

Téléphone : (613) 941-3192  
Télécopieur : (613) 941-0571  
Courriel : [gary\\_condran@hc-sc.gc.ca](mailto:gary_condran@hc-sc.gc.ca)

(Original signé par)

Dann M. Michols  
Directeur général

Pièce jointe

## ANNEXE I

### **OBJET DE LA CONSULTATION : Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréoisométrie**

On a demandé aux parties intéressées de faire des commentaires sur ce guide d'interprétation : les commentaires reçus ont été examinés et les suggestions qu'ils contenaient ont été intégrées au document actuel lorsque c'était pertinent de le faire. On trouvera ci-dessous un résumé des commentaires les plus significatifs accompagnés de notre analyse. Les commentaires ont été classés selon leur appartenance à la section correspondante du document d'interprétation.

#### **Portée :**

- Par « portée », nous entendons les médicaments qui comportent plusieurs centres chiraux. Dans un certain nombre de cas, il est virtuellement impossible de préparer un antipode optique et, de toute manière, la conversion d'un médicament énantiomère en son antipode optique peut ne pas être un enjeu.

*Réponse :* Il est admis que des considérations scientifiques et/ou des contraintes techniques peuvent empêcher l'application de certains des concepts décrits dans le document d'interprétation (p. ex. médicaments possédant plusieurs centres chiraux). Un exposé sur ce sujet a été ajoutée à cette section.

#### **Préambule :**

- On s'est opposé aux exigences relatives à l'utilisation d'essais énantiosélectifs lors de la mise au point des médicaments et des études subséquentes. On a laissé plutôt entendre qu'un essai non énantiosélectif, combiné à une méthode de détermination de l'énantiomère comme une d'impureté, serait suffisant.

*Réponse :* Le Programme considère qu'il est nécessaire d'utiliser des essais énantiosélectifs dans certaines situations.

### **Chimie et fabrication :**

- L'étape de la fabrication à laquelle on devrait effectuer des essais des intermédiaires chiraux ne devrait pas être précisée.

*Réponse :* La question des essais en cours de fabrication est clarifiée en ce sens que les tests d'identification et de pureté devraient avoir un caractère énantiosélectif dans le cas d'intermédiaires clés dans lesquels on a ajouté des centres chiraux.

- Les exigences relatives au contrôle des énantiomères dans un mélange racémique sont excessives et un test particulier en plus de la rotation optique afin de s'assurer qu'une résolution spontanée ne s'est pas produite pendant la purification du médicament en vrac, dépasse les exigences analytiques normales.

*Réponse :* Le guide d'interprétation n'exige pas le contrôle des énantiomères dans un racémique, que ce racémique soit un composé ou un mélange racémique. Le document d'interprétation propose qu'en cours de développement du médicament, un test d'identité du racémique soit effectué afin de s'assurer qu'une résolution spontanée ne s'est pas produite au cours de la purification du médicament en vrac. La détermination de la rotation optique pourrait être considérée comme suffisante dans cette recherche.

- L'exigence relative à la recherche de la pureté énantiomérique de la substance dans le produit fini, au cours des études de stabilité en vue d'établir la durée de conservation devrait être supprimée. Les études effectuées en cours de développement du médicament seraient suffisantes.

*Réponse :* On considère qu'il est nécessaire de contrôler la pureté énantiomérique de la substance dans le produit fini utilisé durant les études de stabilité en vue de déterminer la durée de conservation. Les résultats provenant d'études de stabilité primaire pourraient être considérés comme étant suffisants. Cependant, un test de pureté énantiomérique devrait être intégré aux spécifications du produit médicamenteux si ces résultats le justifient.

### **Bioéquivalence des formes posologiques orales solides :**

- Un répondant demande de quelle façon une substance médicamenteuse sera traitée si on n'a pas de renseignements sur le sort *in vivo* de chacun des énantiomères d'un racémique commercialisé. De plus, le répondant considère qu'il serait plus importante d'exiger un minimum d'information sur le racémique (et de la produire, le cas échéant) afin de mettre au point une stratégie fondée sur les faits touchant le racémique et l'énantiomère proposés.

*Réponse :* Les renseignements de cette nature sont particulièrement pertinents dans le cas du développement de nouveaux médicaments et comme tels, ils sont traités dans les parties précédentes du document d'interprétation. Dans le cas des études de biodisponibilité comparées, effectuées en vue de comparer des produits de genres différents, par exemple, un produit du Groupe II tel que défini dans *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie B : Forme pharmaceutique à libération modifiée* (Ligne directrice B), des renseignements sur les propriétés pharmacocinétiques des énantiomères seraient nécessaires afin de justifier l'utilisation d'un essai non stéréosélectif dans les études portant sur un médicament chiral. Tel que décrit plus bas, il est rare qu'il soit nécessaire de connaître le sort *in vivo* de chacun des énantiomères pour l'évaluation de la bioéquivalence de deux formes posologiques orales solides de même genre contenant un rapport défini d'énantiomères. On prévoit que, dans une telle éventualité, le comportement énantiomère d'un tel composé serait généralement connu.

- Un répondant pense que la question est plutôt de savoir si deux produits médicamenteux contenant un médicament chiral, dont on a établi qu'il était bioéquivalent à l'aide d'un essai non stéréosélectif, peuvent se montrer non bioéquivalents lors de l'utilisation d'un essai stéréosélectif. Le répondant poursuit son argumentation en faisant une analyse de la littérature scientifique afin de démontrer que les données illustrant une telle situation, qui répondraient aux normes actuelles de bioéquivalence, n'existent pas actuellement dans ces publications.

*Réponse :* Les publications donnent à penser qu'il existe un nombre limité de cas où l'utilisation d'un essai stéréosélectif peut être nécessaire pour l'évaluation de la bioéquivalence de deux formulations. Ces situations seraient les suivantes : premièrement, quand les changements lors de l'ingestion entraînent des modifications du rapport *in vivo* des énantiomères à la suite d'un phénomène comme un métabolisme de premier passage important de l'énantiomère actif et, deuxièmement, quand il y a un métabolisme de premier passage relativement faible de l'énantiomère actif et qu'un rapport particulier entre les isomères est important pour obtenir l'effet thérapeutique optimum. Cependant, si on se fonde sur la littérature actuelle, il ne semble pas y avoir de données comparant des

genres semblables de formes posologiques et obtenues à partir d'études de biodisponibilité comparées bien conçues (répondant aux principes des lignes directrices actuelles du PPT) qui permettent de déterminer si deux produits jugés bioéquivalents, lorsqu'on applique les normes d'évaluation du PPT aux concentrations de médicament total, seraient aussi bioéquivalents en utilisant les concentrations individuelles des énantiomères. Autrement dit, on n'a pas pu prouver que deux formes posologiques orales solides de même genre, contenant le même rapport d'isomères, bioéquivalentes d'après les concentrations totales de médicaments lors d'études correctement conçues en vue de satisfaire aux exigences actuelles du PPT, présenteraient des différences cliniquement notables aux concentrations individuelles d'énantiomères. Si de telles données deviennent accessibles, plus tard, on en tiendra compte dans les prochaines révisions de ce document d'interprétation. Le document d'interprétation actuel a été rédigé en tenant compte de l'état actuel des connaissances.

- Selon un répondant, des essais énantiomères seraient nécessaires seulement lorsqu'on compare des produits novateurs (Groupe II) à libération modifiée avec une formulation à libération immédiate.

*Réponse* : Tel que révisé, le document d'interprétation actuel mentionne que les essais stéréosélectifs ne sont pas normalement exigés lors de la comparaison de produits de même genre, c'est-à-dire deux formulations à libération immédiate, contenant le même rapport d'isomères. Le cas relevé par le répondant ne répond pas à ces critères et, comme on le remarque dans le document d'interprétation actuel, un essai stéréosélectif pourrait être exigé dans un tel cas.



# LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

## Développement des médicaments chiraux questions reliées à la stéréo-isomérie

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

Date d'approbation par le PPT	2000/02/14
Date d'entrée en vigueur par le PPT	2000/05/01

Programme des produits thérapeutiques



Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

*Santé Canada*

Notre mission: Faire en sorte que les médicaments, les instruments médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de grande qualité et que les stupéfiants et drogues d'usage restreint ne fassent l'objet d'aucun abus et ne soient pas détournés de leurs usages légitimes.

*Programme des produits thérapeutiques*

## **LE SITE WEB DU PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES (Web-PT)**

### **LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!**

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez quels connaître sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

**le site web du programme des produits thérapeutiques**

à

[www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut)

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2000

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:*

Stereochemical Issues in Chiral Drug Development

N° de catalogue H49-129/2000F

ISBN 0-662-84321-5



## TABLE DES MATIÈRES

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b><u>1</u></b>
1.1 OBJET .....	<u>1</u>
1.2 CONTEXTE .....	<u>1</u>
1.3 PORTÉE .....	<u>2</u>
1.4 PRÉAMBULE .....	<u>2</u>
<b>2. CHIMIE ET FABRICATION</b> .....	<b><u>3</u></b>
2.1 UN ÉNANTIOMÈRE SIMPLE .....	<u>3</u>
2.1.1 Substance médicamenteuse .....	<u>3</u>
2.1.2 Produit médicamenteux .....	<u>4</u>
2.2 RACÉMATE .....	<u>4</u>
2.3 MÉLANGE NON RACÉMIQUE .....	<u>4</u>
2.3.1 Substance médicamenteuse .....	<u>4</u>
2.3.2 Produit médicamenteux .....	<u>5</u>
<b>3. ÉTUDES PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES</b> .....	<b><u>5</u></b>
3.1 UN ÉNANTIOMÈRE SIMPLE .....	<u>5</u>
3.2 RACÉMATE .....	<u>5</u>
3.3 SUBSTITUTION D'UN RACÉMATE PAR UN ÉNANTIOMÈRE .....	<u>6</u>
<b>4. EXIGENCES DE BIOÉQUIVALENCE POUR LES FORMES POSOLOGIQUES SOLIDES POUR ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE</b> .....	<b><u>6</u></b>
<b>ANNEXE 1 - GLOSSAIRE</b> .....	<b><u>8</u></b>
<b>ANNEXE 2 - MÉTHODES D'ANALYSE DES MÉDICAMENTS CHIRAUX</b> .....	<b><u>10</u></b>

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 OBJET

Le présent document est destiné à fournir aux parrains de présentation de drogue nouvelle (PDN) et de présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) une ligne de conduite sur les aspects spécifiques à considérer durant le développement des produits pharmaceutiques chiraux. Il complète les directives existantes du Programme intitulées *Chimie et fabrication: drogues nouvelles* et *Essais de toxicité*.

Le Programme des produits thérapeutiques admet que le présent document ne peut pas prévoir toute les situations qui peuvent se présenter; chaque présentation sera étudiée selon ses mérites.

### 1.2 CONTEXTE

Soulignons que les principes scientifiques et réglementaires qui s'appliquent aux médicaments chiraux ne s'écartent pas fondamentalement de ceux qui s'appliquent aux autres médicaments; toutefois, il est admis depuis un certain temps que la chiralité des médicaments présente des problèmes particuliers. Les progrès réalisés en synthèse énantiosélective et en séparation énantiosélective, et une meilleure compréhension du comportement *in vivo* des énantiomères permettent maintenant d'examiner d'un point de vue réglementaire les questions de stéréo-isométrie reliées au développement des médicaments chiraux.

On trouvera à l'annexe 1 un Glossaire sur les termes reliés à la stéréo-isométrie. En ce qui concerne la nomenclature, les composés chimiques doivent être nommés d'après les règles de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) et des Service du Chemical Abstracts (SCA).

Les stéréoisomères sont des composés avec les mêmes atomes liés entre eux dans le même ordre, mais avec une orientation spatiale différente. Le terme stéréoisomère comprend les diastéréoisomères (notamment les isomères *cis-trans*) et les énantiomères. Les diastéréoisomères sont des composés chimiquement distincts et présentant souvent des propriétés pharmacologiques différentes; on peut habituellement les séparer par des méthodes analytiques achirales. Par conséquent, les médicaments doivent être développés à partir d'un diastéréoisomère simple, et non à partir d'un mélange, à moins qu'une interconversion des isomères se produise *in vivo* ou que le mélange présente par hasard une association justifiée à proportion fixe. Le présent document ne traitera pas de cette catégorie de stéréoisomères.

Les énantiomères sont des stéréoisomères dont les images ne sont pas superposables dans un miroir. Les propriétés physiques et chimiques des énantiomères sont identiques, mais ils font tourner le plan de la lumière polarisée en sens contraire et se comportent différemment dans un environnement chiral. Par conséquent, ils interagissent dans des taux différents avec d'autres composés chiraux, notamment de nombreuses macromolécules biologiques.

On appelle racémates les mélanges équimoléculaires d'énantiomères. Ils peuvent exister sous forme de mélanges racémiques (conglomérats) ou de composés racémiques (racémates véritables). À l'état solide, les propriétés physiques telles que le point de fusion, la solubilité et la chaleur de fusion d'un racémate peuvent être différentes de celles des énantiomères individuels.

De nombreux médicaments sur le marché sont des racémates. On trouve de nombreux exemples dans la littérature de racémates dont les énantiomères diffèrent beaucoup par leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, leur toxicité, leur capacité de liaison aux protéines, etc. Dans le cas de certains médicaments, l'un des énantiomères est en grande partie responsable d'une activité pharmacologique donnée. L'autre peut être moins actif, inactif, toxique ou peut même donner lieu à une réponse pharmacologique complètement différente. On a également décrit des interactions entre énantiomères. Par conséquent, il faut considérer les énantiomères comme des substances distinctes.

### 1.3 PORTÉE

La présente ligne directrice traite tout particulièrement des aspects liés au développement d'énantiomères et de leurs mélanges. Elle s'applique aux produits pharmaceutiques, notamment aux médicaments de synthèse, aux médicaments semi-synthétiques, ainsi qu'aux produits préparés par fermentation ou dérivés de sources naturelles. Elle ne s'applique pas aux produits biologiques ni aux produits radiopharmaceutiques.

Dans certains cas, il est possible que des considérations scientifiques ou techniques rendent impossibles l'application de certains concepts élaborés dans cette ligne directrice (p.ex. les substances avec plusieurs centres chiraux).

### 1.4 PRÉAMBULE

La décision de développer un énantiomère simple, un racémate ou un mélange non racémique (autre mélange d'énantiomères) incombe au promoteur et doit reposer sur des données scientifiques ayant trait à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité; et à l'évaluation finale des risques et des avantages du médicament dans les conditions d'utilisation proposées. Le développement d'un racémate peut être justifié dans certains cas comme par exemple:

- a) La configuration des énantiomères est instable *in vitro* ou les énantiomères subissent une racémisation *in vivo*.
- b) Les énantiomères ont des propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicologiques semblables.
- c) Il n'est pas techniquement possible de séparer les énantiomères en quantité suffisante, ou la qualité des énantiomères obtenus laisse à désirer.

Les cas où le développement d'un mélange non racémique peut être justifié comprennent ceux où l'on juge qu'un ratio spécifique d'énantiomères peut améliorer le profil thérapeutique du médicament.

Les sections suivantes décrivent les exigences relatives aux médicaments chiraux pour une présentation de drogue. On insiste sur le fait que ces caractéristiques ne sont pas toutes exigées et que certaines d'entre elles peuvent varier selon le médicament. Si le promoteur estime qu'un médicament risque de demander des indications plus précises, on l'encourage d'en discuter au préalable avec le Programme.

Des méthodes d'analyse énantiosélectives doivent être mises au point et validées dès le début du développement, et elles doivent être utilisées le cas échéant, à moins qu'il ait été clairement démontré qu'une analyse selon une méthode non énantiosélective donne des résultats équivalents à ceux obtenus avec une méthode sélective. On trouvera à l'annexe 2 une liste des méthodes d'analyse de médicaments chiraux.

## 2. CHIMIE ET FABRICATION

Les exigences stipulées dans la directive du Programme intitulée *Chimie et fabrication: drogues nouvelles* s'appliquent autant aux médicaments chiraux qu'aux non- chiraux. La présente section traite d'exigences supplémentaires qui s'appliquent seulement aux médicaments chiraux.

### 2.1 UN ÉNANTIOMÈRE SIMPLE

#### 2.1.1 Substance médicamenteuse

On doit fournir une description complète du procédé de fabrication utilisé pour obtenir l'énantiomère simple recherché. Il faut identifier les substances chirales de départ et les réactifs chiraux utilisés et indiquer leur pureté énantiomérique. Les analyses en cours de procédé destinées à vérifier l'identité et la pureté doivent être énantiosélectives pour des intermédiaires clés dans lesquels un ou plusieurs centre chiraux ont été introduits. Il faut, dans la mesure du possible, déterminer la configuration absolue dans le cadre des études d'élucidation de la structure.

La spécification de la substance médicamenteuse doit comprendre des essais énantiosélectifs utilisés pour établir l'identité et la pureté. La rotation optique peut être utilisée dans les deux cas, mais il faut en outre établir la pureté énantiomérique à l'aide d'une autre méthode d'analyse énantiosélective validée. Il doit exister des étalons de référence de l'énantiomère et de son antipode, et leur degré de pureté énantiomérique doit être acceptable. On doit préciser une limite maximum pour l'antipode, et cette limite doit être qualifiée selon l'écart des concentrations retrouvées dans les lots utilisés lors des études précliniques et cliniques. Il faut faire des études sur la stabilité de la substance médicamenteuse susceptible à la racémisation dans des conditions de stress (p.ex. acide, base, etc.) et au cours d'une période prolongée de conservation.

Des diastéréoisomères peuvent constituer des impuretés dans la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux lorsqu'ils sont constitués d'un seul énantiomère contenant deux centres chiraux ou plus. Comme ces impuretés sont chimiquement distinctes de l'énantiomère, ils faut s'en préoccuper et les limiter à titre d'impuretés dans la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux conformément à la directive du Programme intitulée *Chimie et fabrication : drogues nouvelles*.

### **2.1.2 Produit médicamenteux**

Il faut établir la pureté énantiomérique de la substance médicamenteuse dans le produit médicamenteux avant et durant les études de stabilité effectuées pour déterminer la durée de conservation à l'aide d'une méthode énantiosélective validée. Les résultats des études initiale de stabilité peuvent être considérés suffisants. Cependant on devra le cas échéant inclure un test de pureté énantiomérique dans la spécification du produit médicamenteux si les résultats de ces études le justifient.

## **2.2 RACÉMATE**

Il faut étudier les propriétés physico-chimiques du racémate et déterminer notamment s'il s'agit d'un composé racémique (racémate véritable) ou d'un mélange racémique (conglomérat). Au stage de développement de la substance médicamenteuse il faut faire un test d'identité du racémate pour vérifier qu'une résolution spontanée ne s'est pas produite au cours de l'étape de purification de la substance en vrac. En outre, lorsque c'est techniquement possible, on devrait fournir des renseignements physico-chimiques de base sur chacun des énantiomères. On fournit habituellement des renseignements comme le point de fusion, la rotation optique, la forme cristalline et la stabilité à la racémisation.

## **2.3 MÉLANGE NON RACÉMIQUE**

### **2.3.1 Substance médicamenteuse**

On considère deux types de mélanges différents.

- a) Une substance médicamenteuse contenant un pourcentage enrichie d'énantiomères résultant soit d'une résolution incomplète ou soit d'une synthèse énantiosélective partielle.
- b) Un mélange d'énantiomères dans des proportions spécifiques.

La spécification doit comprendre des essais énantiosélectifs pour établir l'identité et la composition. La rotation optique peut convenir au test d'identité, mais il faut une méthode plus spécifique et plus sensible pour la détermination quantitative des énantiomères. On doit

préciser une concentration limite pour chaque constituant correspondant à la composition des lots utilisés dans le cadre des études précliniques et cliniques. Il faut préparer un étalon de référence d'un niveau de pureté acceptable pour chaque constituant. Il faut également étudier la stabilité du mélange dans des conditions de stress (p.ex. acide, base, etc.) et au cours d'une période prolongée de conservation à la température ambiante.

### 2.3.2 Produit médicamenteux

Les spécifications du produit médicamenteux doivent comprendre un essai avec des limites sur la composition du mélange, et les proportions relatives de ses constituants lors des essais de stabilité de longue durée.

## 3. ÉTUDES PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES

### 3.1 UN ÉNANTIOMÈRE SIMPLE

Outre la documentation requise pour toute nouvelle substance active, il faut également fournir l'information suivante :

- Il faut établir la stabilité *in vivo* de l'énantiomère. Si l'antipode est formé *in vivo*, il doit être considéré comme un métabolite et traité comme tel durant le processus de développement du médicament. Il faut contrôler son métabolisme et son élimination à l'aide de méthodes énantiosélectives chez toutes les espèces utilisées dans les études précliniques et chez l'humain dans les études de phase I. S'il est établi qu'aucune racémisation ou inversion ne se produit, les méthodes énantiosélectives pourraient ne pas être nécessaires dans toutes les études ultérieures.

### 3.2 RACÉMATE

Outre la documentation requise pour toute nouvelle substance active, il faut également fournir l'information suivante:

- a) Le cas échéant, les effets pharmacodynamiques primaires et secondaires de chaque énantiomère chez les animaux et dans les systèmes *in vitro* en ce qui touche l'activité, la spécificité, l'effet maximum, etc.
- b) Des études pharmacocinétiques chez les animaux et les humains à l'aide d'essais énantiosélectifs dans le but de valider les résultats, des études de toxicité aiguë du racémate à dose unique et à doses multiples. Les études pharmacocinétiques doivent être effectuées chez les animaux aux mêmes doses, par les mêmes voies et chez les mêmes espèces que lors des études de toxicité chez les humains aux doses thérapeutiques proposées, et le cas échéant après la période d'induction. Des techniques d'analyses énantiosélectives validées doivent également être utilisées dans les études ultérieures.

### 3.3 SUBSTITUTION D'UN RACÉMATE PAR UN ÉNANTIOMÈRE

La documentation requise pour un énantiomère simple lorsque seul un racémate est commercialisé est la même que pour toute nouvelle substance active. Toutefois, il est possible qu'il ne soit pas nécessaire de répéter avec l'énantiomère choisi un certain nombre des études déjà exécutées avec le racémate si des études adéquates de relativité ont été réalisées. Le but de ces études est de valider la pertinence des études exécutées avec le racémate; par conséquent, la nature de ces études doit être déterminée dans chaque cas. Voici des exemples d'études de relativité:

- a) Comparaison de la toxicité aiguë, de l'activité pharmacodynamique et des propriétés pharmacocinétiques de l'énantiomère choisi et du racémate.
- b) Des études de relativité de la toxicité préclinique pourraient consister en des études de doses répétées dont la durée varierait en fonction de la durée d'utilisation proposée chez l'humain. En général, la durée de ces études ne sera pas inférieure à trois mois, sauf exception (p. ex. médicaments administrés en dose unique, comme les relaxants neuromusculaires). En outre, l'étude de reproduction du segment II de la toxicité devra être répétée chez l'espèce la plus sensible et la plus pertinente à l'aide de l'énantiomère choisi.

### 4. EXIGENCES DE BIOÉQUIVALENCE POUR LES FORMES POSOLOGIQUES SOLIDES POUR ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE

Les exigences décrites ci-après s'appliquent aux formes posologiques solides pour administration par voie orale de commercialisation subséquente ou à d'autres variantes de celles-ci qui doivent être évaluées à l'aide d'études comparées de biodisponibilité.

Il faut évaluer la biodisponibilité comparative des produits renfermant un seul énantiomère ou un mélange d'énantiomères par comparaison à un produit de référence canadien acceptable, tel que défini à l'article C.08.002.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* (voir les lignes directrices et les politiques pertinentes du Programme, p.ex., *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Parties A et B*; et *Produits de référence canadien*). Ces comparaisons doivent être établies, sur le plan pharmaceutique, avec des produits équivalents qui vont se conformer aux normes en matière de pureté et de composition énantiomérique acceptées par le Programme.

En général, dans le cas de comparaison de formes posologiques solides de même type pour administration par voie orale p.ex., deux produits formulés pour une libération immédiate, qui contiennent le même rapport isomérique du ou des agents médicinaux, les paramètres à déterminer et les normes à respecter seront les mêmes que ceux précisés dans les lignes directrices sus-mentionnées et seront basés sur la mesure de la concentration totale du médicament.

Lors d'études de biodisponibilité comparée exécutées sur des formes posologiques de type différents p.ex., comparaison de produits à libération prolongée du Groupe II selon la définition incluse dans : *Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence- partie B : Formes pharmaceutiques à libération modifiée* à un produit à libération immédiate ou à un produit à libération modifiée d'un type différent, une analyse stéréosélective peut-être requise. Si le taux de libération et/ou d'absorption de la substance médicinale dans la circulation générale influence le ratio des énantiomères *in vivo* (p. ex. les médicaments dont le métabolisme de premier passage est non linéaire et énantiosélectif), les exigences concernant les études de biodisponibilité appropriées, décrites dans les lignes directrices du Programme, doivent être satisfaites pour chaque énantiomère.



## ANNEXE 1 - GLOSSAIRE

**ANTIPODE** - Se dit des isomères d'une molécule chirale représentés par des formules qui sont les images l'une de l'autre dans un miroir chaque membre d'un couple d'énantiomères est un antipode optique.

**CHIRALITÉ** - Propriété d'une molécule non superposable à son image prise dans un miroir. Une molécule qui renferme un atome de carbone relié à quatre groupements différents (appelé carbone chiral) est une molécule chirale. La chiralité d'une molécule peut également provenir, par exemple de la présence d'autres atomes chiraux tétravalents, d'un empêchement de rotation autour de liaisons simples ou d'une hélicité.

**COMPOSÉ RACÉMIQUE** - Phase solide homogène d'une substance composée de molécules énantiomériques en quantités équimoléculaires.

**COMPOSÉ MÉSO** - Composé renfermant deux centres chiraux ou plus, superposable à son image miroir, puisque l'ensemble de la molécule est symétrique.

**CONFIGURATION ABSOLUE (ou stéréochimie absolue)** - Disposition tridimensionnelle spécifique des substituants autour d'un élément chiral.

**CONFIGURATIONS** - Se dit de deux arrangements tridimensionnels différents des atomes d'une molécule qui ne sont pas interchangeables par rotation libre autour de leurs liaisons.

**CONFORMÈRES** - Se dit de deux arrangements tridimensionnels différents des atomes d'une molécule qui sont interchangeables par rotation libre autour de leurs liaisons.

**DIASTÉRÉOISOMÈRES** - Stéréoisomères autres que des énantiomères. Les diastéréoisomères peuvent être chiraux ou non. Toutefois, de nombreux scientifiques réservent ce terme aux seuls diastéréoisomères chiraux.

**ÉNANTIOMÈRES** - Stéréoisomères dont les images ne sont pas superposables dans un miroir.

**ÉNANTIOSÉLECTIVITÉ** - Caractéristique d'un procédé où l'un des énantiomères est favorisé de façon exclusive ou prédominante par rapport à l'autre. En pharmacologie, la mesure de l'affinité d'une structure biologique, c'est à dire, une enzyme ou une autre structure macromoléculaire (p. ex. un anticorps ou un récepteur) pour un énantiomère plutôt que pour l'autre.

**ÉPIMÈRES** - Deux diastéréoisomères présentant une configuration différente à un seul centre chiral.

**ÉPIMÉRISATION** - Changement de configuration à un centre chiral dans une molécule présentant deux centres chiraux ou plus.

**ESSAI ÉNANTIOSÉLECTIF** - Méthode d'analyse permettant de séparer et de mesurer des énantiomères.

**INVERSION CHIRALE** - Transformation d'un énantiomère en son image symétrique.

**ISOMÈRES** - Composés dont la formule moléculaire est identique, mais qui diffèrent par la nature de leurs liaisons ou l'enchaînement de leurs atomes ou par l'arrangement spatial de leurs atomes.

**ISOMÈRES *cis-trans* (Isomères géométriques)** - Stéréoisomères ne différant que par l'arrangement de leurs atomes par rapport à un plan donné dans les cas où ces atomes font partie ou sont considérés comme faisant partie d'une structure rigide, p. ex. un cycle ou une double liaison.

**MÉLANGE RACÉMIQUE** - Mélange équi-moléculaire de molécules énantiomériques présentes sous forme de phases solides séparées.

**PURETÉ ÉNANTIOMÉRIQUE/EXCÈS ÉNANTIOMÉRIQUE** - Pourcentage de l'énantiomère en excès par rapport à son antipode. Par exemple, la pureté d'un médicament renfermant 99 % d'un énantiomère et 1 % de son antipode est de 98 %.

**RACÉMATE** - Mélange équi-moléculaire d'énantiomères.

**RACÉMISATION** - Conversion d'un énantiomère en racémate.

**RÈGLE SÉQUENTIELLE DE CAHN, INGOLD ET PRELOG** - Règle relative à la configuration absolue d'une substance renfermant un atome de carbone asymétrique; elle permet de placer les quatre substituants du carbone suivant un ordre de priorité et de désigner cette substance « R » ou « S » selon la configuration.

**ROTATION OPTIQUE** - Changement de sens du plan de la lumière polarisée à droite ou à gauche lors de son passage dans une molécule.

**STÉRÉOISOMÈRES** - Isomères qui diffèrent par l'arrangement spatial de leurs atomes.

**STÉRÉOSÉLECTIVITÉ** - Caractéristique d'un procédé par lequel un ensemble de stéréoisomères est favorisé de façon prédominante ou exclusive par rapport aux autres.

**STÉRÉOSPÉCIFICITÉ** - Caractéristique d'un procédé par lequel les stéréoisomères d'une molécule provoquent des effets différents sur le plan stéréoisomérique. Tous les procédés stéréospécifiques sont stéréosélectifs, mais l'inverse n'est pas vrai. Dans une synthèse stéréosélective, l'un des ensembles d'isomères est formé de façon prédominante ou exclusive alors que dans une synthèse stéréospécifique, l'un des isomères donne un produit et l'autre le produit opposé.

**SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE** - Toute réaction donnant naissance à un énantiomère de façon prédominante ou exclusive.

## ANNEXE 2 - MÉTHODES D'ANALYSE DES MÉDICAMENTS CHIRAUX

Voici la liste des méthodes physico-chimiques qui peuvent être utilisées pour fournir de l'information sur les médicaments chiraux. Cette liste est loin d'être exhaustive; toute méthode validée qui sera jugée utile sera considérée.

**CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (HPLC) CHIRALE** - Cette méthode peut être utilisée pour séparer des mélanges d'énantiomère directement sans passer par la formation de dérivés diastéréoisomériques. La séparation peut se faire à l'aide de phases stationnaires chirales ou de substances chirales ajoutées à la phase mobile dans des colonnes ordinaires (achirales).

**CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE CHIRALE** - Des phases stationnaires modifiées sur des supports chiraux peuvent être utilisées pour séparer les énantiomères.

**POINT DE FUSION** - On peut utiliser le point de fusion pour distinguer les énantiomères individuels du racémate.

**RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE** - La RMN est un outil utile pour déterminer la pureté énantiomérique ou la composition énantiomérique. On rend les signaux de RMN des protons des énantiomères non équivalents en utilisant des réactifs de déplacement à base de lanthanides chiraux, des agents de solvation chiraux ou des agents de formation de dérivés chiraux.

**ROTATION OPTIQUE** - On peut utiliser cette méthode pour distinguer les énantiomères parce qu'ils font tourner également le plan de la lumière polarisée, mais dans des sens différents.

**DISPERSION ROTATOIRE OPTIQUE (DRO) ET DICHROÏSME CIRCULAIRE (DC)** - La DRO mesure le changement de rotation spécifique d'un composé optiquement actif à la longueur d'onde de la lumière utilisée. Le DC mesure l'absorption différentielle de la lumière polarisée circulaire à droite et à gauche par un composé optiquement actif. Ces méthodes optiques chirales peuvent être utilisées pour identifier et/ou mesurer les énantiomères.

**CRISTALLOGRAPHIE AUX RAYONS X** - On peut utiliser la cristallographie aux rayons X à l'état solide pour déterminer la configuration absolue des molécules et distinguer les conglomerats des composés racémiques.