



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

IMPURETÉS : DIRECTIVE SUR LES SOLVANTS DANS LES NOUVEAUX PRODUITS MÉDICAMENTEUX VÉTÉRINAIRES, SUBSTANCES ACTIVES ET LES EXCIPIENTS VICH GL18

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01

Direction des médicaments vétérinaires
Ligne directrice

Canada

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

**IMPURETÉS: DIRECTIVE SUR LES SOLVANTS DANS LES NOUVEAUX PRODUITS
MÉDICAMENTEUX VÉTÉRINAIRES, SUBSTANCES ACTIVES
ET LES EXCIPIENTS**

1. INTRODUCTION.....	4
2. PORTÉE DE LA DIRECTIVE.....	4
3. PRINCIPES GÉNÉRAUX.....	5
3.1 Classification des solvants résiduels selon l'évaluation du risque	5
3.2 Méthodes pour établir des limites d'exposition	6
3.3 Options pour établir des limites pour les solvants de classe 2	6
3.4 Méthodes d'analyse.....	8
3.5 Façon de déclarer le niveau de solvants résiduels	8
4. LIMITES DE SOLVANTS RÉSIDUELS	8
4.1 Solvants à éviter.....	8
4.2 Solvants à limiter	9
4.3 Solvants avec un faible potentiel de toxicité	10
4.4 Solvants pour lesquels aucune donnée toxicologique adéquate n'a été trouvée.....	11
GLOSSAIRE	12
ANNEXE 1: LISTE DES SOLVANTS VISÉS PAR LA DIRECTIVE	13
ANNEXE 2: AUTRES RENSEIGNEMENTS	16
A.2.1 Réglementation des solvants organiques volatils dans l'environnement	16
A.2.2 Solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques	16

1. INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

La présente directive a pour objectif de recommander des quantités acceptables de solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques afin d'assurer l'innocuité chez l'espèce animale cible ainsi que l'innocuité des résidus dans les aliments provenant d'animaux destinés à l'alimentation. Dans cette directive, on recommande l'utilisation des solvants les moins toxiques et on indique pour certains solvants résiduels les quantités considérées comme admissibles sur le plan toxicologique.

On définit les solvants résiduels présents dans les produits pharmaceutiques comme étant des substances chimiques organiques volatiles utilisées ou produites dans le cadre de la fabrication de substances pharmaceutiques actives, d'excipients ou de produits médicamenteux à usage vétérinaire. Les techniques de fabrication utilisées en pratique n'éliminent pas complètement les solvants. En choisissant un solvant approprié dans la synthèse d'une substance pharmaceutique active, on peut améliorer le rendement ou produire des caractéristiques comme la forme cristalline, la pureté et la solubilité. Par conséquent, le solvant peut parfois être un élément crucial du procédé de synthèse. La présente directive ne traite pas des solvants utilisés délibérément comme excipients ni des solvates. Toutefois, le contenu en solvants dans ces produits doit faire l'objet d'une évaluation et doit être justifié.

Étant donné que les solvants résiduels n'ont aucun avantage thérapeutique, il faut éliminer tous les solvants résiduels dans la mesure du possible, de façon à se conformer aux spécifications du produit, aux bonnes pratiques de fabrication ou à d'autres exigences liées à la qualité. Les produits finis à usage vétérinaire ne peuvent contenir des concentrations de solvants résiduels dépassant les niveaux d'innocuité. Certains solvants sont connus pour leur toxicité inacceptable (classe 1, tableau 1) et on doit éviter leur utilisation durant la fabrication de substances pharmaceutiques actives, d'excipients ou de produits médicamenteux (dits produits finis) à usage vétérinaire, à moins que leur utilisation ne puisse être solidement justifiée par une évaluation des risques et des avantages. Certains solvants associés à une toxicité moindre (classe 2, tableau 2) doivent être utilisés avec prudence en vue de protéger les espèces animales cibles et les consommateurs d'aliments d'origine animale de réactions indésirables possibles. Idéalement, il faut utiliser autant que possible les solvants les moins toxiques (classe 3, tableau 3). L'annexe 1 renferme la liste complète des solvants faisant l'objet de la présente directive.

Les listes ne sont pas exhaustives; d'autres solvants peuvent être utilisés et ajoutés ultérieurement aux listes. Les limites prescrites pour les solvants de classe 1 et 2 ou la classification des dits solvants peut changer à mesure que de nouvelles données en matière d'innocuité sont obtenues. Les données d'innocuité à l'appui d'une présentation d'un nouveau produit à usage vétérinaire renfermant un nouveau solvant peuvent être basées sur les concepts figurant dans la présente directive ou sur le concept de qualification des impuretés figurant dans la directives sur les substances médicamenteuses à usage vétérinaire (VICH GL, Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses à usage vétérinaire) ou dans les nouveaux produits à usage vétérinaire(VICH GL11, Présence d'impuretés dans les nouveaux produits à usage vétérinaire) ou toutes les trois directives.

2. PORTÉE DE LA DIRECTIVE

Les solvants résiduels dans les substances pharmaceutiques actives, les excipients ou les produits médicamenteux à usage vétérinaire font partie de la portée de la présente directive. Par conséquent, il faut mesurer les quantités de solvants résiduels lorsque les procédés de production ou de purification ont comme résultat la présence de tels solvants. Il est considéré

nécessaire de mesurer uniquement les solvants utilisés ou produits lors de la fabrication ou de la purification des substances pharmaceutiques actives, des excipients ou des produits médicamenteux à usage vétérinaire. Les fabricants peuvent soit choisir de faire des essais sur les produits médicamenteux finis eux-mêmes, soit d'utiliser une méthode cumulative pour calculer les niveaux de solvants résiduels dans le produit fini à partir des concentrations mesurées dans les ingrédients utilisés pour la fabrication. Si les résultats des calculs indiquent une concentration égale ou inférieure à celle recommandée dans la présente directive, il n'est pas nécessaire de déterminer les solvants résiduels dans le produit médicamenteux fini. Si, toutefois, la concentration calculée est supérieure à la concentration recommandée, il faut faire des analyses sur le produit médicamenteux fini pour vérifier si le procédé de fabrication a permis de réduire la concentration à un niveau acceptable. Des analyses sur le produit médicamenteux fini doivent également être effectués si un solvant est utilisé durant sa fabrication.

La présente directive ne s'applique pas aux nouvelles substances pharmaceutiques actives, aux excipients ou aux produits médicamenteux à usage vétérinaire qui pourraient être utilisés en recherche clinique, ni aux produits médicamenteux à usage vétérinaire qui sont déjà sur le marché.

La directive s'applique à tous les formes posologiques et à toutes les voies d'administration. Des concentrations de solvants résiduels plus élevées peuvent être admises dans certains cas, par exemple dans le cas des produits médicamenteux à usage vétérinaire pour application topique. Les niveaux plus élevées doivent alors être justifiés dans chaque cas.

Se reporter à l'annexe 2 du présent document pour obtenir d'autres renseignements de base sur les solvants résiduels.

3. PRINCIPES GÉNÉRAUX

3.1 Classification des solvants résiduels selon l'évaluation du risque

Le terme « apport quotidien tolérable » (AQT) est utilisé par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC) pour décrire les limites d'exposition à des produits chimiques toxiques, alors que le terme « dose journalière admissible » (DJA) est utilisé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et par d'autres organismes et instituts de santé nationaux et internationaux. Le nouveau terme « exposition journalière admissible » (EJA) est défini dans la présente directive comme l'apport admissible de solvants résiduels sur le plan pharmaceutique, dans le but d'éviter la confusion avec des valeurs différentes de DJA pour la même substance.

On trouvera à l'annexe 1 les noms chimiques courants et les formules des solvants résiduels évalués dans la présente directive. Ils ont été évalués en fonction de leur risque éventuel pour la santé humaine et ils ont été classés dans l'une ou l'autre des trois classes suivantes:

Solvants de la classe 1: solvants à éviter —

Carcinogènes connus chez l'humain; solvants fortement suspects d'être carcinogènes pour les humains et solvants considérés comme risques pour l'environnement.

Solvants de la classe 2: solvants à limiter —

Carcinogènes non génotoxique pour les animaux. Solvants étant des agents causals d'autres effets toxiques irréversibles, comme des effets neurotoxiques ou tératogènes.
Solvants soupçonnés d'avoir d'autres effets toxiques importants, mais réversibles.

Solvants de la classe 3: solvants peu toxiques —

Solvants peu toxiques pour l'homme; aucun seuil d'exposition ayant trait à la santé n'est nécessaire. L'EJA pour les solvants de la classe 3 est de 50 milligrammes (mg) ou plus par jour.

3.2 Méthodes pour établir des limites d'exposition

La méthode utilisée pour établir les doses journalières admissibles pour les solvants résiduels est présentée à l'annexe 3. Les sommaires des données de toxicité utilisées pour établir les limites d'expositions sont publiés dans Pharmeuropa, vol. 9, n° 1, Supplément, avril 1997.

3.3 Options pour établir des limites pour les solvants de classe 2

On peut établir de trois façons des limites d'exposition aux solvants de classe 2.

Option 1: On peut utiliser les limites de niveau en parties par million (ppm) figurant dans le tableau 2. Elles ont été calculées à l'aide de l'équation (1) ci-dessous, avec l'hypothèse qu'une masse de 10 grammes (g) de produit est administrée quotidiennement.

$$(1) \text{ Concentration (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{dose}}$$

Ici, l'EJA est donnée en mg/jour et la dose en g/jour.

Ces limites sont considérées admissibles pour toutes les substances, excipients ou produits. Par conséquent, cette option peut s'appliquer si la dose journalière n'est pas connue ou fixée. Si tous les excipients et substances pharmaceutiques actives dans une formulation respectent les limites données dans l'option 1, ces constituants peuvent être utilisés dans n'importe laquelle proportion. Aucun autre calcul n'est nécessaire à la condition que la dose journalière ne dépasse pas 10 g. Les limites pour les produits administrés à des doses supérieures à 10 g par jour doivent être calculées selon l'option 2.

Option 2: Il n'est pas jugé nécessaire que tous les constituants du produit médicamenteux à usage vétérinaire (produit fini) respectent les limites données dans l'option 1. L'EJA en mg/jour donnée dans le tableau 2 peut être utilisée avec la dose journalière admissible maximale connue et l'équation (1) (voir l'option 1 au paragraphe précédent) pour déterminer le niveau de solvant résiduel admissible dans un produit fini. Ces limites sont jugées admissibles à la condition qu'il ait été démontré que le niveau de solvant résiduel a été réduit à un minimum réalisable. Les limites doivent être réalistes en relation avec la précision analytique et la capacité de production, une variation raisonnable du procédé de fabrication; elles doivent également refléter les normes de fabrication modernes.

On peut appliquer l'option 2 en ajoutant les quantités de solvant résiduel dans chacun des constituants du produit médicamenteux à usage vétérinaire (produit fini). La somme des quantités de solvant par jour doit être inférieure à celle donnée pour l'EJA.

Prenons par exemple l'option 1 et l'option 2 appliquées à l'acétonitrile dans un produit médicamenteux à usage vétérinaire (produit fini). L'exposition journalière admissible pour l'acétonitrile est de 4,1 mg par jour; par conséquent, la limite selon l'option 1 est 410 ppm. La masse maximale d'un produit fini administré quotidiennement est 5,0 g. Le produit fini renferme deux excipients. Le tableau suivant donne la composition du produit fini et la teneur maximale calculée d'acétonitrile résiduel.

Constituant	Quantité dans la formulation	Teneur en acétonitrile	Exposition journalière
-------------	------------------------------	------------------------	------------------------

Substance pharmaceutique active	0,3 g	800 ppm	0,24 mg
Excipient 1	0,9 g	400 ppm	0,36 mg
Excipient 2	3,8 g	800 ppm	3,04 mg
Produit fini	5,0 g	728 ppm	3,64 mg

L'excipient 1 respecte la limite calculée selon l'option 1, mais la substance pharmaceutique active, l'excipient 2 et le produit fini ne respectent pas la limite calculée selon l'option 1. Néanmoins, le produit fini respecte la limite selon l'option 2, qui est de 4,1 mg par jour, et est donc conforme aux recommandations figurant dans la présente directive.

Prenons un autre exemple avec l'acétonitrile comme solvant résiduel. La masse maximale d'un produit médicamenteux à usage vétérinaire (produit fini) administré quotidiennement est 5,0 g, et il renferme deux excipients. Le tableau suivant donne la composition du produit fini et la teneur maximale calculée d'acétonitrile résiduel.

Constituant	Quantité dans la formulation	Teneur en acétonitrile	Exposition journalière
Substance pharmaceutique active	0,3 g	800 ppm	0,24 mg
Excipient 1	0,9 g	2 000 ppm	1,80 mg
Excipient 2	3,8 g	800 ppm	3,04 mg
Produit fini	5,0 g	1 016 ppm	5,08 mg

Dans cet exemple, le produit ne respecte ni la limite de l'option 1 ni celle de l'option 2 selon les chiffres obtenus. Le fabricant pourrait faire des essais sur le produit fini pour déterminer si le procédé de fabrication a permis une réduction dans le niveau d'acétonitrile. Si la fabrication n'a pas permis une réduction du niveau d'acétonitrile à la limite admissible, le fabricant du produit fini doit prendre d'autres mesures pour réduire la quantité d'acétonitrile dans le produit fini. Si toutes ces mesures ne permettent pas de réduire le niveau de solvant résiduel, le fabricant peut, prendre en considération l'option 3.

Option 3: Le fabricant pour justifier des niveaux supérieurs d'EJA et de limites de concentration en tenant compte produit médicamenteux à usage vétérinaire ainsi que des données toxicologiques et des considérations d'innocuité pour le consommateur. Les autorités compétentes prendront en considération de telle situation par un examen de chaque cas particulier. Cette option pourra s'appliquer dans les cas suivants:

3a- Le fabricant peut indiquer le poids approprié pour l'espèce animale cible et la dose réelles et utiliser ces données pour recalculer l'EJA et les limites de concentrations en utilisant les équations et les données toxicologiques du VICH.

3b- Le fabricant peut fournir des nouvelles données toxicologiques (accompagnées ou non de données sur l'espèce animale cible et la dose réelles) et utiliser ces données pour recalculer l'EJA et les limites de concentrations en utilisant les équations du VICH.

Si toutes ces procédures ne réussissent pas à réduire le niveau de solvant résiduel, dans des cas exceptionnels, le fabricant pourra fournir un résumé de tous les efforts entrepris pour diminuer les niveaux du solvant afin de respecter la valeur donnée dans la directive, ainsi qu'une évaluation des risques et des avantages appuyant une demande d'utilisation du produit à des niveaux supérieurs du solvant résiduel.

3.4 Méthodes d'analyse

Les solvants résiduels sont habituellement déterminés par des techniques chromatographiques telles que la chromatographie en phase gazeuse. Il faut utiliser, si possible, les méthodes harmonisées décrites dans les pharmacopées pour déterminer les niveaux de solvants résiduels. Autrement, les fabricants sont libres de choisir la méthode d'analyse validée la plus appropriée pour une application particulière. Lorsque seuls des solvants de classe 3 sont présents, on peut utiliser une méthode non spécifique telle que la perte à la dessiccation.

La validation des méthodes de mesure des solvants résiduels doit être conforme aux directives de la VICH GL1 « La validation des méthodes d'analyse: définition et terminologie » et la VICH GL2 « La validation des méthodes d'analyse: méthodologie ».

3.5 Façon de déclarer le niveau de solvants résiduels

Les fabricants de produits pharmaceutiques ont besoin de certains renseignements sur le niveau de solvants résiduels dans les excipients ou les substances pharmaceutiques actives de manière à respecter les critères de la présente directive. Les déclarations suivantes sont des exemples acceptables de l'information qu'un fournisseur d'excipients ou de substances pharmaceutiques actives devrait fournir à un fabricant de produits médicamenteux à usage vétérinaire (produit fini). Le fournisseur peut choisir l'une des déclarations suivantes selon le cas:

- Seuls des solvants de classe 3 sont susceptibles d'être présents. La perte à la dessiccation est inférieure à 0,5 pour 100.
- Seuls les solvants X, Y... de classe 2 sont susceptibles d'être présents. Tous sont présents à un niveau inférieur à la limite de l'option 1. (Le fournisseur nomme ici les solvants de classe 2 représentés par X, Y...).
- Seuls les solvants X, Y... de classe 2 et des solvants de classe 3 sont susceptibles d'être présents. Le niveau des solvants résiduels de classe 2 est inférieur à la limite de l'option 1 et celui des solvants résiduels de classe 3 est inférieur à 0,5 pour 100.
- Si des solvants de classe 1 sont susceptibles d'être présents, il faut les identifier et les quantifier « Susceptible d'être présent » s'applique au solvant utilisé à l'étape finale de fabrication et aux solvants utilisés à des étapes précédentes, mais qui n'ont pas été enlevés systématiquement par le procédé validé.
 - Si des solvants de classe 2 sont présents à des niveaux supérieurs à la limite de l'option 1 ou si des solvants de classe 3 sont présents à des niveaux supérieurs à 0,5 pour 100, il faut les identifier et les quantifier.

4. LIMITES DE SOLVANTS RÉSIDUELS

4.1 Solvants à éviter

On doit éviter l'usage des solvants de la classe 1 dans la fabrication de substances pharmaceutiques actives, d'excipients et de produits médicamenteux à usage vétérinaire (produit fini) à cause de leurs effets toxiques inacceptables ou de leurs effets néfastes sur l'environnement. Toutefois, si leur utilisation est inévitable dans la fabrication d'un produit fini représentant un progrès thérapeutique important, leurs niveaux doivent être réduits selon le tableau 1, à moins de justifications contraires. Le solvant 1,1,1-trichloroéthane est inclus dans le tableau 1, car il présente un risque environnemental. La limite indiquée de 1 500 ppm est basée sur un examen des données d'innocuité.

Tableau 1: Solvants de classe 1 dans les produits pharmaceutiques (solvants à éviter)

Solvant	Limite de Concentration (ppm)	Raison
Benzène	2	Cancérogène
Tétrachlorure de carbone	4	Toxique et risque environnemental
1,2-Dichloroéthane	5	Toxique
1,1-Dichloroéthène	8	Toxique
1,1,1-Trichloroéthane	1500	risque environnemental

4.2 Solvants à limiter

On doit limiter les solvants du tableau 2 dans les produits pharmaceutiques à cause de leur toxicité inhérente. Les EJA sont données à 0,1 mg/jour près et les niveaux à 10 ppm près. Les valeurs indiquées ne tiennent pas compte de la précision analytique exigée pour la détermination. La précision doit être déterminée dans le cadre de la validation de la méthode d'analyse.

Tableau 2 : Solvants de classe 2 dans les produits pharmaceutiques

Solvant	EJA (mg/jour)	Limite de concentration (ppm)
Acétonitrile	4,1	410
Chlorobenzène	3,6	360
Chloroforme	0,6	60
Cyclohexane	38,8	3 880
1,2-Dichloroéthane	18,7	1 870
Dichlorométhane	6,0	600
1,2-Diméthoxyéthane	1,0	100
N,N-Diméthylacétamide	10,9	1 090
N,N-Diméthylformamide	8,8	880
1,4-Dioxane	3,8	380
2-Éthoxyéthanol	1,6	160
Éthyléneglycol	6,2	620
Formamide	2,2	220
Hexane	2,9	290
Méthanol	30,0	3 000
2-Méthoxyéthanol	0,5	50
Méthylbutylcétone	0,5	50
Méthylcyclohexane	11,8	1 180
N-Méthylpyrrolidone	48,4	4 840
Nitrométhane	0,5	50
Pyridine	2,0	200
Sulfolane	1,6	160
Tétraline	1,0	100
Toluène	8,9	890
1,1,2-Trichloroéthane	0,8	80
Xylène*	21,7	2 170

* Habituellement 60 % de *m*-xylène, 14 % de *p*-xylène, 9 % de *o*-xylène et 17 % d'éthylbenzène.

4.3 Solvants avec un faible potentiel de toxicité

Les solvants de la classe 3 (voir tableau 3) peuvent être considérés comme moins toxiques et présentent moins de risques pour la santé des consommateurs et des espèces animales cibles. La classe 3 ne comprend aucun solvant présentant un danger pour la santé humaine à des niveaux normalement admissibles dans les produits pharmaceutiques. Toutefois, bon nombre de solvants de la classe 3 n'ont pas fait l'objet d'études de toxicité ou de cancérogénicité sur une base chronique (études à long terme). Les données disponibles indiquent qu'ils sont moins toxiques dans des études de toxicité aiguë ou à court terme et qu'ils donnent des résultats négatifs dans les études de génotoxicité. On considère que des quantités de ces solvants résiduels d'au plus 50 mg par jour (correspondant à 5 000 ppm ou à 0,5 pour 100 dans le cadre de l'option 1) sont admissibles sans justification. Des quantités plus élevées peuvent également être admissibles, à condition qu'elles soient réalistes en rapport avec la capacité de fabrication et conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Tableau 3: Solvants de classe 3 à limiter selon les BPF ou d'autres exigences fondées sur la qualité

Acétate d'éthyle	Éthanol
Acétate de méthyle	Éther de <i>tert</i> -butylméthyle
Acétate de butyle	Éther éthylique
Acétate d'isopropyle	Formate d'éthyle
Acétate d'isobutyle	Heptane
Acétate de propyle	Méthyléthylcétone
Acétone	Méthylisobutylcétone
Acide acétique	2-Méthylpropan-1-ol
Acide formique	3-Méthylbutan-1-ol
Anisole	Pentan-1-ol
Butan-1-ol	Pentane
Butan-2-ol	Propan-2-ol
Cumène	Propan-1-ol
Diméthylsulfoxyde	Tétrahydrofurane

4.4 Solvants pour lesquels aucune donnée toxicologique adéquate n'a été trouvée

Les solvants suivants (tableau 4) pourraient également être utiles aux fabricants d'excipients, de substances pharmaceutiques actives et de produits médicamenteux à usage vétérinaire (produits finis). Toutefois, on n'a pas trouvé de données toxicologiques adéquates sur lesquelles fonder une EJA. Les fabricants doivent justifier les niveaux résiduels de ces solvants dans les produits pharmaceutiques.

Tableau 4: Solvants pour lesquels aucune donnée toxicologique adéquate n'a été trouvée

Acide trichloroacétique	Éther de pétrole
Acide trifluoroacétique	Éther isopropylique
1,1-Diéthoxypropane	Isooctane
1,1-Diméthoxyméthane	Méthylisopropylcétone
2,2-Diméthoxypropane	Méthyltétrahydrofurane

GLOSSAIRE

Cancérogène très probable pour les humains: Substance pour laquelle il n'existe aucune preuve épidémiologique de cancérogenèse chez les humains, mais pour laquelle il existe des données génotoxiques positives et une preuve évidente de cancérogenèse chez des rongeurs (ou autres espèces animales).

Cancérogènes génotoxiques: Agents cancérogènes causant le cancer par un effet sur les gènes ou les chromosomes.

CMEO: Abréviation de concentration minimale avec effet observé.

Concentration minimale avec effet observé: La dose la plus faible d'une substance dans une étude ou un groupe d'études qui produit une augmentation significative de la fréquence ou de la gravité d'effets chez les humains ou animaux exposés.

Concentration sans effet observé: La dose la plus élevée d'une substance à laquelle aucune augmentation significative de la fréquence ou de la gravité d'effets n'est observée chez les humains ou animaux exposés.

CSEO: Abréviation de concentration sans effet observé.

EJA: Abréviation de exposition journalière admissible.

Exposition journalière admissible: Apport maximal admissible par jour d'un solvant résiduel dans des produits pharmaceutiques.





Facteur modificatif: Facteur déterminé par le jugement professionnel d'un toxicologue et qui est appliqué à des données d'épreuves biologiques pour rapporter de façon sécuritaire ces données à des humains.


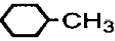
Neurotoxicité: Capacité d'une substance d'avoir des effets néfastes sur le système nerveux.








Tératogénicité: Apparition de malformations structurales chez un fœtus en cours de développement lorsqu'une substance est administrée durant la grossesse.

Toxicité réversible: **Apparition d'effets néfastes causés par une substance qui disparaissent après l'exposition à cette substance.**

ANNEXE 1: LISTE DES SOLVANTS VISÉS PAR LA DIRECTIVE

Solvant	Autres noms	Structure	Classe
Acétate de butyle	Ester butylique de l'acide acétique	CH ₃ COO(CH ₂) ₃ CH ₃	Classe 3
Acétate d'éthyle	Ester éthylique de l'acide acétique	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	Classe 3
Acétate d'isobutyle	Ester isobutylique de l'acide acétique	CH ₃ COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Classe 3
Acétate d'isopropyle	Ester isopropylique de l'acide acétique	CH ₃ COOCH(CH ₃) ₂	Classe 3
Acétate de méthyle	Ester méthylique de l'acide acétique	CH ₃ COOCH ₃	Classe 3
Acétate de propyle	Ester propylique de l'acide acétique	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ CH ₃	Classe 3
Acétone	2-Propanone Propan-2-one	CH ₃ COCH ₃	Classe 3
Acétonitrile		CH ₃ CN	Classe 2
Acide acétique	Acide éthanoïque	CH ₃ COOH	Classe 3
Acide formique		HCOOH	Classe 3
Anisole	Méthoxybenzène		Classe 3
Benzène	Benzol		Classe 1
Butan-1-ol	1-Butanol Alcool <i>n</i> -butylique	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	Classe 3
Butan-2-ol	2-Butanol Alcool <i>sec</i> -butylique	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Classe 3
Chlorobenzène			Classe 2
Chloroforme	Trichlorométhane	CHCl ₃	Classe 2
Cumène	Isopropylbenzène (1-Méthyl)éthylbenzène		Classe 3
Cyclohexane	Hexaméthylbenzène		Classe 2
1,2-Dichloroéthane	<i>Sym</i> -Dichloroéthane Dichlorure d'éthylène Chlorure d'éthylène	CH ₂ ClCH ₂ Cl	Classe 1

Solvant	Autres noms	Structure	Classe
1,1-Dichloroéthène	1,1-Dichloroéthylène Chlorure de vinylidène	$H_2C=CCl_2$	Classe 1
1,2-Dichloroéthène	1,2-Dichloroéthylène dichlorure d'acétylène	$ClHC=CHCl$	Classe 2
Dichlorométhane	Chlorure de méthylène	CH_2Cl_2	Classe 2
1,2-Diméthoxyéthane	Éther diméthylque d'éthylèneglycol Diméthyl Cellosolve	$H_3COCH_2CH_2OCH_3$	Classe 2
N,N-Diméthylacétamide	DMA	$CH_3CON(CH_3)_2$	Classe 2
N,N-Diméthylformamide	DMF	$HCON(CH_3)_2$	Classe 2
Diméthylsulfoxyde	Méthylsulfinylméthane Méthylsulfoxyde DMSO	$(CH_3)_2SO$	Classe 3
1,4-Dioxane	p-Dioxane [1,4]Dioxane		Classe 2
Éthanol	Alcool éthylique	CH_3CH_2OH	Classe 3
Éther éthylique	Éther diéthylique Éthoxyéthane	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	Classe 3
Éther de <i>tert</i> -butylméthyle	2-méthoxy-2- méthylpropane	$(CH_3)_3COCH_3$	Classe 3
2,-Éthoxyéthanol	Cellosolve	$CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$	Classe 2
Éthylèneglycol	1,2-Dihydroxyéthane Éthane-1,2-diol	$HOCH_2CH_2OH$	Classe 2
Formamide	Méthanamide	$HCONH_2$	Classe 2
Formate d'éthyle	Ester éthylique de l'acide formique	$HCOOCH_2CH_3$	Classe 3
Heptane	<i>n</i> -Heptane	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	Classe 3
Hexane	<i>n</i> -Hexane	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	Classe 2
Méthanol	Alcool méthylique	CH_3OH	Classe 2
2,-Méthoxyéthanol	Méthyl Cellosolve	$CH_3OCH_2CH_2OH$	Classe 2
3-Méthylbutan-1-ol	Alcool isoamylique Alcool isopentylique 3-Méthyl-1-butanol	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$	Classe 3
Méthylbutylcétone	Hexan-2-one 2-Hexanone	$CH_3(CH_2)_3COCH_3$	Classe 2
¹⁹ Méthylcyclohexane	Cyclohexylméthane		Classe 2

Solvant	Autres noms	Structure	Classe
Méthyléthylcétone	Butan-2-one 2-Butanone	CH ₃ CH ₂ COCH ₃	Classe 3
Méthylisobutylcétone	4-Méthylpentan-2-one 4-Méthyl-2-pentanone	CH ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Classe 3
2-Méthylpropan-1-ol	Alcool isobutylique 2-Méthyl-1-propanol	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH	Classe 3
N-Méthylpyrrolidone	1-Méthylpyrrolidin-2-one 1-Méthyl-2-pyrrolidinone		Classe 2
Nitrométhane		CH ₃ NO ₂	Classe 2
Pentan-1-ol	Alcool amylique 1-Pentanol Alcool pentylique	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ OH	Classe 3
Pentane	<i>n</i> -Pentane	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	Classe 3
Propan-1-ol	Alcool propylique 1-Propanol	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	Classe 3
Propan-2-ol	Alcool isopropylique 2-Propanol	(CH ₃) ₂ CHOH	Classe 3
Pyridine			Classe 2
Sulfolane	Dioxyde de tétrahydronaphtalène		Classe 2
Tétrachlorure de carbone	Tétrachlorométhane	CCl ₄	Classe 1
Tétrahydrofurane	Oxyde de tétraméthylène Oxacyclopentane		Classe 3
Tétraline	1,2,3,4- Tétrahydronaphtalène		Classe 2
Toluène	Méthylbenzène		Classe 2
1,1,1-Trichloroéthane	Méthylchloroforme	CH ₃ CCl ₃	Classe 1
1,1,2-Trichloroéthène	Trichloroéthène	HCIC=CCl ₂	Classe 2
Xylène*	Diméthylbenzène Xylol		Classe 2

*habituellement 60 % de *m*-xylène, 14 % de *p*-xylène, 9 % de *o*-xylène et 17 % d'éthylbenzène

ANNEXE 2: AUTRES RENSEIGNEMENTS

A.2.1 Réglementation des solvants organiques volatils dans l'environnement

Plusieurs des solvants résiduels fréquemment utilisés dans la fabrication de produits pharmaceutiques sont indiqués comme toxiques dans les monographies sur les critères d'hygiène de l'environnement (CHE) et dans le *Integrated Risk Information System* (IRIS). Des groupes tels que le *International Programme on Chemical Safety* (IPCS), la *US Environmental Protection Agency* (EPA) et la *United States Food and Drug Administration* (US FDA) ont pour but de déterminer des seuils d'exposition admissibles en vue de protéger la santé humaine et de maintenir l'intégrité de l'environnement contre les effets néfastes éventuels de substances chimiques résultant d'une exposition de l'environnement à long terme. Les méthodes utilisées pour déterminer les seuils d'exposition sécuritaires maximaux sont basées habituellement sur des études à long terme. Lorsqu'on ne dispose pas de données d'études à long terme, on peut utiliser des données d'études à court terme, mais en modifiant l'approche de façon à utiliser des facteurs de sécurité plus grands. L'approche décrite a trait principalement à une exposition à long terme ou pendant toute la vie de la population générale dans le milieu ambiant, c.-à-d. l'air ambiant, les aliments, l'eau potable et d'autres milieux.

A.2.2 Solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques

Les limites d'exposition dans la présente directive sont établis à partir de méthodes et de données de toxicité tirées des monographies des CHE ou du IRIS. Toutefois, il faut tenir compte de certaines hypothèses concernant les solvants résiduels utilisés dans la synthèse et la formulation des produits pharmaceutiques dans l'établissement des limites d'exposition:

Des animaux patients (et non la population animale générale) reçoivent des produits pharmaceutiques pour le traitement ou la prévention de maladies ou infections. De plus, des produits médicamenteux à usage vétérinaire sont également utilisés en production agricole, pour d'autres fins que la prévention et le traitement d'infection et de maladies animales .

L'hypothèse de l'exposition pendant toute la vie du patient animal n'est pas nécessaire pour la plupart des produits pharmaceutiques, mais elle peut être appropriée comme hypothèse de travail en vue de réduire le risque pour la santé humaine dans le cadre d'une exposition pendant toute la vie par la consommation de produits alimentaires dérivés d'animaux traités par des produits médicamenteux vétérinaires.

Les solvants résiduels sont inévitables dans la fabrication de produits pharmaceutiques et ils se retrouveront souvent dans les produits médicamenteux vétérinaires.

Les solvants résiduels ne doivent pas dépasser les niveaux recommandés, sauf dans des cas exceptionnels et avec justification à l'appui.

Les données d'études de toxicité utilisées pour déterminer les niveaux admissibles de solvants résiduels doivent être obtenues à l'aide de protocoles adéquats, tels ceux décrits, par exemple, par l'Organisation de Coopération et de Développement, l'EPA et le *Red Book* de la US FDA.

ANNEXE 3: METHODES POUR ÉTABLIR LES LIMITES D'EXPOSITION

La méthode d'évaluation du risque de Gaylor Kodell (Gaylor, D.W. et R.L. Kodell, *Linear Interpolation Algorithm for Low Dose Assessment of Toxic Substance*, Journal of Environmental Pathology and Toxicology, 4:305, 1980) convient pour les solvants cancérigènes de classe 1. On ne peut utiliser les modèles mathématiques pour établir, par extrapolation, les limites d'exposition que dans les cas où l'on dispose de données de cancérogénicité fiables. Un facteur de sécurité important (c.-à-d. 10 000 à 100 000) peut être prévu dans le cas des limites d'exposition (CSEO) à des solvants de classe 1. Les techniques d'analyse les plus perfectionnées doivent être utilisées pour détecter et quantifier ces solvants.

Dans la présente directive, on a établi les seuils d'exposition admissibles pour les solvants de classe 2 en calculant les valeurs d'EJA à l'aide des méthodes utilisées pour fixer les limites d'exposition aux produits pharmaceutiques (Pharmacopeial Forum, Nov.-Déc. 1989) et les méthodes adoptées par le IPCS pour évaluer les risques des produits chimiques pour la santé humaine (Environmental Health Criteria 170, OMS, 1994). Ces méthodes sont semblables à celles utilisées par l'US EPA (IRIS), par la US FDA (*Red Book*) et par d'autres. On indique ici la méthode pour permettre de mieux comprendre l'origine des valeurs d'EJA. Il n'est pas nécessaire de faire ces calculs pour utiliser les valeurs d'EJA figurant dans la section 4 du présent document.

On obtient l'EJA à partir de la CSEO ou de la CME0 obtenue dans l'étude animale la plus pertinente à l'aide de l'équation suivante:

$$EJA = \frac{CSEO \times \text{Facteur pondéral par rapport au poids}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

(1)

Il est préférable de calculer l'EJA à partir de la CSEO. En l'absence de CSEO, on peut utiliser la CME0. Les facteurs modificatifs proposés dans la présente directive sont du même type que les « facteurs d'incertitude » utilisés dans le Environmental Health Criteria (CHE 170, OMS, Genève, 1994) et les « facteurs modificatifs » ou « facteurs de sécurité » utilisés dans Pharmacopeial Forum. L'hypothèse d'une exposition générale à 100 pour cent de tout l'organisme est utilisée dans tous les calculs, peu importe la voie d'administration.

Les facteurs modificatifs sont les suivants:

F1 = Facteur tenant compte de l'extrapolation entre espèces différentes.

- F1 = 5 pour l'extrapolation des rats aux humains.
- F1 = 12 pour l'extrapolation des souris aux humains.
- F1 = 2 pour l'extrapolation des chiens aux humains.
- F1 = 2,5 pour l'extrapolation des lapins aux humains.
- F1 = 3 pour l'extrapolation des singes aux humains.
- F1 = 10 pour l'extrapolation d'autres espèces animales aux humains.

F1 tient compte des ratios comparatifs surface/poids corporel de l'espèce concernée et des humains. On calcule la surface corporelle (S) à l'aide de l'équation suivante:

$$S = kM^{0.67}$$

(2)

ou M = masse corporelle, et la constante k est égale à 10. Les poids corporels utilisés dans l'équation sont ceux qui figurent dans le tableau A3.1.

F2 = Facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité entre les individus.

Un facteur de 10 est généralement utilisé pour tous les solvants organiques, et ce facteur de 10 est toujours utilisé dans la présente directive.

F3 = Facteur variable pour tenir compte des études de toxicité avec exposition à court terme.

F3 = 1 pour les études qui durent au moins la demi-vie (1 an pour les rongeurs ou les lapins; 7 ans pour les chats, les chiens et les singes).

F3 = 1 pour les études de reproduction s'étendant sur toute la période d'organogenèse.

F3 = 2 pour les études de 6 mois chez des rongeurs, ou les études de 3,5 ans chez d'autres espèces animales.

F3 = 5 pour les études de 3 mois chez des rongeurs, ou les études de 2 ans chez d'autres espèces animales.

F3 = 10 pour les études de plus courte durée.

Dans tous les cas, le facteur le plus élevé à été utilisé pour les études intermédiaires entre deux périodes définies, p. ex. un facteur de 2 pour une étude de 9 mois chez des rongeurs.

F4 = Facteur à appliquer dans les cas de toxicité élevée, p. ex. cancérogénicité, neurotoxicité ou tératogénicité non génotoxique. Dans les études de toxicité pour la reproduction, les facteurs suivants sont utilisés:

F4 = 1 pour une toxicité foétale associée à une toxicité maternelle.

F4 = 5 pour une toxicité foétale non-associée à une toxicité maternelle.

F4 = 5 pour un effet tératogène avec toxicité maternelle.

F4 = 10 pour un effet tératogène sans toxicité maternelle.

F5 = Facteur variable qui peut être appliqué si une concentration sans effet n'a pas été établie. Lorsqu'on ne dispose que d'une CME0, on peut utiliser un facteur pouvant atteindre 10 selon l'importance de la toxicité.

Le facteur pondéral suppose un poids corporel arbitraire de 50 kilogrammes (kg) pour un humain adulte des deux sexes. Ce poids corporel relativement bas fournit un facteur de sécurité additionnel comparé aux poids de 60 ou 70 kg qui sont souvent utilisés dans ce type de calcul. Certains adultes peuvent peser moins de 50 kg, mais on considère que les facteurs de sécurité prévus dans le calcul d'une EJA sont suffisants.

Prenons un exemple d'application de cette équation. Soit une étude de la toxicité de l'acétonitrile chez la souris, résumée dans *Pharmeuropa*, vol. 9, n° 1, Supplément, avril 1997, page S24. La CSEO calculée est de 50,7 mg kg⁻¹ jour⁻¹.

L'EJA pour l'acétonitrile dans cette étude serait:

$$EJA = \frac{50.7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ jour}^{-1} \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg.jour}^{-1}$$

Dans cet exemple,

- F1 = 12 pour tenir compte de l'extrapolation des souris aux humains;
- F2 = 10 pour tenir compte des différences entre plusieurs humains;
- F3 = 5 parce que la durée de l'étude n'était que de 13 semaines;
- F4 = 1 parce qu'aucune toxicité importante n'a été observée;
- F5 = 1 parce que le niveau sans effet a été déterminé.

Tableau A3.1: Valeurs utilisées pour les calculs dans le présent document

Poids corporel d'un rat	425 g	Volume respiratoire d'une souris	43 L/jour
Poids corporel d'une rate gravide	330 g	Volume respiratoire d'un lapin	1 440 L/jour
Poids corporel d'une souris	28 g	Volume respiratoire d'un cobaye	430 L/jour
Poids corporel d'une souris gravide	30 g	Volume respiratoire d'un humain	28 800 L/jour
Poids corporel d'un cobaye	500 g	Volume respiratoire d'un chien	9 000 L/jour
Poids corporel d'un singe rhésus	2,5 kg	Volume respiratoire d'un singe	1 150 L/jour
Poids corporel d'un lapin (gravide ou non)	4 kg	Consommation d'eau d'une souris	5 mL/jour
Poids corporel d'un chien beagle	11,5 kg	Consommation d'eau d'un rat	30 mL/jour
Volume respiratoire d'un rat	290 L/jour	Consommation d'aliments d'un rat	30 g/jour

On utilise l'équation d'un gaz idéal, $PV = nRT$, pour transformer les niveaux de gaz exprimés en ppm dans les études d'inhalation en mg/L ou mg/mètre cube (m^3). Prenons par exemple l'étude de la toxicité pour la reproduction du tétrachlorure de carbone (poids moléculaire de 153,84) par inhalation chez le rat, résumée dans *Pharmeuropa*, vol. 9, n° 1, Supplément, avril 1997, page S9.

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153840 \text{ mg mol}^{-1}}{0.082 \text{ L atm K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298 \text{ K}} = \frac{46.15 \text{ mg}}{24.45 \text{ L}} = 1.89 \text{ mg/L}$$

On utilise la relation $1\ 000 \text{ L} = 1 \text{ m}^3$ pour obtenir des mg/m^3 .