

- Gestion d'alarmes
- 21 CFR Part 11
- Stockage de données
- Edition de Rapports
- Mise à l'échelle

## Environnement Pharmaceutique et surveillance des chambres stériles

### Note d'Application

---

La surveillance des conditions de fabrication et de stockage est devenue primordiale pour les industries pharmaceutiques. La FDA et les autres organismes de normalisation exigent la mesure et l'archivage des données en répondant à la 21 CFR Part 11, si les moyens de stockage sont du type électronique (supervision ou enregistreur).

La surveillance de stérilisation des produits pharmaceutiques est également un secteur surveillé par l'ICH (International Conference on Harmonisation). Depuis le dernier vote de l'ICH (Février 2003), ces conditions sont maintenant adoptées en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

Il est également question dans la partie 21 CFR Part 203 de la FDA que les fabricants et distributeurs de médicaments stockeront et manipuleront tous les échantillons de médicaments dans certaines conditions. Ces conditions devront pouvoir maintenir la stabilité, l'intégrité des échantillons, ainsi que la sécurité pour parer à d'éventuelles contaminations, détériorations et dénaturations.

Avec les chambres stériles à atmosphère contrôlée ; la température, l'humidité, le compteur de particules, la surpression, l'éclairage, les niveaux de gaz et d'autre conditions atmosphériques peuvent être contrôlés. Ceci peut être étendu aux équipements exigés pour la détection de gaz toxiques et les positions de capot de défumage.

Afin de répondre aux organismes de normalisation, les équipements de contrôle doivent répondre aux critères suivants :

- Documentation appropriée, avec les SOP et les rapports périodiques.
- Les chambres et salles stériles doivent être équipées de plusieurs sondes dans toutes les zones contrôlées.
- Des étagères de rangement à plusieurs niveaux fournissent un stockage ordonné et aident à une meilleure gestion des paramètres atmosphériques.
- Equipements de surveillance adaptés (sondes, enregistreurs, etc).
- Enregistrement et traçabilité des données en continu.
- Pouvoir apporter des corrections quand les facteurs de stérilisation sont en dehors des caractéristiques..

### Alarmes et Signalisations

Pouvoir détecter et prévenir une condition anormale est une obligation principale pour les systèmes de contrôle atmosphérique.

Les industries pharmaceutiques ont adopté diverses méthodes pour détecter et prévenir des conditions anormales, celles-ci incluent :

- Alarmes sur les valeurs surveillées (en dehors des valeurs définies).
- Alarmes sur écart (habituellement une mesure de température ou d'humidité pendant un temps déterminé).
- Alarmes évoluées (ex : "Alarme immédiate si détection de bruit pendant les heures de fermeture" ou "Retard d'alarme si la porte de la salle blanche est maintenu ouverte").
- Alarmes basées sur le roulement MKT annuel.
- Envoi de SMS ou d'e-mail sur une alarme ou un évènement.



## Surveillance de la température de stockage (MKT : Mean kinetic temperature)

La mesure et l'enregistrement des températures de stockage des produits périssables sont vitaux, mais il existe plus d'une façon de calculer une moyenne :

L'ICH (International Conference on Harmonisation) définit le MKT comme étant une température unique qui, si maintenue pendant une période définie, fait subir les mêmes contraintes à un produit pharmaceutique, que si il était soumis à des températures plus hautes et plus basses pendant la même période de temps.

Le MKT exprime le cumul des contraintes subies par un produit à différentes températures, pendant son stockage et son transport. Il diffère des autres moyennes en donnant plus de poids dans le calcul aux températures élevées, reflétant ainsi la dégradation plus rapide des produits aux températures élevées.

Formule de calcul du MKT :

$$T_k = \frac{-\Delta H}{R} \ln \left[ \frac{e^{-\frac{\Delta H}{RT_1}} + \dots + e^{-\frac{\Delta H}{RT_n}}}{n} \right]$$

$T_k$  MKT en Kelvin

$\Delta H$  Chaleur d'activation en Kjoule par mole

R Constante universelle du gaz en Kjoule par mole

$T_1$  et  $T_n$  sont les échantillons de température pour les périodes 1 et n

n est le nombre total de période dans le calcul

Il existe plusieurs interprétations sur la façon d'appliquer ce calcul aux échantillons de température :

- Tous les échantillons entrent dans la formule
- Les valeur max/min des échantillons sur la période entrent dans la formule (recommandé par la FDA)
- La moyenne arithmétique des valeurs min/max entre dans la formule (recommandé par la pharmacopée US et par l'organisme britannique MCA)

Eurotherm offre toutes ces méthodes avec :

- Un choix de période de test (horaire/journalière/hebdomadaire)
- Un choix de période d'échantillonnage (de 1 minute à 1 heure)
- Possibilité d'ôter certaines sondes du calcul (ex : pendant une campagne d'étalonnage)
- Action corrective en cas de stabilité hors spécifications
- Rapport sécurisé
- Réduction significative du coût d'exploitation

## Eurotherm Flexible Solution

Eurotherm offre une gamme complète de solutions qui répondent aux exigences des organismes environnementaux des industries pharmaceutiques et bio-pharma. Ces solutions apportent un outil primordial pour les directeurs et opérateurs de laboratoire afin de répondre aux exigences des organismes pharmaceutiques.

### Surveillance simple : avec les centrales d'acquisition de la série 5000

- Répond aux exigences de la 21 CFR Part 11
- Un seul point d'enregistrement
- Stockage local
- Fonctions calculs incluant le MKT
- Logiciel Bridge 5000 pour un accès et une commande à distance
- Editeur de rapport 'Report 5000' (utilise Excel)

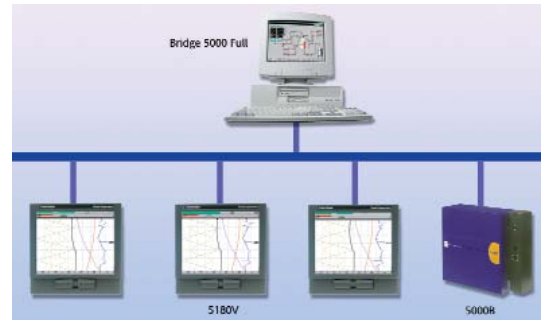


## Surveillance multiple : avec possibilités d'apporter des annotations en local

Les centrales d'acquisition de la série 5000 peuvent archiver les données en local et sur un serveur FTP via le réseau Ethernet pour un stockage sécurisé à long terme.

Le principal avantage de ce type d'architecture est de pouvoir offrir une réelle sécurité des données en cas de panne du réseau.

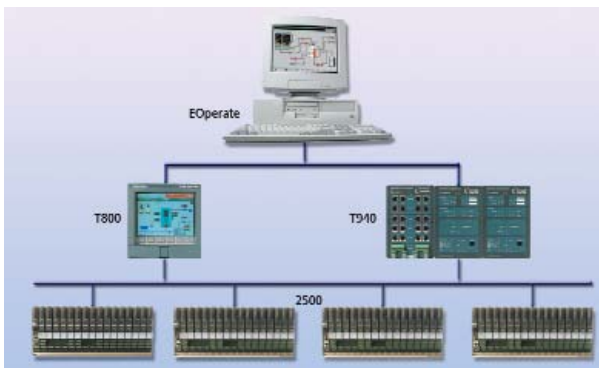
- Répond aux exigences de la 21 CFR Part 11
- Plusieurs points d'enregistrement
- Stockage local
- Affichage local facultatif
- Fonctions calculs incluant le MKT
- Non dépendant du réseau
- Logiciels Bridge 5000 et Report 5000
- Synchronisation de l'horloge



## Surveillance et contrôle centralisée : pour une installation complète

Cette solution basée sur EurothermSuite permet la surveillance et le stockage des paramètres environnementaux. Elle permet aussi le contrôle de ces paramètres à partir des centrales de traitement d'air (CTA) ou des différents actionneurs (ventilateurs, humidificateur, ...)

Dans cet exemple le système EurothermSuite est associé à des Entrées/Sorties déportées 2500. Ces unités permettent de remonter les informations de l'installation vers le système de contrôle/commande et de supervision via les réseaux de terrain (Ethernet, Profibus, Alin)



- Répond aux exigences de la 21 CFR Part 11
- Fonctionnalité d'alarme évoluée
- Synchronisation de l'horloge
- Suivi, contrôle et conduite des paramètres environnementaux
- Fonctions calcul et logique évoluées (exemple : alarme si la porte de la chambre est ouverte)
- Fonctions calculs incluant le MKT
- Editeur de rapport évolué
- Solution multiple de contrôle/commande

## Répondre aux exigences de la 21 CFR Part 11

Les centrales d'acquisition de la série 5000 et les systèmes de contrôle/commande Eurotherm Suite d'Eurotherm répondent notamment à la 21 CFR Part 11. Cette traçabilité peut être étendue aux régulateurs Eurotherm grâce à son dispositif de verrouillage de face avant et de commande par un système d'acquisition.

### Sécurisation des données enregistrées

- Valeur de procédé et suivi d'audit (Alarmes, Evènements, Signatures électroniques)
- Horodatage de toutes les actions effectuées
- Synchronisation de l'horloge
- Visualisation claire et précise
- Possibilité de convertir et d'exporter vers Excel ou Acrobat

### Signature électronique

- Gestion des comptes centralisée
- Actions des utilisateurs avec la signature et l'autorisation
- Signatures uniques
- Fermeture de session automatique
- Longueur du mot de passe minimum
- Contrôle d'accès selon le niveau d'autorisation
- Expiration automatique des mots de passe
- Suivi d'audit sécurisé (exemple : traçabilité de toutes les tentatives d'accès non autorisées)





### Centrales d'acquisition et de contrôle de la série 5000

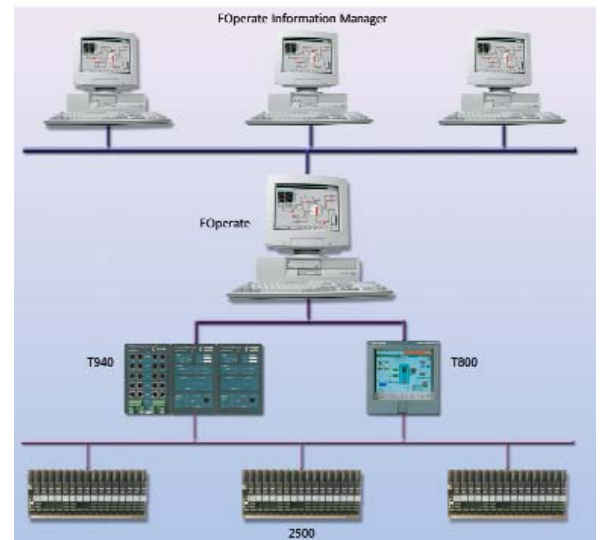
- Répond aux exigences de la 21 CFR Part 11 de la FDA
- Enregistrement en multi-lots
- Fonctionnement en réseau Ethernet
- Fonctions calculs incluant le MKT
- Affichage haute précision pour une lecture précise de l'opérateur
- Logiciel de visualisation, commande et configuration à distance Bridge 5000
- Synchronisation de l'horloge
- Visualisation et traitement des données hors ligne via le logiciel PC Review
- Editeur de rapport 'Report 5000' (utilise Excel)

### EurothermSuite

- Répond aux exigences de la 21 CFR Part 11
- Architecture Client/server avec redondance native
- Structure de programmation objet
- Vues de tendances et d'historique
- Alarmes évoluées
- Base de donnée globale pour un développement rapide
- Synchronisation de l'horloge
- Contrôle/Commande continue, logique et séquentielle évoluée
- Fonctions calculs et logiques évoluées (exemple : alarme sur la porte de la chambre si le délai est dépassé)
- Fonctions calculs incluant le MKT
- Editeur de rapport évolué
- Intégration vers la base de données système (SQL, ODBC)

### 2500 Unité déportées

- Unités d'entrées/sorties déportées
- Entrées/sorties modulaires
- Auto-réglage des paramètres
- Modules embrochables sous tension sur rail DIN
- Modules haute précision
- Protocoles de communication standard



## EUROTHERM AUTOMATION SAS

### Siège social :

6, Chemin des Joncs  
B.P. 55  
69574 DARDILLY Cedex  
F R A N C E  
Tél. : 04 78 66 45 00  
Fax : 04 78 35 24 90  
www.eurotherm.tm.fr

### Agences :

Aix-en-Provence  
Colmar  
Lille  
Lyon  
Nantes  
Paris  
Toulouse

Tél. : 04 42 39 70 31  
Tél. : 03 89 23 52 20  
Tél. : 03 20 96 96 39  
Tél. : 04 78 66 45 00  
Tél. : 02 40 30 31 33  
Tél. : 01 69 18 50 60  
Tél. : 01 69 18 50 60

### Bureaux :

Bordeaux  
Clermont-Ferrand  
Dijon  
Grenoble  
Normandie  
Orléans

© Copyright Eurotherm Automation SAS 2004

Eurotherm Automation SAS se réserve le droit de modifier, sans préavis, les spécifications de cette documentation. Bien que tous les efforts aient été faits pour apporter la meilleure information, Eurotherm automation SA ne peut garantir qu'elle soit une description complète et actualisée des produits.



HA028257FRA rév.1.0 01/2004