

Les 8 étapes de la validation/cartographie d'une enceinte



La cartographie périodique des conditions à l'intérieur des enceintes environnementales est critique pour la conformité des applications réglementées selon la FDA, dans lesquelles la validation de conditions telles que la température et parfois l'humidité est obligatoire. (1, 2, 3, 4, 5)

Cette note d'application recommande quelques options destinées à aider à répondre aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (GMP/BPF) en vigueur applicables aux projets de validation. NB : Il y est fait référence de manière identique tant aux sondes, qu'aux instruments de mesure ou aux enregistreurs de données, le plus souvent sous le terme d'instruments de mesure. Il ne s'agit là que de lignes directrices et la plupart des recommandations reposent sur l'utilisation d'enregistreurs de données comme instruments de mesure.

Étape 1 – Rédigez un plan de validation

Avant toute chose, définissez l'objectif de la validation par écrit, esquissez les méthodes à utiliser et

listez tous les obstacles prévisibles. Dans la plupart des cas, ces trois actions constitueront le corps du protocole de validation. Les réponses écrites aux quelques questions ci-après feront idéalement partie du plan de validation.

Quels règlements et exigences s'appliquent-ils au projet ?

Commencez par passer en revue ceux énumérés dans les directives qualitatives de l'établissement (à savoir CFR 210, 211, etc.) et vérifiez les modifications ou mises à jour récentes. Alors que beaucoup d'organismes de réglementation exigent une cartographie thermique des espaces contrôlés, ils ne spécifient aucune méthode particulière, de sorte que c'est à nous qu'il revient de documenter et étayer nos procédures de cartographie.

Les 8 étapes de la validation

- **Étape 1**
Rédigez un plan de validation
- **Étape 2**
Vérifiez l'équipement et la documentation
- **Étape 3**
Confirmez le fonctionnement de l'instrument de mesure
- **Étape 4**
Réglez les enregistreurs de données
- **Étape 5**
Mettez en place les enregistreurs de données
- **Étape 6**
Vérifiez régulièrement le déroulement de l'opération
- **Étape 7**
Récupérez et mémorisez les données
- **Étape 8**
Exploitez les résultats

Combien de points de mesure sont nécessaires ?

Le nombre varie en fonction de plusieurs facteurs – environnement, plage de température/humidité relative, application, etc. – mais les petites enceintes peuvent typiquement en comprendre:

- neuf (9) : Dans la plupart des cas, il s'agit là du strict minimum de points de d'échantillonnage dans une enceinte (à l'exception des très petites applications de paillasse), avec deux couches de quatre instruments de mesure disposés près des quatre angles du volume et un appareil au centre ; ou
- quinze (15) : en trois couches de quatre instruments de mesure disposés près des quatre angles du

volume avec chacune un appareil au centre ; ou

- quatre ou cinq instruments de mesure par étagère.

Où faudra-t-il placer chaque instrument de mesure ?

Un espacement des instruments de mesure selon un quadrillage régulier est généralement recommandé. Cependant, il est aussi important de surveiller les emplacements correspondant aux conditions les plus défavorables pour y détecter toute perte de chaleur et/ou tout mouvement. La surveillance des coins de l'enceinte et des abords des ouvertures/traversées couvrira normalement la plupart des emplacements stratégiques, mais l'organisation en étagères ou couches de l'intérieur de l'enceinte peut exiger l'identification d'emplacements critiques supplémentaires. Placez un capteur sur ou à proximité du capteur de commande du bloc thermostatique et tout capteur d'alarme utile à l'intérieur de l'enceinte.

Quelle doit être la charge de l'enceinte à cartographier ?

La cartographie doit-elle avoir lieu avec l'enceinte vide, comme pour une qualification opérationnelle (OQ), ou contenant le produit, comme pour une qualification de performance (PQ) ? Pour la plupart des applications pharmaceutiques et biotechs, les deux formes de test sont importantes. Examinez en quoi les deux types de qualification sont susceptibles d'influer sur le processus. De même, certains organismes de réglementation (2) stipulent l'usage de charges maximum et minimum au cours du processus de validation. Une enceinte vide peut être considérée comme correspondant à la charge minimum et représente généralement l'état le plus défavorable au niveau des fluctuations thermiques à l'intérieur de l'enceinte.

Cartographier la température de l'air à l'intérieur de l'enceinte ou les températures à l'intérieur du produit ?

La détermination des températures de produit, par exemple celle d'une solution à l'intérieur de sa bouteille, est souvent considérée comme plus significative, parce qu'elle isole les données des facteurs de perturbation mineurs tels que les ouvertures et fermetures périodiques de la porte.

Quels paramètres mesurer ?

L'enceinte doit-elle être cartographiée uniquement au niveau de la température ? Ou bien de la température et de l'humidité relative ? Pour le stockage de tout produit sensible à l'humidité, les deux s'imposent.

Quelle doit être la fréquence de lecture des données ?

Des fréquences typiques sont une fois par minute ou toutes les cinq minutes. Toutefois, comme avec la plupart des autres aspects de la validation, il vous faut être prêt à justifier cette fréquence et à en préciser la logique dans le plan et/ou le protocole.

Combien de temps l'étude cartographique doit-elle durer ?

Une fois encore, cela dépend et il se peut que la justification en soit exigée. Typiquement, les études durent 24, 48 ou 72 heures. Occasionnellement, la cartographie d'un local d'usine pourra durer une semaine, un mois ou même plus. Pour les enceintes de laboratoire et celles où l'on entre, 24 à 72 heures peuvent suffire. Mais dans le cas de projets de plus grande envergure (p. ex. un magasin à température contrôlée) où la température intérieure peut être influencée par celle de l'extérieur, des périodes plus longues peuvent être nécessaires. Les grandes enceintes peuvent également exiger des études pour les mois d'hiver et ceux d'été, selon les variations thermiques saisonnières du site.

Faut-il fixer la durée ?

Fixer à l'avance un calendrier d'essais permet au technicien de validation de régler les instruments de mesure de manière à commencer et à terminer la collecte des données simultanément.

A quelle fréquence les tests devront-ils être répétés ?

Alors que certaines industries n'ont besoin que d'une qualification initiale, d'autres requièrent une cartographie régulièrement répétée de la température. Une fois de plus, passez en revue toutes les réglementations applicables et veillez à documenter la fréquence de test prévue dans le plan/protocole de validation. Généralement, alors que la qualification initiale comprend habituellement la cartographie de l'enceinte à vide et chargée, les requalifications ultérieures ne nécessiteront que celle de l'enceinte chargée.

Quels tests additionnels seraient éventuellement utiles ?

Dans la plupart des cas, les organismes de réglementation ne demandent que la cartographie de l'enceinte vide et chargée. Cependant, d'autres types de tests sont susceptibles de fournir une information précieuse. Deux essais communs peuvent s'avérer utiles pour de nombreuses entreprises :

- Test de rétablissement thermique – Cette étude utilise le même nombre de sondes aux mêmes emplacements que la cartographie, avec un intervalle de mesure de 15-30 secondes. La température de l'enceinte étant stabilisée et les enregistreurs de données en fonctionnement, la porte de l'enceinte est ouverte pour un temps caractéristique d'une opération normale de cette enceinte (1 minute pour une enceinte de laboratoire, jusqu'à 5 minutes pour les grandes enceintes des zones de réception/expédition) puis refermée. Le recueil des données se poursuit jusqu'à ce que l'enceinte soit revenue à la plage de température de fonctionnement spécifiée. Ce test permet de s'assurer que les températures des produits ne sont pas affectées gravement lors du fonctionnement normal de l'enceinte.
- Test de conductivité thermique d'isolation/variation thermique – Cette étude utilise aussi la même configuration que celle de la cartographie, avec le même

intervalle de mesure. La température de l'enceinte étant stabilisée et les enregistreurs de données en fonctionnement, l'alimentation électrique est coupée à partir du bloc de commande thermostatique de l'enceinte. Les données sont généralement enregistrées pour une période de 12 heures. Ce test permet de savoir combien de temps l'enceinte restera dans les limites de fonctionnement spécifiées en cas de coupure de courant. Les données de cette étude peuvent être utilisées pour aider à déterminer si un produit est affecté gravement à la suite d'une panne d'électricité, ainsi que pour le développement de procédures en vue du transfert du produit concerné dans une autre enceinte.

Nombre de ces questions peuvent naturellement avoir déjà trouvé réponse dans le cadre de pratiques, protocoles ou procédures opérationnelles standard antérieurs (SOP).

Étape 2 – Vérifiez l'équipement et la documentation

Dans un environnement GMP/BPF, il est essentiel de s'assurer que



l'équipement utilisé pour exécuter la qualification de n'importe quelle enceinte est non seulement adapté à cette opération mais aussi est en bon état de fonctionnement.

Deux points à considérer :

- Les instruments de mesure ont-ils été validés pour le type d'application en question ? Dans l'idéal, le fabricant de l'équipement aura fourni un protocole de validation IQ/OQ expressément pour l'application.
- Les instruments de mesures sont-ils étalonnés selon le besoin actuel ? Vérifiez le Certificat d'étalonnage (également fourni par le fabricant). Le logiciel d'étalonnage devrait aussi indiquer la date d'étalonnage, souvent conservée dans la mémoire de chaque appareil. En cas d'utilisation de thermocouples, les étalonnages préalables et ultérieurs sont requis, mais pas pour des enregistreurs de données traçables NIST.

Étape 3 – Confirmez le fonctionnement de l'instrument de mesure

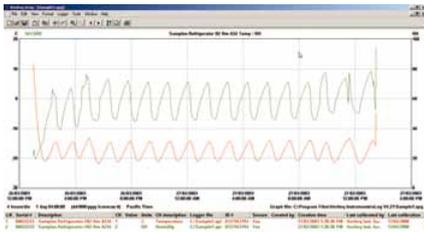
Vérifiez l'absence de tout dommage avant l'utilisation. Il se peut que l'établissement ait une procédure opérationnelle standard (SOP) couvrant ce type de vérification.

Sinon, plusieurs moyens permettent de s'assurer du bon fonctionnement. Par exemple, si les instruments de mesure ont été stockés ensemble et mis en mode "wrap" (lisant les données dans un mode continu de "fenêtre glissante", les plus anciennes données laissant place aux nouvelles), il suffit de transférer sur un PC l'information collectée par chaque enregistreur et de comparer ces données avec celles des autres. S'ils n'ont pas été stockés ensemble, un autre moyen de confirmer leur fonctionnement consiste à placer les instruments de mesure côte à côte un certain temps et à comparer les valeurs fournies. Pour minimiser les risques d'utilisation d'un équipement susceptible d'avoir dérivé par rapport à son étalonnage, plusieurs moyens de vérifier l'étalonnage sont disponibles.

Des difficultés évidentes peuvent être observables, par exemple des valeurs de mesure ayant fortement déviées de la normale. Si l'environnement est resté stable, recherchez une éventuelle contamination chimique susceptible d'avoir endommagé les mesures des instruments. Si l'appareil est tombé, une casse physique entraînant la rupture d'un circuit peut être la cause du défaut. Pour les dérives de performance moins évidentes, une inspection précise rapide peut être effectuée sans qu'il soit nécessaire d'envoyer les instruments de mesure à un laboratoire d'étalonnage. Il suffit de comparer le(s) collecteur(s) de données à d'autres étalonnés (traçables NIST) ou à un instrument traçable NIST de référence. Enfin, la comparaison de n'importe quel instrument de mesure suspect à un standard de référence approuvé (par exemple un bain de glace ou une solution saline saturée) constitue une autre forme de "contrôle de santé".

Étape 4 – Réglez les enregistreurs de données

- Définissez les dates & heures de démarrage et d'arrêt dans le logiciel de cartographie ainsi que les intervalles d'échantillonnage et les descriptions des instruments de mesure.
- Fixez un délai de démarrage suffisant pour assurer le réglage et la mise en place de tous les instruments de mesure ainsi que pour permettre à l'enceinte de se stabiliser avant le commencement de l'enregistrement des données.
- Configurez la même heure de démarrage et d'arrêt pour tous les instruments de mesure. Cette synchronisation évitera de collecter des données supplémentaires.
- Fixez un intervalle d'échantillonnage adapté à l'application. Ici encore, une fréquence d'échantillonnage "sûre" peut être d'une fois par minute.
- Faites une description pertinente de chaque enregistreur de données. Par exemple, chaque enregistreur devrait avoir un identifiant ID précisant sa position dans l'enceinte.



Étape 5 – Mettez en place les enregistreurs de données

Placez les instruments de mesures dans l'enceinte selon le protocole de validation ou selon un diagramme ou une grille. Des photographies de l'intérieur de l'enceinte permettent d'indiquer l'emplacement à la fois des instruments de mesure et des produits. En cas d'utilisation d'instruments de mesures à sonde (par opposition à des instruments de mesure à capteurs internes), il est important de s'assurer qu'ils ne sont en contact avec aucune surface de l'enceinte.

Veillez également à placer un appareil à l'extérieur de l'enceinte pour surveiller soit la température ambiante soit la température et l'humidité relative ambiantes, faute de quoi les résultats pourraient se trouver invalidés car les températures extérieures peuvent parfois influencer significativement sur la performance intérieure. Placez cet appareil extérieur loin des zones ayant un effet important sur la température telles qu'un mur extérieur, un équipement générateur de chaleur, une fenêtre ou un lieu fortement fréquenté.

Étape 6 – Vérifiez régulièrement le déroulement de l'opération

Si possible, il serait bon de vérifier régulièrement les résultats de l'étude, afin de s'assurer que la cartographie progresse comme prévu. Par

exemple, un protocole de validation caractéristique peut nécessiter que le technicien de validation établisse le moment où la température à l'intérieur de l'enceinte est stabilisée ou vérifie l'opération tout au long de l'étude. L'utilisation d'un "câble plat" permet des vérifications périodiques de données par appareil individuel sans perturber l'enceinte.

Étape 7 – Récupérez et mémorisez les données

Une fois l'étude terminée, procédez au transfert des données de chaque instrument de mesure à destination d'un PC. Nommez les fichiers sous un format facilitant la recherche ultérieure et leur utilisation future. Il est recommandé de paramétrer le logiciel de manière à inclure automatiquement les renseignements suivants dans le nom de chaque fichier : numéro de série de l'enregistreur, date et heure du téléchargement et désignation de l'enregistreur pour l'utilisateur. La plupart des logiciels de validation génèrent des fichiers infalsifiables et sûrs satisfaisant aux exigences de la norme 21 CFR Part 11 de la FDA relative aux enregistrements électroniques. Chaque fichier doit être individuellement et exclusivement identifié, ce qui permet aux utilisateurs de relier chaque impression papier au fichier original de l'enregistreur.

Étape 8 – Exploitez les résultats

- Les résultats de la cartographie peuvent être exploités de plusieurs manières :
- Tous les fichiers de données peuvent être affichés sous forme graphique montrant les variances entre les différentes zones de l'enceinte.
- une "liste de données brutes" de tous les enregistrements,

Références:

- 1 U.S. Pharmacopeia: Good Storage and Shipping Practices <1079> USP 32-NF 27
- 2 MHRA: Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors, 2007.
- 3 Health Canada (Guide-0069) Guidelines for Temperature Control of Drug Products During Storage and Transportation
- 4 EU European Commission Annex 15 Guide to Good Manufacturing Practices
- 5 FDA CFR 21 211.142

horodatées, peut en outre être imprimée à l'appui de cette courbe.

- Ou les données peuvent être exportées sous Excel pour faciliter une édition de rapports ultérieure.
- Dans le rapport, il est important d'identifier les températures maximales, minimales et moyennes enregistrées sur chaque enregistreur. Dans certains cas, il serait utile et pertinent d'inclure la température cinétique moyenne (MKT) de chaque emplacement. Cette information sera précieuse car elle permettra d'identifier tout point chaud ou froid à l'intérieur de l'enceinte, ces points étant précisément ceux où il y aura lieu de placer des capteurs de surveillance en continu et les alarmes correspondantes⁽³⁾.

Pour plus d'information sur les meilleures pratiques en matière de projets de validation thermique, contactez votre représentant Vaisala local. Vous trouverez les coordonnées de celui-ci à l'adresse <http://www.vaisala.com/en/contact/sales/Pages/default.aspx>

VAISALA

Pour plus d'informations, rendez-vous sur notre site www.vaisala.fr ou écrivez-nous à l'adresse sales@vaisala.com

Ref. B211103FR-A ©Vaisala 2011

Le présent matériel est soumis à la protection du copyright, tous les droits étant conservés par Vaisala et chacun de ses partenaires. Tous droits réservés. Tous les logos et/ou noms de produits constituent des marques de Vaisala ou de ses partenaires. Il est strictement interdit de reproduire, transférer, distribuer ou stocker les informations contenues dans la présente brochure, sous quelque forme que ce soit, sans le consentement écrit préalable de Vaisala. Toutes les spécifications – y compris techniques – sont susceptibles d'être modifiées sans préavis.