



**ASSOCIATION FRANÇAISE
DU FROID**



Guide pratique : Chaîne du froid du médicament

2008

AFF
17 rue Guillaume Apollinaire
75006 PARIS
Tel : 01.45.44.52.52
Fax : 01.42.22.00.42

SFSTP
106 rue Monge
75006 PARIS
Tel : 01.45.35.93.00
Fax : 01.45.35.95.00

Sommaire

Sommaire.....	2
Avant Propos.....	4
Introduction	7
Guide de lecture	9
1^{RE} PARTIE : RAPPELS THEORIQUES.....	11
Chapitre 1 : Thermodynamique et effets des températures sur le médicament	13
Fiche 1.1 : Thermodynamique	14
Fiche 1.2 : Inertie thermique.....	16
Fiche 1.3 : Effets de la température sur le médicament	17
Chapitre 2 : Transferts thermiques et caractérisation thermique des matériels.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 2.1 : Les transferts thermiques et isolants	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 2.2 : Caractérisation de l'isolation globale.....	Erreur ! Signet non défini.
2^E PARTIE : LES MOYENS	ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.
Chapitre 3 : Moyens logistiques, emballages, transport et stockage	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 3.1 : Les dispositifs d'apport de froid	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 3.2 : Les matériels de transport : emballages	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 3.3 : Les matériels de transport : les conteneurs.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 3.4 : Les matériels de transport : les véhicules.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 3.5 : Les matériels et installations de stockage.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 3.6 : Les circuits logistiques.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 3.7 : Critères de choix	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 3.8 : Essais et qualification.....	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre 4 : Moyens de mesure et traçabilité.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 4.1 : Technologie des capteurs ou du système de transmission.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 4.2 : Dispositifs de mesure et/ou d'enregistrement des températures.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 4.3 : Erreur de mesure, étalonnage et vérification.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 4.4 : Utilisation des dispositifs de mesure: critères de choix.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 4.5 : Qualification et maintenance.....	Erreur ! Signet non défini.
3^E PARTIE : MISE EN ŒUVRE.....	ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.
Logigramme	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre 5 : Mise en œuvre : maîtrise des outils.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 5.1 : Analyse des risques liés au produit et au processus de distribution	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 5.2 : Cahier des charges (CDC).....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 5.3 : Qualification d'une solution de transport.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 5.4 : Maîtrise des changements	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 5.5 : Gestion des non-conformités.....	Erreur ! Signet non défini.

Chapitre 6 : Mise en œuvre : contrôles	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 6.1 : Contrôle en cours du processus.....	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 6.2 : Revalidation et requalification	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 6.3 : Archivage des documents	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 6.4 : Audits qualité	Erreur ! Signet non défini.
Fiche 6.5 : Laboratoires, indépendance, accréditations et certifications	Erreur ! Signet non défini.

ANNEXES	ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.
Annexe 1 : Glossaire.....	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 2 : Aspects juridiques et contractuels	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 3 : Liste de documents de référence.....	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 4 : Liste de liens et adresses.....	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 5 : Unités de mesure et grandeurs mesurées	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 6 : Abréviations et acronymes.....	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 7 : Liste des membres de la Commission.....	Erreur ! Signet non défini.

Ce document vise à présenter l'état actuel des connaissances dans les domaines concernés. Il constitue une source d'information et un encouragement à la réflexion que chaque décideur aura à croiser avec les informations de son entreprise, de ses fournisseurs et clients pour élaborer sa propre solution. L'AFF et la SFSTP ne sauraient être tenues pour responsables, pas plus que les experts qui ont contribué au travail, des conséquences de l'utilisation qui en est faite.

Avant Propos

Les médicaments transportés et conservés sous température dirigée sont en forte croissance. En effet, l'évolution des technologies dans l'industrie pharmaceutique a eu pour conséquence l'apparition sur le marché de nouveaux médicaments souvent sensibles aux variations de températures. Ceci concerne essentiellement les vaccins, les médicaments anticancéreux, antidiabétiques, dérivés du sang et ceux issus des biotechnologies. Par ailleurs, leurs circuits de distribution se diversifient, se complexifient et s'allongent en raison notamment de la sortie de la réserve hospitalière de ces produits et de la mondialisation des sites de production.

La réglementation a suivi, elle aussi, cette évolution et, en une décennie, l'importance donnée aux outils de maîtrise de la qualité (analyse de risques, cahier des charges, procédures de validation, de qualification et de contrôlé...) s'est considérablement accrue.

Une commission mixte, son origine et son but

En 1997, la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) avait déjà publié un premier document « La distribution des médicaments en chaîne du froid : Carnets pratiques ».

De nombreux professionnels souhaitaient l'élaboration d'un guide complet sur le sujet. La contribution de compétences particulières dans le domaine frigorifique leur apparaissait souhaitable pour cette mise à jour.

Une journée technique de l'AFF sur les récents progrès concernant la logistique et la chaîne du froid en agroalimentaire a mis en lumière l'intérêt d'une collaboration entre la SFSTP et l'AFF. Lors d'une réunion tenue le 13 avril 2005 entre les deux associations, les conditions d'une coopération ont été définies et ont été acceptées par leurs deux conseils d'administration au printemps 2005.

Des appels à candidature pour participer à cette commission ont alors été diffusés à leurs membres respectifs.

Fonctionnement de la commission

La commission mixte SFSTP-AFF a mobilisé 43 membres ; elle s'est réunie la première fois le 23 septembre 2005 puis en moyenne tous les deux mois, avec des réunions de groupes de travail dans l'intervalle.

Elle a veillé à combiner les compétences de terrain nécessaires avec l'objectivité et l'indépendance commerciale qui font la réputation des deux associations qui la soutiennent, règle à laquelle se sont pliés sans faille tous ses membres, qu'ils viennent d'entreprises du secteur privé, de l'administration, de la recherche, de l'enseignement ou d'autres services publics.

Des contacts réguliers ont été assurés avec les organismes concernés en tant que de besoin.

Le champ couvert par le Guide

Domaine d'application : La commission a décidé de se limiter au cadre strict du médicament. Elle n'a pas cédé à la tentation de vouloir couvrir les organes, les greffes, le sang et les produits dérivés ou les réactifs et les composants, sur lesquels le travail sera éventuellement poursuivi. Elle a tenu toutefois à éviter toute recommandation qui ne serait pas indispensable et risquerait d'être gênante pour tel ou tel de ces domaines connexes.

Par contre, elle a constaté que ses travaux paraissaient valides pour le médicament vétérinaire qui, initialement, n'avait pas été inclus et qui a pu l'être en cours de travaux.

Maillons concernés : Le guide vise à couvrir l'ensemble des stades de la chaîne du froid allant de la production du médicament à son administration au malade, tant dans le secteur hospitalier qu'à domicile.

Conditions climatiques prises en compte : La commission s'est efforcée de prendre en compte toutes les conditions climatiques auxquelles les médicaments pouvaient être confrontés, y compris les plus extrêmes, tant pour le stade final, au lieu de consommation, que pour les divers maillons de la chaîne logistique.

Prise en compte conjointe des impératifs de santé et des contraintes économiques : la commission a essayé de prendre en compte deux types de risques qui peuvent être, selon les cas, combinés ou antinomiques :

- le risque de santé publique : En cas de non respect des températures limites, un médicament peut être rendu inactif mais des produits de dégradation toxiques peuvent aussi apparaître. Son administration à un malade peut alors, en plus de n'entraîner sur lui aucun effet bénéfique dans le

traitement de sa maladie, être la cause d'une dégradation de son état physique et engager son pronostic vital ;

- le risque financier : les risques de santé évoqués ci-dessus conduisent bien sûr à des dépenses de santé au mieux inutiles, au pire nocives. A l'inverse, le maintien des températures limites peut avoir un coût élevé tandis que multiplier les précautions au-delà de ce qui est nécessaire entraîne des dépenses inutiles.

Le groupe a noté que les règles de température fixées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sont souvent proposées avec une latitude suffisamment large, en référence à des catégories de températures normalisées, ceci évite des études délicates mais rend difficile l'évaluation de l'incidence médicale d'excursions hors de ces plages de température.

Destinataires du Guide

Ont été prises en compte, tout au long des travaux de la commission, les préoccupations de divers types d'intervenants, notamment :

- les fabricants,
- les dépositaires et répartiteurs,
- les pharmaciens hospitaliers et d'officines,
- les fournisseurs d'emballages réfrigérés, d'équipements et d'outils de mesure,
- les prestataires de transport et de stockage,
- les pharmaciens biologistes et prestataires d'études cliniques,
- les pharmaciens inspecteurs et les autorités de santé,
- les experts...

Diffusion

Des manifestations ont été organisées pour diffuser les orientations proposées dans ce guide :

- le 27 novembre 2007 à Paris, pour présenter les grandes lignes du guide,
- les 12 et 13 mars 2008, à l'Ecole de Santé des Armées de Lyon, pour la sortie du guide.

Coopérations

Pendant la durée de ce travail, d'autres actions ont pu se dérouler qui touchaient ce vaste sujet, auxquelles ont pu participer certains membres du groupe, qui a tenu à en tenir compte.

L'AFNOR a lancé également en 2005 un travail sur la normalisation des emballages, auquel participaient plusieurs membres de la commission ; le responsable, M. Finidori, a accepté d'échanger sur le sujet lors d'une réunion de la commission.

Le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens a engagé, fin 2005, une réflexion sur le sujet et mis au point, début 2006, une recommandation montrant l'importance d'une évolution allant dans le sens du guide.

Les présidents de la commission ont rencontré les responsables concernés de l'AFSSaPS qui examine cette question avec beaucoup d'attention et avec qui les échanges ont été fructueux.

L'Institut International du Froid (IIF-IIR), dans le cadre duquel il y a eu bien des échanges internationaux sur la conservation d'organes et de tissus, peut faciliter une diffusion internationale des recommandations.

L'OMS s'intéresse également à cette question. Les responsables sont en contact avec la commission AFF-SFSTP par l'intermédiaire de l'Institut International du Froid.

Des manifestations professionnelles en Europe sont régulièrement l'occasion de présentations et d'échanges d'expérience. Divers membres du groupe y participent régulièrement.

Diverses associations régionales se sont préoccupées de l'évolution sur ce sujet. Un contact systématique a été pris avec elles pour éviter le foisonnement d'initiatives et le risque de divergences ponctuelles inutiles.

Conclusions

Les membres du groupe de travail sont conscients du fait que ce guide ne peut être suffisant pour dicter une solution idéale dans chaque cas. Il a cependant la prétention de permettre d'améliorer le dialogue entre les divers acteurs de la filière en leur proposant des exigences et un vocabulaire communs, permettant ainsi de rendre leurs actions plus efficaces tout en évitant des dépenses superflues. Il est en effet peu utile d'améliorer un des chaînons si d'autres sont tellement défaillants qu'ils compromettent le résultat final. L'expression « chaîne du froid » est en effet particulièrement heureuse : la solidité de l'ensemble dépend de celle de son maillon le plus faible.

C'est dans cet esprit que les compétences des membres industriels comme universitaires, des services et administrations comme de la recherche ont été sollicitées, avec pour but principal de garantir une meilleure sécurité du médicament délivré dans le respect des contraintes réglementaires tout en veillant à respecter une meilleure efficacité des coûts d'opération. Cet objectif d'intérêt général demeure conforme à la vocation des deux associations renommées pour leur objectivité et leur indépendance et qui ont piloté cette rédaction.

L'intérêt marqué pour cette initiative lors du XXII^e Congrès International du Froid à Pékin en août 2007 laisse à penser que ce guide pourrait avoir un impact au-delà de nos frontières.

Le groupe est bien sûr conscient du fait que ce travail reste perfectible ; il reste à l'écoute des retours d'information qui seront adressés à l'une ou l'autre des associations pour un travail de mise à jour déjà envisagé.

Introduction

Le guide propose d'abord quelques rappels théoriques sur les échanges thermiques (refroidissement et réchauffement), l'isolation et les moyens de production de froid mis en œuvre dans les filières du médicament. Ceux-ci restent sommaires mais devraient permettre à ceux qui connaissent peu le froid de s'y référer en cas de besoin. Un glossaire est donné en annexe dans le même esprit. Cette partie est complétée par une fiche sur les effets du froid sur le médicament qui pourra, à l'inverse, aider les frigoristes qui seraient peu familiers du secteur.

L'essentiel du travail de la commission est repris dans deux chapitres distincts. L'un traite des moyens disponibles, qu'il s'agisse des moyens logistiques de la chaîne de transport ou des moyens de mesure et de traçabilité. L'autre chapitre est consacré à leur mise en œuvre dans le respect des contraintes réglementaires.

L'accent a été mis, tout au long de la rédaction de ce guide, sur la volonté de rester « pratique » ce qui explique sa présentation sous forme de fiches. De plus, tous les thèmes abordés sont accompagnés d'exemples dans le but d'aider au mieux les lecteurs dans leurs différentes démarches (rédaction d'un cahier des charges, validation d'un transport, mise en place de contrôles...). Un logigramme décisionnel permet de synthétiser tous les aspects à prendre en compte dans ce processus complexe.

Les moyens disponibles

Les moyens logistiques, emballages, transport et stockage

Ceux-ci sont décrits en suivant les maillons de la chaîne du froid. Il convient en effet que les partenaires soient conscients des moyens disponibles pour chacune des étapes que doit franchir le produit, du potentiel des solutions mises en place ainsi que de leurs faiblesses. Dans cet esprit sont présentées plusieurs fiches :

- les emballages, dispositifs primaires qui doivent notamment et en général, protéger contre le réchauffement (ou le refroidissement) ; en tenant compte du travail engagé à peu près à la même période par l'AFNOR pour certains emballages ;
- les dispositifs d'apports de froid, nécessaires dans la plupart des cas : accumulateurs de froid (eutectiques ou non), produits cryogéniques, groupes frigorifiques ... ;
- les conteneurs et véhicules, avec une référence à l'accord international dit « ATP » (Accord sur le Transport des produits Périssables) essentiel pour les produits alimentaires ;
- les équipements de stockage où sont amenés à transiter la plupart des produits.

S'y ajoutent des considérations sur les circuits logistiques, sur les critères de choix entre solutions, les essais et la qualification de ces moyens.

Moyens de mesure et de traçabilité

Ces moyens sont essentiels pour une bonne utilisation des outils évoqués ci-dessus. Ils peuvent apparaître comme une source de coûts supplémentaires mais, s'ils le sont en effet, ils demeurent néanmoins indissociables d'un bon emploi de ces moyens sur lesquels ils peuvent en retour apporter des économies substantielles.

Après des données sur les capteurs et les moyens de transmission des données, sont particulièrement examinés les dispositifs de mesure et d'enregistrement des températures.

Une fiche spéciale traite des erreurs de mesure, de l'étalonnage et de la vérification.

Les suivantes proposent des orientations sur les critères de choix des dispositifs de mesure, la qualification et la maintenance.

Ce chapitre est particulièrement important car l'exactitude et la fiabilité des moyens de mesure et des moyens mis en œuvre pour en utiliser les données sont la source de bien des déconvenues, de fausses interprétations et de conflits.

La mise en œuvre d'une chaîne du froid

Logigramme du circuit logistique

Le groupe a pris le risque d'ouvrir la partie « mise en œuvre » avec un « logigramme » dont le but est d'éclairer le lecteur, en fonction de ses objectifs, sur les conséquences de tel ou tel choix.

Ceci conduit à éliminer telle ou telle solution pour un cas pratique, de mieux mesurer les conséquences d'une autre et de préciser les conditions à remplir pour qu'elle soit efficace.

Bien entendu, ceci ne rentre pas dans le détail des particularités de chaque cas mais aide, dans l'analyse détaillée d'une solution précise, à ne pas oublier certains paramètres importants et peut éviter de faire l'étude de solutions qui se révéleraient irrecevables.

Mise en œuvre : maîtrise des outils

Ce chapitre traite de mesures à prendre dans la mise en œuvre des outils qui auront été choisis afin d'aboutir à une solution satisfaisante tant sur le plan technique, économique que réglementaire.

Une partie importante traite de l'analyse des risques liés au produit et au processus de distribution.

Des précautions à prendre dans la rédaction des cahiers des charges sont proposées dans une autre fiche.

Les suivantes portent sur la qualification d'une solution de transport dans son ensemble (au-delà de celle des différents matériels ou processus étudiée dans la partie précédente), sur la maîtrise des changements et la gestion des non-conformités.

Mise en œuvre : contrôles

Cette partie vise à orienter sur la façon d'organiser et d'exploiter les contrôles. Il ne suffit pas, en effet, d'avoir conçu un système adapté, il convient de s'assurer qu'il est correctement appliqué et d'en évaluer l'efficacité.

Une dernière fiche de ce chapitre porte sur l'indépendance, l'accréditation et la certification des laboratoires et organismes susceptibles d'intervenir dans ce processus.

Guide de lecture

Le présent guide n'est pas conçu pour être lu de bout en bout mais pour répondre aux questions pratiques et opérationnelles du lecteur.

Le choix des **fiches** a été réalisé afin de permettre de disposer de **réponses synthétiques** et précises à différentes questions. Chaque fiche traite une question précise qui pourra, suivant le besoin d'information du lecteur, renvoyer à d'autres fiches.

Le guide n'est pas rédigé dans un ordre chronologique, car celui-ci dépend des besoins du lecteur. Les fiches sont classées du plus général au plus spécifique, par thème.

Les fiches

Les fiches sont l'unité de rédaction et de lecture du guide.

Chaque fiche est présentée sur le même modèle :

Le diagramme illustre la structure d'une fiche technique avec des annotations explicatives :

- Couleur du thème** : Indique la couleur de la barre de titre de la fiche.
- Chapitre n° et titre** : Indique le numéro et le titre du chapitre.
- N° et Titre de la fiche** : Indique le numéro et le titre de la fiche.
- Texte de la fiche en noir** : Indique le contenu principal de la fiche.
- Exemples en bleu** : Indique les exemples de contenu.
- Formules et règles de calcul** : Indique les formules et règles de calcul.
- Points importants à prendre en compte encadrés en bleu** : Indique les points importants à prendre en compte.
- Illustrations : schémas, dessins, photos** : Indique les illustrations.

Le diagramme montre deux pages de fiches techniques. La page de gauche est la page 2, intitulée "Fiche 2.1 : Les transferts thermiques et isolants". La page de droite est la page 1, intitulée "Fiche 1.1 : Inertie thermique". Les annotations sont placées sur les deux pages et pointent vers les éléments correspondants de la structure de la fiche.

Le logigramme de la partie 3

Un cas particulier concerne le logigramme de la partie 3 qui n'est pas à proprement parler un chapitre, mais s'utilise comme une grille de lecture de l'ensemble de la partie 3.

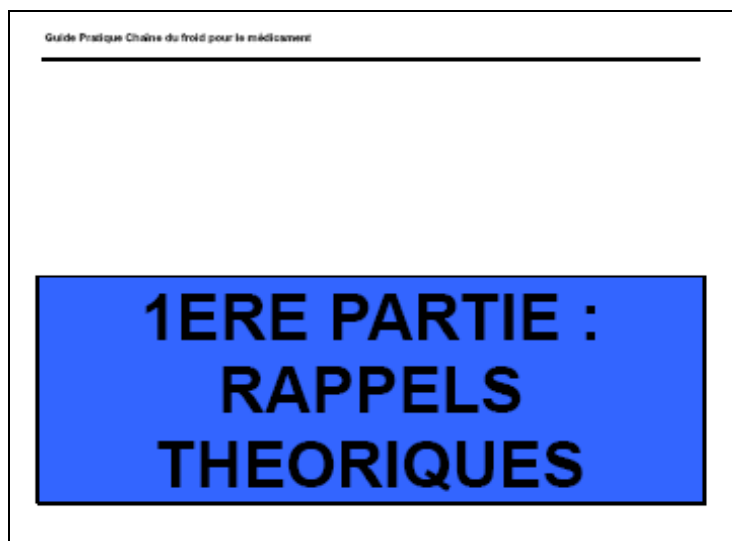
Les 3 parties

Chaque partie est repérée par un **code de couleur** dans le guide.

Elles ont été choisies afin de répondre à différents niveaux de questionnement de l'utilisateur

- Les **rappels théoriques** sur le froid et ses conséquences,
- Les **moyens existants** pour construire une chaîne du froid,
- La **mise en œuvre**, de l'analyse des besoins au suivi des résultats.

Chaque partie comprend ou non une introduction et des fiches rassemblées par chapitres.



Les annexes

Les **annexes** sont codifiées en jaune.

Guide Pratique Chaîne du froid pour le médicament

Annexes
Sources et références

Annexe 2 : Liste de documents de référence

N°	Titre	type	Disponible à	Disponibl e sur CD Rom	langu e	format
ATP	Accord sur le Transport des denrées Périssables	Accord International ONU/UNECE		OUI	F, GB	pdf

Elles donnent accès à des documents de référence et à des outils pour la conception, la mise en œuvre ou le suivi d'une chaîne du froid pour produits de santé.

Les textes de présentation

L'introduction, le sommaire, le guide de lecture, les aides et tous les éléments permettant de présenter le guide sont repérés par un code de couleur bleu clair.

1^{RE} PARTIE :
RAPPELS
THEORIQUES

CHAPITRE 1 : THERMODYNAMIQUE ET EFFETS DES TEMPÉRATURES SUR LE MÉDICAMENT

Avant de rentrer dans le détail de la chaîne du froid du médicament, il est bon de disposer des éléments de référence en terme de thermodynamique.

Ce chapitre rappelle :

- les principes de la thermodynamique
- les principes de l'inertie thermique
- les effets du froid sur les produits et plus particulièrement les effets du froid sur les médicaments.

Fiche 1.1 : Thermodynamique

Définition

On peut définir la thermodynamique comme la science qui traite des problèmes de conservation et de conversion des différentes formes d'énergie.

L'étude et la description du comportement de la matière, comme celle qui compose un médicament conservé sous chaîne du froid par exemple, passent par la connaissance de son niveau de **température T** et de ses échanges de **chaleur** avec le milieu extérieur qui l'entoure. La rupture de chaîne du froid sera évaluée à partir de la mesure de la température du milieu. L'écriture du bilan thermique permet d'évaluer la durée de stabilisation et du maintien du médicament sur une plage de température donnée.

Température et chaleur

Les notions de chaleur et de température sont les notions les plus fondamentales de la thermodynamique. Chacun a une connaissance intuitive de la notion de température. Un corps est chaud ou froid selon que sa température est plus ou moins élevée.

La température

Du point de vue de la physique, la **température** est le reflet de l'agitation des grains de la matière (atome, ion ou molécule) qui sont soumis à des chocs incessants des autres grains de matière qui les entourent. La température est directement proportionnelle à leur **énergie thermique**. On observe que l'agitation des grains augmente avec la température ; inversement, l'agitation diminue quand la température baisse. A la température de -273°C , les grains de matière sont immobiles : c'est le zéro absolu qui permet notamment de définir la température absolue d'un corps que l'on exprime en degré Kelvin (K). On a donc :

$$K = ^{\circ}\text{C} + 273^{\circ}\text{C}$$

La chaleur sensible

La notion de chaleur est souvent liée à la notion de température car c'est par l'existence d'une **différence de température ΔT** qu'un échange de **chaleur Q** a lieu (de la température la plus haute vers la plus basse par convention). Cette chaleur, échangée sous un écart de température et ne modifiant pas l'état de la matière, est appelée **chaleur sensible**.

C'est le cas par exemple du médicament initialement froid qui se réchauffe en absorbant de la chaleur du milieu environnant qui présente une température plus élevée.

Plus l'écart de température entre le médicament et le milieu extérieur est élevé, plus la quantité de chaleur échangée est importante.

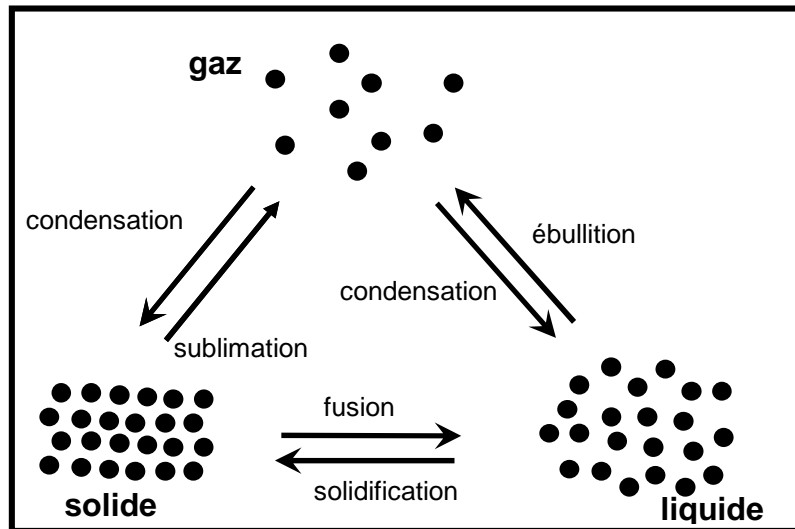
La quantité de chaleur absorbée par les molécules du médicament dépend de la capacité d'absorption de la chaleur appelée la **capacité thermique massique C** (en J/kg.K). Ce paramètre physique représente la quantité de chaleur absorbée (ou fournie) par unité de masse lorsque les molécules s'élèvent (ou s'abaissent) de 1°C .

L'eau, qui est à la base de nombreux produits pharmaceutiques, présente une capacité thermique massique élevée de 4180 J/kg.K .

La chaleur latente

Des échanges de chaleur sont également possibles lors de changements d'état de la matière. La chaleur échangée est alors appelée **chaleur latente** et s'effectue sans variation de température. La quantité de chaleur à donner ou retirer selon qu'il y a fusion, solidification, vaporisation, condensation, sublimation (voir encadré) est généralement très élevée comparativement aux types d'échanges par chaleur sensible.

C'est par exemple sur ce principe d'accumulation de froid que sont conçus les accumulateurs de froid basés sur le changement de phase solide-liquide et les dispositifs cryogéniques reposant sur la transformation solide-vapeur du CO_2 ou sur la transformation liquide-gaz de l'azote ou du CO_2 , qui sont présentés plus en détail dans la fiche 2.1.



A titre de comparaison, à la pression atmosphérique,

Il faut fournir **41,8** kJ pour élever 1 kg d'eau de 10°C

333 kJ pour fondre 1 kg de glace en eau

2256 kJ pour vaporiser 1 kg d'eau en vapeur d'eau

Fiche 1.2 : Inertie thermique

Masse volumique et densité

La **masse volumique** correspond à la masse occupée par le produit par unité de volume. Ce paramètre physique, noté généralement ρ , s'exprime en kg/m^3 . Il est courant de comparer la masse volumique d'un produit à celle d'un matériau de référence comme l'eau ($\rho = 998,2 \text{ kg/m}^3$) ou l'air ($\rho = 1 \text{ kg/m}^3$).

On introduit alors la **densité** d'un produit comme le rapport de la masse volumique d'un produit à celle du matériau de référence. Ce paramètre s'exprime sans unité. Il dépend de la température.

Inertie thermique

L'**inertie thermique** peut se définir comme étant « l'aptitude du produit à absorber ou restituer une quantité de chaleur en fonction d'un changement de température extérieure ».

La capacité thermique massique représente la quantité de chaleur qu'absorbe ou cède 1 kg de produit soumis à un réchauffement ou un refroidissement d'un degré Celsius ou Kelvin. La diffusivité thermique est une propriété qui traduit la vitesse de propagation de la chaleur dans le produit. Elle s'exprime en m^2/s .

En général, plus le produit est lourd et plus il a d'inertie. Cette inertie sera également d'autant plus grande que la capacité thermique massique est élevée et la diffusivité faible.

On rappelle que, pour une masse m de produit dont la température varie de T_{initiale} à T_{finale} , la quantité d'énergie thermique (ou quantité de chaleur) Q échangée est donnée par :

$$Q = m \times c \times (T_{\text{finale}} - T_{\text{initiale}})$$

Où

- **Q** est positif si la masse m s'échauffe, Q est négatif si la masse m se refroidit. Q est exprimé en joule (J),
- **m** est la masse de produit en kilogramme (kg),
- **T** est en kelvin (K),
- **c**, la capacité thermique massique (ou chaleur massique) en J/kg.K .

Les **caractéristiques thermiques des produits pharmaceutiques** sont très différentes ; il ne faut pas compter sur l'inertie thermique d'un produit pour garantir son maintien à la température requise.

Lorsque l'on doit garantir la plage de température requise pour l'ensemble et en tout point du produit, si la température de surface du produit sort des seuils acceptés (avant toute propagation) on considère que la chaîne du froid n'est pas respectée (le cas le plus défavorable).

Fiche 1.3 : Effets de la température sur le médicament

Les effets à prendre en compte

Les effets de la température sur le médicament peuvent avoir des conséquences de nature et de gravité différentes, liées à la fois à des températures hautes et basses :

- **Les effets délétères de la chaleur** sont cumulatifs lorsque le seuil minimal d'activation des réactions de dégradation est atteint. Ces effets correspondent principalement au risque de dégradation du principe actif, de l'excipient ou de la forme galénique entraînant une baisse d'efficacité, voire une toxicité.

Les processus de dégradation le plus fréquemment avancés sont l'hydrolyse et l'oxydation. Ils font intervenir l'eau, l'oxygène, la lumière et aussi la température.

La méconnaissance, par absence de traçabilité ou défaut de consultation, d'éventuels dépassements survenus dans la chaîne du médicament antérieurement à la réception d'un produit sensible thermiquement (PST), peut fausser le jugement sur la conformité du produit en raison du caractère cumulatif des effets de la chaleur.

- **Les effets délétères du froid**, souvent moins documentés, sont principalement liés au risque de congélation avec, entre autres, altération de la forme galénique, déstabilisation des mélanges, dégradation irréversible des produits de nature protéique.

Une exposition unique à température négative est suffisante pour rendre inefficaces certains vaccins, les érythropoïétines, les insulines, ... et/ou faire précipiter des solutions, éclater des ampoules, ...

La littérature mentionne notamment :

- baisse de la teneur en principe actif qui entraîne une diminution de l'activité :
 - vitamine K injectable : dégradée en 24 heures en dehors du +2 - +8°C,
 - certains antibiotiques : une diminution de l'efficacité peut entraîner une augmentation des résistances,
 - vaccins et sérums à ne pas congeler,
 - bicarbonate de sodium : altération du produit quand la température est supérieure à 40°C ;
- apparition de dérivés toxiques :
 - exemple : tétracycline ;
- modification des caractères organoleptiques ;
- modification des caractères physico-chimiques :
 - exemple : suppositoires ;
- modification des effets suite à des phénomènes contenant-contenu ;
- modification de la sensibilité microbiologique.

Tous ces exemples sont repris d'études pratiques qui mettent en évidence la difficulté de garantir des conditions de conservation conformes aux exigences pour certaines conditions de stockage ou de transport (en particulier, une étude du SAMU de Lille traitant de l'effet des températures mesurées dans les ambulances, en été ou hiver, sur les médicaments utilisés).

Des informations spécifiques sont données par les répertoires de médicaments ou d'autres sources documentaires (cf bibliographie).

Il est recommandé que le système qualité de l'établissement pharmaceutique tienne à jour et mette à disposition du personnel une liste des produits sensibles thermiquement (PST).

Dans le cas d'un dépassement avéré (d'intensité et de durée connues), il est possible de contacter le laboratoire pharmaceutique qui peut parfois fournir des données de stabilité complémentaires.

La notion de stabilité

Selon la Pharmacopée Européenne, « un médicament est considéré comme stable lorsque, dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou le font dans des proportions tolérables ».

Les études de stabilité prennent en compte les différents facteurs de dégradation, mentionnés ci-dessus, pour déterminer les conditions particulières de conservation qui figurent sur la notice et le conditionnement des médicaments.

Avant que les médicaments n'obtiennent leur autorisation de mise sur le marché (AMM), leur température et leur durée de conservation sont fixées à partir, d'une part, des études physico-chimiques des principes actifs et des excipients présents dans la formulation et, d'autre part, des essais de stabilité réalisés dans des conditions standardisées et internationalement reconnues.

Les études de stabilité

Les textes officiels, à l'échelon national, européen ou international, imposent des exigences en matière d'études de stabilité qui sont pratiquement identiques dans tous les pays (BPF, ICH, FDA, GMP,...).

L'International Conference on Harmonisation (ICH) est une initiative commune impliquant les agences réglementaires européenne, japonaise et américaine et associant les industries de santé avec pour objectif de mettre en place les méthodes d'essais à exiger pour évaluer et garantir la sûreté, la qualité et l'efficacité des médicaments.

Ainsi, les lignes directrices décrites dans l'ICH, pour les études de stabilité, permettent d'évaluer les variations de la qualité du principe actif ou du médicament sous l'influence de facteurs de l'environnement tels que la température, l'humidité ou la lumière afin de recommander, en particulier, des conditions de stockage. La nature de ces essais dépend du produit et du type de molécule à étudier ; il s'agit d'études à long terme, d'études accélérées, intermédiaires ou de stress :

- études de stress : ces essais sont généralement réalisés sur un seul lot dans l'objectif d'identifier les produits de dégradation et de justifier les paramètres suivis lors des études suivantes ;
- études accélérées : elles permettent d'augmenter la vitesse de dégradation du médicament en utilisant des conditions de stockage exagérées ;
Remarque : ces études de stress et accélérées peuvent être utilisées pour **évaluer l'impact des variations hors des conditions de stockage** ;
- études à long terme : elles permettent d'évaluer la stabilité (physico-chimique ou biologique) du médicament pendant une période couvrant au moins la durée de vie revendiquée et dans les conditions de stockage préconisées ;
- études intermédiaires : elles sont utilisées pour augmenter de façon modérée la dégradation chimique des médicaments ou principes actifs devant être stockés à 25°C.

Le programme d'études de stabilité devra être établi en prenant en compte les caractéristiques climatiques de la (ou des) région(s) où le médicament est commercialisé mais aussi, compte tenu de la mondialisation des échanges et des sites de fabrication, de son lieu de production.

L'OMS a déterminé des conditions de température et d'hygrométrie moyennes dans quatre zones climatiques.

Zone climatique	à l'air libre		en entrepôt	
	Température °C	humidité relative %	Température °C	humidité relative %
I Climat tempéré	10,9	75	18,7	45
II Climat subtropical avec possibilité de forte humidité	17,0	70	21,1	52
III Climat chaud et sec	24,4	39	26,0	54
IV Climat chaud et humide	26,5	77	28,4	70

Conditions climatiques moyennes: valeurs mesurées à l'air libre et en entrepôt

Ces données climatiques moyennes sont utilisées pour concevoir le programme d'études de stabilité du médicament en fonction des contraintes climatiques environnementales et de la stratégie commerciale de l'entreprise.

Les protocoles de ces études sont de deux types : le premier pour les zones I et II, le second pour les zones III et IV.

Remarque : il existe des protocoles spécifiques pour les médicaments qui utilisent des conditionnements semi-perméables.

- Exemple de protocole d'études de stabilité pour les zones I et II

Etude	Conditions d'étude	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Pour des médicaments conservés à 25°C :		
Longue durée	25°C ± 2°C / 60 % HR ± 5 % ou 30°C ± 2°C / 65 % HR ± 5 %	12 mois
Conditions intermédiaires	30°C ± 2°C / 65 % HR ± 5%	6 mois
Dégradation accélérée	40°C ± 2°C / 75 % HR ± 5 %	6 mois
Pour des substances médicamenteuses devant être entreposées au réfrigérateur :		
Longue durée	5°C ± 3°C	12 mois
Dégradation accélérée	25°C ± 2°C / 60 % HR ± 5 %	6 mois
Substances médicamenteuses devant être entreposées au congélateur :		
Longue durée	-20°C ± 5°C	12 mois

Sur un lot, on testera une température de stockage positive (+5°C) afin de documenter les effets des manipulations hors du congélateur.

- Exemple de protocole d'études de stabilité pour les zones III et IV

Les conditions d'études recommandées pour les zones climatiques III et IV sont les suivantes (hors conditionnement semi-perméables) :

Etude	Conditions d'étude	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Pour des médicaments conservés en zone III et IV, sans restriction de température :		
Longue durée	30°C ± 2°C / 65 % HR ± 5 % ou 25°C ± 2°C / 65 % HR ± 5 %	12 mois si résultats conformes Si résultats non-conformes : inscrire des restrictions de température sur les conditionnements : ≤ 25°C ou ≤ 30°C selon la non-conformité *
Dégradation accélérée	40°C ± 2°C / 75 % HR ± 5 %	6 mois si résultats conformes
Pour des substances médicamenteuses devant être entreposées au réfrigérateur :		
Longue durée	5°C ± 3°C	12 mois
Dégradation accélérée	25°C ± 2°C / 60 % HR ± 5 %	6 mois
Substances médicamenteuses devant être entreposées au congélateur :		
Longue durée	-20°C ± 5°C	12 mois

* cf texte ICH sur l'étiquetage des médicaments

Remarque : *Si on ne peut démontrer que la substance ou le produit médicamenteux respectera les critères d'acceptation dans des conditions d'entreposage de 30°C ± 2°C / 65 % HR ± 5 % pour la durée de la période de conservation proposée, on doit prendre en considération les choix suivants : période d'essai supplémentaire, durée de conservation réduite, système récipient-fermeture plus protecteur, avertissements supplémentaires dans l'étiquetage.*

Qualité - Responsabilité pharmaceutique

L'épisode de canicule de l'année 2003 a permis de sensibiliser tous les intervenants de la chaîne pharmaceutique au risque lié à l'élévation de température des médicaments au cours du stockage ou du transport. Mais ce risque existe aussi en cas de forte diminution des températures.

Les conditions particulières de conservation sont disponibles sur la notice et le conditionnement des médicaments.

Par exemple :

- médicaments à conserver entre +2 et +8°C,
- médicament à conserver à une température < à +25 ou +30°C,
- médicament à conserver au congélateur (température < -15°C ou bien précisée),
- médicament à conserver au frais (température comprise entre +8 et + 15°C).

En cas d'absence de mention spécifique, c'est la conservation à température ambiante (+15 à +25°C) qui prévaut.

Attention

Ne pas confondre cette température avec celle à laquelle doit être conservé le paquet !

La nature de l'emballage et le mode d'apport de froid éventuel interviennent alors.

Une telle confusion peut avoir des conséquences graves.

En réponse à ces situations à risque liées aux problèmes de température, l'AFSSaPS a publié et mis en ligne sur son site des directives et des mises au point sur la conservation des médicaments en cas d'épisodes de grand froid et en cas de vague de chaleur.

Lorsque la chaîne du froid a été interrompue (panne de chambre froide, oubli d'un médicament dans une zone de stockage non conforme, problème pendant le transport...), l'état du médicament devra être évalué, au cas par cas, en prenant en compte différents paramètres :

- la durée de l'incident,
- la température atteinte,
- le principe actif concerné,
- les études de stabilité réalisées sur le principe actif et le produit fini lorsque celles-ci sont disponibles auprès du fabricant,
- le rapport bénéfice/risque pour le patient en cas de non distribution,
- la difficulté et/ou le délai de réapprovisionnement,
- le coût du médicament.

Son utilisation ou sa destruction, qui reste une responsabilité pharmaceutique, doit être associée à la notion de risque et ne peut être envisagée qu'après une analyse de ce risque avec l'étude et l'appréciation des différents items énumérés ci-dessus.

BIBLIOGRAPHIE

- Pharma-flash, 2003, vol 30, N°6, 21-24 « Date de péremption et stabilité des médicaments »
- Bulletin d'Information du médicament et de la pharmacovigilance, 1998, N°80 « Dates limites d'utilisation des médicaments »
- CAPP-INFO, 1999, N°7, « conservation des médicaments »
- Widmer N , De Giorgi I, Reymond J-P, Gsasa, 2005, 19, 56-59
- OMS- Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques – recueil de directives et autres documents (1998, 278 pages)
- Editions du Vidal® O.V.P.

Sites consultables :

- <http://afssaps.sante.fr/htm/10/canicule/canicul1.pdf>
- http://afssaps.sante.fr/htm/10/froid/map_froid-med.pdf
- <http://www.theriaque.org> « rubrique médicaments/recherche multicritère/condition de conservation »
- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/060996en.pdf> "Guideline on declaration of storage conditions... Stability testing of related finished products"
- <http://www.ich.org/cache/html/3033-272-1.html> ICH Q1 Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV