



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre:

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**Le transport, un paramètre critique à maîtriser par l'industrie pharmaceutique  
pour les médicaments thermosensibles**

Présenté par  
Romane BEAUDOUX

Soutenu le 24 novembre 2023 devant le jury constitué de

Monsieur et Professeur Jean-Yves PABST, Docteur en pharmacie, Président du jury

Monsieur et Professeur Thierry VANDAMME, Docteur en pharmacie, Directeur de thèse

Madame Catherine MICHAELI, Docteure en pharmacie, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



**Doyen** Esther WELLENBERGER  
**Directeurs adjoints** Julien GODET  
 Béatrice HELSTAULT  
 Emile SIK  
**Directeur adjoint étudiant** Les FERRERA-MÉDINA

### LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Suzanne BOLLANGER	Parasitologie
Line BUREL	Chimie thérapeutique
Récal DIDOT	Biophysique
Géril EKAMAO	Chimie analytique
Sylvie ESTROFF	Microbiologie
Philippe GEORGE	Bactériologie, Virologie
Jean-Yves IRE	Pharmacologie moléculaire
Béatrice HELSTAULT	Pharmacologie galénique
Sofien WELLENBERGER	Bio-informatique
Melanie LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHEFOND	Chimie analytique
Franck HEZELIN	Droit et économie pharm.
Ives MELX	Physique et Biophysique
Jean-Yves PABET	Droit économie pharm.
Françoise FONG	Toxicologie
Sylvie SCHNEIDER	Pharmacologie
Fabrice TOU	Pharmacologie
Thierry VANAMBE	Biopéramologie
Catherine VONTRICH	Pharmacognosie
Récal MICHELÉ	Pharmacologie galénique

#### Professeurs praticiens hospitaliers

Julien GODET	Endocrinologie - science des hommes
Jean-Marc LESINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOLAS-SERRAULT	Immunologie
Séverine LEBLANC-SÉDILLAC	Pharmacocinetique

#### Enseignants contractuels

Alexandra CHAMBERT	Pharmacie d'officine
Mathieu FIEBER	Pharmacie d'officine
Philippe SALAS	Droit et économie pharm.
Philippe SANDO	Ingénierie pharmaceutique
Genevieve MILLER-MICHELÉ	Pharmacie d'officine

#### Maîtres de Conférences :

Nicolas POTIN	Pharmacologie biologique
Farouk SATOUL	Biochimie
Marine BERGAZELLE	Chimie analytique
Elisa GONZALEZ	Biophysique
Aurélien BOUCHERON	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Stéphanie BRIMAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATELAIN	Pharmacologie
Mehdi CHIBI	Pharmacologie biologique
Guillaume COZAT	Pharmacologie galénique
Marcelle DE GORIO	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Isabelle HAMASCHUTZ	Recherches médicales
Olivier JACQUEMARD	Chimiothérapie
Julie KAPPEL	Pharmacochimie
Sonia LUNDL	Chimie analytique
Carlyne MACHILLON	Chimie physique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa MENAGE	Chimie
Nathalie NEDERHOFER	Pharmacologie
Sergii ORTIGUERRE	Pharmacologie
Lydie PERROTEY	Parasitologie
Romain PERTSCH	Chimie en flux
Fabrice PRZYBYLA	Biochimie
Youssef RASAM	Microbiologie
Stéphane REAL	Biochimie
Andreas REICH	Biophysique
Julienne SEFAUT-VALDRE	Analyse du médicament
Carole BONJAN	Toxicologie
Emilia SOK	Pharmacologie
Yanina SOVABOV	Pharmacologie
Maria-Victoria SPANDEGA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERLAND	Physiopathologie
Nicolas TOUSS	Chimie physique
Aurélien URBAIN	Pharmacologie
Bruno VAN OVERLOO	Physiologie
Nadia ZENOU	Chimiothérapie

#### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ETIENNE-GUILLON	Pharmacologie - pharm. clinique

#### Assistant hospitalier universitaire

Samuel BETA	Biochimie
-------------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Professeur Jean-Yves PABST de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

Merci également à mon directeur de thèse, Professeur Thierry VANDAMME, pour son engagement et ses précieux conseils tout au long de cette aventure académique. Ses orientations éclairées, son expertise et son enthousiasme m'ont grandement inspirée et ont été déterminants dans la réussite de cette thèse.

Je remercie particulièrement Catherine MICHAELI, membre du jury de cette thèse et précédemment ma maîtresse d'apprentissage, pour sa bienveillance et l'ensemble des connaissances transmises. En effet, Catherine MICHAELI m'a accompagnée, formée et m'a apportée de nombreux conseils et outils tout en m'accordant sa confiance. Merci à elle pour son appui, ses précieux commentaires et sa disponibilité qui ont été d'une importance capitale.

Je remercie chaleureusement tous mes collègues de chez Lilly qui ont partagé leurs connaissances et ont contribué à créer une ambiance propice à l'échange et à la réflexion. Vous avez contribué de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse. Votre apport a été fondamental dans la concrétisation de ce travail.

De plus, je voudrais remercier l'ensemble du corps enseignant de la faculté de Pharmacie de Strasbourg ainsi que le responsable et les intervenants du Master Ingénierie Pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg : leur partage de connaissances sur des sujets variés m'ont permis d'avoir des bases et connaissances solides.

Chacune de ces personnes ont rendu ma formation et mes expériences professionnelles passionnantes et m'ont permis de développer mes compétences. Celles-ci m'ont été précieuses dans le cadre de cette thèse et le seront pour la réalisation de mes projets à venir. Je leur en suis particulièrement reconnaissante.

Un remerciement également à mes proches pour leur soutien inconditionnel et leur encouragement constant.

C'est avec profonde gratitude que je conclus ces remerciements, consciente que chaque personne mentionnée ici a joué un rôle essentiel dans la réalisation de cette thèse.

## Table des matières

<b>1. Introduction / Contexte du sujet.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Chaîne logistique d'approvisionnement du médicament.....</b>	<b>12</b>
2.1. Généralités concernant la chaîne d'approvisionnement du médicament.....	12
2.2. La chaîne d'approvisionnement des matières premières.....	12
2.3. La production des médicaments.....	13
2.4. L'approvisionnement des médicaments vers les marchés finaux.....	13
2.5. Conséquences et points d'attention concernant la chaîne d'approvisionnement des médicaments.....	13
<b>3. Risques produits liés au transport.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Paramètres variables durant le transport .....</b>	<b>14</b>
3.1.1. Température.....	14
3.1.2. Humidité.....	15
3.1.3. Pression .....	15
3.1.4. Rayonnements et ondes .....	16
3.1.4.1. Rayons X.....	16
3.1.4.2. Rayons UV et visibles = lumière .....	16
3.1.4.3. Radiofréquence .....	17
3.1.5. Contraintes physiques.....	18
<b>3.2. Les différents risques liés au transport selon les produits .....</b>	<b>18</b>
3.2.1. Sensibilité et stabilité des produits .....	18
3.2.1.1. Critères de stabilité .....	18
3.2.1.2. Types de produits : Produits sensibles / Produits stables.....	19
3.2.2. Types de risques .....	19
3.2.2.1. LES RISQUES PHYSIQUES SUR LA FORME PHARMACEUTIQUE.....	20
3.2.2.1.1. Formes injectables.....	20
3.2.2.1.1.1. Contenant primaire en verre : bénéfiques et contraintes/risques .....	20
3.2.2.1.1.2. Importance de l'intégrité de la fermeture du contenant.....	21
3.2.2.1.2. Formes sèches : comprimés et gélules .....	22
3.2.2.1.2.1. Le comprimé.....	22
3.2.2.1.2.2. La gélule .....	23
3.2.2.1.3. Formes buvables.....	24
3.2.2.1.4. Formes dermiques .....	24
3.2.2.1.5. Dispositifs à libération prolongée.....	25
3.2.2.1.6. Formes inhalées.....	25
3.2.2.1.7. Conclusion et tests à réaliser selon la forme pharmaceutique.....	26
3.2.2.2. LES RISQUES DE DEGRADATION DU PRINCIPE ACTIF (CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE).....	26
3.2.2.2.1. Humidité.....	26
3.2.2.2.2. Rayonnements .....	27
3.2.2.2.2.1. Rayons X .....	27
3.2.2.2.2.2. Lumière.....	29
3.2.2.2.2.3. Radiofréquences .....	29
3.2.2.2.3. Température.....	30
3.2.2.2.3.1. Température élevée.....	30
3.2.2.2.3.1.1. Loi d'Arrhenius : cinétique de la réaction de dégradation.....	30
3.2.2.2.3.1.2. Exemples de dégradation par une température élevée.....	31
3.2.2.2.3.2. Températures basses .....	32
3.2.2.2.4. Stress mécanique .....	33
3.2.2.3. LES RISQUES MICROBIOLOGIQUES.....	33
3.2.2.3.1. Qualité microbiologique des préparations et substances pharmaceutiques pour usage pharmaceutique non stérile .....	33
3.2.2.3.2. Qualité microbiologique des préparations et substances pharmaceutiques pour usage pharmaceutique stérile .....	36
3.2.2.3.3. Risque microbiologique liée au transport.....	36
<b>4. Études de stabilité pour évaluer les conditions de transport.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1. Généralités et réglementation des études de stabilité.....</b>	<b>37</b>

4.1.1.	Etude de stabilité et ICH .....	37
4.1.2.	Objectif des études de stabilité.....	38
<b>4.2.</b>	<b>Etude de stress.....</b>	<b>38</b>
4.2.1.	Requis et lignes directrices.....	38
4.2.2.	Etude de stress sur une substance active .....	40
4.2.3.	Etude de stress sur un produit pharmaceutique fini .....	41
<b>4.3.</b>	<b>Études de stabilité .....</b>	<b>41</b>
4.3.1.	Requis et lignes directrices.....	41
4.3.2.	Trois types d'études de stabilité décrites dans l'ICHQ1A et conditions associées.....	42
4.3.2.1.	Types d'études de stabilité.....	42
4.3.2.2.	Conditions de stockage des études de stabilité .....	44
4.3.3.	Études supplémentaires centrées sur l'impact des variations de températures .....	45
4.3.3.1.	Études sur les cycles de température .....	45
4.3.3.1.1.	Objectif et requis des études sur les cycles de température .....	45
4.3.3.1.2.	Conditions de réalisation des études sur les cycles de température .....	46
4.3.3.2.	Études de courtes excursions de température .....	46
4.3.3.3.	Maîtrise de la température par les études de stabilité .....	47
4.3.4.	Photostabilité .....	48
4.3.4.1.	Objectif et principe des études de photostabilité .....	48
4.3.4.2.	Réalisation des essais de photostabilité .....	49
4.3.4.2.1.	Sources lumineuses .....	49
4.3.4.2.2.	Essais de dégradation accélérée pour les études de photostabilité .....	50
4.3.4.2.3.	Analyse des échantillons .....	50
4.3.5.	Utilisation des études de stabilité pour évaluer les conditions de transport.....	50
4.3.5.1.	Intérêt des études de stabilité pour évaluer les conditions de transport.....	50
4.3.5.2.	Études de combinaison .....	51
4.3.5.3.	Quand réaliser un test de stabilité pour évaluer les conditions de distribution ?.....	51
<b>5.</b>	<b>Mise sous contrôle et maîtrise des risques.....</b>	<b>52</b>
<b>5.1.</b>	<b>Règlementation .....</b>	<b>52</b>
5.1.1.	Objectif/Principe de la réglementation pour la distribution et le transport des médicaments.....	52
5.1.2.	Différentes réglementations selon les pays .....	52
5.1.3.	Bonnes Pratiques de Distribution.....	53
<b>5.2.</b>	<b>Moyens de protection .....</b>	<b>54</b>
5.2.1.	Conditionnement et emballage adapté .....	54
5.2.1.1.	Conservation de l'intégrité physique des médicaments.....	55
5.2.1.2.	Protection contre la lumière (visible et UV).....	56
5.2.1.3.	Protection contre la température.....	59
5.2.2.	Manutention et respect des bonnes pratiques de distribution.....	59
5.2.2.1.	Formation du personnel .....	59
5.2.2.2.	Mise en place de protocole de communication solides.....	60
5.2.2.3.	Sélection de partenaires expérimentés et fiables .....	61
5.2.2.4.	Étiquetage .....	62
5.2.3.	« Organisation » / Collaboration avec courtier et douane .....	62
5.2.3.1.1.	Produits sensibles aux rayons X.....	62
5.2.3.1.2.	Gain de temps et respect de la chaîne du froid.....	62
5.2.4.	Systèmes de transport et équipements qualifiés .....	63
5.2.4.1.	Requis et importance des systèmes de transport.....	63
5.2.4.2.	Utilisation des systèmes de transport.....	64
5.2.4.2.1.	Personnel formé et respect de procédures .....	64
5.2.4.2.2.	Contrat avec les fournisseurs.....	65
5.2.4.2.3.	Entretien des véhicules.....	65
5.2.4.3.	Qualification et validation des systèmes de transport.....	65
5.2.5.	Gestion de la chaîne du froid.....	66
5.2.5.1.	Objectifs et requis concernant la chaîne du froid .....	66
5.2.5.1.1.	Objectif de la chaîne du froid .....	66
5.2.5.2.	Requis concernant la réglementation de médicaments thermosensibles .....	66
5.2.5.3.	Conteneurs et véhicules adaptés pour le respect de la chaîne du froid.....	67
5.2.5.3.1.	Objectifs et requis des conteneurs et véhicules adaptés pour le respect de la chaîne du froid.....	67
5.2.5.3.2.	Véhicules à température contrôlée .....	67
5.2.5.3.3.	Conteneurs et emballages .....	68
5.2.5.3.3.1.	Conteneur actif .....	68
5.2.5.3.3.2.	Conteneur passif .....	69

5.2.5.3.3.3.	L'isolant .....	70
5.2.5.3.3.4.	Les accumulateurs de froid.....	70
5.2.5.3.3.5.	Utilisation et avantages des conteneurs passifs .....	72
5.2.5.3.4.	Emballage isolant individuel .....	74
5.2.5.3.5.	Systèmes de transport / équipements qualifiés .....	74
5.2.5.4.	Etiquetage .....	75
<b>5.3.</b>	<b>Surveillance des conditions de transport.....</b>	<b>75</b>
5.3.1.	Types de dispositifs de mesure et de contrôle.....	75
5.3.1.1.	Dispositif de mesure et de contrôle de la température.....	75
5.3.1.2.	Dispositif de mesure et de contrôle des contraintes physiques (chocs et vibrations).....	77
5.3.1.3.	Dispositif de suivi IoT .....	77
5.3.2.	Utilisation des dispositifs de mesure et de contrôle .....	78
5.3.2.1.	Emplacement .....	78
5.3.2.2.	Entretien et étalonnage des dispositifs de mesure et de contrôle.....	79
5.3.3.	Avantages des dispositifs de mesure et contrôle .....	79
<b>6.</b>	<b>Validation du transport.....</b>	<b>80</b>
<b>6.1.</b>	<b>Validation : définition et avantages.....</b>	<b>80</b>
6.1.1.	Validation : définition, avantages et application .....	80
6.1.2.	Différents types de validation.....	81
<b>6.2.</b>	<b>Principes et stratégie de la validation du transport.....</b>	<b>82</b>
6.2.1.	Intérêt et requis de la validation du transport .....	82
6.2.2.	Périmètre de la validation du transport.....	82
6.2.3.	Stratégie et conditions de la validation du transport .....	83
6.2.3.1.	Chaîne d'approvisionnement .....	83
6.2.3.2.	Conditions de transport.....	84
6.2.3.3.	Paramètres à évaluer durant la validation .....	85
6.2.3.3.1.	Les paramètres environnements .....	85
6.2.3.3.2.	Les paramètres physiques de l'emballage/du conditionnement .....	85
6.2.3.3.3.	Les paramètres physico-chimiques et microbiologiques sur le produit .....	86
6.2.4.	Documentation de la validation du transport .....	87
Master Plan .....	88	
Protocole .....	88	
Rapport.....	88	
Processus d'approbation des protocoles et rapports .....	88	
<b>6.3.</b>	<b>Différents types de validation du transport.....</b>	<b>89</b>
6.3.1.	Validation en laboratoire : expédition simulée.....	89
6.3.1.1.	Validation en laboratoire : intérêt et normes .....	89
6.3.1.2.	Exemples de paramètres d'essai .....	91
6.3.1.3.	Conclusion et avantages de la validation en laboratoire.....	94
6.3.2.	Validation en conditions réelles : expédition réelle .....	94
<b>7.</b>	<b>Gestion des écarts .....</b>	<b>96</b>
<b>7.1.</b>	<b>Stratégie de gestion des écarts .....</b>	<b>96</b>
<b>7.2.</b>	<b>Gestion des écarts de température .....</b>	<b>97</b>
7.2.1.	Principe de gestion des excursions de température .....	97
7.2.2.	Exemple de gestion des excursions de température .....	99
<b>8.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>102</b>
<b>9.</b>	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>103</b>
<b>10.</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>109</b>
	<b>Annexe 1 : Exemples de tests spécifiques, extraits du chapitre 3.3 ICHQ6A .....</b>	<b>110</b>
	<b>Annexe 2 : Exemples de normes ASTM, ISTA et ISO .....</b>	<b>111</b>
	<b>Annexe 2 : Exemples de normes ASTM, ISTA et ISO (suite).....</b>	<b>112</b>

## Table des figures

Figure 1 : Processus de la chaîne d'approvisionnement .....	12
Figure 2 : Température dans le monde. ....	14
Figure 3 : Humidité dans le monde. ....	15
Figure 4 : Pression dans le monde .....	15
Figure 5 : Différents types de rayonnements .....	16
Figure 6 : Rayonnements lumineux dans le monde.....	17
Figure 7 : Etiquette RFID .....	17
Figure 8 : Fonctionnement du système RFID.....	17
Figure 9 : Formes injectables .....	20
Figure 10 : Comprimé friable .....	22
Figure 11 : Gélules .....	23
Figure 12 : Médicament aérosol .....	25
Figure 13 : Réaction d'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique (=aspirine) .....	27
Figure 14 : Loi d'Arrhenius .....	31
Figure 15 : Structures et modes de libération de l'insuline .....	32
Figure 16 : Etude de dégradation : exemple de traces HPLC d'une substance médicamenteuse à 0, 3 et 7 jours à +50°C .....	40
Figure 17 : Organigramme d'évaluation de la photostabilité des produits finis.....	49
Figure 18 : Formes pharmaceutique, conditionnement primaire, secondaire et tertiaire .....	54
Figure 19 : Absorption de la lumière selon les matériaux .....	56
Figure 20 : Emballage en aluminium .....	57
Figure 21 : Inspection visuelle des préparations injectables .....	58
Figure 22 : Etiquettes pour protection contre la lumière .....	58
Figure 23 : Sachet de protection contre les UV .....	59
Figure 24 : Caisson frigorifique dans un camion .....	68
Figure 25 : Conteneur actif.....	69
Figure 26 : Conteneur passif.....	69
Figure 27 : Palette isolante .....	72
Figure 28 : Conteneur adapté aux médicaments.....	73
Figure 29 : Emballage isolant individuel .....	74
Figure 30 : Etiquette IATA pour les produits thermosensibles .....	75
Figure 31 : Enregistreur de température (TempTale® Ultra).....	76
Figure 32 : Dispositif de suivi IoT sur le marché (T7 LTE de Trusted®).....	77
Figure 33 : Différents types de conditionnement selon la chaîne de production.....	83
Figure 34 : Prise en compte de plusieurs facteurs selon la chaîne d'approvisionnement et les conditions de transport .....	84
Figure 35 : Essai de chute libre .....	91
Figure 36 : Essai de chute latérale .....	91
Figure 37 : Essai de vibrations .....	92
Figure 38 : Essai de compression .....	92
Figure 39 : Essai impact concentré.....	93
Figure 40 : Essai en conditions atmosphériques.....	93
Figure 41 : Graphique - Relation température/temps selon les données de stabilité.....	100
Figure 42 : Utilisation des connaissances des données de stabilité en cas d'écarts de température ....	101



## Table des tableaux

Tableau 1 : Exemple de conditions à tester pour le transport des produits. ....	26
Tableau 2 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des substances non stériles pour usage pharmaceutique.....	34
Tableau 3 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles.....	35
Tableau 4 : Caractéristiques des différentes zones climatiques.....	42
Tableau 5 : Conditions de stockage des études de stabilité - Cas général.....	44
Tableau 6 : Conditions de stockage des études de stabilité - Substances ou produits médicamenteux destinés à être conservés au réfrigérateur. ....	44
Tableau 7 : Conditions de stockage des études de stabilité - Substances ou produits médicamenteux destinés à être conservés au congélateur .....	44
Tableau 8 : Différents types d'études avec les conditions associées .....	48
Tableau 9 : Liste de textes réglementaires concernant la distribution et le transport des médicaments selon les pays .....	52
Tableau 10 : Valeur de conductivité thermique selon différents matériaux.....	70
Tableau 11 : Résumé des caractéristiques des trois principaux types de dispositifs de mesure.....	76
Tableau 12 : Normes ASTM et ISTA.....	90
Tableau 13 : Cas défavorables selon les variables.....	95
Tableau 14 : Relation température/temps selon les données de stabilité.....	101

## Abréviations

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPDG = Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain

BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication

CCI = Container Closure Integrity (=Intégrité de fermeture du contenant)

CSP = Code Santé Publique

DGAT = Dénombrement des germes aérobies totaux

DMLT = Dénombrement des moisissures/levures totales

FDA = Food and Drug Administration

HPLC = Chromatographie en Phase Liquide à Haute performance

HR = Humidité Relative

IATA = Association Internationale du Transport Aérien

ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical Human Use (=Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)

IoT = Internet of Things

MKT = Mean Kinetic Temperature (= température cinétique moyenne)

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PDA = Parenteral Drug Association

PVC = PolyChlorure de Vinyle

RFID = Radio Frequency Identification (= Identification par Radio Fréquence)

TGA = Therapeutic Goods Administration

UV = Ultra-Violet

## 1. Introduction / Contexte du sujet

Les autorités réglementaires exigent que le fabricant garantisse la qualité du produit jusqu'à ce qu'il soit utilisé pour le traitement du patient : « Les conditions de stockage et les durées d'études choisies doivent être suffisantes pour couvrir le stockage, l'expédition et l'utilisation ultérieure. » selon l'ICH Q1A 2.1.7 [1].

L'industrie pharmaceutique est à la pointe de l'innovation, œuvrant sans relâche pour produire des médicaments toujours plus performants et adaptés aux besoins médicaux. Cependant, cette avancée incessante s'accompagne d'un défi majeur : la sensibilité accrue de nombreux médicaments face aux variations de leur environnement. Lorsqu'on parle de produits sensibles, on pense généralement aux produits sensibles à la température (= médicaments thermosensibles), mais d'autres conditions environnementales doivent également être prises en compte.

Ces médicaments, désignés comme "sensibles", nécessitent une vigilance et une maîtrise particulières afin de garantir leur efficacité, leur stabilité et leur sécurité jusqu'à leur utilisation finale.

En parallèle, cette avancée s'accompagne également d'une augmentation de la complexité du réseau de distribution des médicaments. En effet, en quelques années, la production des médicaments s'est mondialisée impliquant de nombreuses interfaces et de nouveaux acteurs notamment en Inde, en Chine, au Brésil.

Dans ce contexte, le transport émerge comme un paramètre critique que les industries pharmaceutiques doivent impérativement maîtriser. Il représente un maillon essentiel de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique, ayant un impact direct sur l'intégrité et la qualité des médicaments sensibles. Une gestion appropriée du transport est incontournable pour s'assurer que ces médicaments atteignent leurs destinataires dans des conditions optimales, préservant ainsi leur efficacité thérapeutique.

Cette thèse se concentre sur l'examen approfondi de l'importance cruciale du transport dans le contexte des médicaments sensibles, mettant en lumière les défis spécifiques et les enjeux à relever.

Elle explore les risques produits liés au transport, les moyens de mise sous contrôle et de maîtrise du risque ainsi que les études et validation supportives.

De plus, cette thèse évalue et se base sur les réglementations et les bonnes pratiques afin de garantir la qualité et la sécurité des médicaments tout au long de leur périple logistique.

Cette recherche vise à mettre en lumière les enjeux liés au transport et des recommandations pertinentes pour les acteurs des industries pharmaceutiques et les parties prenantes de la chaîne d'approvisionnement afin de garantir une accessibilité sûre et efficace de ces traitements vitaux.

## 2. Chaîne logistique d'approvisionnement du médicament [2]

### 2.1. Généralités concernant la chaîne d'approvisionnement du médicament

Les entreprises pharmaceutiques sont implantées partout dans le monde.

Elles produisent des médicaments en grande quantité qui sont distribués dans les hôpitaux et les pharmacies à travers le monde pour arriver à leur destination finale : auprès et pour les patients.

Entre la production des matières et l'utilisation du médicament par le patient, il y a une chaîne logistique d'approvisionnement complexe.

La chaîne d'approvisionnement (appelée "supply chain" en anglais) englobe l'ensemble des processus et des acteurs de la logistique, débutant avec les fournisseurs de matières premières et aboutissant au consommateur final.

Cette chaîne inclut tous les éventuels intermédiaires tels que les grossistes, les transporteurs et les distributeurs.

Elle est schématisée dans la Figure 1 ci-dessous.

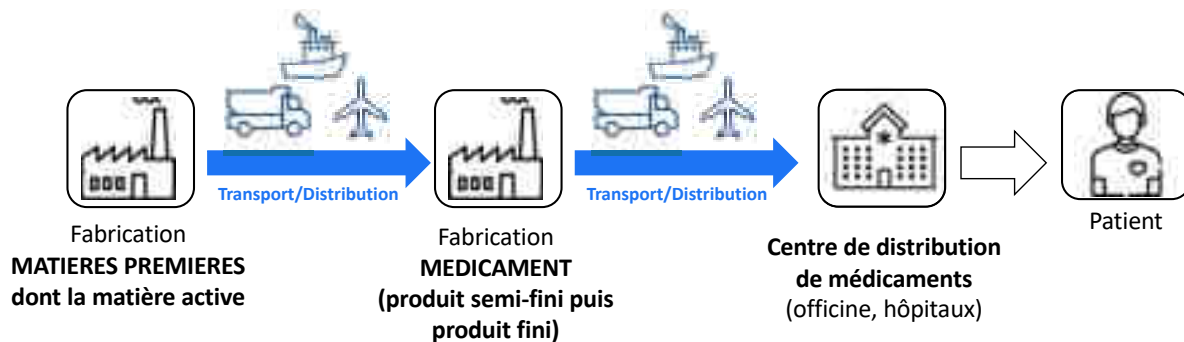


Figure 1 : Processus de la chaîne d'approvisionnement

### 2.2. La chaîne d'approvisionnement des matières premières

Il est essentiel de bien maîtriser la chaîne d'approvisionnement des matières premières qui entrent dans la composition des médicaments : substances actives ou excipients. Cette chaîne d'approvisionnement implique la production, la distribution et le transport des matières premières vers les sites de production des médicaments. Ces matières premières peuvent être distribuées, et transportées, par voie aérienne, maritime, ferroviaire et/ou routière. Cette distribution peut être directe ou par l'intermédiaire de distributeurs.

À leur arrivée dans l'usine de production de médicaments, ces matières premières sont entreposées dans un espace spécialement dédié, en attendant d'être utilisées dans le processus de production.

### 2.3. La production des médicaments

La production des médicaments consiste à utiliser les matières premières pour fabriquer des médicaments (produits semi-finis et finis).

Une fois que les produits finis sont fabriqués, ils sont stockés dans un espace dédié en attendant d'être expédiés vers les marchés finaux.

Selon les industries pharmaceutiques et les produits, le flux de production peut être complexe et impliquer plusieurs sites de production et de stockage. Ces sites pouvant être repartis partout dans le monde, cela inclut des transports supplémentaires à prendre en compte.

### 2.4. L'approvisionnement des médicaments vers les marchés finaux

Une fois produits, les médicaments sont acheminés vers des centres de distribution par voie aérienne, maritime, ferroviaire et/ou routière.

Les centres de distribution mettront les médicaments à disposition des patients. Ils sont soit :

- directs comme les officines, les hôpitaux et les cliniques qui fourniront directement les patients
- indirects et ont un rôle d'intermédiaire comme par exemple les grossistes.

Il est important de noter que chaque industriel pharmaceutique a sa propre méthode de fonctionnement et que les schémas de distribution varient d'une entreprise à une autre.

De plus, les marchés finaux peuvent être divers et variés : d'un seul marché à proximité du site de fabrication à des centaines de marchés dans le monde entier.

### 2.5. Conséquences et points d'attention concernant la chaîne d'approvisionnement des médicaments

L'organisation de la distribution et de la chaîne d'approvisionnement des médicaments est complexe en raison des diverses configurations possibles dans ce secteur.

En effet, elle est notamment influencée par plusieurs facteurs tels que : le lieu des différentes industries concernées, les produits ou services, la diversité des offres, ainsi que la demande des clients.

Par conséquent, l'application de ces diverses voies de distribution nécessite la mise en place de contrôles et la maîtrise du risque afin de garantir la qualité et l'intégrité des médicaments tout en assurant que ceux-ci parviennent aux patients en toute sécurité.

## 3. Risques produits liés au transport

### 3.1. Paramètres variables durant le transport

Lors du transport, le produit pourra être exposé à des paramètres ou facteurs environnementaux variables.

#### 3.1.1. Température

La température est un paramètre critique pouvant varier selon les conditions météorologiques et les problématiques rencontrées.

Les médicaments sont distribués dans le monde entier durant toute l'année. Ils sont donc soumis à des températures variables selon les saisons et les pays/régions parcourus (voir Figure 2).

Par exemple, les températures en Europe du Sud ou au Moyen-Orient peuvent atteindre 50°C en été alors que celles-ci peuvent descendre à -20°C durant l'hiver en Europe du Nord ou en Amérique du Nord [3].

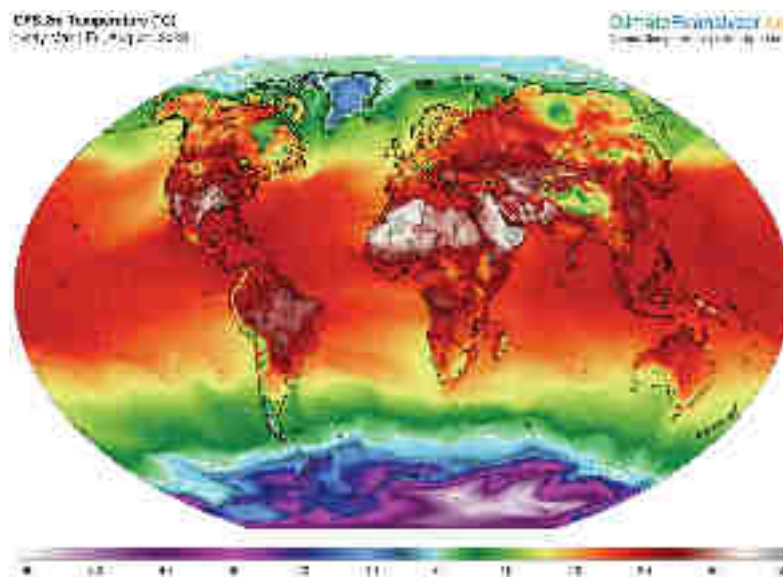


Figure 2 : Température dans le monde [4].

Les médicaments peuvent rester selon des délais non prévisibles à des températures inadaptées.

Ces délais peuvent être liés notamment au passage en douane, où le produit peut rester bloqué car les procédures douanières peuvent prendre plus de temps que prévu.

De plus, entre différents types de transport ou différentes localisations, les produits peuvent être stockés dans des conditions inadaptées (ex : sur le tarmac) pendant un certain temps.

La température est d'autant plus variable avec des températures de plus en plus chaudes et des extrêmes de chaleur, suite à la crise climatique mondiale [5].



### 3.1.4. Rayonnements et ondes

Au cours du transport, les médicaments peuvent être exposés à différents types de rayonnements (voir Figure 5) [7].

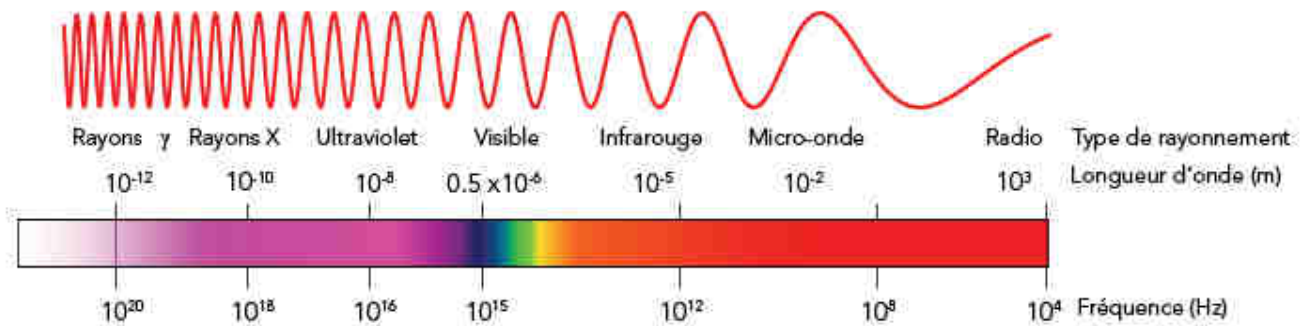


Figure 5 : Différents types de rayonnements [8].

#### 3.1.4.1. Rayons X

Lors du passage des systèmes de sécurité des aéroports, les produits sont exposés à des rayons X [7]. Ces appareils exposent le produit à des rayonnements ionisants avec une dose de rayonnement, pour un balayage simple d'environ 0,1 à 5  $\mu\text{Sv}$ . Les doses de rayonnement étant cumulatives, la dose totale dépend du nombre de balayage réalisés [9].

De plus, des doses de rayonnement sont reçues en cours de vol : cette dose varie selon l'itinéraire de l'avion (latitude, altitude et durée).

Par exemple, pour un vol transatlantique d'Europe vers l'Amérique du Nord, la dose de rayonnement est de l'ordre de 50  $\mu\text{Sv}$  [9].

#### 3.1.4.2. Rayons UV et visibles = lumière

Les médicaments étant distribués partout et à tout moment ils peuvent donc être soumis à des rayonnements lumineux (voir Figure 6).





Figure 6 : Rayonnements lumineux dans le monde [10].

### 3.1.4.3. Radiofréquence

Une nouvelle technologie arrive sur le marché afin de suivre et conserver la traçabilité des produits pharmaceutiques tout au long de la chaîne d’approvisionnement : il s’agit de la radiofréquence.

Les produits pharmaceutiques peuvent donc y être exposés [7].

Par exemple, le système RFID (*abréviation issue de l’anglais Radio Frequency Identification*, ou Identification par Radio Fréquence) permet l’identification et la traçabilité d’un produit via une étiquette émettant des ondes radios. L’identification et la traçabilité est maintenue à distance grâce à une puce, intégrée dans l’étiquette, qui est reliée à une antenne [11]. L’antenne permet la transmission des données à un lecteur qui convertit les ondes radio en données [12]. Cela permet d’avoir un suivi des produits.



Figure 7 : Etiquette RFID [14]

Son importance est croissante, car d’après le rapport "Combating Counterfeit Drugs" publié le 18 février 2004, la FDA pense que l’utilisation de la technologie RFID est essentielle pour garantir la sécurité et l’intégrité à long terme de l’approvisionnement en médicaments aux États-Unis [13].

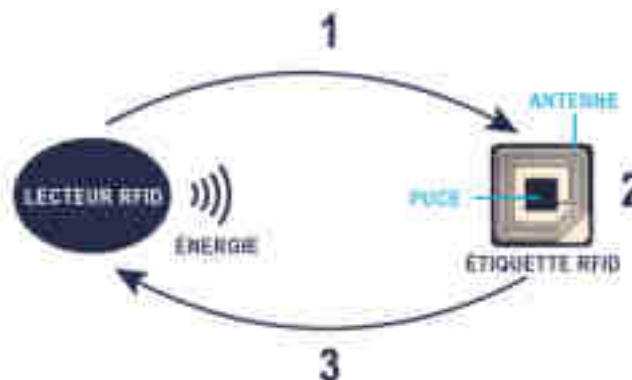


Figure 8 : Fonctionnement du système RFID [15].

### 3.1.5. Contraintes physiques

Les produits pharmaceutiques peuvent subir des contraintes physiques durant le transport aérien, maritime, ferroviaire ou routier [7], telles que :

- des chocs, causés par les mouvements du transport (notamment la conduite et en particulier, par exemple, un freinage brusque ou des virages secs peuvent endommager les produits en camion) ou des erreurs de manutention des produits (chute, produit jeté ou cogné)
- des vibrations notamment lorsque le produit est situé au fond du véhicule de transport
- de la compression, causé par des charges lourdes empilées sur les produits
- des impacts concentrés provenant de sources extérieures.

## 3.2. Les différents risques liés au transport selon les produits

### 3.2.1. Sensibilité et stabilité des produits

#### 3.2.1.1. Critères de stabilité

Un médicament « *est considéré comme stable lorsque, dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent dans des proportions tolérables* » [16], [17].

Les critères de stabilité d'un médicament sont les suivants :

1/ Stabilité physique : le médicament doit conserver sa forme et son aspect d'origine

2/ Stabilité chimique :

- La teneur en principe actif doit rester au plus proche de sa teneur initiale afin de conserver ses propriétés thérapeutiques
- L'absence d'apparition de produits de dégradation toxiques

3/ Stabilité microbiologique : le médicament (notamment injectable) doit être exempt de toute contamination microbienne

Les critères de stabilité dépendent du médicament lui-même mais également des conditions de stockage et de transport de celui-ci.

### *3.2.1.2.Types de produits : Produits sensibles / Produits stables [7].*

Les risques liés au transport dépendent de la sensibilité du produit aux conditions environnementales. Les produits peuvent être classés en deux catégories :

- **Produits stables**

Les produits stables sont des produits non sensibles aux changements environnementaux.

Ces produits seront généralement stockés à 25°C et aucune étude approfondie n'est nécessaire pour définir les conditions de transport.

Cependant, malgré le fait que ces produits ne soient pas sensibles aux paramètres extérieurs, leur intégrité physique doit être préservée. Pour cela, des études doivent tout de même être réalisées concernant les risques physiques du transport sur les produits stables.

- **Produits sensibles**

Les produits sensibles sont des produits présentant une certaine sensibilité aux conditions environnementales : des changements environnementaux ont un impact néfaste sur ces produits pouvant réduire voire inhiber leurs effets thérapeutiques.

Leurs conditions de stockage et de transport sont donc limitées et le dépassement de ces limites est une cause réelle de détérioration du produit.

Ces produits nécessitent des études approfondies afin d'évaluer les paramètres exacts pour lesquels ils conservent ou perdent leurs propriétés.

### **3.2.2. Types de risques**

L'objectif d'un médicament est de conserver ses propriétés et effets thérapeutiques et donc être stable tout au long du cycle de vie : l'efficacité thérapeutique du médicament doit rester inchangée.

Cependant, des facteurs liés au transport peuvent avoir un impact et dégrader les médicaments. En effet, l'effet thérapeutique d'un médicament peut être diminué, inexistant voire être toxique si le produit n'est pas conservé dans des conditions appropriées [17].

### 3.2.2.1. LES RISQUES PHYSIQUES SUR LA FORME PHARMACEUTIQUE

Le médicament doit conserver sa forme et son aspect d'origine : stabilité physique [17].

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) est un élément clé car elle permet la biodisponibilité de la substance active au sein de l'organisme selon le site d'action, la durée d'action (instantanée ou retardée) et l'âge du patient (enfant, adulte ou personnes âgées). Elle permet donc d'assurer l'efficacité thérapeutique du médicament [18].

Cependant, les propriétés physiques d'un produit peuvent être altérées par plusieurs facteurs durant le transport.

Les risques physiques vont dépendre de la forme pharmaceutique du médicament.

#### 3.2.2.1.1. Formes injectables

Il existe plusieurs types de formes injectables [18] :

- solution ou suspension, conditionnées en ampoule, seringue, en flacon ou en stylo pré rempli (cartouches), ou encore en solution pour perfusion lente
- poudre (sous forme de lyophilisat), conditionnée en flacon à dissoudre au moment de l'emploi



Figure 9 : Formes injectables [19].

##### 3.2.2.1.1.1. Contenant primaire en verre : bénéfices et contraintes/risques

Les conditionnements primaires (ampoule, seringues, flacon) sont en verre pour 98% des préparations injectables. Chaque année, plus de 23 milliards de contenants primaires en verre sont produits et utilisés dans le monde pour des produits parentéraux.

Plus particulièrement, le verre borosilicaté de type I constitue un matériau de choix pour le stockage des préparations injectables car, comme décrit dans la monographie des récipients de verre pour usage pharmaceutique [20], il a une résistance hydrolytique élevée ; c'est à dire qu'il est inerte, chimiquement stable et non poreux. De plus, il résiste aux températures extrêmes rencontrées dans de nombreux processus de fabrication de médicaments, tels que la lyophilisation et la stérilisation [21].

Les produits parentéraux étant donc conditionnés dans des contenants en verre, ils sont ainsi plus fragiles aux contraintes extérieures que d'autres matériaux (ex : plastique).

De plus, des paramètres liés au transport sont susceptibles de modifier l'intégrité du médicament :

-Des contraintes physiques (chocs, vibrations, compression en cas d'empilement de charges lourdes ou impacts concentrés) peuvent endommager le contenant primaire en verre (casse, fissure, rayures dans le verre) en allant jusqu'à une dégradation de celui-ci.

-Lors du contact avec des températures négatives extrêmes, des fissures ou des rayures dans le verre peuvent apparaître sur les contenants primaires [17].

Le risque se situant au niveau du contenant primaire, il y a donc un risque de perte d'intégrité de la fermeture du contenant primaire et donc du médicament.

### 3.2.2.1.1.2.Importance de l'intégrité de la fermeture du contenant

Les formes injectables doivent être exemptes de toute contamination microbienne.

Les formes injectables sont fabriquées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, et plus particulièrement la ligne directrice 1 (LD.1. FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES) [22] permettant de garantir et d'assurer la stérilité du produit. Cependant, la stérilité du produit doit être conservée tout au long de sa distribution (stockage et transport). Pour cela, l'intégrité du produit est assurée via un contenant primaire adapté : il s'agit de l'intégrité de la fermeture du contenant (=CCI = Container Closure Integrity).

D'après le glossaire de l'ICHQ1A : « *le système de fermeture du récipient est la somme des composants de l'emballage qui, ensemble, contiennent et protègent la forme de dosage. Cela inclut les composants de l'emballage primaire et les composants de l'emballage secondaire, si ces derniers sont destinés à fournir une protection supplémentaire au produit pharmaceutique. Un système d'emballage est équivalent à un système de fermeture du récipient.* » [1]

En effet, l'intégrité du dispositif de fermeture des conteneurs est liée au maintien de la stérilité : un récipient qui perd ou n'a pas une bonne intégrité de fermeture est exposé à un risque de contamination microbienne. Ce risque est d'autant plus important lors de température élevée car une température élevée est un facteur favorisant le développement des micro-organismes pathogènes, contrairement à une température basse qui ralentit leur développement [17].

Toutefois, le contexte de l'intégrité de la fermeture des conteneurs s'est élargi au fil des ans dû à un nombre croissant de produits pharmaceutiques présentant une certaine sensibilité à l'oxygène et devant être conditionnés sous atmosphère inerte.

Par exemple :

-Les produits lyophilisés doivent être protégés de la vapeur d'eau et sont souvent conditionnés sous vide partiel

-Les vaccins viraux vivants et les thérapies géniques et cellulaires doivent être stockés à des températures très basses (-80 °C jusqu'à la cryogénie), ce qui peut présenter un risque pour les performances d'étanchéité des composants de l'emballage.

Une bonne intégrité de la fermeture du récipient est donc nécessaire non seulement pour maintenir la stérilité, mais aussi pour maintenir des conditions critiques de gaz dans l'espace de tête afin d'assurer la stabilité des produits injectables. D'autant plus que, en règle générale, un récipient étanche aux gaz est également étanche aux infiltrations microbiennes. Par conséquent, l'obligation de maintenir les conditions de gaz dans l'espace de tête impose des normes très strictes au CCI [23].

Il est donc nécessaire de garantir un système de conditionnement et un transport adapté afin de garantir l'intégrité du produit et donc assurer sa stérilité et sa stabilité.

#### 3.2.2.1.2. Formes sèches : comprimés et gélules

Des chocs, des vibrations, la température ou l'humidité peuvent endommager les formes orales si l'emballage ou les conditionnements ne sont pas adaptés pour y résister.

##### 3.2.2.1.2.1. Le comprimé [17] [18]

Le comprimé est une forme pharmaceutique obtenue par compression d'une poudre.

Cette forme est donc friable. Sous l'effet de chocs, de vibrations ou de compression, le comprimé peut être effrité et donc perdre son intégrité physique (voir Figure 10).

Il y a donc un risque de ne pas administrer la quantité de médicament adéquate.



*Figure 10 : Comprimé friable [24]*

Les propriétés physiques et donc thérapeutiques d'un comprimé peuvent également être dégradées par la température. En effet, selon la température, le comprimé peut durcir ou fondre : modification du temps de désintégration et donc d'absorption et distribution du principe actif dans l'organisme.

De plus, les comprimés sont généralement pelliculés ou enrobés pour :

-augmenter la conservation de celui-ci

-éviter sa dissolution dans l'estomac et la dégradation rapide par les sucs gastriques acides (= comprimés gastrorésistants)

-libérer la substance active de manière progressive et ainsi réduire le nombre de prises de médicament dans la journée (=comprimés à libération prolongée)

Le pelliculage ou enrobage doit rester intact afin de conserver les propriétés désirées sur les comprimés. Cependant, ces propriétés peuvent être dégradées voir éliminées sous l'effet de chocs, de vibrations, compression ou encore de la température.

Cas particulier du comprimé sublingual (ou lyoc) : Le comprimé sublingual est utilisé afin d'avoir un effet pharmacologique rapide. En effet, les muqueuses sous la langue étant richement vascularisées, ce type de comprimé est placé sous la langue et se dissout rapidement pour une absorption rapide du principe actif dans l'organisme.

Afin d'être dissous rapidement sous la langue, ce comprimé est sensible à l'humidité. Les comprimés sublinguaux ne doivent donc être en contact avec de l'humidité avant leur utilisation par le patient afin de conserver leurs propriétés thérapeutiques.

La perte ou changement d'intégrité physique d'un comprimé dû à des facteurs environnementaux durant le transport aura pour conséquence une modification voire une dégradation de l'effet thérapeutique désiré.

#### 3.2.2.1.2.2.La gélule [18]

La gélule est une forme pharmaceutique constituée généralement de deux enveloppes de gélatines renfermant une poudre ou des microgranules.

Excepté pour certaines spécialités dont le contenu de certaines gélules peut être dissous dans de l'eau ou dans de la nourriture, la majorité des gélules doivent rester fermées et intègres pour libérer la poudre ou les microgranules dans le tube digestif et ainsi conserver les propriétés thérapeutiques désirées.

Cependant, comme pour les comprimés, l'intégrité des gélules peut être impactée par :

-des chocs, des vibrations ou des compressions : la gélule peut s'ouvrir et disperser son contenant (poudre ou microgranules) (voir Figure 11).

-la température : l'enveloppe peut durcir ou fondre selon la température.

Ces paramètres extérieurs, liés au transport, sont donc à prendre en compte pour protéger la forme pharmaceutique et conserver ses propriétés.



*Figure 11 : Gélules [25]*

### 3.2.2.1.3. Formes buvables

La forme buvable est une préparation liquide dans un contenant généralement en verre.

Pour les contenants primaires en verre, les problématiques sont les mêmes que pour les préparations injectables détaillées dans la partie 3.2.2.1.1.1.

En effet, il y a un risque de perte d'intégrité de la fermeture du contenant primaire en verre et donc du médicament par de la casse, des fissures ou des rayures dans le verre liées à des contraintes physiques (chocs, vibrations, compressions, impacts concentrés) ou un contact avec des températures négatives extrêmes.

Il est donc nécessaire de garantir un système de conditionnement et un transport adapté afin de garantir l'intégrité du produit et donc maintenir un taux de germes acceptable et la stabilité du produit dans le temps.

De plus, les propriétés physiques d'un produit buvable peuvent être altérées lors d'une excursion de température [17] :

- Apparition d'un précipité ou d'un flocculat (cas de sirops, solutions, ...)
- Sédimentation d'une suspension

### 3.2.2.1.4. Formes dermiques

Les formes dermiques permettent une application du médicament directement sur la surface de la peau. Elles peuvent avoir une action locale ou traverser la barrière cutanée pour être absorbées dans la circulation sanguine. Les principales formes dermiques sont les pommades, les crèmes, les gels, les solutions et les poudres [18].

Lors du transport, les contenants de crèmes, de gels et de lotions peuvent parfois fuir ou s'ouvrir en raison de variations de pression, compromettant ainsi l'intégrité du produit.

De plus, des variations de températures peuvent détériorer les propriétés physiques de préparations multiphasiques (émulsion ou préparation semi-solide) en causant une séparation de phases [17].

Les préparations multiphasiques étant par nature instables, ces facteurs du transport vont donc accélérer l'instabilité de ce type de produit :

- accélération de la sédimentation pour les suspensions
- séparation de phases pour les émulsions



### 3.2.2.1.5. Dispositifs à libération prolongée

Il existe différents types de dispositifs à libération prolongée. Ces dispositifs ont pour objectif de libérer progressivement et régulièrement la substance active dans la circulation sanguine.

Le plus commun est le dispositif transdermique (sous forme de patch) : le principe actif traverse lentement et régulièrement la peau pour atteindre la circulation sanguine [18].

Certains patches transdermiques étant multiphasiques, les facteurs du transport peuvent donc accélérer l'instabilité de ce type de produit (comme décrit dans la partie 3.2.2.1.4).

Durant le transport, il faudrait veiller à garder les dispositifs à libération prolongée à l'écart de températures extrêmes car celles-ci pourraient modifier la matrice occasionnant une libération trop rapide ou trop lente de la substance active [17] [18].

Par exemple, il existe des dispositifs contraceptifs à libération prolongée : le principe actif traverse lentement et régulièrement le vagin pour atteindre la circulation sanguine.

Pour exemple, NUVARING® est un système de diffusion vaginale sensible à la température (conservation requis au réfrigérateur).

En effet, ce dispositif contient comme principes actifs l'éthinylestradiol et l'étonogestrel, dans un copolymère d'éthylène-acétate de vinyle. Lorsqu'il est maintenu trop longtemps à température ambiante, le copolymère se dégrade (=dépolymérisation) entraînant une libération rapide anormale des constituants ; la cinétique de libération du principe actif n'est donc pas maintenue.

L'objectif de ce dispositif étant d'avoir une efficacité contraceptive pendant trois semaines, une libération anormalement rapide liées à des températures élevées ne permettra pas d'assurer l'effet thérapeutique [26].

### 3.2.2.1.6. Formes inhalées

Les médicaments sous forme inhalée (aérosol) facilitent la délivrance de fines particules de médicament directement dans les voies respiratoires, ciblant ainsi les bronches. Ces formes sont utilisées dans le traitement de l'asthme et la bronchite chronique [18].

Cependant, le transport de médicament aérosols présente des risques liés à cette forme pharmaceutique.

Les médicaments aérosols sont généralement sous pression dans des



*Figure 12 :  
Médicament aérosol  
[27]*

contenants hermétiquement scellés. Par conséquent, des variations de pression pendant le transport peuvent potentiellement causer des fuites ou des ruptures du contenant, compromettant ainsi l'intégrité du produit.

### 3.2.2.1.7. Conclusion et tests à réaliser selon la forme pharmaceutique

Certaines conditions environnementales peuvent donc dégrader la forme pharmaceutique et ainsi altérer les propriétés thérapeutiques du médicament.

Par conséquent, selon les types de produit et les conditions environnementales, des tests sont à mettre en œuvre. Des exemples de tests selon les types de produits sont présentés dans le Tableau 1 [7] :

*Tableau 1 : Exemple de conditions à tester pour le transport des produits [7].*

	Température	Humidité	Lumière	Pression	Vibrations	Chocs	Rayons X
<b>Solides en flacon</b>	+	0	-	-	0	0	-
<b>Solides en blister</b>	+	0	-	+	0	0	-
<b>Liquides en ampoule</b>	+	-	-	-	0	+	0
<b>Liquides en flacon</b>	+	-	-	-	0	+	0
<b>Liquide en spray</b>	+	0	-	+	0	-	0
<b>Gel en tube plastique</b>	+	-	-	0	0	-	0
<b>Crème en tube plastique</b>	+	-	-	0	0	-	0

(-) conditions qui ne requièrent pas de test, 0 conditions qui requièrent potentiellement des tests, (+) conditions qui nécessitent des tests

### 3.2.2.2. LES RISQUES DE DEGRADATION DU PRINCIPE ACTIF (CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE)

Le médicament doit être stable afin de conserver son effet thérapeutique :

- la teneur en principe actif doit être comprise au plus proche de sa teneur initiale (autour de 100%)
- des produits de dégradation toxiques ne doivent pas apparaître

Cependant, les produits peuvent être dégradés par plusieurs facteurs durant le transport.

#### 3.2.2.2.1. Humidité [17] [26]

L'humidité peut modifier les caractéristiques des solides ou des solutions non aqueuses qui sont emballés dans des récipients non étanches [7]. En effet, l'humidité peut provoquer l'hydrolyse de certains principes actifs lorsque les conditionnements ne permettent pas une perméabilité totale du médicament.

Note : L'humidité n'est donc pas un facteur de risque/dégradation pour les solutions aqueuses.

L'hydrolyse est la décomposition d'une substance par fixation des ions  $H^+$  et  $OH^-$  provenant de la dissociation de l'eau. Elle constitue la voie de dégradation principale de fonctions chimiques tels que les esters, les amides, les lactones, les lactames.

Exemple d'une molécule sensible à l'hydrolyse :

L'acide acétylsalicylique (=aspirine) s'hydrolyse en acide salicylique, avec libération d'acide acétique (=acide éthanoïque) reconnaissable à son odeur [26] : voir Figure 13.

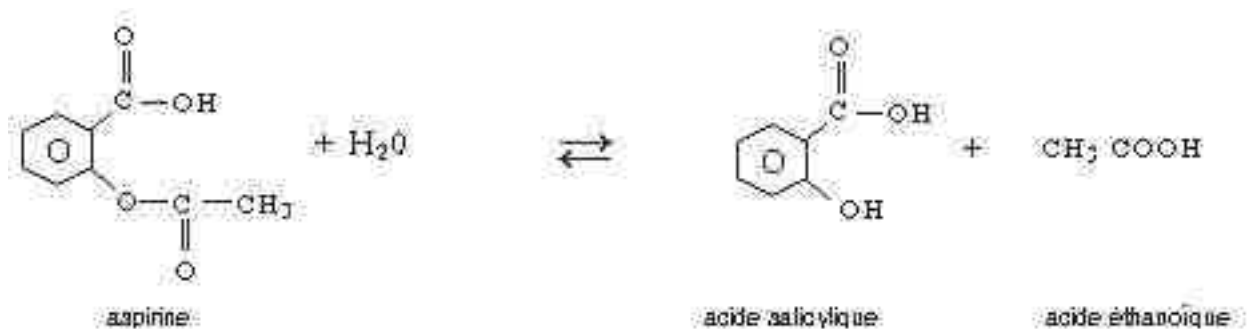


Figure 13 : Réaction d'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique (=aspirine) [28]

Il faut donc veiller à l'étanchéité du contenant primaire des molécules sensibles à l'humidité.

Cependant, l'humidité pendant le transport n'est généralement pas un facteur critique en raison de la très courte période pendant laquelle le produit est stocké à un taux d'humidité élevé [7].

#### 3.2.2.2.2. Rayonnements

Les rayonnements peuvent également dégrader des molécules.

##### 3.2.2.2.2.1. Rayons X

Les rayons X peuvent avoir un impact potentiel sur les médicaments.

En effet, les rayons X ont une énergie élevée en raison de leur longueur d'onde courte et peuvent rompre directement les liaisons covalentes. Ils peuvent également ioniser les molécules d'eau et générer des radicaux capables de rompre les liaisons covalentes (utilisation dans le cadre de la radiothérapie pour traiter certains cancers). De plus, selon certains rapports [29], les médicaments peuvent être dégradés par une irradiation extrêmement élevée.

Dans certaines directives, notamment les directives du gouvernement américain, des règles régissent donc l'exposition des médicaments aux rayons X [29].

- Risque des rayons X sur les comprimés

L'étude Effect of X-ray exposure on the pharmaceutical quality of drug tablets using X-ray inspection equipment [29] a été réalisée afin d'évaluer l'effet des rayons X sur la qualité pharmaceutique de comprimés.

Dans cette étude, des comprimés d'acétaminophène, de loxoprofène et d'acide méfénamique ont été exposés à des doses de rayons X entre 0,34 mGy (trois fois la dose par balayage aux rayons X) et 300 Gy (dose d'un équipement d'inspection par rayons X). Puis, les comprimés exposés ont été testés (via des tests de dissolution, tests de désintégration et tests de dureté) et comparés à des comprimés n'ayant pas été exposés aux rayons X (= échantillons de contrôle à 0 Gy).

Cette étude montre que l'exposition aux rayons X n'a pas affecté la qualité pharmaceutique du contenu du médicament. En effet, les échantillons exposés aux rayons X ont présenté le même profil dans les tests (tests de dissolution, tests de désintégration et tests de dureté) que les échantillons de contrôle (0 Gy).

L'exposition aux rayons X jusqu'à 300 Gy n'affecte donc pas la qualité pharmaceutique des médicaments en comprimés.

- Risque des rayons X sur les thérapies cellulaires

De nouvelles thérapies apparaissent depuis quelques années : ce sont les thérapies cellulaires. Les thérapies cellulaires sont des thérapies durables qui consistent notamment à greffer des cellules à un patient afin de restaurer la fonction d'un organe ou d'un tissu [30]. Il est donc utile d'évaluer l'effet des rayons X sur les cellules.

L'étude Effects of Low-Dose X-Ray on Cell Growth, Membrane Permeability, DNA Damage and Gene Transfer Efficiency [31] a été réalisée afin de déterminer si les rayons X à faible dose peuvent induire un effet nocif les cellules biologiques.

Cette étude évalue les effets des rayons X Kilo-V et Mega-V sur la morphologie cellulaire, la viabilité, la perméabilité membranaire, les dommages à l'ADN et la transfection génétique des cellules 293 T et CHO.

On voit dans cette étude que :

-les rayons X Kilo-V de très faibles doses (de 0,01 à 0,04 Gray) n'ont pas induit de changement significatif dans la morphologie cellulaire, la croissance, la perméabilité membranaire et n'ont pas causé de dommages à l'ADN.

-les rayons X Mega-V endommagent les cellules à partir de 1,0 et 1,5 Gray.

Le danger des rayons X sur les cellules est donc dépendant de la dose.

#### 3.2.2.2.2.Lumière

La lumière est un paramètre susceptible de provoquer une instabilité chimique des molécules photosensibles.

En effet, la lumière (rayons visibles et UV) peut catalyser des réactions de dégradation de la molécule : réactions d'oxydation et d'hydrolyse. Selon la molécule, la photolyse est directement proportionnelle à l'intensité lumineuse et sa longueur d'onde [26].

#### 3.2.2.2.3.Radiofréquences

Selon le document de l'Association internationale du transport aérien (IATA), les radiofréquences sont considérées comme de faible énergie bénigne. Cependant, certains produits biologiques peuvent subir des modifications sous l'apport d'énergie RadioFréquences.

Les industries pharmaceutiques doivent donc réaliser, sous une demande de la FDA, des études sur l'impact d'énergie Radiofréquences pour les produits biologiques (ce qui n'est pas nécessaire pour les produits non biologiques) [7].

Peu d'études existent dans la littérature pour évaluer les effets non thermiques des radiofréquences sur les produits biologiques (contrairement aux effets thermiques qui eux sont relativement bien compris). Par conséquent, l'étude Effects of Radio Frequency Identification-Related Radiation on In Vitro Biologics [32] a été réalisée afin de déterminer l'impact des effets non thermiques des radiofréquences sur les produits biologiques.

Pour cela, différents produits biologiques notamment des produits biopharmaceutiques (vaccins, hormones et immunoglobulines) ont été exposés in vitro à 5 fréquences (13,56 MHz, 433 MHz, 868 MHz, 915 MHz et 2,4 GHz), bandes de fréquences internationales les plus couramment utilisées pour la RIFD.

Après exposition, les produits ont été mis en stabilité in vitro.

Les résultats de cette étude montrent que la structure de la protéine n'a pas changé par rapport à l'échantillon de contrôle qui n'a pas été exposé aux radiofréquences : les effets non thermiques du rayonnement radiofréquence sont indétectables et n'ont donc pas d'impact sur les produits biologiques. Compte tenu des réglementations en cours en matière de sérialisation des produits pharmaceutiques, cette étude élimine donc certaines incertitudes entourant l'utilisation des applications RFID pour les produits biologiques.

Toutefois, cette étude n'a pas pris en compte l'effet d'une exposition aux radiofréquences selon la durée de conservation : une deuxième étude devrait être déroulée afin d'étudier l'effet sur des produits provenant du même lot à différents stades de la durée de conservation.

En outre, il appartient à chaque entreprise de déterminer si ses produits peuvent être utilisés en toute sécurité en étant exposés à des radiofréquences [13].

### 3.2.2.2.3. Température

Un des principaux facteurs environnementaux pouvant varier durant le transport et ayant un impact potentiel sur le produit est la température.

En effet, le nombre de médicaments à conserver au froid est de plus en plus important : selon le Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique (Crip), un médicament sur deux mis sur le marché est thermosensible [33].

Les médicaments sont dits thermosensibles lorsque leurs propriétés (physiques, chimiques, microbiologiques, toxicologiques et thérapeutiques) peuvent être altérées en fonction de la température.

Des excursions de température en dehors des limites établies peuvent donc provoquer des altérations du médicament thermosensible qui seront généralement indétectables à l'œil nu. Cependant, ces variations de température peuvent avoir un impact sur les réactions de type physico-chimiques pouvant dégrader le principe actif. En effet, la température peut agir comme un catalyseur ou un inhibiteur de réaction chimique de dégradation telles que l'hydrolyse (décrite dans la partie 3.2.2.2.1) et l'oxydation [17].

Les variations de la température peuvent avoir des effets divers selon la molécule/le principe actif.

#### 3.2.2.2.3.1. Température élevée

##### *3.2.2.2.3.1.1. Loi d'Arrhenius : cinétique de la réaction de dégradation*

Pour la plupart des principes actifs, la cinétique de la réaction de dégradation suit la loi d'Arrhenius (voir Figure 14).

La loi d'Arrhenius traduit l'effet de la température sur la vitesse d'une réaction chimique : elle permet de modéliser la vitesse d'une réaction chimique de dégradation en fonction de la température.

Cette loi est applicable aux réactions chimiques en milieu homogène, c'est à dire aux gaz et liquides.

Elle n'est donc pas (ou peu) applicable pour les formes pharmaceutiques solides qui sont généralement inhomogènes et pour lesquels la mobilité des entités réactives y est diminuée.

Attention, pour ne pas fausser l'estimation de la dégradation, il ne faut pas introduire des facteurs de dégradation supplémentaires (ex : pas d'altération du pH ni de la lumière) [34].

$$k = A \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{R \cdot T}\right)$$

avec :  $k$  = constante de vitesse

$E_a$  = énergie d'activation de la réaction

$A$  = facteur pré-exponentiel

$R$  = constante des gaz parfaits (8,314 J.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>)

$T$  = température en Kelvin

Figure 14 : Loi d'Arrhenius [17].

Dans la plupart des cas, l'énergie d'activation de la réaction est strictement positive.

Dans ce cas (énergie d'activation strictement positive), cette loi montre que plus la température est élevée, plus la vitesse des réactions chimiques notamment de dégradation est élevée.

#### 3.2.2.2.3.1.2. Exemples de dégradation par une température élevée

- **Molécules chimiques**

Les températures élevées accélèrent généralement les réactions de dégradation de molécules chimiques.

Pour exemple, d'une façon générale, pour un principe actif ou un médicament, lorsque sa température de conservation augmente de 10°C, sa durée de validité est réduite d'un facteur 2 ou 3 [26].

De plus, des excursions de température et notamment vers de hautes températures provoquent une détérioration du principe actif et l'apparition de produits toxiques de dégradation.

- **Protéines**

Lors de températures élevées, les peptides peuvent être dénaturés [16].

Par exemple, d'après la revue Thermal stability and storage of human insulin [5], on observe une perte d'activité de l'insuline en fonction des températures de stockage.

L'insuline est généralement formulée sous forme de complexes hexamériques (stabilisés grâce à des ions de zinc et des agents conservateurs phénoliques). Elle prend la forme de monomères pour être libérée et diffusée dans l'organisme (voir Figure 15).

Cependant, des températures élevées peuvent entraîner la formation de fibrilles (les fibrilles étant composées de monomères d'insuline liés entre eux par des liaisons stables).

En effet, la formation des fibrilles d'insuline serait jusqu'à 10 fois plus rapide à 37 °C qu'à 25 °C. Si l'insuline contenue dans les fibrilles est injectée par voie sous-cutanée, la biodisponibilité est réduite car les liaisons stables des molécules d'insuline dans les fibrilles réduisent le nombre de monomères d'insuline disponibles pour la résorption. La formation de fibrille, par des températures élevées, diminue donc l'effet thérapeutique de l'insuline. Toutefois, la dégradation de l'insuline liée à la température n'est pas systématique et dépend de la durée et de la température elle-même [5].

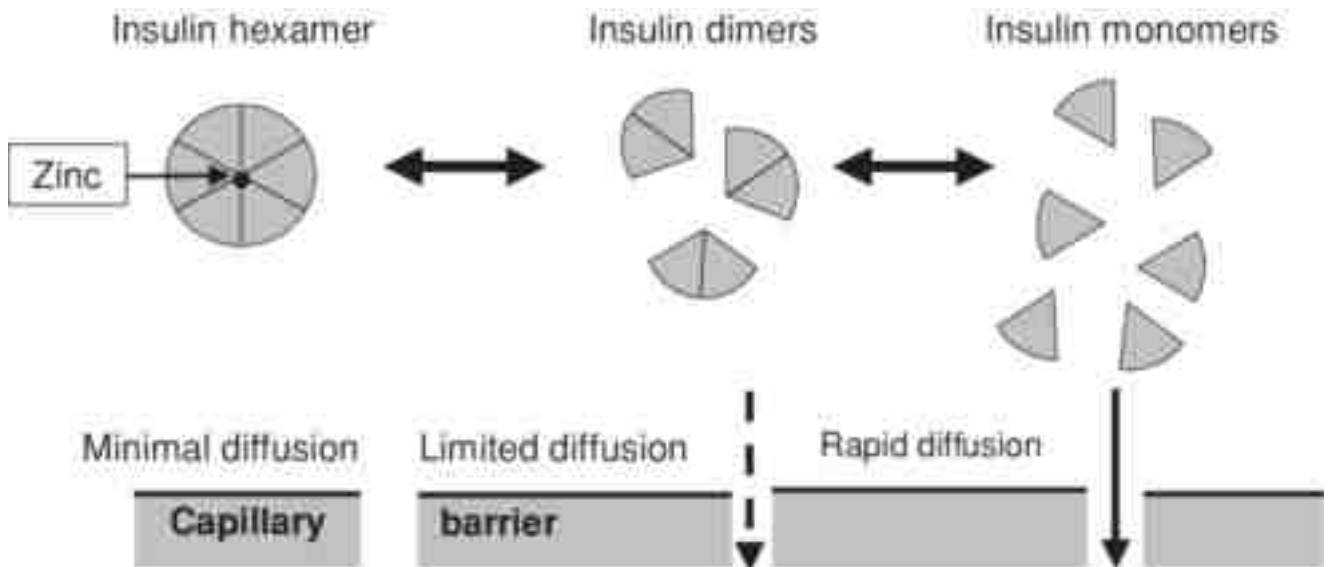


Figure 15 : Structures et modes de libération de l'insuline [35]

### 3.2.2.3.2. Températures basses

La majorité des médicaments qui contiennent des protéines ne supporte pas des excursions de températures vers des températures négatives.

La congélation de protéines provoque la dénaturation de celles-ci les rendant ainsi moins voire inefficaces. C'est le cas par exemple des insulines [17].

Pour les vaccins vivants atténués (BCG, ROR, Varicelle, ...), ceux-ci sont très sensibles aux conditions de températures extrêmes notamment la congélation (même brève) qui inactive le vaccin de manière irréversible et définitive [17].



#### 3.2.2.2.4. Stress mécanique

Un stress mécanique est un paramètre susceptible de provoquer une instabilité des principes actifs principalement de nature protéique (ex : anticorps monoclonaux, enzymes) [16].

En effet, des stress mécaniques lors des manipulations telles que de l'agitation ou des vibrations peuvent causer l'agrégation des anticorps monoclonaux.

L'agrégation étant la principale source d'instabilité physique, les conséquences majeures de l'agrégation peuvent être la perte d'efficacité et/ou l'apparition d'effets toxiques tels que des réactions immunologiques [36].

Pour reprendre l'exemple de l'insuline décrit partie 3.2.2.2.3.1.2, l'insuline est généralement formulée sous forme de complexes hexamériques (stabilisés grâce à des ions de zinc et des agents conservateurs phénoliques). Cependant, en plus de températures élevées, l'agitation peut également favoriser la formation des fibrilles.

Cependant, la formation de fibrille, par agrégation diminue donc l'effet thérapeutique de l'insuline [5].

#### 3.2.2.3. LES RISQUES MICROBIOLOGIQUES

La présence de microorganismes dans des produits pharmaceutiques peut compromettre l'efficacité thérapeutique du produit et représente un risque pour la santé du patient.

Les fabricants doivent donc garantir une faible voire l'absence de contamination microbienne respectant les normes actuelles décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication tout au long du processus de fabrication, de conservation et de distribution des préparations pharmaceutiques.

Selon l'usage, des normes différentes sont à appliquer.

##### 3.2.2.3.1. Qualité microbiologique des préparations et substances pharmaceutiques pour usage pharmaceutique non stérile [37]

Les critères d'acceptation concernant la qualité microbiologique des produits pharmaceutiques à usage non stériles sont décrits dans le chapitre 5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles de la Pharmacopée Européenne 11.2. (ce chapitre ne s'applique pas aux produits contenant des microorganismes viables comme ingrédients actifs) : voir Tableau 2 et Tableau 3 ci-dessous.

Cette liste n'est pas exhaustive et il peut être nécessaire de rechercher d'autres microorganismes en fonction de la composition du produit et de son processus de fabrication.

En plus des microorganismes énumérés dans le Tableau 3, il convient d'évaluer l'importance de la présence d'autres microorganismes en tenant compte des facteurs suivants :

- L'utilisation du produit : le risque varie selon la voie d'administration (ophtalmique, nasale, respiratoire).
- La nature du produit : le risque varie selon sa capacité à favoriser la croissance microbienne
- Le mode d'administration : le risque varie selon le mode d'administration
- La catégorie de patients concernée : le risque peut différer pour les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes fragiles.
- L'utilisation d'agents immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes
- La présence de pathologies, de blessures ou de lésions organiques

*Tableau 2 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des substances non stériles pour usage pharmaceutique [37]*

	<b>DGAT</b> (UFC/g ou UFC/mL)	<b>DMLT</b> (UFC/g ou UFC/mL)
Substances pour usage pharmaceutique	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>

Lorsqu'un critère d'acceptation est prescrit en matière de qualité microbiologique, il est interprété comme suit :

–10<sup>1</sup> UFC : nombre maximal acceptable = 20,

–10<sup>2</sup> UFC : nombre maximal acceptable = 200,

–10<sup>3</sup> UFC : nombre maximal acceptable = 2000, et ainsi de suite.

Tableau 3 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles [37]

Voie d'administration	DGAT (UFC/g ou UFC/mL)	DMLT (UFC/g ou UFC/mL)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparations non aqueuses	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie orale : préparations aqueuses	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie rectale	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	-
Voie buccale Voie gingivale Voie cutanée Voie nasale Voie auriculaire	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL)
Voie vaginale	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Candida albicans</i> (1 g ou 1 mL)
Voie transdermique (limites pour 1 dispositif transdermique, film protecteur et support compris)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 dispositif) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 dispositif)
Films orodispersibles (limites pour 1 film)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 film) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 film) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 film)
Inhalation (des exigences spécifiques s'appliquent aux préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL) Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL)

### 3.2.2.3.2. Qualité microbiologique des préparations et substances pharmaceutiques pour usage pharmaceutique stérile [38]

Les critères d'acceptation concernant la qualité microbiologique des produits pharmaceutiques à usage stérile sont décrits dans le chapitre 5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles de la Pharmacopée Européenne 11.2 : « La stérilité est l'absence de microorganismes viables, définie par un niveau d'assurance de stérilité de valeur inférieure ou égale à  $10^{-6}$ . »

La stérilité constitue un attribut qualité critique pour de nombreuses préparations telles que :

-les préparations dont la stérilité est exigée du fait de leur voie d'administration : préparations parentérales, ophtalmiques ou intramammaires et certaines préparations pour inhalation, pour irrigation ou intra-utérines

-les préparations destinées à être appliquées sur une peau gravement lésée : certaines préparations semi-solides pour application cutanée

### 3.2.2.3.3. Risque microbiologique liée au transport

Les risques microbiologiques du transport sur les médicaments parentéraux étant liés à des dégradations physiques (fissures ou rayures) sur le contenant primaire et donc à une perte d'intégrité du contenant primaire, ceux-ci ont été évalués dans les parties précédentes : partie 3.2.2.1.1 (formes injectables) et partie 3.2.2.1.3 (formes buvables).

## 4. Études de stabilité pour évaluer les conditions de transport

Dans un premier temps, les études de stabilité permettent de définir les conditions de stockage et donc également les conditions de transport acceptables pour un produit.

### 4.1. Généralités et réglementation des études de stabilité

#### 4.1.1. Etude de stabilité et ICH

Il est considéré comme une bonne pratique de tester la stabilité des substances médicamenteuses et des produits pharmaceutiques conformément aux lignes directrices [7].

Les études de stabilité réalisées sur une nouvelle substance ou un nouveau produit médicamenteux sont décrits dans les normes ICH (International Conference of Harmonisation) et notamment ICHQ1. Celles-ci concernent les études à réaliser de manière standardisée et internationalement reconnue pour obtenir une approbation et l'exportation des produits en Europe, au Japon et aux États-Unis, mais pas forcément pour les autres pays [1].

L'ICHQ1 est subdivisée en plusieurs guides [39] :

-ICHQ1A (R2) « Stability testing of new drug substances and products » : Ce guide donne des recommandations sur les études de stabilité (température, humidité) selon les zones climatiques.

-ICHQ1B « Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products ». Ce guide donne des recommandations concernant la réalisation des tests de photostabilité.

-ICHQ1C « Stability testing for new dosage forms ». Ce guide étend les principales lignes directrices sur la stabilité aux nouvelles formulations de médicaments déjà approuvés et définit les circonstances dans lesquelles des données de stabilité réduites peuvent être acceptées.

-ICHQ1D « Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products ». Ce guide décrit les principes généraux pour les études de stabilité allégées et fournit des exemples de modèles de bracketing et matrixing.

-ICHQ1E « Evaluation of stability data ». Ce guide explique les situations possibles dans lesquelles l'extrapolation des périodes des durées de conservation au-delà des données en temps réel peut être appropriée. En outre, il fournit des exemples d'approches statistiques de l'analyse des données de stabilité.

-ICHQ1F « Stability Data package for registration Applications in Climatic Zones III and IV ». Ce guide donne les recommandations pour définir les conditions de stockage dans les zones climatiques III (climat chaud et sec) et IV (climat chaud et humide).

De plus, les études de stabilité sont également décrites dans l'annexe 2 de la série de rapports techniques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), no 953, 2009, intitulée « Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products » [7].

#### 4.1.2. Objectif des études de stabilité

Comme décrit dans les principes généraux de l'ICHQ1A : « *Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'une nouvelle substance médicamenteuse ou d'un nouveau produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, tout en permettant d'établir les conditions d'entreposage, les périodes pour les contre-essais et la durée d'entreposage.* » [1].

Ces études sont réalisées à différents moments du cycle de vie du médicament.

Durant le développement du médicament, les études de stabilité permettent d'identifier les produits de dégradation et leur potentielle toxicité ainsi que les facteurs favorisant cette dégradation.

Ces études vont donc permettre, selon les facteurs de dégradation, de définir et fixer la durée de péremption et donc la durée de conservation dans des conditions de stockage définies (paramètres environnementaux adaptés).

Pour cela, et dans un programme de stabilité standard, plusieurs études ou essais sont exécutés [7] :

1. **Etude de stress, ou essais sous contraintes**, pour déterminer la voie de dégradation de la substance médicamenteuse
2. **Études de stabilité de la substance active** pour définir la stabilité dans des conditions de stockage à long terme et accélérées
3. **Études de stabilité du produit pharmaceutique** pour définir la stabilité dans des conditions de stockage à long terme et accélérées : conditions de stockage optimales et durées de conservation du produit médicamenteux.

Après avoir été exposé à des conditions de stabilité définies, le médicament est analysé à des intervalles de temps préétablis.

## 4.2. Etude de stress

### 4.2.1. Requis et lignes directrices

Afin de déterminer la sensibilité d'un médicament aux paramètres environnementaux, des études dites « de stress » sont réalisées. Ces études de stress permettent de déterminer le profil et la voie de dégradation de la substance médicamenteuse ou du produit fini ainsi que d'établir des méthodes analytiques de détection appropriées.

Ces études sont indiquées dans les textes de l'ICH (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments) et de l'OMS (Organisation mondiale de la santé).

Les résultats de ces études font partie intégrante des informations fournies aux autorités réglementaires [7].

-D'après l'ICH Q1A, Glossaire [1], les études ou tests de stress peuvent être réalisés pour la substance active ou le produit fini. Elles font partie de la stratégie de développement et permettent d'évaluer l'effet de conditions sévères sur la substance/le produit.

-D'après ICH Q1A (2.1.2) [1], « *Les tests de stress de la substance médicamenteuse peuvent aider à identifier les produits de dégradation probables, ce qui peut à son tour aider à établir les voies de dégradation et la stabilité intrinsèque de la molécule et à valider le pouvoir d'indication de la stabilité des procédures analytiques utilisées. La nature des tests de résistance dépendra de la substance médicamenteuse individuelle et du type de produit médicamenteux concerné.* ».

De plus, l'ICH Q1A (2.1.2) donne des indications générales sur la manière de réaliser les tests de stress. Les résultats de ces tests sont essentiels pour déterminer la sensibilité d'une substance médicamenteuse à la température, à l'humidité, à l'oxydation, au pH et à la lumière (les conditions standard pour les tests de photostabilité sont décrites dans l'ICH Q1B). Les résultats des tests de stress sont utiles lorsqu'il s'agit de transporter la substance médicamenteuse, et aideront à déterminer les tests appropriés pour contrôler les conditions de transport du produit médicamenteux [7].

-D'après l'ICH Q5C [40], Stabilité des produits biologiques/biotechnologiques, section 6.3. Conditions accélérées et de stress : "*Les études dans des conditions de stress peuvent être utiles pour déterminer si des expositions accidentelles à des conditions autres que celles proposées (par exemple, pendant le transport) sont délétères pour le produit et également pour évaluer quels paramètres d'essais spécifiques peuvent être les meilleurs indicateurs de la stabilité du produit. Les études sur l'exposition de la substance ou du produit médicamenteux à des conditions extrêmes peuvent aider à révéler des schémas de dégradation ; si c'est le cas, ces changements doivent être surveillés dans les conditions de stockage proposées.* ».

Cependant, cette guideline met en garde concernant les produits biotechnologiques/biologiques : « *Bien que les lignes directrices tripartites sur la stabilité décrivent les conditions de l'étude accélérée et de l'étude sous contrainte, le demandeur doit noter que ces conditions peuvent ne pas être appropriées pour les produits biotechnologiques/biologiques. Les conditions doivent être soigneusement sélectionnées au cas par cas* ».

Au début du développement d'une substance médicamenteuse et/ou d'un produit pharmaceutique, les fabricants effectuent donc des tests de stress pour déterminer sa sensibilité à différentes conditions environnementales/différents facteurs de stress (température, humidité, oxydation, pH et lumière) et poussent les conditions d'étude jusqu'au moment où les voies de dégradation sont activées et détectées.

De plus, ces tests mettent en évidence la valeur des méthodes analytiques pour détecter la dégradation du produit et la nature des voies de dégradation [7].

#### 4.2.2. Etude de stress sur une substance active

Comme décrit dans l'ICHQ1A [1], les études de stress peuvent être réalisées sur un seul lot de substance médicamenteuse.

Un exemple est cité dans l'étude Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products [7] :

Dans la Figure 16, la substance médicamenteuse a été placée à 50°C pendant 0 (trace noire), 3 (trace rouge) et 7 jours (trace verte) et analysée par HPLC.

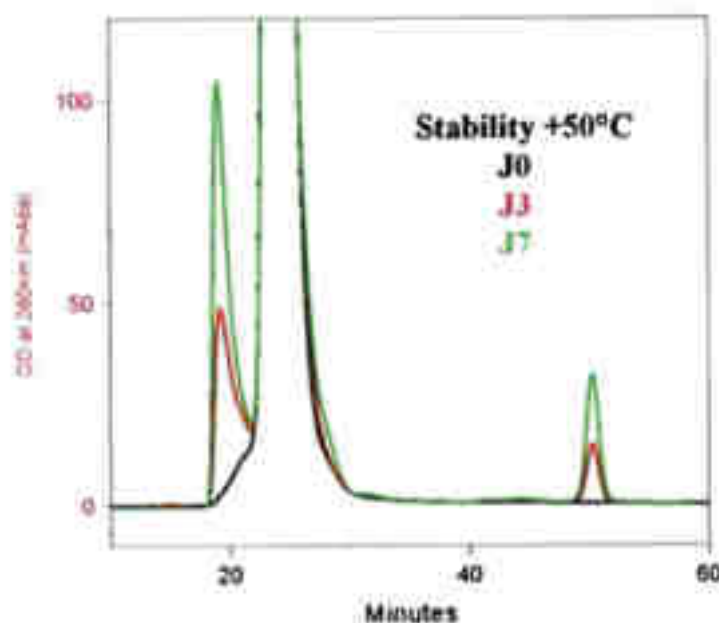


Figure 16 : Etude de dégradation : exemple de traces HPLC d'une substance médicamenteuse à 0, 3 et 7 jours à +50°C [7]

Le pic principal (le seul à J0) correspond à la substance médicamenteuse, sans produit de dégradation. Cependant, on peut voir sur les traces HPLC que deux pics de dégradations se forment avant et après le pic principal après 3 jours et que ces pics augmentent après 7 jours.

Il est donc essentiel de déterminer la stabilité des produits et les sous-produits de dégradation, potentiellement toxiques.

Les résultats de ces études fournissent des indications pour le transport de substances médicamenteuses en déterminant si des mesures de précaution spécifiques sont nécessaires ou si les conditions environnementales actuelles sont adéquates.



#### 4.2.3. Etude de stress sur un produit pharmaceutique fini

Pour les produits médicamenteux, les résultats des études de stress ne sont généralement pas directement interprétables, à l'exception des produits similaires à la substance médicamenteuse. Cela est dû au fait que la présence d'excipients peut potentiellement altérer positivement les caractéristiques intrinsèques d'une substance médicamenteuse [7].

D'une manière générale, ces études sont d'une aide précieuse pour le fabricant afin de déterminer les facteurs et conditions de transport pouvant impacter les médicaments.

### 4.3. Études de stabilité

#### 4.3.1. Requis et lignes directrices [1]

En plus des études de stress, des études de stabilité : long terme, accélérée et intermédiaire sont réalisées et décrites dans l'ICHQ1A.

Ces études permettent d'évaluer les conditions de stockage de la substance médicamenteuse et/ou du produit pharmaceutique. En effet, plusieurs paramètres sont évalués dans cette étude dont :

- la stabilité thermique
- la sensibilité à l'humidité

Les conditions de stockage et la durée des études choisies doivent donc être suffisantes pour couvrir le stockage, l'expédition et l'utilisation ultérieure.

Selon l'ICH Q1A (R2) [1], différents critères concernant les études de stabilité pour la substance médicamenteuse et le produit pharmaceutique sont à respecter :

- Nombre de lots : Au moins trois lots sont à tester.
- Production : Les lots utilisés en stabilité doivent être obtenus par la même méthode et selon le même procédé qui seront utilisés à l'échelle commerciale. La qualité des lots doit refléter la qualité du produit qui sera fabriqué à l'échelle commerciale.
- Dispositif d'emballage : Les lots doivent être présentés dans un emballage identique ou similaire à celui proposé lors de la chaîne logistique pour la commercialisation
- Conditions climatiques : Les conditions dépendent du type d'étude (étude de stabilité à long terme ou accélérée) et de la zone climatique.

#### 4.3.2. Trois types d'études de stabilité décrites dans l'ICHQ1A et conditions associées [1]

##### 4.3.2.1. Types d'études de stabilité

Les études de stabilité peuvent être divisées en 3 types :

##### **3.2.1. Etudes de stabilité long terme**

D'après le glossaire de l'ICHQ1A [1], les essais à long terme sont définis comme : « *études de stabilité dans les conditions de stockage recommandées pour la période de contre-essai ou la durée de conservation proposée (ou approuvée) pour l'étiquetage.* »

Concernant les fréquences des essais à long terme, comme décrit dans les parties 2.1.6 et 2.2.6

Fréquence des essais de l'ICHQ1A [1], ces fréquences doivent être suffisantes pour établir le profil de stabilité de la substance médicamenteuse ou du produit pharmaceutique.

Généralement, pour les substances médicamenteuses et pour les produits dont la durée de conservation prévue est d'au moins 12 mois, la fréquence des essais dans les conditions de stockage à long terme doit être de 3 mois la première année, de 6 mois la deuxième année et d'une année par la suite jusqu'à la durée de conservation prévue.

Concernant les conditions de stockage des essais à long terme, comme décrit dans les parties 2.1.7 et 2.2.7. Conditions de stockage de l'ICHQ1A [1] : « *Les essais à long terme doivent couvrir une période minimale de 12 mois sur au moins trois lots primaires au moment de la soumission et doivent être poursuivis pendant une période suffisante pour couvrir la période de conservation proposée. Les données supplémentaires accumulées au cours de la période d'évaluation de la demande d'enregistrement doivent être soumises aux autorités si celles-ci en font la demande.* »

Les études de stabilité à long terme (ou en temps réel) permettent de reproduire les conditions de conservation du médicament dans des conditions de température et d'humidité selon le climat du pays où le produit sera commercialisé.

Pour cela, 4 zones climatiques différentes sont définies : I, II, III et IV et à chaque zone correspond des conditions qui doivent être utilisées lors des études de stabilité à long terme (voir Tableau 4) [41].

*Tableau 4 : Caractéristiques des différentes zones climatiques [41]*

<b>Zone</b>	<b>Climat</b>	<b>Conditions</b>
<b>I</b>	Tempéré	21°C / 45% HR
<b>II</b>	Subtropical et méditerranéen	25°C / 60% HR
<b>III</b>	Chaud et sec	30°C / 35% HR
<b>IVA</b>	Chaud et humide	30°C / 65% HR
<b>IVB</b>	Chaud et très humide	30°C / 75% HR

### **3.2.2. Etude de stabilité accélérée**

D'après le glossaire de l'ICHQ1A [1], les études de stabilité accélérées sont définies comme : « *Études conçues pour augmenter le taux de dégradation chimique ou de changement physique d'une substance ou d'un produit médicamenteux en utilisant des conditions de stockage exagérées dans le cadre des études de stabilité formelles. Les données de ces études, en plus des études de stabilité à long terme, peuvent être utilisées pour évaluer les effets chimiques à plus long terme dans des conditions non accélérées et pour évaluer l'effet des excursions à court terme en dehors des conditions de stockage indiquées sur l'étiquette, telles que celles qui peuvent se produire pendant le transport* ».

Les études de stabilité accélérée sont notamment utilisées pour évaluer l'importance des écarts de température en dehors des conditions standard pendant le transport : ICH Q1A chapitre 2.1.7 [1] : "*Les données des études de stabilité accélérées peuvent être utilisées pour évaluer l'effet des excursions à court terme supérieures ou inférieures aux conditions de stockage indiquées sur l'étiquette qui peuvent se produire pendant l'expédition des produits pharmaceutiques*".

Concernant les fréquences des études de stabilité accélérées, comme décrit dans les parties 2.1.6 et 2.2.6 Fréquence des essais de l'ICHQ1A [1], il est recommandé de procéder, dans le cadre d'une étude de 6 mois, à des tests en 3 points : à 0, 3 et 6 mois.

### **3.2.3. Etudes de stabilité intermédiaire**

Comme décrit dans l'ICHQ1A [1], des essais dans des conditions de stockage intermédiaires sont réalisées lorsqu'un changement significatif, c'est à dire le fait de ne pas répondre à la spécification, est observé dans les conditions de stockage accélérées.

Concernant les fréquences des études de stabilité intermédiaires, comme décrit dans les parties 2.1.6 et 2.2.6 Fréquence des essais de l'ICHQ1A [1], il est recommandé de procéder, dans le cadre d'une étude de 12 mois, à des tests en 4 points : à 0, 6, 9 et 12 mois.

De plus, comme indiqué dans l'ICHQ1A [1], les données relatives aux conditions de stockage accéléré et, le cas échéant, aux conditions de stockage intermédiaire peuvent être utilisées pour évaluer l'effet des excursions à court terme en dehors des conditions de stockage indiquées sur l'étiquette (par exemple, lors d'excursions durant l'expédition).

#### 4.3.2.2. Conditions de stockage des études de stabilité

Des extraits des conditions de stockage à long terme, accéléré et, le cas échéant, intermédiaire des substances médicamenteuses provenant de l'ICHQ1A [1] sont détaillées ci-dessous :

##### 1. **Cas général** (Partie 2.1.7.1. et Partie 2.2.7.1. de l'ICHQ1A)

Le cas général s'applique si la substance médicamenteuse n'est pas spécifiquement couverte par une section ultérieure (voir Tableau 5). D'autres conditions de stockage peuvent être utilisées si cela se justifie.

Tableau 5 : Conditions de stockage des études de stabilité - Cas général [1]

Etude	Condition de stockage	Période minimale couverte lors de la soumission
Long terme	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR or 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	12 mois
Intermédiaire	30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	6 mois
Accélérée	40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR	6 mois

##### 2. **Substances ou produits médicamenteux destinés à être conservés au réfrigérateur** (Partie 2.1.7.2. et Partie 2.2.7.4. de l'ICHQ1A)

Dans le cas de substances ou produits médicaments destinés à être conservés au réfrigérateur, des conditions de stockage sont recommandées dans l'ICH1A (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Conditions de stockage des études de stabilité - Substances ou produits médicamenteux destinés à être conservés au réfrigérateur [1].

Etude	Condition de stockage	Période minimale couverte lors de la soumission
Long terme	5°C ± 3°C	12 mois
Accélérée	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR	6 mois

##### 3. **Substances ou produits médicamenteux destinés à être conservés au congélateur** (Partie 2.1.7.3. et Partie 2.2.7.5. de l'ICHQ1A)

Dans le cas de substances ou produits médicaments destinés à être conservés au congélateur, des conditions de stockage sont recommandées dans l'ICH1A (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Conditions de stockage des études de stabilité - Substances ou produits médicamenteux destinés à être conservés au congélateur [1].

Etude	Condition de stockage	Période minimale couverte lors de la soumission
Long terme	- 20°C ± 5°C	12 mois

#### **4. Substances ou produits médicamenteux destinés à une température inférieure à -20°C (Partie 2.1.7.4. et Partie 2.2.7.6. de l'ICHQ1A)**

Les substances médicamenteuses destinées à être stockées à une température inférieure à -20°C doivent être traitées au cas par cas.

##### 4.3.3. Études supplémentaires centrées sur l'impact des variations de températures

###### 4.3.3.1. *Études sur les cycles de température*

###### 4.3.3.1.1. Objectif et requis des études sur les cycles de température

En plus des études de stabilité décrites ci-dessus, d'autres études de stabilité sont requises selon les pays donnant l'autorisation de mise sur le marché.

C'est notamment le cas de l'autorité sanitaire australienne : TGA qui demande des études de stabilité sur les cycles de température : « *Dans la mesure du possible, inclure une étude sur les cycles de température.* » [42].

L'objectif des études de cycle de température est d'anticiper les différentes variations de températures qui peuvent avoir lieu durant le processus de distribution.

Ce type d'étude est justifiée car cela concerne un pays pour lequel les conditions de transport sont défavorables pour les produits thermosensibles qui nécessitent d'être expédiés dans le respect de la température de stockage approuvée.

En effet, la plupart des produits étant fabriqués en Europe et aux États-Unis, ils sont ensuite transportés jusqu'en Australie après leur libération. Les expéditions prennent donc généralement un certain temps en raison des distances à parcourir. D'autant plus que ces expéditions traversent souvent la région équatoriale du globe (zone IV selon l'ICHQ1F), qui est donc une région chaude et humide.

Il est donc fréquent que durant l'expédition des écarts prolongés par rapport aux conditions de stockage approuvées se produisent, exposant les produits à des températures susceptibles d'altérer la qualité des médicaments, le rendant ainsi inacceptable et impropre à la distribution.

L'étude des cycles de température est donc un requis notamment pour mettre sur le marché australien un produit. Par conséquent, en cas de non-réalisation de ce type d'étude, une justification doit être apportée, avec des preuves suffisantes pour statuer sur l'absence d'impact qualité. En effet, d'après le guide de l'autorité sanitaire australienne : TGA intitulé « Essais de stabilité pour les médicaments délivrés », Chapitre 14.4.4. Données relatives à l'expédition et à la stabilité [42] : « *Lorsqu'une étude de cycle n'est pas disponible, le promoteur devra fournir une justification, avec suffisamment de preuves à l'appui, pour expliquer pourquoi la qualité du produit n'a pas été affectée.* »

#### 4.3.3.1.2. Conditions de réalisation des études sur les cycles de température

Le guide de l'autorité sanitaire australienne : TGA intitulé « Essais de stabilité pour les médicaments délivrés », Chapitre 14.4.4. Données relatives à l'expédition et à la stabilité [42] donne les recommandations et conditions à suivre dans le cadre de cette étude.

Les études de stabilité des cycles de température doivent respecter les conditions suivantes :

- Inclure, de préférence, trois lots de produits à l'échelle commerciale
- Inclure au moins un cycle au-dessus (et, si nécessaire, en-dessous) des conditions de stockage d'une ampleur suffisante pour couvrir la majorité de l'excursion projetée susceptible de se produire (par exemple : -5 °C et +30 °C). Des cycles multiples peuvent être inclus si nécessaire.
- Reproduire ou dépasser la durée maximale probable d'une excursion de transport pour la durée du cycle (par exemple, 3 jours ou 72 heures pour le fret aérien ou 3 à 6 semaines pour le fret maritime)
- Effectuer les cycles de température sur les échantillons au début de la durée de conservation du produit
- Effectuer une évaluation de la stabilité à la fin de la durée de conservation du produit
- Appliquer les techniques, les spécifications et les intervalles appropriés pour les essais de stabilité.

Plus précisément, les conditions suivantes sont proposées par la thèse sur les Bonnes Pratiques de Distribution : de la mise en place du transport dirigé à la validation de transport [2] : -20°C pendant 48 heures puis +40°C/75% HR pendant 48 heures sur différents cycles successifs. De plus, le produit devra être présenté dans un emballage identique ou similaire à celui proposé lors de la chaîne logistique pour la commercialisation (vrac et/ou fini).

Concernant les produits déjà enregistrés et sur le marché, ce type d'étude peut être inclus dans l'étude de stabilité annuelle requise en vertu de la directive sur les produits pharmaceutiques par les BPF.

#### 4.3.3.2. *Études de courtes excursions de température [2]*

De plus, comme proposé par la thèse sur les Bonnes Pratiques de Distribution : de la mise en place du transport dirigé à la validation de transport [2], des études de courtes excursions de température peuvent être réalisées afin d'anticiper l'impact des températures extrêmes hautes et basses durant le processus de distribution.

Pour cette étude, les conditions de stockage sont les suivantes : exposition du produit à des températures extrêmes telles que -20°C et +60°C/75% d'HR. De plus, le produit devra être présenté dans un emballage identique ou similaire à celui proposé lors de la chaîne logistique pour la commercialisation (vrac et/ou fini).

L'objectif étant d'évaluer le comportement du produit lorsqu'il est soumis à des températures très basses et très élevées, les produits exposés doivent ensuite être mis en stabilité et analysés selon les intervalles appropriés pour les essais de stabilité afin d'évaluer la conformité du produit ou non aux spécifications.

Ces études de courtes excursions de température sont notamment requises pour les substances ou produits pharmaceutiques congelés :

- ICH Q1A chapitre 2.1.7.3 [1] : Substances médicamenteuses destinées à être conservées dans un congélateur : *"Des essais sur un seul lot à une température élevée (p. ex. 5°C±3°C ou 25°C±2°C) pendant une période de temps appropriée doivent être effectués pour étudier l'effet des excursions à court terme en dehors des conditions de stockage proposées sur l'étiquette, p. ex. pendant l'expédition ou la manipulation."*

- ICH Q1A chapitre 2.2.7.5 [1] : Produits pharmaceutiques destinés à être conservés dans un congélateur *"En l'absence de conditions de conservation accélérée pour les produits pharmaceutiques destinés à être conservés dans un congélateur, il convient de tester un seul lot à une température élevée (par exemple, 5°C±3°C ou 25°C±2°C) pendant une période de temps appropriée afin de déterminer l'effet des excursions à court terme en dehors des conditions de conservation proposées sur l'étiquette."*

#### 4.3.3.3. *Maitrise de la température par les études de stabilité*

Les produits médicamenteux peuvent être sujets à des excursions de températures durant le transport. Comme décrit dans les parties précédentes, différentes études permettent de prédire et d'évaluer les effets des excursions de température sur les produits médicamenteux durant le processus de distribution :

- Les études de stabilité à long terme (ICH Q1A)
- Les études de stabilité accélérées (ICH Q1A)
- Les études de stabilité intermédiaire (ICH Q1A)
- Les études sur les cycles de température (TGA)
- Les études de courtes excursions de température

Les conditions de température et d'hygrométrie pour ces études sont résumées dans le Tableau 8 ci-dessous selon les types de produits [2].

Tableau 8 : Différents types d'études avec les conditions associées [2]

	15-25°C	2-8°C	-20°C / -10°C
<b>Etudes de stabilité long terme</b>	25°C/60% HR pendant 12 mois	5°C pendant 12 mois	-20°C pendant 12 mois
<b>Etudes de stabilité accélérée</b>	40°C/75% HR pendant 6 mois	25°C/60% HR pendant 6 mois	5°C pendant 6 mois
<b>Etudes concernant les excursions de température à court terme</b>	1) -20°C pendant 2 jours 2) 60°C/75% HR pendant 2 jours	1) -20°C pendant 2 jours 2) 40°C/75% HR pendant 2 jours	25°C/60% HR pendant 2 jours
<b>Etudes concernant les cycles de température</b>	-20°C pendant 2 jours puis 40°C/75% HR pendant 2 jours	-20°C pendant 2 jours puis 25°C/60% HR pendant 2 jours	-20°C pendant 2 jours puis 5°C pendant 2 jours

Ces diverses études visent ainsi à contrôler la distribution, en mettant particulièrement l'accent sur d'éventuelles fluctuations et variations de température pouvant survenir lors des opérations de distribution et de transport.

#### 4.3.4. Photostabilité

##### 4.3.4.1. Objectif et principe des études de photostabilité

Les essais de photostabilité sont décrits dans l'ICHQ1B [43].

La photostabilité des nouvelles substances actives et des produits pharmaceutiques doit être évaluée afin de démontrer que l'exposition à la lumière ne provoque pas de changement inacceptable, c'est-à-dire qu'il ne dépasse pas les limites définies.

Comme décrit dans l'ICHQ1B [43], le principe de l'évaluation de la photostabilité repose sur une approche systématique :

1. Essais portant sur la substance médicamenteuse
2. Essais portant sur le produit fini sorti de l'emballage primaire
3. Au besoin, essais portant sur le produit fini dans l'emballage primaire
4. Au besoin, essais portant sur le produit fini dans l'emballage de commercialisation

La Figure 17 décrit les conditions pour lesquels les essais des points 2, 3 et 4 doivent être réalisés.

L'évaluation sera plus ou moins poussée selon la présence des changements acceptables ou non pendant l'étude d'exposition à la lumière.



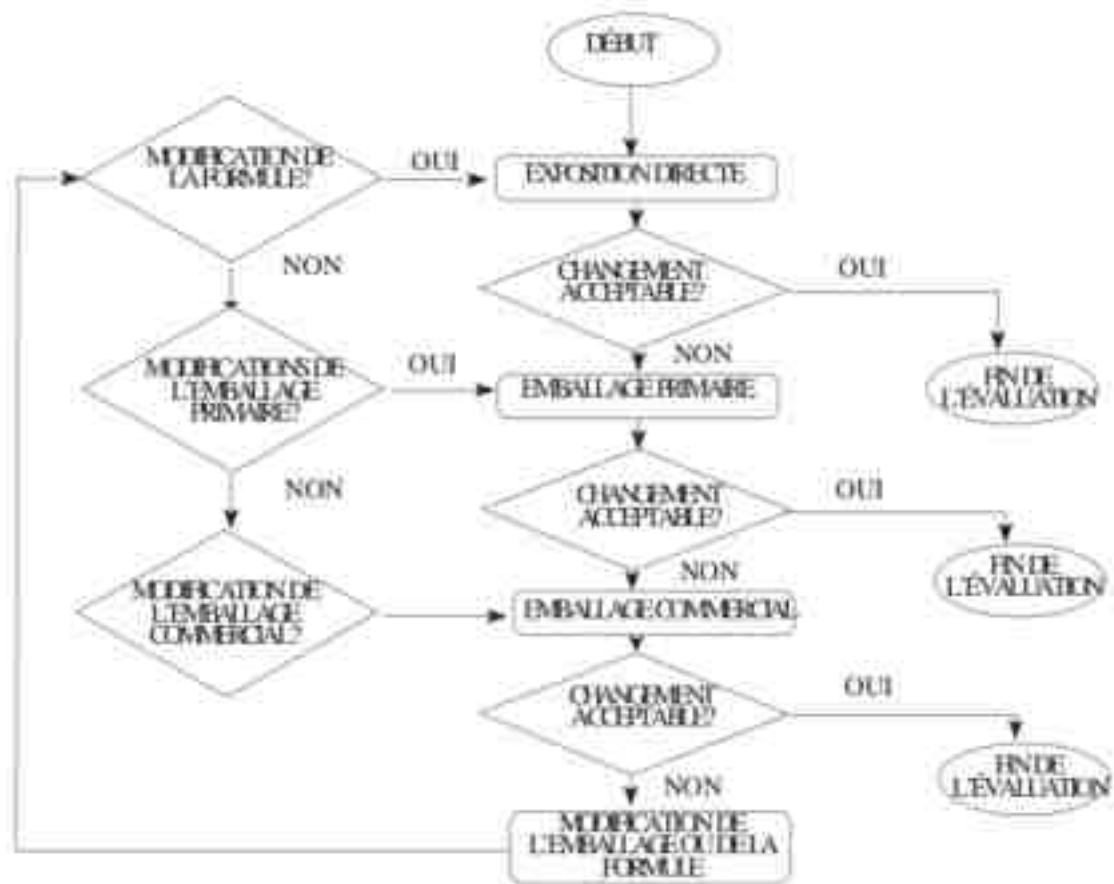


Figure 17 : Organigramme d'évaluation de la photostabilité des produits finis [43]

#### 4.3.4.2. Réalisation des essais de photostabilité [43]

##### 4.3.4.2.1. Sources lumineuses

Les essais doivent être effectués avec des sources lumineuses validées :

-Option 1 : Utilisation d'une source lumineuse donnant un rendement comparable à celui de l'étalon d'émission (D65/ID65)

- D65 est l'étalon international de lumière du jour extérieure défini dans la norme ISO 10977 (1993).
- ID65 est l'équivalent de la lumière du jour indirecte intérieure.

-Option 2 : Exposition du même échantillon à :

- la lampe fluorescente blanche froide donnant un rendement comparable à celui indiqué dans la norme ISO 10977 (1993)
- et
- la lampe de lumière ultraviolette proche avec distribution spectrale entre 320 nm et 400 nm et une émission d'énergie maximum comprise entre 350 nm et 370 nm (une partie importante des UV doit être comprise entre les bandes de 320 à 360 nm et de 360 à 400 nm)

Cependant, il est impératif de contrôler la température afin de réduire son impact local au minimum. Si besoin, un échantillon de référence doit être placé dans l'obscurité dans des conditions similaires.

#### 4.3.4.2.2. Essais de dégradation accélérée pour les études de photostabilité

Des essais de dégradation accélérée sont réalisés sur la substance médicamenteuse.

D'après le glossaire de l'ICHQ1B [43] : « *dans les épreuves de dégradation accélérée, l'échantillon est intentionnellement placé dans des conditions où il se dégrade. Ces épreuves, qui sont normalement effectuées sur la substance médicamenteuse durant la phase de développement, servent à évaluer la photosensibilité globale de la substance en question pour la mise au point des méthodes d'évaluation et/ou pour l'étude des voies de dégradation* ».

L'essai de dégradation accélérée peut être réalisé dans diverses conditions d'exposition : cela dépend de la photosensibilité de la substance médicamenteuse évaluée et de l'intensité des sources lumineuses utilisées.

Pour ces études, les échantillons doivent être placés dans des contenants chimiquement inertes et transparents.

#### 4.3.4.2.3. Analyse des échantillons

Une fois la période d'exposition terminée, les échantillons sont :

1. Examinés afin d'identifier d'éventuels changements dans leurs caractéristiques physiques (ex : l'apparence, la limpidité ou la couleur de la solution)
2. Analysés en utilisant des méthodes validées pour évaluer la teneur et détecter les produits de dégradation éventuels pouvant résulter de la dégradation photochimique

#### 4.3.5. Utilisation des études de stabilité pour évaluer les conditions de transport

##### 4.3.5.1. Intérêt des études de stabilité pour évaluer les conditions de transport

Les études de stabilité permettent de définir les conditions de stockage et donc les conditions de transport acceptables pour un produit.

Ces études fournissent des données concernant la dégradation de la substance médicamenteuse et du produit pharmaceutique selon différents paramètres environnementaux dont la température, l'humidité et la lumière.

De plus, les études de stabilité étant réalisées selon des conditions extrêmes potentielles de température et d'humidité (conditions défavorables), ces études sont des supports pour évaluer des éventuelles excursions durant le transport.

#### *4.3.5.2. Études de combinaison [7]*

Dans le cadre des études de stabilité pour évaluer les conditions de transport, il est intéressant de réaliser des études combinées.

En effet, chaque condition de stress imposée au produit augmentera les mécanismes de dégradation qui affectent sa qualité. Certains d'entre eux auront un effet négligeable, mais d'autres auront des conséquences importantes.

Pour exemple, si le produit est transporté en dehors de ses conditions de stockage, il est important de s'assurer que la date de péremption déterminée lors des études à long terme reste valable.

Pour cela, des études combinées peuvent soumettre le produit à des conditions de transport, et/ou à des écarts de température, à différents moments de l'étude de stabilité à long terme (au début, au milieu et/ou à la fin) afin de simuler des conditions réelles.

#### *4.3.5.3. Quand réaliser un test de stabilité pour évaluer les conditions de distribution ? [7]*

Afin d'évaluer les conditions de transport ou distribution par les études de stabilité, il faut toutefois veiller à ce que les études de stabilité soient réalisées au bon moment dans le cadre du plan de développement global.

Si elles sont planifiées trop tôt, elles risquent d'être invalidées si la formulation, le contenant ou les plans de distribution sont révisés, et les études devront alors être répétées.

Cependant, si les données sont insuffisantes, le fabricant sera contraint d'utiliser des conditions de transport et de distribution réputées protectrices pour le produit lors des études précliniques et cliniques.

Par conséquent, les études de stabilité pour le transport et la distribution d'un produit sont raisonnablement et généralement menées avec la stabilité d'un produit préparé pour les essais cliniques de phase 3. À ce stade du développement du produit, le fabricant a déjà accumulé des données préliminaires sur la stabilité, qui donnent une indication des conditions de stockage et de distribution appropriées ; mais celles-ci doivent être remises en question, étant donné que le processus, la formulation, l'emballage, etc. ont pu être modifiés avant le début des essais cliniques de phase 3.

## 5. Mise sous contrôle et maîtrise des risques

### 5.1. Règlementation

#### 5.1.1. Objectif/Principe de la réglementation pour la distribution et le transport des médicaments

Comme expliqué dans la partie 2, chaque entreprise pharmaceutique développe sa propre approche en matière de distribution, et les schémas peuvent varier considérablement d'un acteur à l'autre.

De plus, comme présenté dans la partie 3, le transport peut avoir un impact non négligeable sur les médicaments : diminution voire inhibition de leurs effets thérapeutiques, et potentielle toxicité.

Il est donc essentiel d'avoir une réglementation commune afin de garantir une distribution et transport des médicaments de qualité aux patients.

#### 5.1.2. Différentes réglementations selon les pays

Les textes réglementaires concernant la distribution et le transport de médicaments diffèrent selon les pays. Le Tableau 9 ci-dessous présente une liste non exhaustive des différents textes réglementaires selon certains pays [2].

*Tableau 9 : Liste de textes réglementaires concernant la distribution et le transport des médicaments selon les pays [2]*

<b>Pays</b>	<b>Règlementation</b>
Europe	Guidelines des « Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use »
États-Unis	21 Code Federal Regulations - Part 210 and 211 USP (1083) Good Distribution Practices - Supply Chain Integrity USP (1079) Good Storage and Shipping Practices for Drug Products
Canada	Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation
Argentine	Regulación de la cadena de frío de los medicamentos
Brésil	Good Manufacturing Practice (GMP) and Good Distribution Practice (GDP) Requirements - National Health Surveillance Agency
Danemark	Good Manufacturing Practice (GMP) and Good Distribution Practice (GDP)
Irlande	Medicinal Products (Prescription and Control of Supply)
Chine	Good Supply Practice for Pharmaceutical Products
Australie	Australian code of good wholesaling practice for therapeutic goods for human use
Singapour	Guidance notes on Good Distribution Practice
Inde	Guidelines on Good Distribution Practices for Biological Products Guidelines on Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products

### 5.1.3. Bonnes Pratiques de Distribution

Le guide des Bonnes Pratiques de Distribution constitue la réglementation de base pour la distribution pharmaceutique. Ce guide complète ainsi les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication auxquelles sont soumis les laboratoires fabricants [2].

Les Bonnes Pratiques de Distribution ont été rédigées par des experts européens du domaine pharmaceutique des différents Etats Membres de l'Union Européenne.

Les dernières exigences ont été publiées au Journal officiel de l'Union Européenne le 5 novembre 2013 : Bonnes Pratiques de Distribution N°2013/C 68/01 [44].

Ces Bonnes Pratiques sont adaptées aux spécifications françaises dans le guide des Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. En France, les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain [45] ont été décidées par la directive générale de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, le 20 Février 2014 et publiés au Bulletin Officiel Spécial du Ministère des Affaires sociales et de la Santé le 17 Juin 2014, sous le n°2014/9 bis.

Ce guide répond notamment à l'article L.5121-5 du code de la santé publique (CSP) précisant que la préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Il est applicable à tous les établissements pharmaceutiques définis à l'article R. 5124-2 et L. 5124-19 du CSP : aux fabricants, aux importateurs, aux exploitants chargés des opérations de distribution en gros, aux dépositaires, aux grossistes répartiteurs, à tout autre établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution en gros de médicaments sur le territoire national ou à partir du territoire national et aux personnes exerçant des activités de courtage de médicaments [45].

Ces lignes directrices définissent un cadre réglementaire et d'organisations générales de toutes les opérations de distribution et décrivent les exigences afin de garantir la qualité de la distribution et du transport des produits pharmaceutiques.

Pour cela, seules les personnes ou entreprises ayant l'autorisation de distribution en gros et donc se conformant au BPDG peuvent exercer une activité de distribution en gros : « *Toute personne agissant en qualité de distributeur en gros doit être titulaire d'une autorisation de distribution en gros. L'article 80, point g, de la directive 2001/83/CE prévoit que les distributeurs en gros doivent se conformer aux principes et aux lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG).* » [45].

L'application de ces bonnes pratiques est essentielle pour assurer une distribution fiable et conforme aux normes réglementaires, contribuant ainsi à la protection de la santé publique.

Des extraits de ce guide sont donc utilisés et servent donc de référence dans la suite de cette thèse.

## 5.2. Moyens de protection

### 5.2.1. Conditionnement et emballage adapté

Les articles de conditionnement sont des éléments permettant de préserver la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

D'après les définitions des Bonnes Pratiques de Fabrication [22], les conditionnements sont appelés primaires ou extérieurs (=secondaires ou tertiaires) lorsqu'ils sont destinés respectivement ou non à être en contact direct avec le médicament :

- Conditionnement primaire : le contenant ou toute autre forme d'emballage directement en contact avec le médicament
- Conditionnement extérieur : tout conditionnement ou emballage dans lequel se trouve le conditionnement primaire

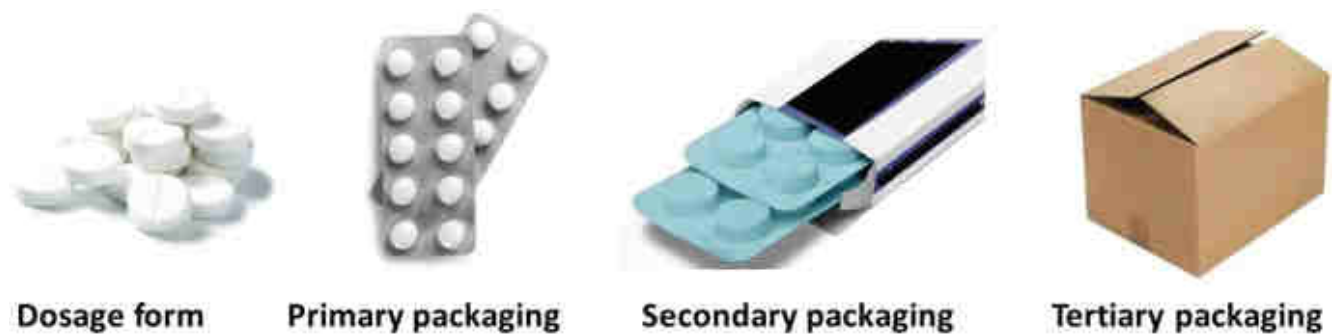


Figure 18 : Formes pharmaceutique, conditionnement primaire, secondaire et tertiaire [46]

Les objectifs du conditionnement sont les suivants :

1/ **Protection physique** : Le conditionnement protège les médicaments des dommages physiques tels que les chocs, les vibrations et les compressions. Il aide à prévenir la casse, l'écrasement ou la détérioration des médicaments pendant le stockage et le transport.

2/ **Barrière contre les contaminants** : Les emballages empêchent la contamination des médicaments par des agents extérieurs (microorganismes ou autres polluants potentiellement nuisibles).

**3/ Protection contre l'humidité et l'oxygène :** Certains médicaments sont sensibles à l'humidité et à l'oxygène. Le conditionnement étanche préserve la stabilité chimique des médicaments en empêchant leur exposition à l'humidité et en limitant la réaction avec l'oxygène de l'air.

**4/ Isolation thermique :** Pour les médicaments thermosensibles, le packaging isotherme protège contre les variations de température qui pourraient altérer leur efficacité. Il maintient les médicaments dans des conditions de température adéquates

Un produit pharmaceutique est donc conditionné avec des articles de conditionnement adaptés.

#### *5.2.1.1. Conservation de l'intégrité physique des médicaments*

Comme mentionné précédemment, des contraintes physiques (chocs, vibrations, compression, impacts concentrés) durant le transport sont susceptibles de modifier l'intégrité du médicament : casse, fissures, rayures dans le verre.

D'après les BPF [22], « *les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées.* » Cela est également applicable pour le produit fini.

De plus, notamment pour les Médicaments de Thérapie Innovante mais cela est applicable à tous les médicaments, d'après les BPF [22] « *Les MTI doivent être conditionnés correctement de sorte que soit préservée la qualité du produit durant son stockage, sa manipulation et son expédition. Il convient de veiller tout particulièrement à la fermeture des contenants pour garantir l'intégrité et la qualité du produit.* ».

Les conditionnements jouent donc un rôle primordial pour assurer une protection suffisante, éviter toute détérioration et garantir l'intégrité de la fermeture du contenant.

En effet, comme indiqué dans la partie 3.2.2.1.1.2, l'intégrité du contenant va permettre :

- de maintenir l'étanchéité des produits sensibles à l'humidité (ex : produits lyophilisés)
- de maintenir la stérilité et donc éviter le risque de contamination microbienne pour les produits injectables
- de maintenir les conditions critiques de gaz dans l'espace de tête afin d'assurer la stabilité des produits injectables

Il est donc nécessaire de garantir un système de conditionnement adapté afin de garantir l'intégrité du produit et donc assurer sa fonction, sa stérilité et/ou sa stabilité.

Pour cela, les conditionnements et notamment ceux extérieurs protègent les médicaments des dommages physiques tels que les chocs, les vibrations et les compressions grâce aux matériaux utilisés et leur design/configuration. Ils aident à prévenir la casse, l'écrasement ou la détérioration des médicaments pendant le stockage et le transport. De plus, un système de scellage permet de conserver leur intégrité.

Le matériau, design et la configuration des conditionnements doivent être testés afin de vérifier leur efficacité durant différentes conditions de transport. Pour cela, des tests de simulation mécanique sont réalisés afin de tester et d'améliorer le conditionnement des produits en phase de développement. Le but étant que les produits atteignent leur destination sous formes intactes.

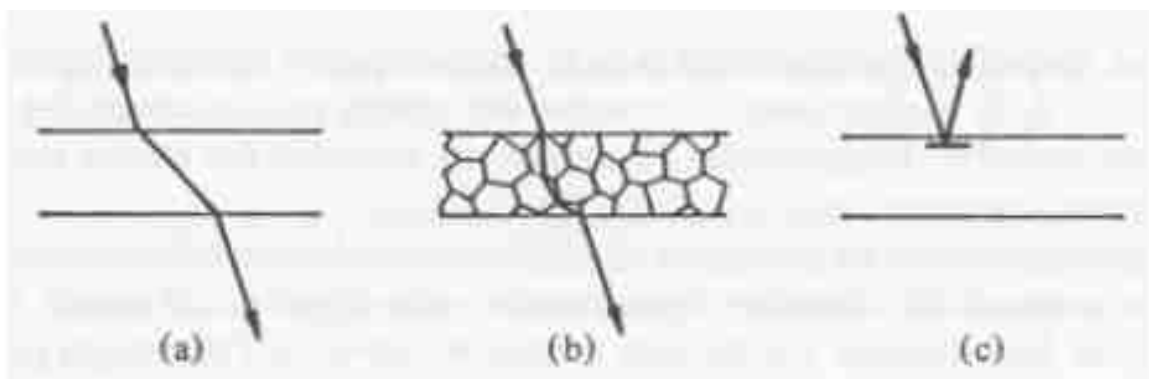
Les tests de simulation mécanique seront décrits et détaillés davantage dans la partie 6.3.1.

#### 5.2.1.2. Protection contre la lumière (visible et UV)

La lumière peut provoquer une instabilité chimique des molécules photosensibles. Celles-ci doivent être conservées dans un contenant ou un emballage adapté.

Les substances sensibles à la lumière sont souvent conditionnées dans des contenants foncés, teintés et/ou opaques afin de les protéger des rayons UV et de la lumière.

Les matériaux opaques et/ou brillants bloquent la lumière visible et les rayons UV : ils réfléchissent ou absorbent la lumière et ne la transmettent pas (voir Figure 19). Cela empêche la lumière extérieure d'atteindre les médicaments à l'intérieur de l'emballage, réduisant ainsi les effets de la photo-dégradation [47].



**a) solide transparent - b) solide translucide - c) solide opaque, brillant**

Figure 19 : Absorption de la lumière selon les matériaux [47]



Les formes solides (comprimés, gélules) sont généralement conditionnées dans des plaquettes thermoformées ou des flacons/bouteilles en plastique.

L'avantage des plaquettes thermoformées (ou blister) est la protection individuelle du produit : chaque dose de médicament est contenue dans une cavité individuelle.

Les cavités des blisters sont fabriquées en matières plastiques thermodurcissables (ex : PVC). Ces cavités comportent un espace pour les médicaments et sont recouvertes et scellées avec un film de protection.

Le film de protection des médicaments sensibles à la lumière est coloré/opaque pour protéger le produit de la lumière et empêcher sa dégradation. En général, ils sont emballés dans de l'aluminium (voir Figure 20) pour protéger le médicament sensible à la lumière [48].

En plus d'être opaque et donc de bloquer efficacement la lumière visible et les UV d'atteindre les médicaments,

l'aluminium par sa brillance possède des propriétés de réflexion de la lumière. En effet, lorsqu'il est exposé à la lumière, l'aluminium réfléchit la grande majorité des rayons lumineux incidents, minimisant ainsi l'exposition des médicaments à la lumière.



*Figure 20 : Emballage en aluminium [49]*

Les formes liquides ou injectables sont souvent conditionnées dans des contenants en verre ou en plastique foncé, teinté et/ou opaque.

En effet, certaines couleurs foncées telles que le bleu, le marron, le vert ou le noir absorbent mieux les UV que les couleurs plus claires et peuvent donc les bloquer.

Il existe trois couleurs principales pour des contenants en verre : le cobalt (bleu), l'ambre (brun) et le vert.

Parmi ces trois teintes, l'ambre offre la protection la plus efficace contre la lumière, ce qui en fait un choix privilégié pour les produits pharmaceutiques.

Le cobalt offre également une protection adéquate contre les rayons ultraviolets (UV) grâce à sa translucidité réduite [50].

Cependant, l'inconvénient majeur de contenants primaires teintés ou opaques est qu'ils ne laissent pas percevoir la solution/la préparation.

L'aspect et la couleur des préparations injectables doit être visible pour vérifier et contrôler l'absence de défauts ou de particules. C'est pour cela que la majorité des médicaments injectables sont conservés dans des récipients en verre transparent afin de pouvoir inspecter visuellement le contenant (voir Figure 21). Or, les récipients en verre transparent laissent passer la lumière et les rayons UV.



Figure 21 : Inspection visuelle des préparations injectables [51]

Pour cela, par exemple, une solution spéciale de protection contre la lumière a été mise en place par Schreiner MediPharm [52].

En effet, cette entreprise a conçu des étiquettes de protection contre la lumière spécialement pour les médicaments à base de micafungine (médicament très sensible à la lumière).

Plusieurs étiquettes avec des niveaux de sécurité différents sont disponibles afin de s'adapter au contenant particulier et pour répondre aux exigences spécifiques du produit en matière de protection contre la lumière (voir Figure 22) :

- Niveau 1 : les étiquettes sont dotées d'une fenêtre d'inspection transparente avec protection contre les UV
- Niveau 2 : les étiquettes sont équipées d'une fenêtre colorée semi-transparente et d'une fenêtre d'inspection refermable qui protège contre les rayons UV et la lumière bleue
- Niveau 3 : les étiquettes sont composées d'un matériau opaque qui offre une protection totale contre la lumière dans les zones couvertes et possèdent une fenêtre d'inspection supplémentaire intégrée et refermable qui permet de vérifier le contenu du conteneur.



Figure 22 : Etiquettes pour protection contre la lumière [53]

Les étiquettes de protection contre la lumière permettent donc de protéger les médicaments sensibles à la lumière tout en permettant l'inspection des médicaments. L'utilisation de ces étiquettes peut être étendue à d'autres produits sensibles que ceux à base de micafungine.

De plus, il existe une autre solution pour protéger les produits conditionnés dans des récipients transparents : les sachets de protection contre les UV (ex : DaklaPack, voir Figure 23).

Ces sachets de protection sont utilisés pour protéger les médicaments sensibles en perfusions, bouteilles, flacons, seringues contre les rayons UV. En effet, la couleur ambre du sachet fabriqué à partir d'un polyéthylène résistant aux ultraviolets, protège donc contre la lumière UV tout en offrant suffisamment de transparence pour vérifier les niveaux de liquide et les débits [54].



*Figure 23 : Sachet de protection contre les UV [55]*

#### *5.2.1.3. Protection contre la température*

Des conditionnements ou emballages davantage utilisés lors du transport et de l'expédition vont permettre de maintenir les médicaments thermosensibles dans des conditions de températures adéquates.

La protection des médicaments thermosensibles est détaillée dans la partie 5.2.5.

### **5.2.2. Manutention et respect des bonnes pratiques de distribution**

#### *5.2.2.1. Formation du personnel*

La manutention ainsi que le respect des bonnes pratiques de distribution passent tout d'abord par la formation du personnel.

Cette formation doit permettre au personnel de comprendre et savoir exécuter les activités qui leur sont confiées en respectant les pratiques.

Cet aspect est un requis des BPD, Chapitre 2. Personnel [45] :

*-« Une distribution en gros correcte des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, il faut disposer d'un personnel compétent en nombre suffisant pour effectuer toutes les tâches dont est responsable le distributeur en gros. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par le personnel et formalisées. »*

*« Il doit disposer des compétences et de l'expérience appropriées préalablement à l'exécution de ses tâches. »*

Ainsi, il est essentiel que chaque employé ait une compréhension claire de son rôle et des responsabilités qui y sont liées, en ayant l'expérience adéquate ou la capacité d'exécuter les tâches qui lui sont assignées.

- « *Tout le personnel impliqué dans des activités de distribution en gros doit recevoir une formation relative aux exigences des BPDG.* »

« *Le personnel doit recevoir une formation initiale et continue en rapport avec les missions attribuées, fondée sur des procédures écrites et selon un programme de formation écrit* ».

Un programme de formation dédié doit être mis en place : ce programme doit contenir des formations théoriques et/ou pratiques en lien avec l'activité, les produits et surtout les exigences des BPD permettant ainsi au personnel d'assurer et exécuter les tâches et les missions attribuées tout en respectant les requis.

#### *5.2.2.2. Mise en place de protocole de communication solides*

Dans le but de réduire les risques d'erreurs, en particulier celles résultant de la communication verbale, ainsi que pour assurer la traçabilité des opérations, il est impératif d'établir une documentation écrite claire et précise. Cela fait partie des bonnes pratiques de distribution, comme décrit dans les BPD, Chapitre 4 : Documentation [45], « *Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système qualité. Une documentation écrite doit éviter les erreurs liées à la communication orale et permettre de retracer l'historique des opérations pertinentes relatives à la distribution des médicaments* ».

De plus, « *La documentation comprend toutes les procédures écrites, les instructions, les contrats, les archives et les données, sous format papier ou électronique* ».

La documentation doit être détaillée et écrite de manière à être comprise pour l'ensemble du personnel : « *La documentation doit être suffisamment complète en ce qui concerne le champ d'activité du distributeur en gros et compréhensible pour le personnel. Elle doit être rédigée dans un style clair, sans ambiguïté et sans erreur* ».

De plus, le personnel doit avoir accès à tout moment et facilement aux procédures et modes opératoires : « *La documentation doit être facilement disponible/accessible.* », « *Chaque employé doit avoir aisément accès à toute la documentation nécessaire à l'exécution de ses tâches* ».

Les documents servant de support pour la description et la réalisation des opérations de distribution doivent être régulièrement revus pour être mises à jour ; et doivent être approuvées avant leur utilisation par des personnes appropriées : « *Des procédures à jour et approuvées doivent être utilisées. Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour* ».

Des logiciels de gestion électronique documentaire sont utilisés dans les entreprises afin de mettre en place (via un circuit de relecture et d'approbation), consulter et conserver ces documents.

### 5.2.2.3. *Sélection de partenaires expérimentés et fiables*

Tout au long de la chaîne de distribution, le fabricant peut être amené à travailler/collaborer avec des entreprises de distribution externes afin d'externaliser des activités relative à l'acquisition, au stockage, à l'approvisionnement ou à l'exportation de médicaments :

- le fabricant est appelé « donneur d'ordre »
- les entreprises externes sont appelés « sous-traitants »

Au préalable, le donneur d'ordre doit évaluer si le sous-traitant possède bien les qualités et compétences requises pour assurer une collaboration fiable, BPF Chapitre Gestion de la qualité [45] : « *évaluer que le sous-traitant possède les qualités et les compétences requises pour effectuer l'activité* ».

Comme exigé dans les BPD, Chapitre 7 Activités externalisées [45], les activités externalisées doivent être décrites dans un contrat ou accord écrit, qui établit clairement les rôles et responsabilités de chaque partie :

- le donneur d'ordre est responsable des activités qu'il sous-traite et donc évalue les compétences du sous-traitant par la réalisation d'audits
- le sous-traitant est responsable des activités qui lui sont confiées.

BPD, Chapitre 7 Activités externalisées [45] « *Toute activité couverte par les lignes directrices en matière de BPDG qui est externalisée doit être correctement définie, acceptée et contrôlée afin d'éviter les malentendus susceptibles d'affecter l'intégrité du produit. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie* ».

Il est donc nécessaire de mettre en place un contrat qui sera approuvé par les parties concernées avant que les services ne soient rendus par le sous-traitant.

Un contrat est un accord rédigé entre deux parties ou plus, établissant des obligations juridiquement contraignantes.

Ce contrat doit spécifier le mode de transport requis ainsi que les conditions de transport applicables [3].

Comme indiqué précédemment, la compréhension des requis, passant par la formation et une documentation claire et exhaustive, est indispensable, BPD, Chapitre 7 Activités externalisées [45] :

- « *donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toutes les informations nécessaires à la réalisation correcte des opérations* »
- « *sous-traitant doit posséder des procédures, des connaissances, l'expérience et le personnel compétent pour effectuer le travail confié par le donneur d'ordre.* »

Des audits sont à réaliser, selon une fréquence déterminée par analyse de risque, afin de vérifier que les bonnes pratiques sont appliquées et respectées par le ou les sous-traitants en matière de protection des produits, de sûreté, de sécurité, de qualité et de conformité. De plus, les audits évaluent la maîtrise des

sous-traitants à l'acheminement ou approvisionnement des produits selon les requis et mettent en place des actions correctives et améliorations si besoin.

BPD Chapitre Gestion de la qualité [45] : « *surveiller et revoir régulièrement les performances du sous-traitant, et préciser et mettre en œuvre toutes les améliorations requises* ».

Une collaboration contrôlée avec des partenaires fiables est essentielle pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments tout au long de leur cycle de vie. Les efforts visant à établir des normes claires, à effectuer des audits et à collaborer de manière transparente avec les parties prenantes sont fondamentaux pour assurer une chaîne d'approvisionnement robuste et fiable dans l'industrie pharmaceutique.

#### 5.2.2.4. *Etiquetage*

Les conditions de stockage et de transport doivent être clairement décrites sur l'emballage/étiquetage extérieur [3].

Ces étiquettes permettent de connaître les spécifications du produit mais surtout indiquer les exigences et les précautions en matière de manipulation et de stockage, comme requis par les BPD Chapitre 9 Transport 9.3. [45] : « *Des étiquettes doivent être apposées sur les conteneurs et doivent apporter des informations suffisantes sur les exigences en matière de manutention et de stockage et sur les précautions à prendre pour garantir que les médicaments sont manipulés, en permanence, correctement et en toute sécurité* »

### 5.2.3. « Organisation » / Collaboration avec courtier et douane

#### 5.2.3.1.1. *Produits sensibles aux rayons X*

Dans le cas des produits connus pour être sensibles aux rayons X, l'industrie pharmaceutique doit travailler en collaboration avec le courtier et les douanes pour que le produit ne soit pas soumis aux rayons X durant le transport. Le fabricant doit notamment établir une stratégie avec les compagnies aériennes afin de prendre les précautions appropriées pendant le voyage en avion : par exemple, éviter le passage de ces produits aux ports de sortie et d'entrée des aéroports.

#### 5.2.3.1.2. *Gain de temps et respect de la chaîne du froid*

D'après les BPD [45], Partie 9.2.9. : « *La durée du stockage temporaire, avant l'étape suivante de l'itinéraire doit être limitée au maximum* »

Les retards de transit ou de douane peuvent entraîner un stockage temporaire et donc supplémentaire des produits. Une organisation et planification minutieuse doit donc être mise en place avant l'expédition afin de minimiser ces retards, basée sur le risque en prenant en compte les événements planifiés et non planifiés [3] :

-Soumettre préalablement les documents d'expédition ou de douane aux autorités compétentes (sanitaires ou douane) afin d'obtenir les approbations : il est recommandé de ne pas envoyer de produits sensibles à la température tant que les autorisations ne sont pas reçues. Le pré-dédouanement des envois doit être réalisé dans la mesure du possible.

-Vérifier la validité des licences d'importation et/ou des autorisations des autorités sanitaires compétentes ; veiller à ce que tous les documents d'expédition soient à jour

-Cartographier la chaîne d'approvisionnement afin d'identifier les lieux d'arrêt et de remise, et les risques : utilisation du transport aérien, maritime, ferroviaire et routier ; utilisation de plateformes de déchargement et de rechargement et d'entrepôts ; et comprendre et connaître les points de contact tout au long de la distribution

-Auditer et approuver les points de contact dans la chaîne d'approvisionnement avec mise en place de contrat/accords afin de garantir les meilleures pratiques en matière de protection des produits, de sûreté, de sécurité, de qualité et de conformité

-Trouver et avoir des alternatives en cas de retards de transit : prochains vols, prise en charge par un véhicule réfrigéré.

#### 5.2.4. Systèmes de transport et équipements qualifiés

##### 5.2.4.1. *Requis et importance des systèmes de transport*

Selon les BPD, Chapitre 9.2.3 [45] : « *Il incombe au distributeur en gros de veiller à ce que les véhicules et les équipements utilisés pour distribuer, stocker ou manipuler les médicaments soient adaptés à leur utilisation et équipés de manière appropriée pour empêcher l'exposition des produits à des conditions susceptibles d'affecter leur qualité et l'intégrité du conditionnement* ».

Selon les BPD, Chapitre 9.2.6 [45] : « *Des véhicules et des équipements dédiés à cet usage doivent être utilisés, si possible, lors de la manipulation des médicaments* ».

Les systèmes de transport doivent être choisis selon leur utilisation et les produits à transporter. Ils doivent pouvoir assurer un transport adapté des produits de santé.

Pour cela, il est recommandé d'utiliser des véhicules spécialisés, c'est-à-dire des véhicules exclusivement réservés au transport de médicaments. Généralement, ils contiennent les produits d'un seul client ou fournisseur.

Ce type de véhicule spécifique aux médicaments sont habituellement robustes, dotés d'une suspension pneumatique, de portes verrouillées/scellées, équipés de dispositifs de mesure pour le contrôle de la température et équipés par un système de suivi GPS.

Ces véhicules spécialisés ont donc les avantages suivants :

- réduction du risque de contamination croisée
- offre une méthode de transport de médicaments plus sûre, sécurisée et traçable au sein d'un processus de livraison sous contrôle [3].

#### 5.2.4.2. *Utilisation des systèmes de transport*

##### 5.2.4.2.1. *Personnel formé et respect de procédures*

L'utilisation des systèmes de transport doit être effectuée par du personnel formé au respect des bonnes pratiques de distribution et selon des procédures précises et accessibles, comme requis par les BPD.

Selon les BPD, Chapitre 9.2.4 [45] : « *Des procédures écrites doivent être mises en place pour le fonctionnement et l'entretien de tous les véhicules et équipements impliqués dans le processus de distribution, y compris le nettoyage et les précautions de sécurité* ».

De plus, la mise en place de procédures est d'autant plus nécessaire pour des véhicules ou équipements non spécialisés : selon les BPD, Chapitre 9.2.6 [45] : « *En cas d'utilisation de véhicules et d'équipements non spécialisés, des procédures doivent être mises en place pour garantir que la qualité du médicament n'est pas compromise.* »

Tous les véhicules utilisés pour la distribution de médicaments doivent être soumis à des procédures de contrôle et à des processus permettant de prouver la conformité de la distribution.

Par exemple, des médicaments sont transportés de plusieurs sites de production vers divers points de distributions autorisés. Il est crucial de mettre en place une gestion des risques appropriée pour cette distribution multiple : réaliser une comptabilité soigneuse lors du transport de matières premières et de produits finis. Le principe et le suivi de la comptabilité doit être détaillé dans des procédures et/ou modes opératoires [3].

Ces procédures et processus doivent reposer sur des contrats solides où les responsabilités et les obligations sont clairement définies [3].



#### 5.2.4.2.2. Contrat avec les fournisseurs

Les entreprises qui fournissent les véhicules et les chauffeurs doivent être des fournisseurs de transport agréés.

Un contrat ou un accord technique doit être établi entre l'industrie pharmaceutique et le fournisseur afin de garantir le respect du système de gestion de la qualité dans le respect des normes et des procédures [3].

#### 5.2.4.2.3. Entretien des véhicules

Ces véhicules doivent être bien entretenus, propres (avec des registres d'entretien), et adaptés au transport de produits médicamenteux. Cela comprend le réétalonnage annuel conformément au calendrier prévu et la gestion du dépannage, sous contrats. [3].

#### 5.2.4.3. Qualification et validation des systèmes de transport

Selon le rapport technique n°66(8) de la PDA : « *les systèmes d'expédition doivent être qualifiés pour l'usage auquel ils sont destinés grâce à une conception et à des essais appropriés, en consultation avec un ingénieur en emballage* » [56].

En effet, les systèmes de transport (véhicules et conteneurs) doivent être qualifiés pour assurer un transport adapté notamment en assurant les conditions de température définies et une protection contre les agressions extérieures pouvant compromettre l'intégrité du produit.

Les BPF [22] définissent la qualification comme une « *action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation* ».

De plus, comme décrit dans les BPF Chapitre 12.3. Qualification, la qualification des équipements est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :

- **la qualification de conception (QC)** : preuve documentée que la conception projetée des équipements est bien adaptée à l'utilisation prévue/ à l'objectif visé
- **la qualification d'installation (QI)** : preuve documentée que les équipements sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs
- **la qualification opérationnelle (QO)** : preuve documentée que les équipements fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées
- **la qualification de performance (QP)** : preuve documentée que les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit.

Les opérations de qualification des équipements de transport décrites ci-dessus sont donc réalisées par les industries pharmaceutiques avant transport de produits pharmaceutiques pour usage commercial. Les équipements de transport doivent être qualifiés afin d'assurer une protection suffisante du produit en toutes circonstances, même les imprévus tels que les retards de vol et les retards douaniers [3].

Une solide démarche de qualification fournira la preuve de l'adéquation de la méthode aux exigences réglementaires et aux attentes du client. La réalisation de qualifications correctement documentées démontre que l'utilisation de l'équipement est adaptée à l'objectif choisi et offre les meilleures garanties pour le transport du produit dans des conditions appropriées [3].

## 5.2.5. Gestion de la chaîne du froid

### 5.2.5.1. *Objectifs et requis concernant la chaîne du froid*

#### 5.2.5.1.1. Objectif de la chaîne du froid

Comme indiqué dans la partie 3.1.1, le nombre de médicaments à conserver au froid est de plus en plus important (un médicament mis sur le marché sur deux est thermosensible).

Derrière cet essor des produits de santé thermosensibles, s'articule une logistique complexe pour maintenir la chaîne du froid lors de leur transport afin de conserver leurs effets thérapeutiques.

Le respect de la chaîne du froid correspond à l'ensemble des opérations au cours desquelles, le maintien d'un ou de plusieurs produits à une température donnée est indispensable pour conserver la qualité du produit.

#### 5.2.5.2. *Requis concernant la réglementation de médicaments thermosensibles [17]*

En 1997, la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) a édité un premier document intitulé « La distribution des médicaments en chaîne du froid : carnets pratiques », mettant en avant des recommandations destinées à tous les intervenants de la chaîne de distribution des produits de santé. Ces recommandations visaient à établir un dispositif efficace garantissant le respect de la chaîne du froid.

Après la création d'une commission mixte entre l'Association Française du Froid et la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques, un guide exhaustif sur la chaîne du froid des médicaments thermosensibles a été publié pour la première fois en 2008 : Guide pratique : Chaîne du froid pour les médicaments [57].

Parallèlement, cette commission a initié les « Journées Froid Santé » centrées sur la chaîne du froid dans le circuit du médicament, offrant un forum pour présenter les dernières avancées et recherches dans ce domaine et encourageant les échanges entre les acteurs impliqués dans la chaîne du froid des produits de santé. Ces événements proposent des solutions pratiques aux défis potentiels de la chaîne du froid dans le circuit du médicament.

En 2014, les BPDG ont été publiées et contiennent notamment des exigences concernant la gestion des médicaments thermosensibles [45].

Ces guides et requis montrent l'importance du respect de la chaîne du froid des produits de santé thermosensibles [17].

### 5.2.5.3. *Conteneurs et véhicules adaptés pour le respect de la chaîne du froid*

#### 5.2.5.3.1. Objectifs et requis des conteneurs et véhicules adaptés pour le respect de la chaîne du froid

Pour garantir la chaîne du froid, des conteneurs ou véhicules adaptés sont utilisés pour transporter les produits, comme décrit dans le chapitre 9.4.3 des BPD [45] : « *Pour les médicaments thermosensibles, un équipement qualifié (sous la forme, par exemple, d'un conditionnement thermique, de conteneur ou de véhicule à température dirigée) doit être utilisé pour garantir des conditions de transport correctes entre le fabricant, le distributeur en gros et le client* ».

Pour cela, des solutions d'emballage actives ou passives peuvent être envisagées, de même que des véhicules à température contrôlée.

#### 5.2.5.3.2. *Véhicules à température contrôlée [58]*

Pour les trajets exclusivement en camion, un véhicule ou camion à température contrôlé peut être utilisé afin de maintenir le produit dans les plages de température désirées : entre -40°C et +20°C. En fonction de leur conception, les camions à température contrôlée ont la capacité de transporter plusieurs produits à des conditions de températures différentes en les isolant les uns des autres à l'aide de systèmes d'étagères ou de cloisons (notamment par l'ajout de caisson frigorifique dans le camion, voir Figure 24).

Ils peuvent donc avoir plusieurs configurations :

- mono températures : une seule zone de température ;
- à double étage : véhicule avec deux niveaux de stockage ;
- multi températures : des cloisons permettent différentes températures



*Figure 24 : Caisson frigorifique dans un camion [59]*

La température est régulée à l'aide d'un thermorégulateur au sein du camion et est maintenue pendant toute la durée du transport grâce à une source d'énergie extérieure (batterie via le moteur du véhicule ou grâce à une alimentation secteur).

Remarque : Le camion doit être pré-refroidi avant d'y charger les produits. Le processus de refroidissement nécessite entre 40 minutes et 1h30, selon les conditions météorologiques extérieures (plus la température extérieure est élevée, plus le temps nécessaire au refroidissement est grand). Il faut donc anticiper et prendre en compte ce temps-là avant le départ du camion.

#### 5.2.5.3.3. Conteneurs et emballages

Il existe deux types de conteneurs permettant de maintenir les produits en conditions réfrigérées :

- les conteneurs actifs = sous température dirigée
- les conteneurs passifs = sous température non dirigée qui nécessite l'emploi d'emballage isotherme

##### 5.2.5.3.3.1. Conteneur actif

Un conteneur actif (= sous température dirigée), voir Figure 25, est un emballage permettant d'assurer le maintien de la température voulue pendant toute la durée du transport grâce à une source d'énergie extérieure (prise électrique ou batterie). Ce dispositif permet de réguler la température à l'intérieur de celui-ci automatiquement grâce à un capteur de température, mais n'offre pas l'autonomie. En effet, il est dépendant de la disponibilité d'électricité [60].

C'est un emballage réutilisable qui est proposé en location prêt à l'emploi. Dans le cas de la location, il doit donc être retourné au fournisseur après utilisation.

Le conteneur actif étant un dispositif cher, il est davantage utilisé :

-pour une quantité suffisante de produits afin d'optimiser le coût d'utilisation

-lorsqu'il y a un risque d'excursions de température : par exemple, lors du passage en douane, temps sur le tarmac, ...



Figure 25 : Conteneur actif [61].

#### 5.2.5.3.3.2. Conteneur passif

Un conteneur passif (=sous température non dirigée), voir Figure 26, est un emballage isotherme composé d'un isolant (ou barrière thermique) et d'accumulateurs de froid.

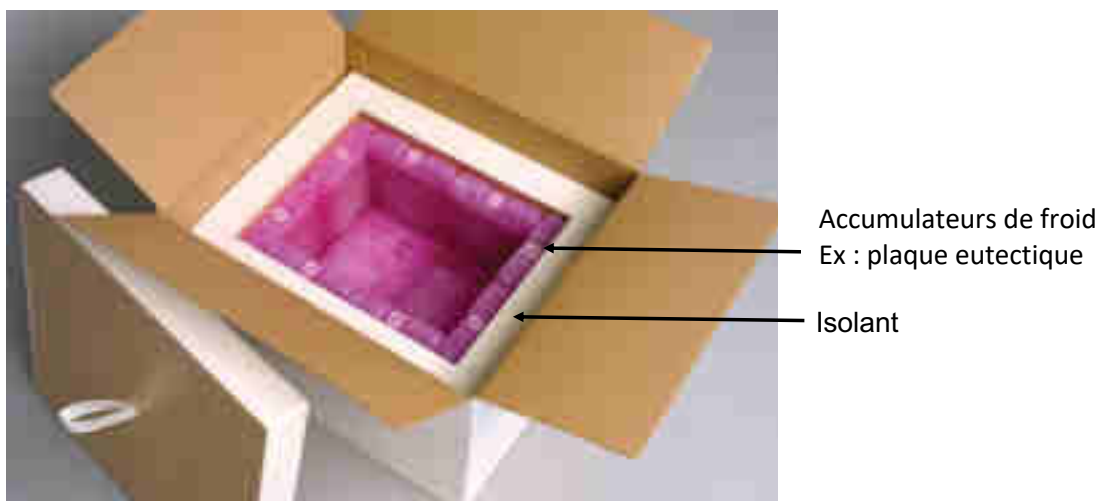


Figure 26 : Conteneur passif [60].

#### 5.2.5.3.3.3. L'isolant [17]

L'isolant a plusieurs fonctions :

- minimiser les échanges thermiques avec l'environnement extérieur (fonction principale)
- contribuer à limiter les infiltrations d'air et d'humidité grâce à son caractère hermétique, grâce à son étanchéité
- protéger contre les chocs

Selon le matériel utilisé pour l'isolant, la conductivité varie (voir Tableau 10).

La conductivité thermique étant définie comme la quantité de chaleur transmise par conduction à travers un matériau par unité de temps, de surface, d'épaisseur et par degré de différence de température (unité :  $W.m^{-1}.K^{-1}$ ), plus la valeur de conductivité est faible, plus le matériau est isolant et inversement.

Idéalement, le matériel avec la plus faible conductivité (soit le polyuréthane) est choisi afin de réduire au maximum les échanges thermiques.

*Tableau 10 : Valeur de conductivité thermique selon différents matériaux [17].*

<b>Matériau</b>	<b>Valeur de conductivité thermique (<math>W.m^{-1}.K^{-1}</math>)</b>
Polyéthylène	0,216
Polyuréthane	0,029
PVC	0,159
Polystyrène	0,119
Polystyrène expansé	0,037 à 0,044 (selon la classe)
Polypropylène	0,239

#### 5.2.5.3.3.4. Les accumulateurs de froid

Afin de maintenir la température dans la plage désirée, des accumulateurs de froid (autrement appelés blocs réfrigérants) spécifiquement adaptés à la température souhaitée et qualifiés sont placés dans l'emballage isotherme.

Les accumulateurs de froid ont pour rôle d'absorber l'énergie thermique échangée entre l'intérieur et l'extérieur de l'emballage isotherme tout au long du transport, assurant ainsi le maintien des conditions requises [17].

Plusieurs types d'accumulateurs de froid existent, présentant soit une structure rigide, soit une structure souple.

Les accumulateurs rigides sont généralement privilégiés par rapport aux souples en raison de :

- leur résistance accrue aux chocs,
- leur étanchéité supérieure
- leur capacité à conserver leur forme pendant la congélation, conférant ainsi une durée de vie prolongée

Exemple d'accumulateurs de froid rigides : plaques eutectiques à base d'eau ou PCM (Matériaux à Changement de Phase). Le matériau utilisé dans les plaques eutectiques est choisi selon sa température de fusion qui doit être adaptée à la plage de conservation souhaitée [60].

Sachant que :

- Des blocs trop froids peuvent entraîner la congélation des produits
- Des blocs trop chauds ou qui n'ont pas été suffisamment acclimatés peuvent compromettre le maintien de la température requise pendant toute la période de validation

Il est donc essentiel de garantir que les blocs réfrigérants aient été à la température appropriée pendant la période requise.

Pour cela, quelques précautions sont à prendre concernant les accumulateurs de froid, comme indiqué par les BPD Chapitre 9.4 [45] :

*-« Si des blocs réfrigérants sont utilisés dans des boîtes isothermes, ils doivent être placés de manière à ce que le produit n'entre pas en contact direct avec le bloc réfrigérant. Le personnel doit être formé aux procédures d'assemblage des boîtes isothermes (configurations saisonnières) et à la réutilisation des blocs réfrigérants ».*

En effet, les accumulateurs de froid sont susceptibles d'être congelés. Cependant, le contact direct entre les accumulateurs congelés et les produits pourrait conduire à un gel/congélation du médicament. Il est donc crucial de garantir l'absence de contact direct entre eux.

Pour cela, des procédures ainsi qu'un schéma doivent être disponibles pour décrire en détail la configuration de l'emballage des conteneurs passifs, selon leur validation. Ces procédures devront également couvrir le processus de congélation des accumulateurs de froid et leur réutilisation éventuelle. De plus, une formation à ces procédures et les pratiques associées doit être dispensée à tout le personnel impliqué dans la distribution de produits pharmaceutiques dans ce type de conteneur. La documentation et la formation du personnel est essentielle afin que les produits ne subissent pas d'écarts de température.

*-« Un système doit être mis en place pour contrôler la réutilisation des blocs réfrigérants afin de s'assurer que des blocs incomplètement refroidis ne sont pas utilisés par erreur. Il doit y avoir une séparation physique adéquate entre les packs de glace congelés et les packs de glace réfrigérés. »*

Afin de garantir une utilisation optimale et validée des blocs réfrigérants, il est nécessaire d'établir et de documenter un procédé pour expliquer comment utiliser et réutiliser les poches réfrigérantes en ce qui concerne leur congélation. Ce procédé doit inclure et assurer que la durée minimale d'acclimatation des blocs est respectée avant qu'ils soient emballés dans un conteneur : seuls les blocs réfrigérants ayant été acclimatés pendant la période validée peuvent être utilisés.[3]

#### 5.2.5.3.3.5. Utilisation et avantages des conteneurs passifs

Ce conteneur ne nécessite pas de source d'énergie électrique. L'épaisseur de l'isolant et la quantité d'accumulateurs de froid vont dépendre de la durée de conservation (autonomie) et du profil de température souhaité.

Contrairement aux conteneurs actifs, ce dispositif passif offre donc l'autonomie mais ne régule pas la température [60].

Le conteneur passif est le conteneur le moins cher et permet de répondre à l'ensemble des besoins. Le coût du transport dépendra du volume et du poids de la caisse.

En effet, différentes tailles sont disponibles selon les besoins et les volumes :

-boite isolante (exemple Figure 26)

-palette isolante (exemple Figure 27)



*Figure 27 : Palette isolante [62]*

Plusieurs fabricants sont spécialisés dans ce type d'emballage et propose des conteneurs adaptés aux médicaments (voir Figure 28) en assurant notamment une protection fiable via un scellé pour sécuriser l'accès aux produits ; tout en étant en conformité avec la norme AFNOR AF S99-700 [63].





Figure 28 : Conteneur adapté aux médicaments [63]

Toutefois, il est essentiel que les boîtes soient emballées conformément à une étude de validation ayant établi des directives d'emballage précises pour garantir le maintien de la température nécessaire tout au long du transport. Les conteneurs isothermes étant des systèmes de refroidissement passif, ils sont fortement influencés par les températures extérieures qui les entourent. La validation et l'utilisation des conteneurs doivent donc prendre en compte les variations saisonnières de température : BPF Chapitre 9.4 « *Le processus de livraison des produits sensibles et le contrôle des variations saisonnières de température doivent être décrits dans une procédure écrite* ».

Par exemple, un conteneur isotherme dont la configuration de l'emballage a été validée pour des températures extérieures de 15°C à 30°C (convenant aux expéditions estivales) et qui est utilisé pour expédier un produit dont la température est comprise entre 2°C et 8°C, risque de geler le produit s'il est transporté dans un véhicule non contrôlé au milieu de l'hiver [3].

De plus, ce type d'emballage a l'avantage de pouvoir être réutilisé afin notamment de minimiser les coûts.

Cependant, la réutilisation d'emballages passifs (boîtes isolantes et blocs réfrigérants) doit être réalisée sous certaines conditions. Ces conditions incluent la vérification des boîtes isolantes et blocs réfrigérants par du personnel qualifié afin d'identifier tout signe de dommage qui pourrait compromettre l'efficacité et la sûreté de l'emballage [3].

-Un examen de la boîte isolante permet de détecter les fissures, les bosses, les trous, perforations, et autres imperfections. Ces dommages peuvent altérer la capacité d'isolation des boîtes, entraînant ainsi une réduction de la durée pendant laquelle la température requise sera maintenue.

-Un examen des blocs réfrigérants permet de détecter les fuites ou les signes de fuite.

Les dommages subis par les blocs réfrigérants peuvent entraîner une réduction de leur capacité à maintenir une température de refroidissement à l'intérieur de la boîte, ce qui réduit la période de validité. De plus, des fuites peuvent contaminer les produits [3].

#### 5.2.5.3.4. Emballage isolant individuel

En plus des conteneurs, il existe des emballages permettant de protéger individuellement les produits des dommages (chocs) et d'excursions de température (notamment pour les bouteilles, voir Figure 29).

Ces emballages sont faits à partir de matériaux isolants, comme ceux décrits dans la partie 5.2.5.3.3.3. Ils ont donc pour fonction de minimiser les échanges thermiques avec l'environnement extérieur tout en absorbant les chocs potentiels [64].



Figure 29 : Emballage isolant individuel [64]

#### 5.2.5.3.5. Systèmes de transport / équipements qualifiés

Comme décrit dans la partie 5.2.4.3, les systèmes de transport doivent être qualifiés notamment pour assurer les conditions de température définies.

L'utilisation de ces systèmes de transport qualifiés est un requis des bonnes pratiques de distribution [45] pour les médicaments thermosensibles : « *Pour les médicaments thermosensibles, un équipement qualifié (sous la forme, par exemple, d'un conditionnement thermique, de conteneur ou de véhicule à température dirigée) doit être utilisé pour garantir des conditions de transport correctes entre le fabricant, le distributeur en gros et le client* ».

De plus, les exigences et la méthode d'essai afin de contrôler la performance d'un emballage isotherme ou réfrigérant ainsi que toutes les étapes de qualification sont décrites dans la norme AFNOR NF S99-700 « Emballages isothermes et emballages réfrigérants pour les produits de santé – Méthode de qualification des performances thermiques. » [17].

En effet, un exercice de qualification approfondi est nécessaire afin de prouver que l'équipement de transport conserve le produit à la température désirée notamment en évaluant le profil thermique de celui-ci au cours du transport.

Les exercices de qualification des équipements de transport à température contrôlée comprennent notamment :

- des essais selon les charges minimales et maximales
- l'élaboration de profils thermiques personnalisés représentant les conditions climatiques extrêmes requises. Le choix du profil doit refléter les températures extrêmes des sites d'expédition et de réception [3].

#### 5.2.5.4. *Etiquetage*

Comme indiqué dans la partie 5.2.2.4, les conditions de stockage et de transport doivent donc être clairement décrites sur l'emballage/étiquetage extérieur. Pour cela, une étiquette est apposée sur tous les produits thermosensibles : une étiquette a été fournie par IATA (voir Figure 30) et est recommandée pour les produits sensibles au temps et à la température. Cela permet aux parties prenantes d'être informées et de veiller au respect des conditions de stockage et de transport [3].



Figure 30 : *Etiquette IATA pour les produits thermosensibles [65]*

### 5.3. *Surveillance des conditions de transport*

Comme décrit dans les parties précédentes, plusieurs solutions peuvent être mises en place pour maîtriser le risque.

Cependant, il semble utile voire nécessaire de s'assurer que les conditions prévues sont bien garanties durant la totalité du transport de médicaments.

En effet, comme indiqué dans la partie 9.4.5 des BPD [45] « *Les clients qui en font la demande doivent obtenir les informations visant à prouver que les conditions spéciales de stockage des médicaments ont été respectées durant le transport.* »

Des données de contrôle des paramètres liées au transport doivent être enregistrées, évaluées et examinées pour chaque expédition afin de vérifier le respect des conditions de transport et détecter toute tendance en matière de défaillance.

Pour cela, des dispositifs de mesure peuvent être utilisés.

#### 5.3.1. *Types de dispositifs de mesure et de contrôle*

##### 5.3.1.1. *Dispositif de mesure et de contrôle de la température*

Plusieurs dispositifs de mesure de température sont disponibles afin de contrôler la température.

Il en existe trois principaux :

- le thermomètre
- l'enregistreur
- l'indicateur

Ces dispositifs ont différentes options/caractéristiques telles que décrites dans le Tableau 11 [17].

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques des trois principaux types de dispositifs de mesure [17]

	Capteur	Mémoire	Afficheur
<b>Thermomètre</b>	Oui	Non	Oui
<b>Enregistreur</b>	Oui	Oui	Parfois
<b>Indicateur</b>	Oui	Non	Oui

Les données devant être disponibles à tout moment et historisées, les enregistreurs sont les dispositifs de mesure les plus adaptés et sont donc utilisés pour le contrôle de la température des produits pharmaceutiques et s'assurer que le produit est resté dans la plage de température requise.

Un exemple d'enregistreur de température utilisé en routine en industrie pharmaceutique : TempTale® Ultra (voir Figure 31).



Figure 31 : Enregistreur de température (TempTale® Ultra) [66]

Un enregistreur est un système thermométrique d'acquisition et d'enregistrement de la température pendant une période donnée. La fréquence d'enregistrement est variable selon les besoins. Par exemple, pour les médicaments thermosensibles, il est recommandé d'effectuer des mesures de températures au minimum toutes les 15 minutes.

Les enregistreurs les plus utilisés sont des boîtiers électroniques et peuvent être soit à usage unique ou réutilisables.

Selon le modèle, les relevés de température peuvent être récupérés soit par affichage direct sur le boîtier, soit en les enregistrant sur un ordinateur via une interface dédiée [17].

### 5.3.1.2. *Dispositif de mesure et de contrôle des contraintes physiques (chocs et vibrations)*

Des dispositifs existent pour surveiller les impacts subis par un produit lors du transport et de l'expédition.

Des dispositifs de suivi avec capteur de choc intégré sont placés à proximité du produit et permettent d'enregistrer et de suivre les contraintes physiques (ex : capteur de choc de trusted®) [67].

En effet, le capteur de choc est un accéléromètre qui permet d'identifier :

- la force des impacts en G
- la direction des impacts (grâce à ces 3 axes : X, Y et Z)
- le moment et le lieu de l'événement

Ce type de capteur mémorise les données ce qui est essentiel notamment pour l'analyse de données [67].

De plus, certains capteurs ont l'avantage d'alerter le client en temps réel lors de dépassement des seuils.

### 5.3.1.3. *Dispositif de suivi IoT*

L'Internet des objets (IoT = Internet of Things) est un réseau d'objets et de terminaux connectés équipés de capteurs (et d'autres technologies) leur permettant de transmettre et de recevoir des données entre eux et avec d'autres systèmes.

L'IoT est utilisé dans l'industrie 4.0 [68].

Dans le cadre des industries pharmaceutiques, des IoT peuvent être utilisés comme dispositif de suivi.

Exemple d'un dispositif de suivi IoT sur le marché : T7 LTE de Trusted® (voir Figure 32) [69].



Figure 32 : Dispositif de suivi IoT sur le marché (T7 LTE de Trusted®) [69].

Ces dispositifs connectés ont l'avantage principal de pouvoir transmettre des données en temps réel et ainsi alerter le client lors de dépassement des seuils.

Pour pouvoir mesurer et enregistrer toutes les données durant le transport, ces dispositifs doivent :

- être résistants à toutes les conditions météorologiques : en étant notamment étanches à l'eau et résistants à toutes les températures
- avoir une grande capacité de mémoire et avoir une batterie puissante et donc une grande autonomie pour couvrir des trajets longs

De plus, certains d'entre eux ont l'avantage :

- de pouvoir mesurer plusieurs paramètres tels que : les chocs, la température, l'humidité et la luminosité par l'ajout de capteur spécifique
- d'enregistrer les positions (par GPS ou par triangulation du réseau mobile si le GPS n'est pas disponible) [69].

### 5.3.2. Utilisation des dispositifs de mesure et de contrôle

#### 5.3.2.1. *Emplacement*

Comme demandé par les BPD [45], « *une cartographie des températures dans des conditions représentatives doit être réalisée en tenant compte des variations saisonnières.* ».

De plus, selon le chapitre 9.2.5 des BPD [45] : « *Une évaluation du risque relatif aux itinéraires de livraison doit être réalisée afin de déterminer les points nécessitant une maîtrise de la température.* ».

L'emplacement des dispositifs de mesure et de contrôle est important et doit être réfléchi. Il faut s'assurer que l'emplacement des dispositifs de mesures / des sondes garantisse que les données sont représentatives des paramètres sur le produit, étant donné qu'il peut y avoir des variations dans le conteneur.

En effet, les dispositifs de mesure et de contrôle sont placés à des points critiques :

- dans tous les cas : à proximité du produit afin de s'assurer que le produit est resté dans la plage de température requise durant toute la durée du transport
- optionnel : à l'extérieur de l'emballage/conteneur du produit pour contrôler les paramètres extérieurs et ainsi apporter des données en cas d'excursion à proximité du produit.

De plus, la cartographie doit être réalisée en été et en hiver et répétée en fonction des résultats d'une évaluation des risques documentée ou chaque fois que des modifications significatives sont apportées à l'équipement de contrôle de la température ou à l'équipement de transport [3].

### 5.3.2.2. *Entretien et étalonnage des dispositifs de mesure et de contrôle*

Les Bonnes Pratiques de Distribution [45] requièrent que : « *les équipements de surveillance de la température utilisés pendant le transport doivent être entretenus et étalonnés à intervalles réguliers* ». Par conséquent, des maintenances et contrôles à une fréquence définie par l'industrie pharmaceutique doivent être réalisés afin de vérifier et assurer la conformité des mesures relevées.

Les dispositifs de mesures doivent être étalonnés conformément à des procédures écrites et à un calendrier défini. L'intervalle d'étalonnage est défini sur la base d'une évaluation des risques et de la fiabilité : un intervalle d'étalonnage d'au moins 12 mois est souvent choisi comme norme industrielle. L'étalonnage de sondes doit être effectué selon des normes nationales ou internationales traçables, telles que l'UKAS (United Kingdom Accreditation Service) ou le NIST (National Institute of Standards & Technology), sur la plage de fonctionnement [3].

Cela est applicable pour les dispositifs de mesure de la température mais il semble évident d'appliquer ce contrôle également pour les autres paramètres (les chocs, l'humidité et la luminosité).

### 5.3.3. *Avantages des dispositifs de mesure et contrôle*

Les dispositifs de mesure et de contrôle sont désormais largement disponibles, précis et relativement peu coûteux. Ils permettent :

- de quantifier l'excursion des conditions attendues
- d'identifier le moment de la défaillance (et donc potentiellement les causes)

Cela permet d'avoir une visibilité totale des excursions et contraintes subies par le produit durant le transport dont les causes potentielles.

Ces dispositifs permettent donc d'apporter la preuve des conditions de transport et d'évaluer si des erreurs sont présentes malgré les méthodes/requis mis en place.

De plus, en cas d'évènements entraînant de potentiels dommages, le dispositif de suivi en temps réel va générer une alarme. Les alertes en temps réel permettent de réagir rapidement et de mettre en place des actions correctives immédiates si besoin.

Compte tenu de la valeur élevée des médicaments, un investissement dans la surveillance de la température lors du transport peut fournir des données précieuses pour la libération du produit et la preuve de son état. Cela devient particulièrement important dans les cas où des incidents notables ont eu lieu pendant le transport, susceptibles d'avoir affecté la température du produit, tels que des portes restées ouvertes ou des produits exposés à des conditions extérieures pendant les opérations de chargement et de déchargement [3], [67] et [70].

## 6. Validation du transport

### 6.1. Validation : définition et avantages

#### 6.1.1. Validation : définition, avantages et application

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication [22], et les Bonnes Pratiques de Distribution [45], la définition de la validation est la suivante : « *Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.* »

De plus, selon le chapitre 12.40. des BPF [22] : « *La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies* ».

La validation permet donc de produire des lots uniformes et offre de nombreux avantages :

- Une meilleure compréhension du processus et ainsi une réduction des risques
- Une réduction des pertes financières causées par des défauts
- Une réduction du risque de non-conformité aux réglementations en vigueur
- Dans certains cas, la possibilité de réduire les contrôles en cours.

En d'autres termes, la validation d'une opération garantit que celle-ci est maîtrisée, fiable et conforme aux normes, ce qui entraîne des avantages significatifs en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité [2].

Selon l'annexe 15 des BPF « Qualification et Validation » [22] : « *Une approche de gestion du risque qualité doit s'appliquer tout au long du cycle de vie du médicament. Dans le cadre de ce système de gestion du risque qualité, les décisions concernant le champ d'application et le périmètre de la qualification et de la validation doivent être fondées sur une évaluation justifiée et documentée des risques en lien avec les installations, les équipements les utilités et les procédés* ».

De même, selon le chapitre 3.3.2. des BPD « Qualification et Validation » [45] : « *Les distributeurs en gros doivent déterminer quelle qualification des équipements essentiels et/ou quelle validation des processus essentiels sont nécessaires pour garantir une installation et un fonctionnement corrects. Le champ et l'étendue de ces qualifications et/ou de validations (stockage, processus de préparation de commandes et d'emballage, etc.) doivent être déterminés sur la base d'une approche documentée du risque* ».



Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue ou périmètre de la validation.

Une validation de procédé doit être réalisée selon l'impact sur procédé sur le produit (direct ou indirect) :

-Si le procédé a un impact direct ou indirect sur le produit, celui-ci doit être validé (ex : procédé de fabrication)

-Si le procédé n'a pas d'impact ni direct ni indirect sur le produit, celui-ci n'a pas besoin d'être validé (ex : services administratifs) [2].

### 6.1.2. Différents types de validation [2], [22]

Comme décrit dans le chapitre 12.40. des BPF [22], il existe trois types de validation pour valider les procédés de production, les méthodes analytiques et le nettoyage :

#### 1. La validation prospective

D'après la définition des BPF, la validation prospective est la « *validation effectuée avant la production de routine des produits destinés à la vente* ». Elle est réalisée au stade de développement.

La validation prospective est préférable et recommandée car celle-ci permet d'avoir des données et un processus fiable avant mise sur le marché des produits.

Il existe cependant des exceptions pour lesquelles les autres approches peuvent être utilisées.

#### 2. La validation simultanée

D'après la définition des BPF, la validation simultanée est la « *validation effectuée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, le protocole de validation étant exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation* ». Elle est réalisée au début de la production et commercialisation du produit.

Cependant, comme décrit dans le chapitre 12.43. des BPF [22], l'utilisation d'une validation simultanée est limitée et sous conditions : « *La validation simultanée peut être conduite lorsque les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots a été produit, que les lots sont produits rarement, ou que les lots sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le médicament final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots* ».

### 3. La validation rétrospective

La validation rétrospective est la validation d'un procédé pour un produit déjà commercialisé.

Il s'agit d'une validation qui doit être utilisée par exception : « *la validation rétrospective peut être faite pour des procédés bien établis qui ont été utilisés sans modification significative de la qualité* ».

En règle générale, la validation de nouvelles productions, de nouveaux procédés ou de nouveaux produits est de type prospective.

## 6.2. Principes et stratégie de la validation du transport

### 6.2.1. Intérêt et requis de la validation du transport

Le transport est un procédé ayant un impact potentiel direct ou indirect sur le produit.

Etant un procédé critique dans la chaîne de vie du médicament, le transport nécessite d'être maîtrisé et donc validé.

En effet, la validation du transport a pour but de démontrer que la qualité du médicament n'est pas affectée par les risques liés aux conditions de transport.

Pour répondre aux exigences réglementaires, la validation du transport est à inclure dans les dossiers de soumissions réglementaires, notamment dans la partie « 3.2.S/P.3.5. Process Validation and/or Evaluation ».

### 6.2.2. Périmètre de la validation du transport

La validation du transport s'applique :

- aux matières actives
- aux produits semi-finis, conditionnés en « vrac »
- aux produits finis, conditionnés en « fini »

Selon la chaîne de production, un produit pharmaceutique pourra être transporté avec différents types de conditionnement.

En effet, si le site de formulation et remplissage est différent du site de conditionnement, le produit sera envoyé sous deux formes : conditionnement en « vrac » ou en « fini » (voir Figure 33) :

- Le conditionnement d'un produit en « vrac » correspond à l'ajout d'emballage validé pour l'expédition de produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final vers un autre site : il s'agit du produit semi-fini. Le conditionnement vrac n'est pas adapté pour usage commercial.

-Le conditionnement d'un produit en « fini » correspond à l'étiquetage de chaque unité de semi-fini et à l'insertion du flacon étiqueté dans un étui avec une notice. Le conditionnement fini a pour objectif l'usage commercial.

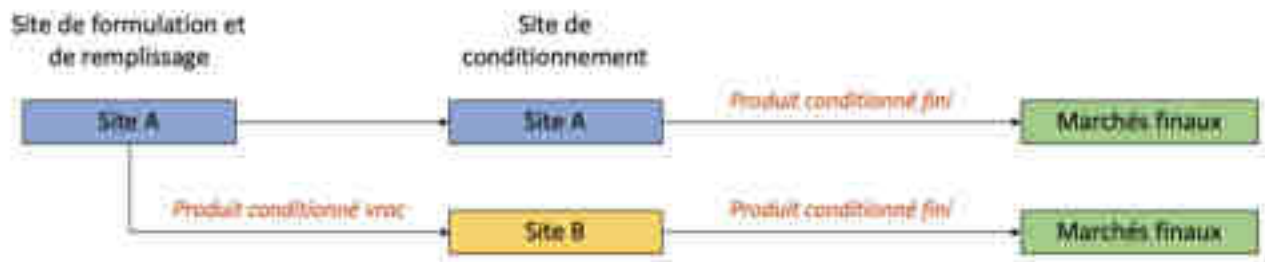


Figure 33 : Différents types de conditionnement selon la chaîne de production

Ces deux types de conditionnements doivent donc être pris en compte et testés pour garantir la conservation du médicament durant ses transports.

### 6.2.3. Stratégie et conditions de la validation du transport

Pour définir et exécuter la validation du transport, il faut connaître la chaîne d'approvisionnement et les conditions de transport.

#### 6.2.3.1. Chaîne d'approvisionnement

Comme mentionné dans la partie 2, il est important de noter que plusieurs facteurs rentrent en compte dans l'évaluation de la chaîne d'approvisionnement :

- A. **Les sites de production** : du site de fabrication de la matière active (A1 ou A1bis), en passant par le site de fabrication du produit semi-fini (A2 ou A2bis) pour finir au site de conditionnement du produit fini (A3 ou A3bis)

Notes :

-Les sites de production peuvent être multiples pour un même produit.

Ex : Plusieurs sites de fabrication du produit semi-fini pour un même produit (A2 + A2bis) ou plusieurs sites de conditionnement pour un même produit (A3 + A3bis)

-Les sites de production peuvent être identiques pour un même produit.

Ex : fabrication du produit semi-fini puis conditionnement de celui-ci sur le même site de production (A2 = A3)

## B. Les marchés finaux

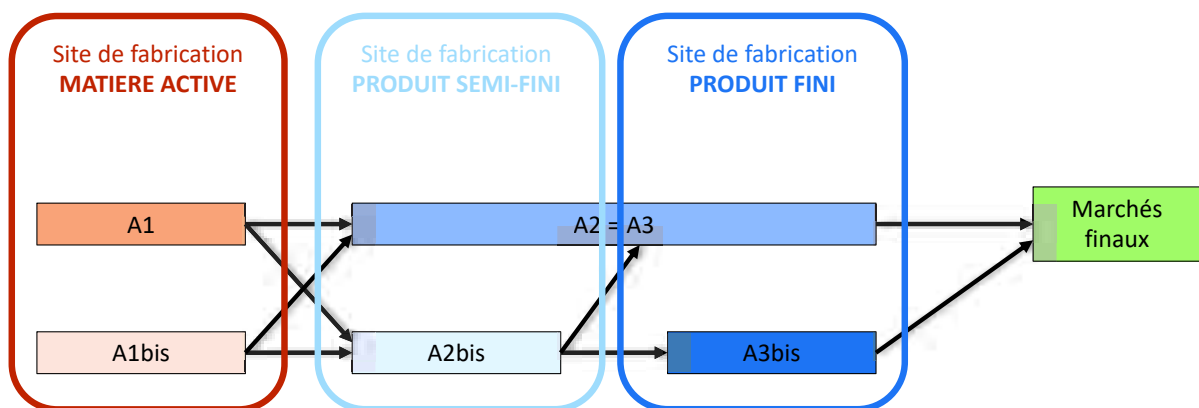
Note : Les marchés finaux peuvent être divers et variés : d'un seul marché à proximité du site de conditionnement à des centaines de marchés dans le monde entier.

Ces facteurs déterminent la durée et la distance du transport pour un produit pharmaceutique. Ils sont représentés sur la Figure 34.

### 6.2.3.2. Conditions de transport

Plusieurs facteurs rentrent en compte dans l'évaluation des conditions de transport (X) selon la Figure 34 :

- **Le type de transport** : camion, avion, train ou bateau
- **Le type de conteneur** (si applicable) : conteneur passif ou actif
- **Le type d'emballage/conditionnement commercial**
- **Les conditions climatiques**, selon les saisons



Légende :

- A = **Les sites de fabrication** : du site de fabrication de la matière active (A1 ou A1bis), en passant par le site de fabrication du produit semi-fini (A2 ou A2bis) pour finir au site de conditionnement du produit fini (A3 ou A3bis)
- A2 = A3 signifie que le site de fabrication du produit semi-fini et du produit fini est identique pour un même produit
- **→ Transport avec conditions associées, variables (X)**

Figure 34 : Prise en compte de plusieurs facteurs selon la chaîne d'approvisionnement et les conditions de transport

### 6.2.3.3. Paramètres à évaluer durant la validation

Différents paramètres doivent être suivis et évalués durant la validation. Ces différents paramètres et leur respect aux critères d'acceptation établis permettront de statuer sur la validation du transport du produit étudié.

L'impact du transport sur le produit peut notamment être évalué selon les spécifications du produit. En effet, la guideline ICHQ6A, Chapitre 3.1.1. Spécifications [71] donne une définition et l'intérêt des spécifications : « Une spécification est une liste de tests, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, intervalles ou autres critères pour les tests décrits. On y définit l'ensemble des critères auxquels une nouvelle substance médicamenteuse ou un nouveau produit pharmaceutique doit être conforme pour être considéré comme acceptable compte tenu de l'usage auquel il est destiné. La « conformité aux spécifications » signifie que la substance médicamenteuse et/ou le produit pharmaceutique, lorsqu'ils sont testés selon les méthodes analytiques décrites, satisferont aux critères d'acceptation établis ».

De plus, il y est noté que « les spécifications sont des normes de qualité critiques qui sont proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires comme condition d'approbation ».

La qualité du produit, après expédition et délivrance au patient, doit donc répondre aux spécifications définies par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires [2].

#### 6.2.3.3.1. Les paramètres environnements

Les paramètres liés au transport tels que la température, l'humidité, la luminosité et les contraintes physiques ainsi que leur durée doivent être surveillés à l'aide de dispositifs de mesure et de contrôle (voir partie 5.3).

Dans la mesure du possible, ces paramètres sont surveillés durant toute la durée du transport et/ou des essais afin de s'assurer que les mesures et moyens de transport utilisés sont adaptés, respectés et permettent de répondre aux attentes et indications du produit.

#### 6.2.3.3.2. Les paramètres physiques de l'emballage/du conditionnement

Les paramètres physiques sur le produit tels que l'aspect physique des conteneurs et des articles de conditionnement (tertiaire, secondaire et primaire) sont à contrôler.

Une évaluation visuelle globale doit être réalisée afin de vérifier l'état du conteneur, de la palette, des conditionnements (conditionnements tertiaires, secondaires et primaires).

Des dommages visibles ne doivent pas être observés ou doivent être évalués dans le cadre de l'étude.

Des exemples de dommages visibles sont :

- présence de fuite de produit
- conditionnement primaire cassé ou fissuré
- conditionnement secondaire (cartons et étuis) endommagés ou ouverts et permettant l'accès aux produits
- extérieur du conteneur bosselé, perforé, compromettant l'intégrité structurelle ou thermique du système, sceau de sécurité manquant ou incohérent avec ce qui est indiqué dans le protocole, batterie non chargée/le conteneur non maintenu en température

Cette vérification visuelle est faite avant et après les envois ou essais de transport afin de statuer sur l'impact du transport.

Des photos peuvent être prises afin de fournir des preuves de l'état des articles avant et après envoi.

#### 6.2.3.3.3. Les paramètres physico-chimiques et microbiologiques sur le produit

Les paramètres physico-chimique et microbiologique sur le produit sont à contrôler.

Ces analyses sont réalisées par le laboratoire de contrôle qualité.

Des échantillons dits « contrôles » sont conservés sur le site de production et ne subissent pas de stress/risque liés au transport. Ils sont stockés selon les conditions de stockage appropriées.

En parallèle, des échantillons « test » vont subir des stress/risques liés au transport.

Après avoir subi des stress, les échantillons « test » sont analysés et comparés aux échantillons « contrôles » selon des tests physico-chimiques et microbiologiques afin d'évaluer l'impact du transport sur le produit.

Les échantillons peuvent être testés à  $t=0$  ou être mis en stabilité pour évaluer la stabilité du produit et les risques physico-chimiques et microbiologiques liés au transport sur le long terme.

##### 1. Analyses physico-chimiques

Dans le cadre des produits chimiques, les tests et critères d'acceptation suivants sont à effectuer afin d'évaluer l'impact du transport sur le produit. Ces tests et critères d'acceptation sont basés sur la guideline ICHQ6A Procédures de test et critères d'acceptation pour les nouvelles substances médicamenteuses ou nouveaux produits pharmaceutiques : substances chimiques, Chapitre 3.2. Essais et critères universels [71] : tests et critères d'acceptation généralement applicables à toutes les nouvelles substances médicamenteuses et les produits pharmaceutiques ainsi que la guideline ICHQ6B Procédures de test et critères d'acceptation pour les produits biotechnologiques/biologiques, Chapitre 4. Spécifications [72].

- **Apparence et description :**
  - Description qualitative de la nature (état physique, tel que solide ou liquide) et de la couleur de la substance médicamenteuse
  - Description qualitative de la forme posologique : taille, forme et couleur du produit pharmaceutique
- **Identification :** Identification de manière hautement spécifique de la substance médicamenteuse et des autres substances ayant une structure très proche. Les méthodes chromatographiques sont généralement utilisées pour ce test.
- **Dosage ou quantité :** Détermination de la teneur de la substance médicamenteuse.
- **Activité (Potency) :** Evaluation ou mesure quantitative de l'activité spécifiques des produits biologiques
- **Pureté et Impuretés :** Détermination de la pureté et des impuretés (produits de dégradation) et des solvants résiduels organiques et inorganiques

De plus, d'autres tests sont à effectuer selon le type de substances actives et/ou produits pharmaceutiques ou selon la forme pharmaceutique (formes orales solides, formes orales liquides, formes à usage parentéral et formes respiratoires). Des exemples de tests spécifiques sont indiqués dans la guideline ICHQ6A, Chapitre 3.3. Essais et critères spécifiques (Annexe 1 de la présente thèse) [71].

## 2. Analyses microbiologiques

Il est primordial de conserver la stérilité d'un produit pharmaceutique injectable.

Pour cela, afin d'évaluer l'impact du transport sur la stérilité du produit, un test de stérilité est à réaliser. Toutefois, le test Container Closure Integrity (CCI) est nécessaire afin d'évaluer le risque de perte d'intégrité et donc d'introduction de microorganismes.

### 6.2.4. Documentation de la validation du transport

La validation du transport permet de générer des données pour les dossiers de soumissions réglementaires ainsi que pour avoir des preuves documentées.

Par conséquent, toutes les activités doivent être décrites et tracées. Pour cela, la validation doit être décrite dans la documentation.

## Master Plan

La stratégie de validation du transport est définie dans un document spécifique, un document maître : le Site Validation Master Plan (SVMP) et/ou le Distribution Master Plan (DMP).

En effet, ce type de document permet d'établir la stratégie de validation du transport en décrivant les différentes études qui soutiendront l'expédition et la distribution des produits.

## Protocole

Un protocole d'étude pour chaque site impliqué dans la chaîne d'approvisionnement doit être rédigé (revu et approuvé) afin de tracer et détailler l'ensemble du processus et des activités liés à la validation du transport, comme décrit dans les BPF, Chapitre 12.20 : « *Un protocole de validation écrit qui spécifie la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite, doit être établi. Le protocole doit être revu et approuvé par l'unité qualité et les autres unités désignées* ». De plus, d'après les BPF, Chapitre 12.21. [22] : « *Le protocole de validation doit spécifier les étapes critiques du procédé et les critères d'acceptation, de même que le type de validation qui doit être conduit (par exemple, validation rétrospective, prospective, simultanée) et le nombre de procédés à réaliser* ».

## Rapport

Suite à la rédaction des protocoles d'étude, des rapports devront être rédigés pour tracer les activités effectuées et donnant les conclusions de la validation, tel que décrit dans les BPF, Chapitre 12.22. [22] : « *Un rapport de validation qui renvoie au protocole de validation doit être préparé, résumant les résultats obtenus, commentant toutes les déviations observées et tirant les conclusions appropriées avec les modifications recommandées pour corriger les insuffisances.* ». Toutes les données obtenues doivent être analysées dans un rapport qui aboutira à la décision de valider ou de ne pas valider le processus de transport.

De plus, les actions décrites non réalisées ou les écarts observés doivent être évalués dans le rapport, comme requis par les BPF, Chapitre 12.23. [22] : « *Tout écart au protocole de validation doit être documenté avec une justification appropriée* ».

## Processus d'approbation des protocoles et rapports

D'après les BPF, Chapitre 12.20 [22] : « *Le protocole doit être revu et approuvé par l'unité qualité et les autres unités désignées* ».

En effet, tout document utilisé dans une industrie pharmaceutique (procédures, modes opératoires, protocoles, rapports, ...) doivent être revus et approuvés par l'unité qualité ainsi que par les services concernées. Des logiciels de gestion électronique documentaire existent et sont utilisés pour tracer la mise en place, le retrait et le flux de relecture et approbation des documents dans les industries pharmaceutiques.



### 6.3. Différents types de validation du transport

Deux approches différentes mais complémentaires, peuvent être envisagées pour la validation de transport de médicaments [2] :

- Validation en laboratoire : approche par simulation (expédition simulée)
- Validation en conditions réelles : approche traditionnelle (expédition réelle)

#### 6.3.1. Validation en laboratoire : expédition simulée [2] [56]

##### 6.3.1.1. *Validation en laboratoire : intérêt et normes*

La validation de produits expédiés peut être effectuée lors d'une expédition simulée en laboratoire.

Exemple de laboratoires proposant ce type d'essai : Packaging Compliance Labs, Metropack, Micom Laboratories.

Ces tests visent à reproduire les diverses contraintes mécaniques rencontrées lors de différents modes de transport (camion, avion, train ou bateau).

Cette validation repose sur des essais de simulation des conditions de transport appliqués à une charge de produit (conditionnement tertiaire ou palette de produits). Les essais sont des tests de manutention, des tests d'empilement, des tests de vibration, tests climatiques etc.

Afin de garantir des essais appropriés, ces tests de simulation s'appuient sur des méthodes générales d'essai (ou normes) pour le transport décrites par des organisations telles que :

- l'American Society for Testing and Materials (ASTM) (16)
- l'International Safe Transit Association (ISTA) (15)
- l'International Standards Organisation (ISO)

L'ASTM ou l'ISTA sont des normes bien connues pour les systèmes d'expédition. Elles visent à comparer ou à évaluer l'efficacité de l'emballage de protection et/ou la capacité d'un produit emballé à résister aux dangers de la distribution.

Pour cela, les unités d'expédition sont soumises à un protocole d'essai comprenant une série d'étapes reproduisant les éléments et risques rencontrés au cours des cycles de distribution : tests standard pour les chocs, les vibrations, les compressions, les impacts concentrés et les conditions atmosphériques.

Les normes recommandées et généralement appliquées pour les produits médicaux sont la norme ASTM D4169 et la norme ISTA 3. Ces normes sont décrites dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Normes ASTM et ISTA [56]

ASTM D4169 - Pratique normalisée pour les essais de performance des conteneurs et systèmes d'expédition	ISTA 3-Series : Tests de performance de la simulation générale
<p>Essais de simulation généraux couvrant une gamme de types de colis et de scénarios de distribution. L'utilisateur doit choisir parmi les épreuves, les alternatives, les intensités, les séquences et les procédures spécifiques basées sur les caractéristiques du produit emballé et de la distribution. Applicable à de vastes ensembles de circonstances, telles qu'une variété de types de véhicules et d'itinéraires, d'avions, de bateaux, de trains, ou un nombre variable d'expositions à la manutention. Essais effectués de manière séquentielle sur le même emballage.</p> <p>18 Cycles de distribution (DC) : Le DC doit être choisi proche de la distribution projetée, comme par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-préconditionnement et conditionnement</li> <li>-manutention</li> <li>-choc (impact horizontal, chute à plat rotative et chute sur le bord)</li> <li>-camion vibrant</li> <li>-basse pression</li> <li>-vibration de l'air</li> <li>-compression (en option)</li> </ul>	<p>Conçus pour fournir des conditions de laboratoire et des séquences d'environnements de transport.</p> <p>Applicable à un large éventail de circonstances, telles qu'une variété de types de véhicules et d'itinéraires, ou un nombre variable d'expositions à la manutention.</p> <p>Par exemple : Les essais 3E et 3H consistent en 7 à 15 essais individuels réalisés de manière séquentielle sur le même colis.</p> <p>L'épreuve simule la manutention et le transit nécessaires dans un réseau de distribution routière et couvre uniquement le transport par camion.</p> <p>Il est composé de séquences comprenant par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-préconditionnement et conditionnement</li> <li>-choc (impact horizontal, chute à plat rotative et chute sur le bord)</li> <li>-vibrations uniquement pour les camions</li> <li>-compression (optionnelle)</li> </ul>

Le niveau de gravité ainsi que la marge de sécurité souhaitée doivent être définis en fonction des conditions réelles d'expédition et du cycle de distribution (vision à long terme afin de prendre en compte l'augmentation potentielle de la demande).

Par exemple, dans le cadre de la norme ASTM D4169, les tests prennent en compte des paramètres qui représentent des scénarios réalistes :

-Sélection d'un cycle de distribution parmi 18 cycles proposés, qui sont liés au mode de transport utilisé (avion, train ou camion), et chaque cycle de distribution représente une combinaison de types de voyage et les risques associés

*Exemple du cycle de distribution 13 : simulation d'un processus de distribution impliquant du fret aérien interurbain et du fret routier local pour un seul colis pesant jusqu'à 150 livres.*

Si aucun cycle de distribution ne représente exactement l'itinéraire de distribution, le cycle de distribution 2 est utilisé et permet de créer une combinaison personnalisée de risques de distribution.

-Sélection d'un niveau d'assurance parmi 3 niveaux proposés (le niveau 1 étant le plus sévère en terme d'intensité avec une probabilité d'occurrence faible tandis que le niveau 3 le plus conservateur avec un faible niveau d'intensité mais une forte probabilité d'occurrence; en règle générale, le niveau II est

recommandé) : le niveau d'assurance dépend de la probabilité d'occurrence de certains événements, tels que les hauteurs de chute, les charges de compression et l'intensité des vibrations [73].

Ces tests sont qualitatifs par nature et comportent des critères d'acceptations simples de réussite ou d'échec. Le critère principal d'acceptation est que le produit conserve son bon fonctionnement : la norme stipule donc que l'emballage doit rester intact et que le produit à l'intérieur ne doit pas être impacté.

La définition du système à tester et le programme d'essai doivent donc être soigneusement évalués et justifiés. La sélection des paramètres d'essai appropriés et des configurations des échantillons testés ne peut se faire qu'en connaissant les cycles de transport et le type d'impact perçu par la charge pendant le transport.

#### 6.3.1.2. Exemples de paramètres d'essai

Il existe différents paramètres d'essai selon les risques rencontrés durant le transport :

- **Les chocs** [74]

L'impact des chocs dépend de : la hauteur et de l'inclinaison du choc, la masse de l'emballage et de son contenu et du type de surface percutée.

-Lors d'une chute libre (ou chute verticale), l'emballage est levé à une hauteur déterminée et lâché afin qu'il heurte une surface rigide (voir Figure 35).

*Exemple : ASTM D5276 Norme de test de chute par chute libre sur système d'emballage d'expédition*

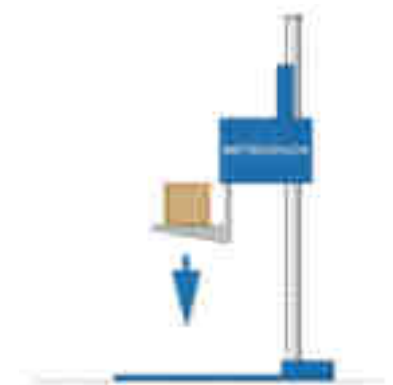


Figure 35 : Essai de chute libre [74]

-Lors d'une chute latérale, l'emballage est positionné sur un plan incliné déterminé et lâché afin qu'il heurte une surface rigide (voir Figure 36).

*Exemple : ASTM D5277 Norme de test de choc horizontal au plan incliné*



Figure 36 : Essai de chute latérale [74]

L'essai de chute permet d'évaluer l'efficacité du calage et/ou de la stabilité de la charge palettisée.

- **Les vibrations** [75]

Les essais de vibrations dépendent de la fréquence et de l'intensité des vibrations et de la durée.

Ces essais sont réalisés sur un système capable de simuler différents profils de vibration selon les types de suspension du véhicule : suspension pneumatique d'un petit camion de livraison ou d'un aéronef (voir Figure 37).

*Exemples : ASTM D999 Méthode d'essais de vibration pour les systèmes d'emballage d'expédition ; ASTM D4728 Norme de test de vibration aléatoire sur des systèmes d'emballage d'expédition.*



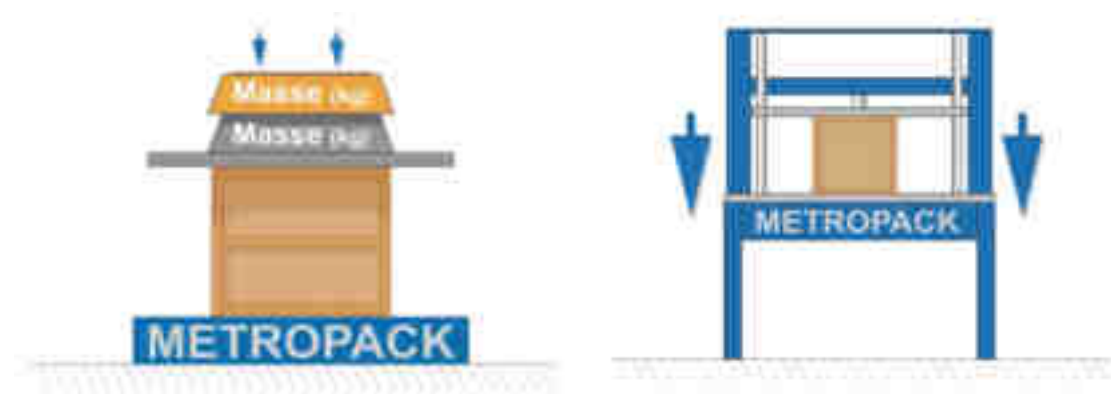
*Figure 37 : Essai de vibrations [76]*

- **Les compressions** [77]

Les contraintes de compression dépendent de : la durée, la hauteur de gerbage, la masse unitaire et totale des emballages et le mode de palettisation.

L'essai de compression prend donc en compte ces différents paramètres afin d'évaluer la performance de résistance et de protection d'un emballage lors du gerbage (voir Figure 38).

*Exemple : ASTM D642 Méthode d'essai pour la détermination de la résistance à la compression de conteneurs, et de systèmes unitaires d'emballage d'expédition.*



*Figure 38 : Essai de compression [77]*

- **Les impacts concentrés [78]**

Les contraintes des impacts concentrés dépendent de la hauteur de la chute et les faces exposées.

Pour les tests à impacts concentrés, une masse cylindrique rentre en contact avec l'emballage par chute libre guidée, chute libre non guidée ou mouvement pendulaire pour reproduire les impacts pouvant être subis par l'échantillon lors des divers modes de transport (voir Figure 39).

Ce test est effectué sur les surfaces les plus susceptibles d'être exposées à ces risques.

Par exemple, seules les quatre faces verticales et celle du dessus sont exposées pour les grands conteneurs tandis que toutes les faces le sont pour les petits emballages.

*Exemple : ASTM D6344 Méthode de test pour les impacts concentrés sur les emballages de transport*



*Figure 39 : Essai impact concentré [78]*

- **Les conditions atmosphériques : pression réduite [79]**

Lorsque les produits emballés sont transportés dans des avions ou par voie terrestre dans des zones de haute altitude (montagne), des essais déterminent les effets de l'altitude sur les systèmes d'emballage par essai sous vide. En effet, ces essais permettent de valider l'intégrité du sceau des paquets à une pression ambiante réduite.

Pour cela, une chambre à altitude est utilisée (voir Figure 40) : elle doit être suffisamment grande pour contenir l'échantillon de test sous pression ambiante normale et appauvrie, mais aussi pour permettre l'élargissement du produit et/ou de l'emballage.

Les essais sous pression dépendent essentiellement du niveau d'altitude attendue.

*Exemple : ASTM D6653 Norme de test permettant de déterminer les effets de l'altitude sur les systèmes d'emballage par essai de dépression (cette norme est utilisée dans l'ASTM D4169, par exemple dans le cycle DC13).*



*Figure 40 : Essai en conditions atmosphériques [79]*

D'autres exemples de programmes et paramètres d'essais selon les trois normes (ASTM, ISTA et ISO) sont disponibles dans l'Annexe 2 de la présente thèse.

### 6.3.1.3. Conclusion et avantages de la validation en laboratoire

L'expédition simulée en laboratoire permet de prendre en compte et tester une multitude de contraintes selon les transports et les aléas.

Cela permet de mimer et de tester plusieurs conditions de transport sans transport ou expédition réels et ainsi :

- de diminuer l'impact écologique par la réduction de transport réel à des fins de tests
- de gagner du temps : prise en compte de plusieurs paramètres rapidement
- d'être reproductible : ces essais peuvent, à tout moment, être refaits dans les mêmes conditions

De plus, les expéditions simulées en laboratoire ont l'avantage d'être moins onéreuses que des expéditions réelles.

Cependant, la robustesse et les modes de défaillance des systèmes d'expédition doivent également être évalués/testés dans des conditions de transfert réels.

### 6.3.2. Validation en conditions réelles : expédition réelle

La validation en conditions réelles vise à expédier des produits selon leur cycle de distribution d'un point A (un des sites de fabrication) vers un point B (un des marchés finaux).

Afin d'éviter des trajets multiples et d'autant plus si plusieurs paramètres ont déjà été testés en laboratoire, la validation en conditions réelles va prendre en compte des conditions défavorables, c'est-à-dire une approche « worst case ».

Comme demandé notamment par le guide de l'autorité sanitaire australienne : TGA intitulé « Essais de stabilité pour les médicaments délivrés », Chapitre 14.4.4. Données relatives à l'expédition et à la stabilité [42] : « *des données en temps réel doivent être fournies pour étayer la méthode d'expédition proposée* » en y incluant « *une justification de la façon dont les conditions d'expédition proposées représentent le scénario d'expédition le plus défavorable (basé à la fois sur la durée et l'exposition probable à la température externe)* ». De plus, il y est demandé que « *la validation des conteneurs d'expédition doit également couvrir le scénario d'expédition le plus défavorable* ».

Comme décrit dans la partie 6.2.3, plusieurs variables sont à prendre en compte lors du transport :

- moyens de transport
- types de conteneurs pour la chaîne du froid
- durée / distance du trajet
- conditions climatiques

-quantité de produit dans un caisson / une palette

Toutes ces variables ne peuvent pas être testées en conditions réelles. Par conséquent, les cas défavorables, c'est-à-dire les plus à risque, seront testés/utilisés lors de la validation (exemples dans le Tableau 13).

Tableau 13 : Cas défavorables selon les variables

<u>Variables</u>	<u>Cas défavorable</u>
<b>Types de conteneurs pour la chaîne du froid</b>	Conteneur passif (le risque d'excursions de température est plus élevé avec un conteneur passif qu'un conteneur actif du fait qu'il ne permet pas de réguler la température)
<b>Durée / distance du trajet</b>	Trajet le plus long et le plus loin <i>Ex : depuis la France, une destination défavorable est le Japon</i>
<b>Conditions climatiques</b>	Deux saisons différentes : hiver et été, qui sont les périodes avec les températures extérieures les plus extrêmes et critiques
<b>Quantité de produit dans un caisson / une palette</b>	Charge minimale et charge maximale

Toutefois, des stratégies, basées sur des rationnels approuvés, peuvent être appliquées afin de limiter davantage le nombre d'expéditions réelles :

- **Emballage/conditionnement commercial** : un seul type de conditionnement commercial peut être étudié s'il s'agit du conditionnement le plus défavorable et/ou le plus représentatif
- **Conditions climatiques** : basé sur le fait que les conteneurs ou véhicules sont qualifiés pour conserver la température souhaitée à n'importe quel moment, une seule expédition pourrait être effectuée à n'importe quel moment de l'année (peu importe la saison).

De plus, la validation d'une expédition en condition défavorable avec notamment des températures supérieures aux spécifications pour des produits thermosensibles pourrait être envisagée et réalisée afin de mettre sous contrôle de potentielles excursions de température. Pour cela, les conditions des études sur les cycles de température pourraient être utilisées (voir partie 4.3.3.1).

## 7. Gestion des écarts

### 7.1. Stratégie de gestion des écarts

La qualité des productions de médicaments doit être assurée jusqu'à leur délivrance chez le patient. De plus, d'après les BPD, Chapitre 1 : Gestion de la qualité [45] : « *le système qualité doit garantir que : les médicaments sont acquis, stockés, approvisionnés ou exportés dans le respect des exigences des BPDG* ».

Cependant, des écarts peuvent survenir durant la chaîne de vie du médicament, et notamment durant le transport.

Pour cela, une stratégie de gestion des écarts doit être mise en place, comme demandé par les BPD, Chapitre 1 : Gestion de la qualité [45] : « *les écarts par rapport aux procédures établies sont documentés et soumis à une enquête ; des mesures correctives et préventives (couramment dénommées CAPA) sont prises pour rectifier les écarts et les prévenir dans le respect des principes de gestion du risque qualité* ».

- **DéTECTABILITÉ**

Tout écart doit être visible et détectable grâce à des moyens de surveillance, des systèmes d'alarme, la traçabilité des données et les modes opératoires de contrôle de ces données.

En effet, comme demandé par les BPD, Chapitre 3 Locaux et Equipements [45] : « *Des systèmes d'alarme appropriés doivent être mis en place pour alerter en cas d'écarts par rapport aux conditions de stockage prédéfinies. Des niveaux d'alarme doivent être prévus et les dispositifs doivent être régulièrement testés pour garantir leur bon fonctionnement* ».

- **Impact sur le produit**

L'impact de tout écart doit être évalué sur la qualité du produit.

L'évaluation de l'impact se base sur :

- La durée d'excursion
- La donnée maximale atteinte
- La courbe de données
- Les données de stabilité et de validation du produit

La donnée maximale et la durée d'excursion est comparée aux données de stabilité et de validation afin de statuer sur l'impact du produit médicamenteux et donc évaluer le devenir des produits ayant subi ces variations.



Selon les données, les industriels doivent prendre des décisions concernant le devenir des produits ayant subi des variations.

## 7.2. Gestion des écarts de température

### 7.2.1. Principe de gestion des excursions de température

La température est un des facteurs principaux qui peut varier à différents moments de la chaîne de vie du médicament dont notamment durant le transport.

Lorsqu'une variation de température se situe en dehors des conditions de températures indiquées sur l'emballage extérieur du médicament et indiqué par le fabricant, on parle alors d'écart de température.

Selon les BPD [45], « *tout écart de température ou dommage causé aux médicaments pendant le transport doit être signalé au distributeur et au destinataire des médicaments* ».

Par conséquent, comme indiqué précédemment, tout écart de température doit être évalué.

- **DéTECTABILITÉ**

Les excursions de température doivent être visibles et détectables.

Des dispositifs de mesure et de contrôle de la température sont donc utilisés par les industriels (voir partie 5.3).

Tout résultat en dehors des spécifications est évalué pour identifier l'impact sur le produit.

- **IMPACT SUR LE PRODUIT**

L'impact de variations de température sur la qualité du produit est pris en compte pour décider du devenir du produit.

Comme décrit dans la stratégie de gestion des écarts (partie 7.1), l'évaluation de l'impact d'une excursion de température se base sur :

- La durée d'excursion
- La donnée (soit la température) maximale atteinte
- La courbe de température
- Les données des études de stabilité, études sur les cycles de température, études de courtes excursions de température, et les données de validation du transport.

La température maximale, la courbe de température et la durée d'excursion sont comparées aux données des études et de validation afin de statuer sur l'impact du produit médicamenteux et donc évaluer le devenir des produits ayant subi ces variations.

Les données des études sont en effet nécessaires pour indiquer la durée et l'ampleur acceptables des écarts de température pendant le transport, comme expliqué dans la partie 4.3.3.3.

De plus, pour la température, l'évaluation se base également sur la température cinétique moyenne ou MKT (Mean Kinetic Temperature).

La MKT concerne les variations et fluctuations de température.

Selon la définition de l'ICHQ1A [1], la MKT ou température cinétique moyenne est : « *la température dérivée unique qui, si elle est maintenue pendant une période définie, soumet une substance ou un produit médicamenteux au même défi thermique que celui auquel il serait soumis dans une plage de températures plus élevées et plus basses pendant une période définie équivalente. La température cinétique moyenne est plus élevée que la température moyenne arithmétique et tient compte de l'équation d'Arrhenius* ».

Elle traduit l'accumulation du stress thermique auquel un produit a été soumis en raison des fluctuations de température pendant les phases de stockage et de distribution. Ce qui la distingue des autres moyennes, c'est l'accent mis sur les températures les plus élevées lors du calcul de la moyenne, reconnaissant ainsi l'accélération de la dégradation thermique des matériaux à des températures élevées.

Par conséquent, lorsqu'il y a des variations de température pendant le transport, le calcul de la MKT est effectué et pris en considération dans la prise de décision concernant le devenir du médicament [2].

La gestion des écarts est procédurée afin d'assurer la qualité des produits médicamenteux.

Elle peut être uniformisée et se résumer comme ceci :

- Lorsque l'écart de température maximal est inférieur aux températures testées durant les études pour lesquelles le produit est conforme, alors le produit pourra être libéré et mis sur le marché en l'état.
- Lorsque l'écart de température maximal est supérieur aux températures testées durant les études pour lesquelles le produit est conforme, alors le produit ne pourra pas être libéré et mis sur le marché en l'état : au minimum une analyse ou un contrôle du produit est nécessaire.

En cas de contrôle supplémentaire sur un ou plusieurs échantillons du produit ayant subi les excursions :

- Si le contrôle est conforme, alors le produit pourra potentiellement être libéré et mis sur le marché
- Si le contrôle est non conforme, alors le produit sera mis en quarantaine et détruit.

Toutes les données générées dans le cadre d'études pour évaluer la conformité d'un produit après un écart de température (ex : analyse ou contrôle du produit) sont conservées [2].

### 7.2.2. Exemple de gestion des excursions de température [7]

Comme décrit précédemment, les données de stabilité sont nécessaires pour indiquer la durée et l'ampleur acceptables des écarts de température pendant le transport.

En effet, il faut tout d'abord déterminer la relation température/temps :

-La température est limitée selon le produit.

-Le temps (durées opérationnelles) est fixé par le process.

Concernant les durées opérationnelles, par exemple :

- La manipulation d'un médicament prend au moins une heure : la manipulation d'un lot de milliers d'unités (entre la sortie de la salle de stockage, la préparation de l'expédition et le chargement d'un camion) dure au moins cette période.
- Le transport d'un lot d'un site de production à un site de distribution à l'étranger peut durer quelques jours.

Un graphique peut être utilisé pour déterminer la limite de température à laquelle le produit peut être placé dans le temps jusqu'à ce qu'il soit dégradé (voir Figure 41) :

-Figure 41a : Au début du développement du produit, les connaissances sont rares et le tableau est entièrement gris foncé.

-Figure 41b : Mise en place d'un modèle mathématique et des marges de sécurité qui s'appliquent au produit

-Figure 41c : Analyse de données lors de l'exécution du programme de stabilité défini par l'ICH/OMS

-Figure 41d : Analyse de données selon le plan de distribution et les opérations de transport

-Figure 41e : Réalisation d'études complémentaire pour faire face au transport et aux écarts de température (ex : réalisation d'études durant lesquelles le produit est placé à la température la plus élevée de chaque gamme et sa dégradation est testée pendant la durée déterminée).

Une fois les analyses réalisées et le graphique complété, celui-ci constitue une aide pour l'évaluation d'impact et donc la prise de décisions concernant des écarts de température (voir Figure 42).

Exemples d'excursions de température :

-Figure 42a : Un lot de produits a été stocké à 32°C pendant 8 heures. D'après le graphique, la qualité du produit reste dans les valeurs acceptées pour le paramètre testé.



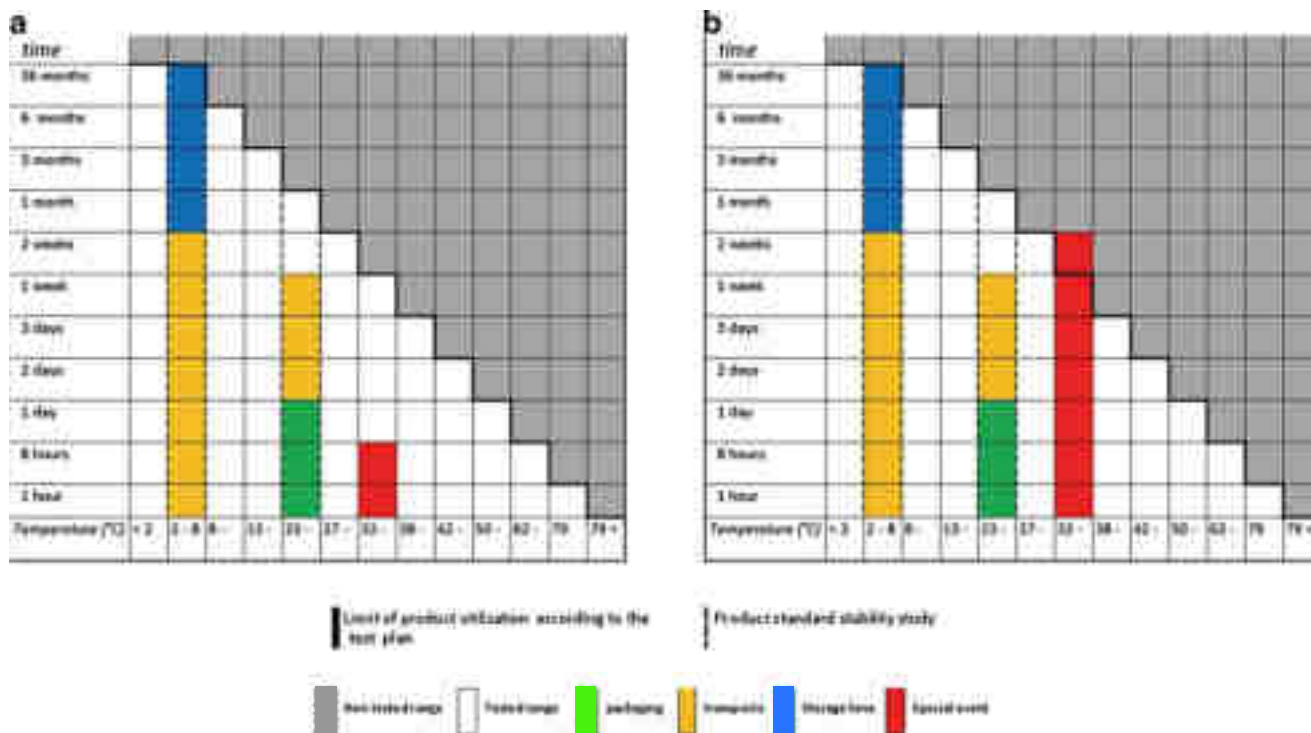


Figure 42 : Utilisation des connaissances des données de stabilité en cas d'écart de température [7]

Le graphique peut également prendre l'aspect d'un tableau (exemple : Tableau 14).

Tableau 14 : Relation température/temps selon les données de stabilité

Plage de température (°C)	Temps
< 8	36 mois
8-13	36 mois
13-23	3 mois
23-27	1 mois
27-32	2 semaines
32-38	1 semaine
38-42	3 jours
42-50	2 jours
50-62	1 jour
62-79	8 heures
>79	Ne pas utiliser

Ces données résumées sous la forme d'un graphique ou d'un tableau représentant les spécifications produit en prenant en compte une marge de sécurité. Celles-ci montrent aux autorités que le fabricant maîtrise bien le profil de stabilité du produit qui est inclus dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

## 8. Conclusion

La gestion du transport des médicaments est un enjeu crucial pour les industries pharmaceutiques, compte tenu des facteurs environnementaux variables tels que la température, l'humidité, la pression, les rayonnements et les contraintes physiques susceptibles d'influencer la qualité et l'efficacité des produits. Ces paramètres variables peuvent avoir des incidences multiples sur les médicaments, engageant ainsi leur intégrité et leur activité, en particulier selon leur forme pharmaceutique.

Afin d'évaluer ces risques et d'assurer la stabilité des médicaments, plusieurs études doivent être menées. Les études de stabilité sont essentielles et font partie intégrante du processus de développement de nouveaux produits. Parallèlement, des études spécifiques visant à évaluer les variations extrêmes sont nécessaires pour mieux comprendre et gérer les écarts pouvant survenir lors du transport des produits.

Diverses mesures peuvent être mises en place pour maîtriser ces risques, notamment l'utilisation de moyens de protection et de transport adéquats, la gestion appropriée de la manutention par du personnel formé, ainsi que la collaboration avec des partenaires fiables. Cette maîtrise doit être évaluée à l'aide de dispositifs de mesure et de contrôle, confirmant ainsi que les conditions prévues sont bien maintenues tout au long du transport des médicaments.

De plus, la validation du transport basée sur des chaînes logistiques complexes représente une approche primordiale pour démontrer que la qualité du médicament n'est pas affectée par les risques liés aux conditions de transport. Cette validation assure une conformité aux normes de qualité.

Dans le contexte de l'industrie pharmaceutique, cette maîtrise du transport n'est pas seulement recommandée, elle est impérative. Elle est essentielle pour la constitution du dossier de soumission, étant une exigence des Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Distribution.

Cela nécessite des ressources adéquates et une gestion rigoureuse, impliquant un investissement en temps, en ressources humaines et financières.

Cependant, cet investissement est indispensable pour garantir un processus de transport maîtrisé et de qualité pour les produits de santé, assurant ainsi leur efficacité et leur sécurité pour les patients.

L'industrie pharmaceutique doit donc s'engager pleinement dans cette démarche pour garantir la qualité et l'intégrité des produits de santé tout au long de leur chaîne logistique.

## 9. Références bibliographiques

1. European Medicines Agency. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products. 2003. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf), consulté le 10 juin 2023.
2. Roux J. Bonnes pratiques de distribution : de la mise en place du transport dirigé à la validation de transport. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Nantes. 2015. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiiOPf psOuAAxWmVqQEHVF7ANgQFnoECBIQAQ&url=http%3A%2F%2Farchive.bu.univ-nantes.fr%2Fpollux%2Ffichiers%2Fdownload%2F4e80cca4-466e-4b6d-ba75-a35b6ccfd803&usq=AOvVaw2WJyHU4Im5saoPsfWtuyHa&opi=89978449>, consulté le 10 juin 2023.
3. The European Compliance Academy and the Pharmaceutical Quality Group of the Chartered Quality Institute. Guidance on the interpretation and implementation of European Good Distribution Practice. 2013. [https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2014/04/article\\_regulatory\\_2014\\_gdp\\_guideline\\_chapter9\\_transportation\\_v101.pdf](https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2014/04/article_regulatory_2014_gdp_guideline_chapter9_transportation_v101.pdf), consulté le 10 juin 2023.
4. The University of Main. Hourly Forecast Maps. [https://climatereanalyzer.org/wx/fcst/?mdl\\_id=gfs&dm\\_id=world-wt&wm\\_id=t2](https://climatereanalyzer.org/wx/fcst/?mdl_id=gfs&dm_id=world-wt&wm_id=t2), consulté le 04 août 2023.
5. Richter B, Bongaerts B, Metzendorf MI. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. Thermal stability and storage of human insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. doi:10.1002/14651858.CD015385. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8721649/>, consulté le 10 juin 2023.
6. Fensholt R. World humidity classes. 2015. [https://www.researchgate.net/figure/World-humidity-classes-World-Atlas-of-Desertification-United-Nations-Environment\\_fig1\\_306167024](https://www.researchgate.net/figure/World-humidity-classes-World-Atlas-of-Desertification-United-Nations-Environment_fig1_306167024), consulté le 17 septembre 2023.
7. Ammann C. Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(4):1264-1275. doi:10.1208/s12249-011-9684-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225534/>, consulté le 10 juin 2023.
8. Parlons sciences. Quels sont les différents types de rayonnement? 2019. <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/quels-sont-les-differents-types-de-rayonnement#:~:text=Le%20rayonnement%20est%20un%20type,probablement%20sans%20ja mais%20le%20savoir>, consulté le 17 septembre 2023.
9. Lazo T. L'usage des appareils de détection à rayons X dans les aéroports. Faits et opinions, AEN Infos 2010 - N°28.1, p 12 à 14. <https://www.oecd-neo.org/neo-news/2010/28-1/AEN-infos-28-1-3-aeroports.pdf>, consulté le 10 juin 2023.
10. Wikipédia. Irradiation solaire. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Irradiation\\_solaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Irradiation_solaire), consulté le 17 septembre 2023.

11. info@digitalisim.fr. Principe et avantages de l'inventaire par rfid, ou identification de radio fréquence. 2019. <https://www.actidel.com/principe-et-avantages-de-linventaire-par-rfid/>, consulté le 10 juin 2023.
12. Begert L. Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Nancy. 2018. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731903/document>, consulté le 10 juin 2023.
13. Office of Regulatory Affairs. CPG Sec. 400.210, Radiofrequency Identification Feasibility Studies and Pilot Programs for Drugs. 2012. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-400210-radiofrequency-identification-feasibility-studies-and-pilot-programs-drugs>, consulté le 24 juin 2023.
14. Etik Ouest. Technologie RFID. <https://www.etikouest-converting.com/entreprise/technologie-rfid/>, consulté le 24 juin 2023.
15. myrfidsolution. Comment fonctionne un système RFID ? <https://www.myrfidsolution.com/comment-fonctionne-un-systeme-rfid/>, consulté le 24 juin 2023.
16. Brossard D, Chedru-Legros V, Crauste-Manciet S, Fleury-Souverain S, Lagarce F, Odou P et al. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Société Française de Pharmacie Clinique et Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée. 2013. [https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide\\_de\\_stabilite\\_vf\\_avril2013.pdf](https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_de_stabilite_vf_avril2013.pdf), consulté le 10 juin 2023.
17. Collet CE. Le Circuit de La Chaîne Du Froid Des Médicaments : Un Enjeu Majeur Pour Un Nouveau Centre Hospitalier Universitaire. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Caen Normandie. 2022. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03615264/document>, consulté le 10 juin 2023.
18. Vidal. Qu'appelle-t-on forme pharmaceutique ? Le Vidal. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>, consulté le 10 juin 2023.
19. Manufacturing chimists. Ensuring container closure integrity (CCI). 2017. [https://www.manufacturingchemist.com/news/article\\_page/Ensuring\\_container\\_closure\\_integrity\\_CCI/127056](https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Ensuring_container_closure_integrity_CCI/127056), consulté le 10 juin 2023.
20. Récipients, general chapter 3.2. Ph Eur. 11.0th edition. Strasbourg, France: Council of Europe. 2008. <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/30201F.htm?highlight=on&terms=verre&terms=usage%20pharmaceutique&terms=l'usage&terms=pharmaceutique&terms=usage>, consulté le 23 septembre 2023.
21. Rea Flynn C, Kraus D, McMaster M, McNerney D, Shah P. Conteneurs pharmaceutiques en verre : une solution pour l'emballage primaire des parentéraux qui a fait ses preuves. La Vague, p 21 à 24. [https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2012/06/article\\_scientifique\\_vague34\\_0pdf\\_articles\\_34pdf8.pdf](https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2012/06/article_scientifique_vague34_0pdf_articles_34pdf8.pdf), consulté le 10 juin 2023.
22. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication. 2019. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>, consulté le 10 juin 2023.



23. Duncan D. Determining a Strategy for Container Closure Integrity Testing of Sterile Injectable Products. <https://www.a3p.org/en/container-closure-integrity-testing/>, consulté le 10 juin 2023.
24. Solec1974. Un comprimé blanc cassé sur le concept de macro photo de fond noir des soins de santé de traitement de médecine et de médicaments. <https://fr.dreamstime.com/comprimé-blanc-cassé-concept-macro-photo-fond-noir-des-soins-santé-traitement-médecine-médicaments-image173646638>, consulté le 17 septembre 2023.
25. Praetoriante. Industrie pharmaceutique : les différents types de gélules. <https://www.praetoriante.com/industrie-pharmaceutique-les-differents-types-de-gelules/>, consulté le 17 septembre 2023.
26. Herné P. La conservation des médicaments. Université de Liège. <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/236451/1/La%20conservation%20des%20médicaments.pdf>, consulté le 10 juin 2023.
27. Sympatek GmbH. Unité de dosage inhaler. <https://www.sympatek.fr/nos-instruments/unites-de-dosage/aerosols-sprays/inhaler/>, consulté le 12 août 2023.
28. Hottois Didier. Solution Le Bilan de l'hydrolyse. <http://didier.hottois.pagesperso-orange.fr/hydrolyse.htm>, consulté le 12 août 2023.
29. Uehara K, Tagami T, Miyazaki I, Murata N, Takahashi Y, Ohkubo H et al. Effect of X-ray exposure on the pharmaceutical quality of drug tablets using X-ray inspection equipment. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015;41(6):953-958. doi:10.3109/03639045.2014.917093. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842380/>, consulté le 12 août 2023.
30. Inserm. Thérapie cellulaire Greffer des cellules souches pour soigner durablement. 2017. <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-cellulaire/>, consulté le 12 août 2023.
31. Wang Z, Lv MY, Huang YX. Effects of Low-Dose X-Ray on Cell Growth, Membrane Permeability, DNA Damage and Gene Transfer Efficiency. *Dose-Response*. 2020;18(4):155932582096261. doi:10.1177/1559325820962615. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7597563/>, consulté le 12 août 2023.
32. Uysal I, Hohberger C, Rasmussen RS, Ulrich DA, Emond JP, Gutierrez A. Effects of Radio Frequency Identification-Related Radiation on In Vitro Biologics. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2012;66(4):333-345. doi:10.5731/pdajpst.2012.00875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767882/>, consulté le 12 août 2023.
33. CRIP Pharma. Le conditionnement et le suivi des médicaments thermosensibles : contraintes et innovations. <https://crip-pharma.fr/etudes-dossiers/dossiers/le-conditionnement-et-le-suivi-des-medicaments-thermosensibles-contraintes-et-innovations/>, consulté le 22 juillet 2023.
34. François M. Apport des études de stabilités accélérées prédictives (APS) au développement pharmaceutique. <https://www.a3p.org/aps-developpement-pharmaceutique/#:~:text=La%20loi%20d%27Arrhenius%20peut,en%20fonction%20de%20la%20température>, consulté le 22 juillet 2023.

35. Tanenberg R. The diffusion of insulin. 2004. [https://www.researchgate.net/figure/The-diffusion-of-insulin-Endogenous-insulin-is-injected-as-a-hexamer-with-minimal\\_fig2\\_8585403](https://www.researchgate.net/figure/The-diffusion-of-insulin-Endogenous-insulin-is-injected-as-a-hexamer-with-minimal_fig2_8585403), consulté le 17 septembre 2023.
36. Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, Paul M, Astier A. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2009;67(5):340-352. doi:10.1016/j.pharma.2009.05.008. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000345090900090X>, consulté le 13 août 2023.
37. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles, general chapter 5.1.4. Ph Eur. 11.0th edition. Strasbourg, France: Council of Europe. 2021. <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/50104F.htm>, consulté le 23 septembre 2023.
38. Méthodes de préparation des produits stériles, general chapter 5.1.1. Ph Eur. 11.0th edition. Strasbourg, France: Council of Europe. 2017. <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/50101F.htm?highlight=on&terms=stériles&terms=produit>, consulté le 23 septembre 2023.
39. ICH. Quality Guidelines. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>, consulté le 24 juin 2023.
40. European Medicines Agency. Note for guidance on quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products. 1996. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnological/biological-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnological/biological-products_en.pdf), consulté le 10 juin 2023.
41. Scodellaro A. Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Rouen. 2013. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00926935/document>, consulté le 10 juin 2023.
42. Australian government. Stability testing for prescription medicines. Department of health. 2017. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/stability-testing-prescription-medicines.pdf>, consulté le 09 septembre 2023.
43. European Medicines Agency. Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products. 1998. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-medicinal-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-b-photostability-testing-new-active-substances-medicinal-products-step-5_en.pdf), consulté le 10 juin 2023.
44. Journal officiel de l'Union européenne. Lignes Directrices Du 7 Mars 2013 Concernant Les Bonnes Pratiques de Distribution En Gros Des Médicaments à Usage Humain. 2013. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:068:0001:0014:FR:PDF>, consulté le 10 juin 2023.
45. ANSM. Bonnes pratiques de distribution. 2014. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>, consulté le 10 juin 2023
46. Ali F, Khan I. Pharmaceutical Packaging. In: Khan SA, ed. *Essentials of Industrial Pharmacy*. Vol 46. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. Springer International Publishing; 2022:55-66. doi:10.1007/978-3-030-84977-1\_5, consulté le 24 juin 2023.

47. UVED. Les propriétés optiques. [http://stockage.univ-valenciennes.fr/EcoPEM/BoiteA/co/A\\_4\\_C\\_3.html](http://stockage.univ-valenciennes.fr/EcoPEM/BoiteA/co/A_4_C_3.html), consulté le 17 septembre 2023.
48. Presse a comprimés. How To Protect Light Sensitive Products. <https://www.lfatabletpresses.com/fr/articles/protect-light-sensitive-products#:~:text=Tablets%20and%20pills%20made%20using,protect%20the%20light%2Dsen sitive%20drug>, consulté le 24 juin 2023.
49. Vecteezy. Tas de Comprimés Comprimé Sous Blister Pour Protéger Les Médicaments de La Lumière. <https://fr.vecteezy.com/photo/7763016-pile-de-comprimés-pilule-sous-emballage-blister-pour-protéger-les-médicaments-de-la-lumière-feuille-d-aluminium-argent-blister-industrie-pharmaceutique-produits-pharmaceutiques-rappel-et-retrait-de-médicaments-concept-du-marché>, consulté le 24 juin 2023.
50. Pipeline packaging. Packaging for UV Protection: Bottle Solutions for Light Sensitive Products. 2020. <https://www.pipelinepackaging.com/packaging-for-uv-protection-bottle-solutions-for-light-sensitive-products>, consulté le 24 juin 2023.
51. A3P. Inspection visuelle : principaux constats des inspections de l'ANSM. <https://www.a3p.org/inspection-visuelle-constats-anism/>, consulté le 24 juin 2023.
52. Schreiner medipharm. Effectively shielded api: light protection labels for micafungin. <https://forum.schreiner-group.com/en/effectively-shielded-api-light-protection-labels-for-micafungin/>, consulté le 24 juin 2023.
53. Chhavi.aggarwal01. UV and Light Protection for Liquid Medicines in Transparent Glass Containers. 2018. <https://www.packagingconnections.com/news/uv-and-light-protection-liquid-medicines-transparent-glass-containers.htm>, consulté le 24 juin 2023.
54. DaklaPack. IV UV protection bags. <https://www.daklapack.eu/medical-packaging-un3373/iv-uv-protection-bags>, consulté le 24 juin 2023.
55. DaklaPack. IV UV Protection bag. <https://www.daklapack.eu/medical-packaging-un3373/iv-uv-protection-bags/medical-flat-bag-uv-protected-200-mm-x-400-mm-orange/8712963038090>, consulté le 24 juin 2023.
56. Mignot K. Qualification approach for the validation of real-word shipping in single-use systems. <https://www.a3p.org/qualification-approach-for-the-validation-of-real-word-shipping-in-single-use-systems-la-vague-53/>, consulté le 10 juin 2023.
57. AFF, SFSTP. Guide pratique : chaîne du froid pour les médicaments. 2008. <https://iifir.org/fr/fridoc/guide-pratique-chaîne-du-froid-pour-les-médicaments-3798>, consulté le 10 juin 2023.
58. Chronofresh. Camion frigorifique : le guide complet. <https://www.chronofresh.fr/fr/transport-frigorifique/camion-frigorifique>, consulté le 10 juin 2023.
59. Camion frigorifique. Tout sur les caissons frigorifiques amovibles. <https://www.camion-frigorifique.fr/tout-sur-les-caissons-frigorifiques-amovibles/>, consulté le 10 juin 2023.
60. Sofrigram, Quelles solutions pour des emballages à température contrôlée. 2016. <https://sofrigram.com/fr/article/62-quelles-solutions-pour-des-emballages-a-temperature-controlee-sofrigram>, consulté le 28 mai 2022

61. Specifications tech. – Conteneur fret aérien – Envirotainer RKN e1. <https://www.aerocontact.com/salon-aeronautique-virtuel/catalogue/1-specifications-tech-conteneur-fret-aerien-envirotainer-rkn-e1>, consulté le 28 mai 2022
62. Storopack. Faire que des produits thermosensibles sur palette arrivent à bon port devient facile. <https://www.storopack.fr/produits/un-emballage-de-protection-a-temperature-dirigee/solutions-completes-prequalifiees/solutions-completes-conteneur-de-palettes-isothermes/>, consulté le 10 juin 2023.
63. Storopack. Le pouvoir de guérison implique l'arrivée en toute sécurité des médicaments vitaux. <https://www.storopack.fr/produits/un-emballage-de-protection-a-temperature-dirigee/cl-system-landingpage/>, consulté le 10 juin 2023.
64. Storopack. Être serein, c'est savoir les substances dangereuses transportées en toute sécurité. <https://www.storopack.fr/produits/un-emballage-de-protection-a-temperature-dirigee/systemes-boites-securite/>, consulté le 10 juin 2023.
65. Herport. Standard IATA "Time And Temperature Sensitive" Label. 2012. <https://herport.net/2012/07/01/standard-iata-time-and-temperature-sensitive-label/>, consulté le 10 juin 2023.
66. EchoHellas.gr. TempTale® Ultra. <https://ecohellas.gr/fr/προϊόντα/προιοντα-coldstream/καταγραφικά-θερμοκρασίας/μιας-χρήσης/temptale-ultra/>, consulté le 28 mai 2022
67. Trusted. Surveillance des impacts subis par votre équipement lors du transport et de l'expédition. <https://trustedglobal.com/fr/dispositifs-de-suivi/capteur-de-choc/>, consulté le 28 juillet 2023.
68. SAP. Qu'est-ce que l'Internet des objets (IoT) ? <https://www.sap.com/france/products/artificial-intelligence/what-is-iot.html>, consulté le 29 juillet 2023.
69. Trusted A/S. Dispositif de suivi IoT. [https://trustedglobal.com/wp-content/uploads/2021/02/T7LTE\\_V5.0\\_FR.pdf](https://trustedglobal.com/wp-content/uploads/2021/02/T7LTE_V5.0_FR.pdf), consulté le 29 juillet 2023.
70. TH industrie. Contrôle et surveillance des marchandises durant le transport. <https://th-industrie.com/content/54-controle-et-surveillance-des-marchandises-durant-le-transport#:~:text=Plusieurs%20points%20sont%20à%20surveiller,restent%20dans%20le%20même%20état>, consulté le 29 juillet 2023.
71. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A. 1999. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>, consulté le 19 août 2023.
72. European Medicines Agency. Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. 1999. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological/biological-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf), consulté le 19 août 2023.
73. Westpak. What is ASTM D4169? <https://www.westpak.com/test-standards/astm-d4169/>, consulté le 24 juin 2023.

74. Metropack. Contraintes de manutention et manipulation. <https://www.metropack.fr/tests-de-transport/contraintes-de-manutention/>, consulté le 24 juin 2023.
75. MICOM INC. Méthode d'essai standard pour les essais de vibration aléatoire pour les conteneurs d'expédition. <https://www.micomlab.com/fr/micom-testing/astm-d4728-2/#:~:text=ASTM%20D4728%20-%20Essais%20de%20vibration,transport%20et%20la%20distribution%20réelle>, consulté le 24 juin 2023.
76. Westpak. Changes to Performance Testing ASTM D4169 Updated February 2022. <https://www.westpak.com/changes-to-performance-testing-astm-d4169-updated-january-2022/>, consulté le 24 juin 2023.
77. Metropack. Contraintes de stockage. <https://www.metropack.fr/tests-de-transport/contraintes-de-stockage/>, consulté le 24 juin 2023.
78. MICOM INC. Méthode d'essai standard pour les impacts sur les colis de transport. <https://www.micomlab.com/fr/micom-testing/astm-d6344/#:~:text=L%27objectif%20de%20la%20norme,%20à%20quantifier%20l%27énergie%20dissipée>, consulté le 24 juin 2023.
79. MICOM INC. Méthodes d'essai standard pour déterminer les effets de la haute altitude sur les systèmes d'emballage par la méthode du vide. <https://www.micomlab.com/fr/micom-testing/astm-d6653-2/>, consulté le 24 juin 2023.

## 10. Annexes

Annexe 1 : Exemples de tests spécifiques, extraits du chapitre 3.3 ICHQ6A [71]

	<u>Susbtances médicamenteuses</u>
<b>Exemple de tests spécifiques</b>	Test taille des particules
	Test états polymorphes
	Analyse de la chiralité

	<u>Produits pharmaceutiques</u>		
<b>Forme pharmaceutique</b>	<u>Formes orales solides</u>	<u>Formes orales liquides</u>	<u>Formes usage parentéral</u>
<b>Exemple de tests spécifiques</b>	Test d'uniformité de dosage		
	Test de dissolution		Osmolarité
	Test de désintégration	Mesure du pH	
		Extractibles	
		Distribution de la taille des particules	
	Test de dureté/friabilité	Redispersion	
		Propriétés rhéologiques	Taux de particules

## Annexe 2 : Exemples de normes ASTM, ISTA et ISO

<b><u>Organisation</u></b>	<b><u>Référence de la norme</u></b>	<b><u>Titre de la norme</u></b>
<b>ASTM</b>	ASTM D4169	<i>Essais de performance des conteneurs ou emballage d'expédition</i>
	ASTM D999	<i>Méthode d'essais de vibration pour les systèmes d'emballage d'expédition</i>
	ASTM D4728	<i>Norme de test de vibration aléatoire sur des systèmes d'emballage d'expédition</i>
	ASTM D5276	<i>Norme de test de chute par chute libre sur système d'emballage d'expédition</i>
	ASTM D5277	<i>Norme de test de choc horizontal au plan incliné</i>
	ASTM D6179	<i>Méthode d'essai normalisée pour la manutention brutale de charges unitaires et de caisses d'expédition de grande taille</i>
	ASTM D6344	<i>Méthode de test pour les impacts concentrés sur les emballages de transport</i>
	ASTM D642	<i>Méthode d'essai pour la détermination de la résistance à la compression de conteneurs, et de systèmes unitaires d'emballage d'expédition</i>
	ASTM D653	<i>Norme de test permettant de déterminer les effets de l'altitude sur les systèmes d'emballage par essai de dépression</i>

<b><u>Organisation</u></b>	<b><u>Référence de la norme</u></b>	<b><u>Titre de la norme</u></b>
<b>ISTA</b>	ISTA 1 Series	<i>Tests de performance de l'intégrité de la non-simulation</i>
	ISTA 2 Series	<i>Tests de performance de la simulation partielle</i>
	ISTA 3 Series	<i>Tests de performance de la simulation générale</i>
	ISTA 4 Series	<i>Tests de performance de la simulation améliorée</i>
	ISTA 5 Series	<i>Tests de performance par simulation ciblée</i>
	ISTA 6 Series	<i>Tests de performance des membres</i>
	ISTA 7 Series	<i>Tests de développement</i>

Annexe 2 : Exemples de normes ASTM, ISTA et ISO (suite)

<b><u>Organisation</u></b>	<b><u>Référence de la norme</u></b>	<b><u>Titre de la norme</u></b>
<b>ISO</b>	ISO 4180	<i>Emballages d'expédition complets et pleins</i>
	ISO 2233	<i>Conditionnement en vue des essais</i>
	ISO 2244	<i>Essais d'impact horizontal</i>
	ISO 2247	<i>Essai de vibration à basse fréquence</i>
	ISO 2248	<i>Essai d'impact vertical par chute</i>
	ISO 8318	<i>Essai de vibration utilisant une fréquence variable sinusoïdale</i>
	ISO 12048	<i>Essais de compression et de gerbage à l'aide d'une machine d'essai de compression</i>
	ISO 13355	<i>Essais de vibration verticale aléatoire</i>



Nom : BEAUDOUX  
Prénom : Romane  
Née le 09 janvier 1998 à Strasbourg

TITRE DE LA THESE :

## Le transport, un paramètre critique à maîtriser par l'industrie pharmaceutique pour les médicaments thermosensibles

RESUME FRANÇAIS :

La gestion du transport des médicaments est un enjeu crucial pour les industries pharmaceutiques, compte tenu des facteurs environnementaux variables tels que la température, l'humidité, la pression, les rayonnements et les contraintes physiques susceptibles d'influencer la qualité et l'efficacité des produits. Cette thèse se concentre sur l'importance du transport dans le contexte des médicaments sensibles, mettant en lumière les défis spécifiques et les enjeux à relever.

Elle explore les risques produits liés au transport, les moyens de mise sous contrôle et de maîtrise du risque ainsi que les études et validation supportives.

De plus, cette thèse évalue et se base sur les réglementations et les bonnes pratiques afin de garantir la qualité et la sécurité des médicaments tout au long de leur chaîne d'approvisionnement.

RESUME ANGLAIS:

Managing the transportation of medicines is a crucial issue for the pharmaceutical industries, given the variable environmental factors such as temperature, humidity, pressure, radiation and physical stresses that can influence product quality and efficacy.

This thesis focuses on the importance of transportation in the context of sensitive drugs, highlighting the specific challenges and issues involved.

It explores the product risks associated with transportation, the control, risk management and the supporting studies and validation.

In addition, this thesis evaluates and develops regulations and best practices to ensure the quality and safety of medicines throughout their supply chain.

MOTS CLES :

Transport, Validation, Médicaments, Thermosensibles, Etude, Industrie pharmaceutique

Directeur de thèse : Monsieur et Professeur Thierry VANDAMME