



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

DÉTERMINATION DE L'HUMIDITÉ RÉSIDUELLE

VICH GL 26

Date d'approbation par ACIA	2003/11/01
Date mise en vigueur	2003/11/01

Secrétariat de liaison du Canada de VICH
Direction des médicaments vétérinaires, DGPSA, Santé Canada
Ligne directrice

AVANT-PROPOS

La présente ligne de conduite a été élaborée par les groupes d'experts responsables de VICH. Le Comité directeur de VICH a appuyé cette ligne de conduite, et les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-unis l'ont déjà acceptée.

En adoptant cette ligne de conduite de VICH, le gouvernement du Canada appuie les principes et les pratiques ainsi décrits. Le présent document devrait être lu en même temps que les sections pertinentes des autres lignes de conduites applicables.

Les lignes de conduites visent à fournir une assistance à l'industrie et aux professionnels de la santé afin de les aider à se conformer aux politiques ainsi qu'aux lois et aux règlements en vigueur du gouvernement du Canada. Elles servent aussi à fournir une orientation relative à l'examen et à la conformité pour le personnel du gouvernement du Canada, assurant ainsi une mise en œuvre juste, constante et efficace des politiques et des lignes de conduites.

Les lignes de conduites constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et de cette façon une certaine souplesse face à l'approche est permise. Des approches de rechange aux principes et aux pratiques décrites dans les présents documents pourraient être acceptables pourvu qu'elles soient appuyées par une justification scientifique adéquate. Les approches de rechange devraient faire l'objet d'une discussion en avance afin d'éviter que l'on décide, au moyen d'évaluation, que les exigences prévues par la loi ou réglementaires n'ont pas été respectées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada réserve le droit de faire la demande d'une information ou d'un matériel, ou de définir les conditions qui ne sont pas précisément décrites dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est engagé à s'assurer que de pareilles demandes sont justifiables et que les décisions sont clairement documentées.

INTRODUCTION

1) Objectif de la directive

Les vaccins lyophilisés à usage vétérinaire contiennent toujours une certaine quantité d'eau que l'on nomme humidité résiduelle. Il est important de déterminer le taux d'humidité résiduelle des produits finaux; des résultats satisfaisants permettent de s'assurer que le produit a une durée de vie adéquate et que le cycle de lyophilisation du fabricant a été effectué correctement. Le test devrait permettre de confirmer que le taux d'humidité résiduelle se situe à l'intérieur des limites mentionnées dans les spécifications du fabricant.

Ce document présente une directive sur les exigences générales quant à la détermination de l'humidité résiduelle. Il est possible d'utiliser d'autres tests en suivant cette directive selon le contexte expérimental ou les caractéristiques du produit visé. Ces variations doivent être mentionnées dans la méthode de production du fabricant et inclure des données d'équivalence. Les limites du test équivalent peuvent différer de celles de l'épreuve gravimétrique.

2) Portée de la directive

Cette directive s'applique à l'examen des produits finaux de tous les vaccins lyophilisés à usage vétérinaire.

3) Contexte

Il existe trois méthodes courantes pour déterminer le taux d'humidité résiduelle :

- La méthode titrimétrique, (Karl Fischer)
- La méthode azéotrope
- La méthode gravimétrique

Ni l'Union européenne, ni le département d'agriculture des États-Unis ne précisent un test pour déterminer le taux d'humidité résiduelle. Le « Code of Federal Regulations » des États-Unis (9CFR 113.29) stipule qu'une méthode appropriée utilisée pour déterminer le taux d'humidité doit être décrite dans un protocole de production approuvé par l'APHIS. Les directives de l'Union européenne énoncent qu'il faut déterminer le taux d'humidité résiduelle de chaque « lot de produit » et le cas échéant, vérifier le procédé de lyophilisation par une détermination de l'eau et montrer que les limites fixées pour le produit sont respectées. Les normes et exigences japonaises font mention de la « perte lors de la méthode de séchage ».

4) Principe de base

Le taux d'humidité résiduelle est déterminé par la méthode gravimétrique selon les indications suivantes : L'humidité résiduelle est éliminée du produit testé par un chauffage

sous vide. Le taux d'humidité résiduelle du produit testé est calculé en fonction de la perte de poids du produit au cours du cycle de séchage.

Détermination de l'humidité résiduelle

1. Matériels et équipement

- 1.1 Flacons à tare (cylindriques)–numérotés individuellement et munis d'un bouchon de verre étanche.
- 1.2 Étuve à vide–munie d'un thermomètre et d'un thermostat validés. Un dispositif de séchage à l'air doit être fixé à la valve d'admission.
- 1.3 Balance--appréciation de lecture de 0,1 mg (dotée d'une précision de ± 0.1 mg).
- 1.4 Dessiccateur--contenant de l'anhydride phosphorique, du gel de silice ou un produit équivalent
- 1.5 Échantillon–vaccin lyophilisé à usage vétérinaire dans la fiole scellée d'origine.

2. Préparation à la détermination

- 2.1 Préparation à la détermination – Environnement Effectuer toutes les opérations dans un environnement où l'humidité relative est inférieure à 45 %.
- 2.2 Préparation à la détermination – Flacons à tare. Identifier les flacons à tare pour chaque échantillon. Nettoyer soigneusement les flacons à tare.

Placer le bouchon à angle sur le flacon et laisser sécher au moins 30 minutes à $60^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ sous vide (<2.5 kPa). Pendant qu'ils sont encore chauds, transférer immédiatement les flacons et les bouchons dans un dessiccateur. Laisser refroidir jusqu'à ce qu'ils atteignent la température de la pièce. Boucher ensuite les flacons, les peser et inscrire leurs poids dans la catégorie « A ». Remettre les flacons dans le dessiccateur.

- 2.3 Préparation de l'échantillon. Conserver l'échantillon dans les contenants d'origine étanches à l'air à la température de la pièce jusqu'au moment de leur utilisation. Briser les sceaux seulement au moment de commencer le test.

3. Détermination

3.1 Procédure

3.1.1 Briser le sceau du contenant de l'échantillon. Avec l'aide d'une spatule, défaire en morceaux le produit lyophilisé et le transférer rapidement dans un flacon pesé au préalable (un minimum de 100 mg ou la quantité nécessaire pour une détermination précis à la limite minimale, utiliser plus d'une fiole pour les doses uniques si nécessaire). Boucher et peser immédiatement le flacon. Inscrire le poids dans la catégorie « B ».

3.1.2 Placer le flacon et son bouchon à angle dans l'étuve à vide. Régler l'étuve à $<2,5$ kPa et à $60^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

- 3.1.3 Après une période d'attente d'au moins 3 heures, désactiver la pompe à vide et introduire de l'air sec dans l'étuve jusqu'à ce que la pression à l'intérieur de l'étuve soit égale à celle de l'atmosphère.
- 3.1.4 Pendant que le flacon est encore chaud, le boucher et le transférer dans le dessiccateur. Laisser ensuite refroidir jusqu'à la température de la pièce (deux heures au minimum ou un délai connu pour donner un poids constant). Peser et inscrire le poids dans la catégorie « C ».

4. Calculs et resultants

Calcul de l'humidité résiduelle (%) = $((B - C) / (B - A)) \times 100$

A est le poids du flacon vide.

B moins A est le poids de l'échantillon avant la détermination.

B moins C est le poids équivalent à l'humidité résiduelle de l'échantillon.