

Avis aux termes de l'article 12

Renseignements supplémentaires requis à titre d'exigence postérieure à la commercialisation

Nom du produit : *Pyroxasulfone technique*
Numéro d'homologation : *30573*
Numéro de la demande : *2021-1932*
Numéro de document de l'ARLA : **3305361**

Les renseignements énumérés ci-dessous doivent être produits durant la période d'homologation prenant fin le 31 décembre 2025 et présentés à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) au plus tard le 23 novembre 2024, accompagnés des codes de données (CODO) précisés. Toutes les modalités d'homologation doivent être respectées; les dossiers incomplets ne seront pas acceptés.

Partie 0 Index

CODO : **0**
Titre : **Index**

Détails : Veuillez présenter un index électronique du dossier de données soumis en réponse à la présente lettre. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, veuillez consulter la Directive d'homologation 2006-05 intitulée *Exigences concernant la présentation d'un index de données, de documents et de formulaires*.

Partie 2 Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un principe actif de qualité technique ou d'un produit du système intégré

CODO : **2.11.1**
Titre : **Résumé du processus de fabrication**

Détails : Fournissez un bref aperçu du processus de fabrication en décrivant les principales étapes et les réactifs, en résumant la description plus détaillée requise dans le CODO 2.11.3. Il s'agit d'inclure les caractéristiques générales du processus, par exemple, discontinu ou continu, et la quantité habituelle de produit fabriqué par lot (ou par unité de temps, s'il est continu).

CODO : 2.11.2
Titre : Description des matières de base

Détails : Les renseignements suivants doivent être fournis pour chaque matière de base utilisée pour produire le principe actif de qualité technique ou le produit du système intégré (PSI) :

- (i) chaque nom de marque, nom commercial, nom commun, nom chimique, numéro de registre CAS (Chemical Abstracts Service) ou autre désignation commerciale;
- (ii) le nom et l'adresse des entreprises qui produisent les matières de base ou, si le demandeur ne connaît pas ces renseignements, le nom et l'adresse des entreprises qui fournissent les matières de base;
- (iii) tous les renseignements concernant la composition de chaque matière de base, y compris un exemplaire de toutes les spécifications ou autres documents la décrivant.

Il convient de souligner qu'un demandeur n'est pas tenu d'effectuer une analyse chimique des matières de base pour satisfaire aux critères susmentionnés, mais seulement de fournir les renseignements auxquels il a, ou devrait avoir, accès. Les renseignements requis pour les produits de formulation, s'ils s'appliquent à un PSI, sont conformes aux trois exigences susmentionnées pour les matières de base.

S'il y a plusieurs fournisseurs pour les matières de base ou les produits de formulation, il faudrait fournir les spécifications de tous les fournisseurs. Les changements de fournisseurs une fois qu'un produit est homologué sont assujettis aux exigences de la Directive d'homologation DIR2016-02, *Modifications de l'homologation nécessitant ou non l'envoi d'un avis*, ou de ses révisions ultérieures.

CODO : 2.11.3
Titre : Description détaillée du processus de production

Détails : Un demandeur doit présenter des renseignements sur le processus de fabrication utilisé pour produire le principe actif de qualité technique ou le PSI à chaque étape de production donnant une substance isolée séparément. Il doit fournir notamment :

- (i) un organigramme des réactions chimiques, y compris les structures à chaque étape du processus, et des principales opérations unitaires, y compris les étapes de séparation;
- (ii) le nom des réactifs, des solvants et des catalyseurs utilisés pour fabriquer le produit, y compris les quantités utilisées et l'ordre dans lequel elles sont ajoutées;
- (iii) une description du matériel utilisé et susceptible d'avoir une incidence sur la composition de la substance produite;
- (iv) une description des conditions (temps de réaction, température, pression, pH, humidité, etc.) contrôlées à chaque étape du processus et susceptibles d'avoir une incidence sur la composition de la substance produite (en particulier pour réduire la formation d'impuretés), ainsi que les limites correspondantes qui sont respectées;
- (v) une description des étapes de purification, y compris celles qui servent à récupérer ou à recycler les matières de base ou les solvants, les intermédiaires ou la substance produite;

(vi) une description des méthodes employées pour assurer l'uniformité de la composition de la substance produite, par exemple l'étalonnage du matériel, les méthodes d'échantillonnage et d'autres mesures du contrôle de la qualité, comme les essais utilisés pour vérifier l'achèvement de la réaction.

D'autres exigences s'appliquent à la fabrication de principes actifs stéréoisomériques. Les trois types de produits suivants peuvent être formés durant la fabrication de ces principes :

- (i) un mélange racémique;
- (ii) un stéréoisomère unique (un énantiomère ou un diastéréomère qui, par définition, comprend des isomères géométriques [cis/trans ou Z/E]);
- (iii) un mélange isomérique amélioré stéréosélectivement.

Pour les points ii) et iii), une description complète du processus de fabrication stéréosélective doit être fournie. L'identité et la pureté stéréospécifiques doivent être établies pour les matières de base.

CODO : 2.11.4
Titre : Exposé sur la formation d'impuretés

Détails : Le demandeur doit fournir un exposé sur les impuretés susceptibles d'être présentes dans le produit, et les raisons pour lesquelles elles sont susceptibles d'y être. Cet exposé devrait reposer sur une théorie chimique établie et sur les connaissances du demandeur concernant les matières de base et le processus de production. La rigueur de l'exposé théorique peut être évaluée parallèlement à celle des données de l'analyse préliminaire dans le cadre du CODO 2.13 pour déterminer si les méthodes utilisées permettront de désigner totalement les impuretés pouvant être présentes. Si le demandeur a des raisons de croire qu'une impureté que l'ARLA considérerait comme ayant une importance sur le plan toxicologique peut être présente, l'exposé doit comprendre une description détaillée de la formation possible de cette impureté. Les sources suivantes susceptibles d'entraîner la formation d'impuretés doivent être examinées, s'il y a lieu :

- (i) chaque impureté découverte lors d'une analyse d'échantillons obtenus conformément au processus décrit dans le CODO 2.11.3 réalisé par ou pour le demandeur;
- (ii) chaque autre impureté qui, selon le demandeur, **pourrait être présente** dans un produit à un moment quelconque précédant son utilisation à une concentration supérieure ou égale à 0,1 % en poids, en fonction des points suivants :
 - a) la composition (ou les écarts de composition) de chaque matière de base utilisée pour fabriquer le produit;
 - b) les impuretés dont on connaît (ou soupçonne) la présence dans les matières de base ainsi que la concentration (ou les écarts de concentration) connue ou présumée de ces impuretés;
 - c) les réactions et les réactions secondaires prévues susceptibles de se produire durant la fabrication du produit et les quantités relatives d'impuretés de sous-produit découlant de ces réactions;
 - d) la dégradation possible des matières présentes dans le produit après sa fabrication, mais avant son utilisation;
 - e) les éventuelles réactions après la production entre les matières présentes dans le produit;

f) la migration possible de composants des matériaux d'emballage dans le produit antiparasitaire;

g) la présence possible de contaminants associée à une utilisation précédente du matériel de production pour fabriquer d'autres produits ou substances;

h) les mesures de surveillance du processus de contrôle industriel, de la purification et de la qualité utilisées pour fabriquer le produit et susceptibles d'empêcher la formation d'impuretés.

De façon ponctuelle, l'ARLA peut exiger un exposé plus détaillé sur la formation possible d'impuretés résultant d'autres réactions chimiques éventuelles, mettant en cause d'autres matières ou formées à d'autres étapes du processus de production.

CODO : 2.13.3

Titre : Données sur les lots

Détails : Il faut fournir, à l'appui des spécifications, la composition d'au moins cinq lots du produit. Les lots doivent être fabriqués sur le site proposé pour l'homologation (CODO 2.2), selon le processus de fabrication indiqué (CODO 2.11.3), et caractérisés à l'aide des méthodes décrites (CODO 2.13.1). La date de fabrication, l'échelle de production (pilote ou commerciale) et le site de production de chaque lot doivent être indiqués, et le plus ancien des cinq lots ne doit pas avoir plus de 10 ans au moment de la présentation. Pour un processus continu, les lots produits à des jours différents doivent être présentés.

Les données brutes correspondantes à présenter comprennent les chromatogrammes de l'analyse quantitative : (1) des étalons; (2) des échantillons blancs, et (3) des cinq lots du principe actif de qualité technique ou du PSI qui ont servi à étayer les spécifications. Les chromatogrammes doivent être clairement annotés de manière à déterminer tous les paramètres et les pics de l'analyse, y compris ceux susceptibles de représenter des composés quantifiés par d'autres méthodes incluses dans la demande.

Ces lots peuvent initialement représenter une production à l'échelle pilote du site proposé; cependant, si la production commerciale commence (soit au même endroit, soit dans une autre installation), les données de cinq autres lots correspondant à l'emplacement ou au processus à l'échelle commerciale seront requises dans le cadre d'une demande distincte pour appuyer les spécifications. Si plusieurs sites de fabrication sont proposés en même temps, les données regroupées sont requises pour chaque site, sauf dans le cas d'un nouveau principe actif dont la production commerciale n'a pas été lancée – voir la circulaire aux titulaires d'homologation de l'ARLA : *Utilisation de données à l'échelle pilote pour homologuer de multiples sites de production d'un nouveau principe actif* (2017) pour obtenir plus de précisions. Les résultats de l'analyse des cinq lots doivent être rapportés avec l'incertitude et les chiffres significatifs appropriés et une obturation de la matière d'au moins 98,5 % doit être obtenue. Les titulaires devront présenter des données sur les lots, ne datant pas de plus de 10 ans, afin d'appuyer les examens postérieurs à la commercialisation.

CODO : 2.13.4

Titre : **Impuretés préoccupantes sur le plan toxicologique (impuretés préoccupantes pour la santé humaine et l'environnement)**

Détails : L'analyse de ces impuretés est nécessaire si elles sont utilisées, ou s'il existe une possibilité qu'elles le soient, dans la matière de base ou qu'elles soient formées pendant la fabrication du principe actif de qualité technique.

Par exemple, l'analyse des nitrosamines est exigée lorsque les amines pertinentes et un agent de nitrosation identifiable (y compris les nitrites et les nitrates) sont présents dans les matières brutes ou sont formés lors du processus de fabrication. Ces analyses, lorsqu'elles sont requises, devraient refléter la limite de quantification pratique la plus basse, qui variera selon l'échantillon et le produit chimique. Des limites supérieures certifiées sont requises pour les impuretés préoccupantes sur le plan toxicologique présentes à des niveaux détectables.

Toute demande d'exemption de présenter des données doit être appuyée par une justification scientifique, expliquant pourquoi la présence de telles impuretés peut être exclue et sera évaluée en tenant compte de la nature des matières premières, de la chimie du principe actif et du processus de fabrication précis. Les demandeurs devraient utiliser les meilleures techniques existantes lors de la fabrication de principes actifs de qualité technique afin de réduire ces impuretés au niveau le plus bas possible, et au cours de la réalisation des analyses correspondantes.

Conformément au CODO 2.13.3, les lots analysés doivent avoir moins de 10 ans.

Les impuretés préoccupantes d'un point de vue toxicologique comprennent, sans s'y limiter, les substances suivantes :

- le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) et autres éthanés et éthylènes de diphenyle chlorés, tels que les analogues et les isomères de DDT, le dichloro-diphényl-dichloroéthane (DDD), le dichloro-diphényl-éthane (DDE) et l'extrachloro-dichloro-diphényl-trichloroéthane (Cl-DDT);
- les dibenzodioxines/dibenzofuranes polychlorés;
- l'hexachlorure de benzène, le pentachlorobenzène et les tétrachlorobenzènes;
- les biphenyles polychlorés (BCP);
- les aromatiques polynucléaires, également appelés hydrocarbures aromatiques polynucléaires;
- les 3,3',4,4'-tétrachloroazobenzène (TCAB) et 3,3',4,4'-tétrachloroazoxybenzène (TCAOB);
- les anilines et les anilines de remplacement;
- l'éthylèthio-urée;
- les hydrazines;
- les nitrosamines;
- les analogues oxygénés des organophosphates;
- les sulfoxydes et sulfones d'organophosphates et de carbamates;
- le thiodiphosphate de tétraéthyle (Sulfotep) ou le pyrophosphate de tétraéthyle (TEPP);
- les métaux tels que l'antimoine, l'arsenic, le cadmium, le chrome, le cobalt, le nickel, le plomb et le mercure;
- les aflatoxines;
- le méthyl eugénol (4-Allylvératrole) [que l'on ne trouve habituellement que dans les produits non traditionnels, comme les huiles essentielles];
- le sulfate de diméthyle;
- le méthanesulfonate d'éthyle et le méthanesulfonate d'isobutyle;

- le formaldéhyde;
 - les cyanures tels que le cyanure d'hydrogène, le cyanure de potassium et le cyanure de sodium;
 - le pentachlorobenzonitrile;
 - le 1,2,4-triazole;
 - les solvants résiduels à éviter, tels que le tétrachlorure de carbone, le benzène et le 1,2-dichloroéthane;
 - les solvants résiduels à réduire au minimum, tels que le toluène, le chloroforme, le cyclohexane, le dichlorométhane, l'hexane, le *N,N*-diméthylformamide et le xylène.
- Les impuretés présentant des caractéristiques pouvant avoir une importance sur le plan toxicologique peuvent comprendre notamment :

- (i) toute impureté qui est un analogue dont la structure s'apparente à celle d'un composé parent ayant une importance sur le plan toxicologique;
- (ii) toute impureté qui est également un principe actif;
- (iii) toute impureté recensée par un organisme de réglementation international, par une politique ou une stratégie de gestion des risques du gouvernement canadien, ou dans des bases de données normalisées sur la toxicologie, comme Toxline ou le Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), comme étant des substances oncogènes, neurotoxiques ou génotoxiques ou, encore, comme une toxine développementale, un perturbateur endocrinien, etc. Si un produit a fait l'objet d'analyses portant sur l'un de ces composés, il faudra indiquer la méthode, les données de validation, y compris la récupération et le seuil de détection (SD)/LD pour l'impureté, ou un substitut approprié, le cas échéant, ainsi que les données sur les lots, conformément au CODO 2.13.3. Comme le SD et la LD peuvent varier selon le cas, il est recommandé de consulter l'ARLA. Notez que les impuretés qui répondent aux critères de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) du gouvernement fédéral pour la quasi-élimination sont recensées dans la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les demandeurs doivent communiquer avec l'ARLA pour toute question concernant une impureté ne figurant pas dans la liste.