

# Intégrité des données en zones contrôlées

## ALCOA+ pour les eaux pharmaceutiques

L'exhaustivité, la cohérence et la précision des données sont d'une importance croissante dans l'industrie pharmaceutique. Le cadre ALCOA+ est conçu pour veiller à ce que les données des équipements utilisés dans la fabrication de médicaments soient de la plus haute intégrité. En ce qui concerne les sondes pour systèmes d'eau pure à usage pharmaceutique, METTLER TOLEDO vous propose un outil qui vous permettra de garantir la conformité de votre système d'eau aux normes les plus strictes en matière de tenue de registres électroniques.

### Introduction

Nous vivons en plein monde numérique, ce qui permet d'accéder à une grande quantité d'informations via des appareils aussi petits qu'un téléphone portable. Cela présente un avantage : nous avons instantanément accès aux informations qui nous intéressent, ce qui permet de diminuer le recours aux documents imprimés (et donc l'utilisation des arbres pour la production de papier). Cette dépendance à l'égard des données et des enregistrements a eu un impact profond sur les informations scientifiques, en particulier dans les environnements d'utilisation réglementés comme la fabrication de produits pharmaceutiques. Comme les enregistrements peuvent être modifiés ou supprimés, les environnements d'utilisation réglementés comme ceux des industries pharmaceutique et biotechnologique doivent respecter des réglementations rigoureuses en matière d'intégrité des données afin de prouver que les données



qu'ils transmettent aux organismes de réglementation sont notamment complètes, exactes et originales.

### 21 CFR Partie 11 et ALCOA

Les parties 210, 211 et 212 du chapitre 21 du Code des réglementations fédérales (CFR) contiennent un certain nombre de renvois à l'intégrité des données. De nombreuses sections incluent des informations concernant les exigences cGMP relatives à l'intégrité des données pour les médicaments pharmaceutiques.

METTLER TOLEDO

SciLab.  
INTERNATIONAL

[www.scilab-international.com](http://www.scilab-international.com)

Attribuables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qui a généré les données ?</li> <li>• Qui les a modifiées (le cas échéant) ?</li> <li>• Quel système/instrument a généré les données ?</li> </ul>
Lisibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les données doivent être lisibles</li> <li>• Les données électroniques doivent être « lisibles » par l'homme</li> </ul>
Contemporaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elles doivent être enregistrées au moment de leur création</li> <li>• Elles ne peuvent pas être retranscrites ultérieurement</li> <li>• Pas de notes Post-it, pas de notes à portée de main</li> </ul>
Originales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toutes les informations doivent être dans le format original dans lequel elles ont été créées, préservant la précision, l'intégralité, la teneur et le sens.</li> <li>• Les impressions papier ne sont pas des « originaux » sur le plan technique</li> </ul>
Exactes (Accurate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les données enregistrées doivent être exactes et vérifiées par une seconde personne (le cas échéant)</li> <li>• Les données des différents sites doivent correspondre entre elles</li> </ul>

Tableau 1

Parmi les autres réglementations ayant une incidence sur l'intégrité des données figurent la 21 CFR Part 11, la réglementation finale sur les enregistrements et les signatures électroniques, publiée par la FDA en 1997. Cette réglementation définit les critères selon lesquels les enregistrements et signatures électroniques sont considérés comme dignes de confiance, fiables et équivalents aux enregistrements papier. Les dispositions de la norme 21 CFR Part 11 relatives à la signature électronique et à la conservation des enregistrements s'appliquent à tous les secteurs réglementés par la FDA et couvrent donc les enregistrements soumis aux conditions définies dans les normes 21 CFR 210, 211 et 212.

Le document d'orientation de la FDA publié en 2016 – Intégrité des données et conformité aux bonnes pratiques de fabrication (cGMP) - vise à préciser les réglementations actuelles en matière de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments en ce qui concerne l'intégrité des données. Dans ce projet d'orientation révisé, la FDA précise que « Aux fins de cette orientation, l'intégrité des données se réfère à l'exhaustivité, à la cohérence et à la précision des

données »<sup>1</sup>. Par conséquent, le cadre de cette exigence d'intégrité des données est désigné par son acronyme ALCOA, qui signifie "Attributable, Legible, Contemporaneous, Original and Accurate". Le tableau 1 donne plus de détails sur les différentes parties de ce cadre, y compris quelques exemples.

En outre, la Pharmacopée américaine (USP) maintient les règles et directives relatives à la qualité de l'eau dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques aux États-Unis. L'USP <643> et l'USP <645> sont deux réglementations essentielles qui définissent les limites du Carbone Organique Total (COT) et de la conductivité pour l'eau pour préparation injectable (WFI) et l'eau purifiée (PW). Associées à l'initiative PAT (Process Analytical Technologies) de la FDA, ces réglementations encouragent l'industrie pharmaceutique à effectuer des contrôles en cours de procédé plutôt que d'avoir recours à un test final dans le cadre de l'assurance qualité des produits.

#### ALCOA et ALCOA+

À partir de 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et d'autres organismes gouvernementaux ont

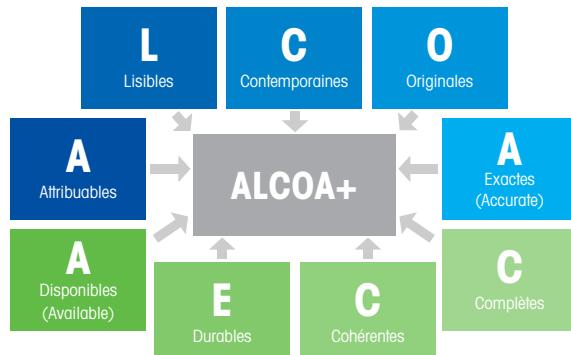


Figure 1

demandé une mise à jour de l'ALCOA pour mettre en place une définition plus complète de l'intégrité des données. Le cadre qui en résulte, ALCOA+, comprend des éléments supplémentaires qui sont désormais mis en œuvre comme recommandé par l'OMS et le Conseil international d'harmonisation (ICH).

ALCOA+ ajoute les quatre catégories suivantes : Complet, cohérent, durable et disponible (Figure 1 et Tableau 2).

#### **Une solution d'intégrité des données multiparamètres**

Afin de répondre aux exigences ALCOA+ en matière de tenue de registres électroniques et d'intégrité des données pour les eaux à usage pharmaceutique, METTLER TOLEDO Thornton a mis au point le package d'intégrité des données RecordLOC™.

RecordLOC est un système en deux parties composé d'un logiciel PC et d'un transmetteur METTLER

TOLEDO multiparamètres à 2 voies M800, conforme à la norme 21 CFR Part 11. Le système peut être configuré avec n'importe quelle combinaison de deux sondes, notamment pour le COT, la conductivité et/ou l'ozone dissous. RecordLOC fournit une fonction de vérification chiffrée, stockée sur le transmetteur ; toutefois, toutes les données utilisateur sont enregistrées sur le PC afin de mieux respecter l'exigence ALCOA+ impliquant des données lisibles, originales et contemporaines.

RecordLOC est unique en ce sens qu'il fournit une fonction de vérification complète des sondes COT ainsi que des sondes de conductivité et/ou d'ozone dissous. Cette capacité multiparamètres est supérieure à celle d'un système simple à un seul paramètre, car elle permet aux utilisateurs de détecter et d'enregistrer les pics simultanés du COT, de la conductivité ou de l'ozone dissous, contrairement à des solutions similaires qui enregistrent uniquement le COT et/ou la conductivité.

En outre, la solution repose sur des instruments METTLER TOLEDO réputés et fiables, tels que les sondes 6000TOCi, UniCond® et pureO<sub>3</sub>™, associés au transmetteur M800. Cela permet d'avoir une très grande confiance dans la précision des mesures et le contrôle du système d'eau. De plus, le logiciel du transmetteur et l'outil PC sont multilingues, ce qui permet aux organisations internationales de mettre en œuvre la solution n'importe où.

<b>Complètes</b>	Toutes les données enregistrées nécessitent une fonction de vérification pour indiquer que rien n'a changé.
<b>Cohérentes</b>	Les données doivent être chronologiques (par horodatage)
<b>Durables</b>	Les données doivent être disponibles longtemps après leur génération (plusieurs décennies)
<b>Disponibles (Available)</b>	Les données doivent être accessibles, normalement obtenues avec des données électroniques

Tableau 2

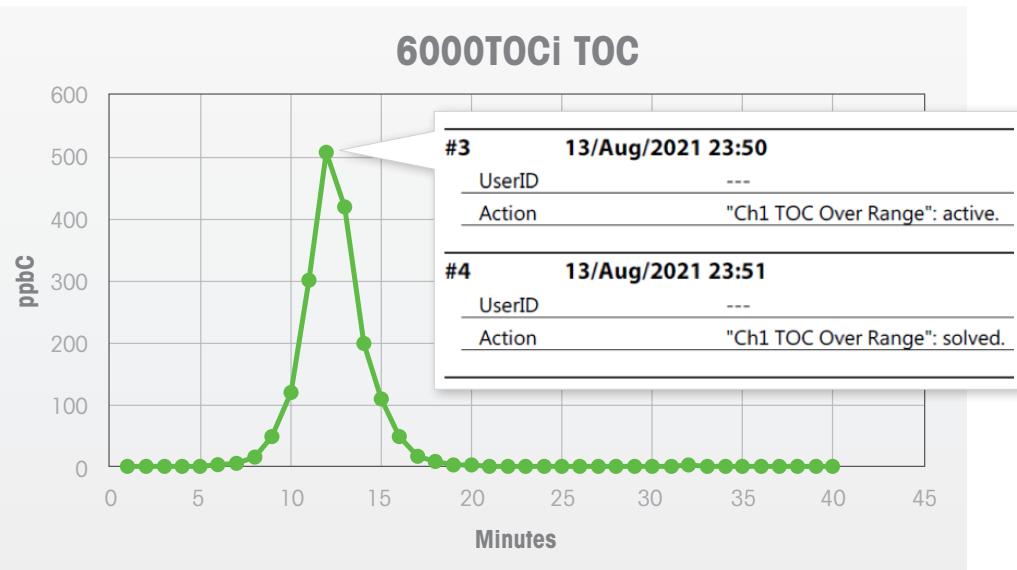


Figure 2: Données de COT de la sonde 6000TOCi montrant le pic et la fonction de vérification de la consignation du pic.

Plus important encore, le transmetteur M800 ne stocke pas d'enregistrements électroniques ou de données de mesure susceptibles d'être manipulés, altérés, modifiés ou supprimés accidentellement, conformément aux exigences des normes 21 CFR Part 11 et ALCOA+. Le transmetteur M800 permet à l'utilisateur final de visualiser graphiquement les paramètres de mesure sur une période de temps préselectionnée. Toutefois, la représentation graphique elle-même n'est pas stockée ni utilisée pour la tenue de registres. Pour assurer la conformité dans le cadre de la tenue de registres électroniques, le M800 transmet des données électroniques à un PLC, un SCADA ou un système de collecte de données (DCS) conforme à la norme 21 CFR Part 11 et aux exigences de l'Annexe 11 des BPF européennes.

RecordLOC aide également les utilisateurs à mieux se conformer à la réglementation de la FDA « Aucune substance ajoutée », en indiquant si un pic de niveau d'ozone s'est produit pendant le fonctionnement normal, ce qui constituerait une violation de la norme CFR Part 184 Subpart 1563 concernant l'ajout d'agents antimicrobiens dans l'eau.

### Méthode et résultats expérimentaux

Pour simuler un éventuel pic sur un système d'eau PPI utilisé dans une compagnie pharmaceutique, un 6000TOCi a été raccordé à un système d'eau ultrapure (UPW), un M800 2 voies 21CFR a été raccordé et on a laissé rincer l'ensemble du système pendant la nuit.

Une qualification de l'installation (QI) standard a été réalisée et la sonde 6000TOCi a été étalonnée conformément à la notice d'installation. Un test d'adéquation du système a été utilisé comme qualification de la performance (QP) et une pompe pousse-seringue d'ajout d'étaillon a été ajoutée à cette configuration M800 et 6000TOCi. On a défini une limite de 500 ppb dans le M800 pour permettre de signaler un pic. Pour prouver que le système détecterait un pic et également que la fonction de vérification le consignerait, on a préparé deux solutions concentrées (50 ppm de saccharose et 3,75 mM de chlorure de potassium), que l'on a ajoutées au flux d'eau par ajout d'étaillons.

La figure 2 montre les résultats du COT (ppb) sous forme de graphique au fil du temps, tels qu'ils ont été

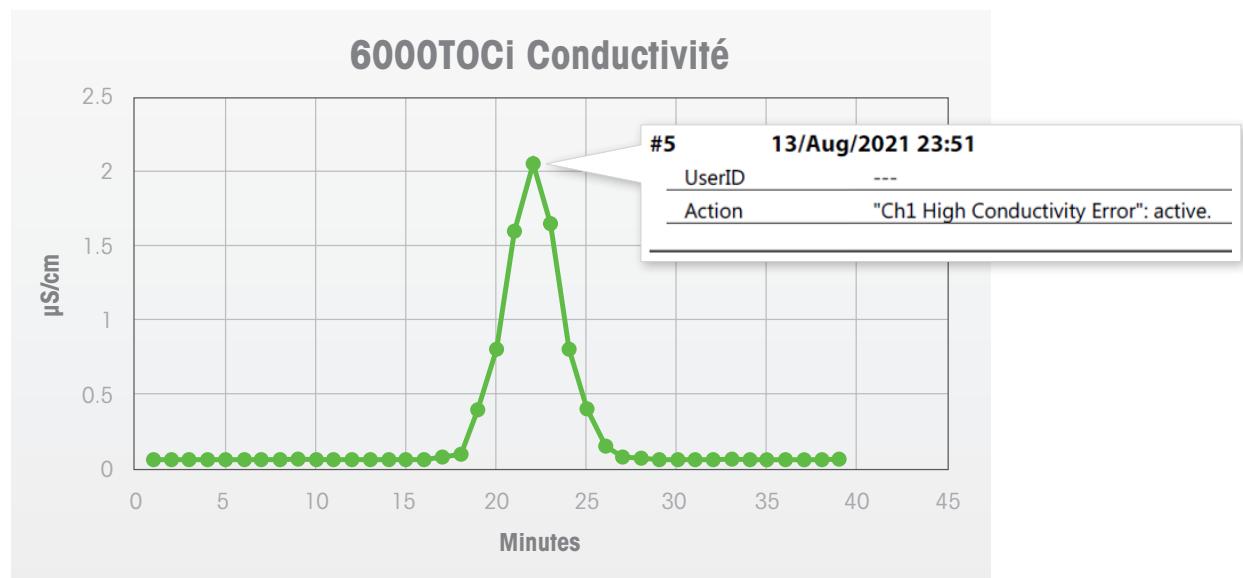


Figure 3: Données de conductivité 6000TOCi indiquant le pic et la fonction de vérification relevant ce pic.

mesurés par la sonde 6000TOCi. La sonde 6000TOCi fournit des mesures en temps réel (intervalle d'une seconde). Sur le graphique, chaque minute correspond à la moyenne des mesures relevées au cours des soixante dernières secondes. Ce degré de signalement de données serait impossible avec un instrument de type batch. En outre, les mesures continues de la sonde 6000TOCi définissent la courbe complète que l'on peut voir sur les données du COT. Dans le même intervalle, un système de batch toutes les 14 minutes signalerait un point de données à 200 ppb et n'indiquerait donc pas la présence d'un pic.

Comme prévu, la sonde 6000TOCi a signalé le pic (conformément à la limite définie sur le transmetteur M800) et la fonction de vérification a été actualisée pour indiquer l'heure et la date du pic > 500 ppb (figure 2).

Dans un test de l'aspect multiparamètre de ce système, on a suivi la même configuration et utilisé une solution saline de chlorure de potassium très concentrée pour simuler un pic de conductivité. En utilisant l'ajout

d'étalon, la figure 3 montre un modèle de données similaire, comprenant un pic de conductivité à approximativement 2 µS/cm à environ 22 minutes. La fonction de vérification a noté le pic dans le système d'eau, en indiquant la date et l'heure. Il convient de noter que les photos insérées proviennent de l'exportation PDF de la fonction de vérification, qui peut être protégée par mot de passe pour respecter les normes de qualité et de compte rendu de l'entreprise.

La figure 4 montre une fonction de vérification partielle, notamment la configuration du transmetteur, ainsi que le niveau de détail fourni par RecordLOC pour la tenue de registres électroniques.

### Conclusion

Le package d'intégrité des données RecordLOC de METTLER TOLEDO Thornton, basé sur le transmetteur M800 et sur des sondes bien établies telles que 6000TOCi, UniCond ou pureO<sub>3</sub>, offre un système facile à utiliser et prêt pour les vérifications, qui permet aux sites de se conformer à la norme ALCOA+ et aux réglementations les plus récentes en matière d'enregis-

**Audit Trail Entries**

---

**#1      13/Aug/2021 23:49**

User ID	S-ADMIN
Action	RecordLOC MODE activated

**Transmitter**

P/N	S/N	HW Version	SW Version
30656182	B	1.00	

**Channel Setup**

Channel	Descriptor	Sensor Type	Measurement	Range	Resolution	Filter	Filter Point
Channel 1	CHAN_1	TOC	TOC	ppb	1	Special	1
			°C	Unit	0.1	Special	1
			S/cm	Micro	0.01	Special	1
			Ω-cm	Mega	0.01	Special	1
			None	Unit	0.1	Special	1
			None	Unit	0.1	Special	1
Channel 2	CHAN_2	Cond.	TOC	ppb	1	Special	1
			°C	Unit	0.1	Special	1
			S/cm	Micro	0.01	Special	1
			Ω-cm	Mega	0.01	Special	1
			None	Unit	1	Special	1
			None	Unit	1	Special	1

Figure 4 : Fonction de vérification indiquant la configuration du transmetteur M800.

tremens et de signalement électroniques. Ce système permet d'éliminer les enregistrements papier pour les systèmes d'eau et assure la conformité aux initiatives PAT définies par la FDA, qui évoluent rapidement.

RecordLOC offre une fonction de vérification multi-paramètres fiable et facile à mettre en œuvre, reposant sur une technologie reconnue, véritablement mondiale, avec une prise en charge multilingue complète pour les entreprises multinationales.

Les pics du système d'eau sont notés (horodatage) dans les fonctions de vérification du COT, de la conduc-

tivité et/ou de l'ozone dissous et ces enregistrements sont chiffrés (non modifiables). RecordLOC offre aux entreprises une parfaite tranquillité d'esprit en garantissant la conformité de leurs systèmes d'eau aux normes les plus strictes en matière de tenue de registres pour le COT, la conductivité et l'ozone dissous.

#### Références

- 1: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>

▶ [www.mt.com/RecordLOC](http://www.mt.com/RecordLOC)

[www.mt.com/pro](http://www.mt.com/pro)

Pour plus d'informations

**SciLab.**  
INTERNATIONAL

[www.scilab-international.com](http://www.scilab-international.com)

RecordLOC, UniCond et pureO<sub>3</sub> sont des marques déposées du groupe METTLER TOLEDO.

#### Groupe METTLER TOLEDO

Division Process Analytics  
Contact local : [www.mt.com/pro-MOs](http://www.mt.com/pro-MOs)