



## LIVRE BLANC

# Stockage conforme aux BPF/GMP pour les technologies médicales et l'industrie pharmaceutique

### Bonnes pratiques pour le stockage et l'entreposage pour les industries pharmaceutiques et apparentées et les entreprises du domaine médical

La logistique dans les industries pharmaceutiques, médicales et apparentées est confrontée chaque jour à de grands défis. Les produits et biens stockés, doivent toujours être stockés dans des conditions irréprochables. Les réglementations nationales et internationales en vigueur dans le monde entier dans les industries pharmaceutiques, médicales et apparentées en matière d'assurance qualité doivent être respectées.

Les zones de stockage définies doivent être adaptées à l'entreposage de ces marchandises et doivent donc être dans un état qualifié. Les valeurs environnementales pendant le stockage doivent être contrôlées à l'aide d'un système de surveillance environnementale validé pour la température et, le cas échéant, l'humidité.

### Exigences en matière de logistique dans les industries pharmaceutiques, médicales et apparentées

Pour travailler en toute sécurité et conformément aux normes, les entreprises des secteurs réglementés par les GxP doivent assurer sur l'ensemble du territoire une logistique innovante et qualitativement irréprochable en termes de qualité élevée des stocks et des produits, qui réponde aux exigences des GxP.

### Les lignes directrices de l'OMS

Les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) relatives aux bonnes pratiques de stockage et de distribution (BPS et BPD), valables à l'échelle mondiale, prévoient que les paramètres de stockage (par ex. température, humidité, etc.) soient indiqués sur l'étiquette des médicaments. De plus, les Guidelines exigent que ces conditions soient vérifiées, surveillées et enregistrées. La preuve d'aptitude correspondante est apportée par une qualification. Les lignes directrices recommandent également un enregistrement continu de la température (monitoring) et un étalonnage régulier des instruments de mesure afin de garantir la sécurité du produit.

Dans les annexes de la série de rapports techniques de l'OMS no. 961, 2011, d'autres aides sont en outre fournies dans divers guides, comme par exemple pour la mise en œuvre du système de suivi ou la réalisation de cartographies.

Les directives de l'OMS sont reprises dans les lignes directrices de la FDA (Food and Drug Administration) américaine et de l'EMA (European Medicines Agency), car elles correspondent aux exigences légales, et leur respect est contrôlé.



## LIVRE BLANC

# Stockage conforme aux BPF/GMP pour les technologies médicales et l'industrie pharmaceutique

### Code of Federal Regulations (CFR) (Code des règlements fédéraux)

CFR - Titre 213 comprend tous les règlements édictés par la FDA en matière de manipulation des denrées alimentaires et des médicaments. Les règlements s'appliquent depuis 1997 à tous ceux qui stockent, transportent, fabriquent ou distribuent en gros des médicaments et les composants nécessaires à leur fabrication. Dans le 21 CFR Part 11, la FDA formule les exigences relatives aux enregistrements et signatures électroniques.

#### 21 CFR-Part 211

Le § 211.42 „Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals“ (Bonnes pratiques de fabrication actuelles pour les produits pharmaceutiques finis) décrit les exigences applicables aux entrepôts pharmaceutiques. Celles-ci prévoient le stockage des médicaments dans des conditions appropriées de température, d'humidité et de lumière. Les règles CFR sont complexes, mais peuvent être simplifiées en quatre domaines principaux, car les composants les plus critiques sont aussi les plus fondamentaux : Respect de l'hygiène, de la sécurité, de la température et de la documentation.

#### USP 1079 : Bonnes pratiques de stockage et d'expédition

Les „Good Storage and Shipping Practices for Drug Products“ (Bonnes pratiques de stockage et d'expédition des produits pharmaceutiques) du chapitre 1079 de la United States Pharmacopeia (USP) prévoient un système de gestion de l'environnement pour les locaux dans lesquels sont stockés des médicaments, des produits biotechnologiques et des dispositifs médicaux.

En outre, il est prévu d'utiliser un nombre approprié d'enregistreurs de température et, le cas échéant, d'humidité, afin de réaliser une étude de répartition (mapping). En aval, un monitoring doit être établi pour enregistrer en continu les conditions de stockage, sur la base des résultats des mesures de répartition. Un système d'alerte doit être mis en place afin d'éviter que les produits stockés ne soient exposés à des conditions non conformes aux spécifications.

### Directive européenne GDP

Les lignes directrices relatives aux „bonnes pratiques de distribution“ (BPD) formulées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont pour objectif de garantir que la qualité et l'intégrité des médicaments, requises du point de vue des BPF („bonnes pratiques de fabrication“), soient maintenues par tous les acteurs de la chaîne de distribution.

Les lignes directrices GDP sont contraignantes dans l'Espace économique européen depuis septembre 2013 (révisées en novembre 2013) et sont coordonnées et contrôlées par l'EMA. Ils prévoient la mise en œuvre d'équipements et de procédures appropriés afin de respecter à tout moment les conditions de stockage et de distribution des produits pharmaceutiques. Les conditions environnementales doivent être enregistrées et documentées afin de pouvoir prouver, si nécessaire, que les conditions de température et d'humidité correctes ont été respectées tout au long de la chaîne de distribution.

Tout comme l'USP 1079, la GDP européenne prévoit qu'une étude fiable de la répartition des températures (mapping) soit réalisée avant l'installation d'un système de surveillance de l'environnement et que les composants du système soient positionnés en fonction des résultats du mapping. En outre, l'équipement de régulation ou de surveillance des paramètres environnementaux doit être étalonné régulièrement à intervalles définis. En cas d'écart par rapport aux plages de mesures prescrites, une alerte doit être donnée aux responsables du site de stockage. Les infractions aux réglementations peuvent entraîner des litiges ou des pertes financières considérables, par exemple en cas de recours ou si les produits/biens affectés doivent être détruits.

#### Planifier et réaliser la qualification de l'entrepôt

Les besoins en qualification d'entrepôt peuvent se présenter dans différents domaines : dans les entrepôts de marchandises et les centres de distribution, dans la réception des marchandises, dans les entrepôts à hauts rayonnages, dans les chambres froides ainsi que dans les ultra/congélateurs/réfrigérateurs. La qualification de l'entrepôt permet de garantir des conditions de température et de climat homogènes, condition sine qua non pour maintenir la qualité des produits et des marchandises pendant le stockage et tout au long du processus logistique.



## LIVRE BLANC

# Stockage conforme aux BPF/GMP pour les technologies médicales et l'industrie pharmaceutique

### Mise en œuvre de la qualification de l'entrepôt

#### Analyse des risques (AR)

Lors de l'élaboration de l'analyse des risques, on procède à l'estimation ou à la pondération du risque/de l'erreur potentielle préalablement identifié(e) au cours de l'évaluation des risques.

Contenu d'une analyse des risques :

- Description du procédé/de l'installation/du système
- Prédéfini des groupes de risques sur le formulaire RA
- Réalisation de l'analyse des risques (par exemple, ICH Q9)
- Définition et justification de l'étendue de la qualification en fonction des risques
- Définition du volume de la documentation (exigence minimale)

L'analyse des risques devrait être réalisée en amont d'un appel d'offres pour une nouvelle zone de stockage, comme base d'un cahier des charges. C'est la seule façon de s'assurer que la conception technique, par exemple de la climatisation, est planifiée par les fournisseurs de manière à ce que les mesures de réduction des risques puissent être mises en pratique par la suite.

#### Qualification de la conception (QD)

Le QD est la preuve documentée que le design prévu pour les équipements est adapté à l'utilisation prévue. La DQ, qui a lieu avant l'acquisition de l'équipement, comprend la documentation de la phase de planification, y compris la prise de décision pour l'acquisition. Les exigences doivent y être définies et spécifiées. Les documents nécessaires à la mise en œuvre et à la documentation de la QD sont en général :

- le plan de qualification de la conception
- la spécification des besoins des utilisateurs (exigences des utilisateurs, coïncide avec le cahier des charges)
- le cahier des charges (= exigences du client concernant l'étendue de la livraison et des prestations)
- le cahier des charges (exécution par le contractant de la réalisation ou du déroulement du projet)
- le rapport de qualification de la conception

La DQ est la documentation de la comparaison entre le cahier des charges et le cahier d'exigences, ainsi que les lois, les réglementations et les normes qui en constituent la base.

De même, il est recommandé de vérifier dès le DQ au moins les exigences complexes des phases de qualification ultérieures pour la réalisation de la prestation et de les attribuer au prestataire. Par exemple, la cartographie peut être attribuée au service de qualification interne, à l'entrepreneur général ou à un prestataire de services spécialisé. De plus, une vérification réduite „mapping oui/non“ n'est pas suffisante, car pour que le processus se déroule ensuite sans problème, il faut définir les exigences de performance telles que le nombre de points de mesure, les exigences de précision, la durée du mapping et d'autres éléments, et évaluer la performance du fournisseur.

#### Qualification d'installation (QI)

Étendue d'une qualification d'installation (exemples) :

- Vérification de l'installation des équipements
- Vérification de l'installation et du montage
- Contrôle des raccordements d'alimentation et d'évacuation
- Vérification des composants
- Contrôle des capteurs critiques
- Examen de la documentation

En QI, il est recommandé de prendre des décisions structurées et bien documentées et de se concentrer sur les parties de l'installation qui induisent la qualité. Ainsi, de nombreuses exigences importantes, mais non pertinentes pour le respect des conditions de stockage, peuvent être négligées dans l'étendue du contrôle en fonction des risques. De cette manière, il en résulte une focalisation sur la réalisation des dispositifs d'approvisionnement tels que la ventilation, éventuellement la climatisation ou les ouvertures vers l'environnement (non contrôlé), qui agissent directement sur le respect des conditions climatiques de stockage. En outre, étant donné qu'il n'y a pas de risques directs („direct impact“) de l'installation sur la qualité du produit, on peut recommander une procédure pragmatique qui s'appuie dans une large mesure sur une documentation technique (issue de la mise en service, par exemple).



## LIVRE BLANC

# Stockage conforme aux BPF/GMP pour les technologies médicales et l'industrie pharmaceutique

### Qualification opérationnelle (QO)

Étendue d'une qualification de fonction :

- Documentation des moyens de contrôle utilisés
- Documentation de la répartition des points de mesure
- Examen des SOP et des formations
- Vérification des exigences de l'analyse des risques
- Des tests de stress (selon la zone de stockage, un test d'ouverture de porte et/ou de panne de courant)
- Température ou mesure de la répartition de la température & de l'humidité à vide

Dans le cadre de la QO (étude de répartition à vide), les zones de stockage sont équipées sur une longue période d'enregistreurs de données ou d'autres systèmes d'enregistrement qui enregistrent et documentent les conditions en continu sur une période définie (idéalement déterminée en fonction des risques). Sur la base des données obtenues, un profil global est établi pour déterminer les points de contrôle critiques (CCP) pour les points les plus froids et les plus chauds, ainsi que le maximum et le minimum pour l'humidité relative.

Sur la base de l'évaluation des résultats de la mesure de la distribution, une première recommandation concernant le nombre et le positionnement pour le système de surveillance peut être faite. Cela peut être utile si la mesure de répartition à venir en état de charge (PQ) a lieu à une date ultérieure, par exemple pour la cartographie d'été à venir. Le positionnement final pour le système de surveillance de l'environnement se fait après la fin de la QP.

### Remarque sur le placement des capteurs pour la mesure de la distribution :

*Le positionnement des capteurs est basé sur les risques. Lors de la mesure de la distribution, il convient d'accorder une attention particulière aux zones de stockage dans lesquelles une température différente est la plus probable. Il s'agit notamment des quais de chargement et de toutes les zones de stockage situées à proximité des dispositifs de chauffage, des lanternes, des portes, des fenêtres et des murs extérieurs, en particulier sur le côté sud ou nord d'un bâtiment.*



Points de contrôle critiques : Points critiques dans les zones de stockage



## LIVRE BLANC

# Stockage conforme aux BPF/GMP pour les technologies médicales et l'industrie pharmaceutique

### Qualification de performance (PQ)

La portée d'une qualification de performance :

- Documentation des moyens de contrôle utilisés
- Documentation de la répartition des points de mesure
- Examen des SOP et des formations
- Vérification des exigences de l'analyse des risques
- Des tests de stress (selon la zone de stockage, un test d'ouverture de porte et/ou de panne de courant)
- **Mesure de la température ou de la répartition de la température et de l'humidité en charge**
- **Cartographie initiale ou cartographie d'été et d'hiver**

#### Conseil pratique :

Dans les zones de stockage telles qu'un entrepôt à rayonnages en hauteur pour palettes, qui sont exposées à une influence extérieure directe par leurs parois extérieures, il est nécessaire d'effectuer une cartographie à la fois en été et en hiver afin de vérifier les conditions ambiantes à l'intérieur d'un entrepôt et leur influence par les conditions extérieures qui varient selon les saisons. Les mesures en été (mois de juillet/août) et en hiver (janvier/février) sont effectuées avec le même nombre de capteurs et sur les mêmes sites de mesure. En outre, le PQ permet de définir des points de mesure supplémentaires en fonction des risques (par exemple à proximité du produit ou de l'emballage) afin de collecter des données supplémentaires. En outre, il est recommandé de disposer d'un point de mesure pour enregistrer les températures extérieures.

### Positionnement du système de surveillance de l'environnement

#### Mesure initiale de la distribution

Après une mesure initiale de la distribution (lorsqu'une cartographie hivernale et estivale n'est pas nécessaire, comme dans le cas d'une chambre froide placée dans une grande zone de stockage sans influence directe de l'extérieur), le nombre et le positionnement des sondes pour le système de surveillance permanent doivent être déterminés sur la base de l'évaluation des résultats de la mesure initiale de la distribution.

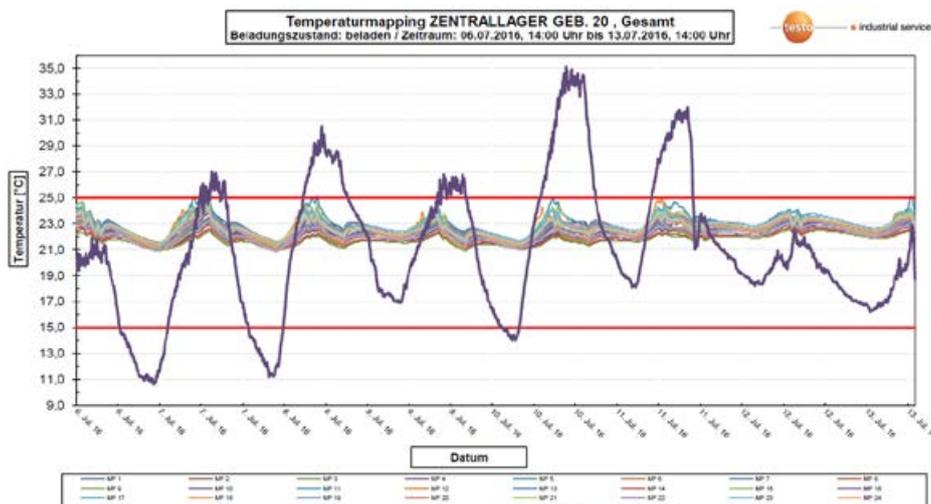
#### Cartographie d'été et d'hiver

Suite à la cartographie d'été et d'hiver (ou inversement), l'évaluation de ces résultats devrait permettre de déterminer le nombre et le positionnement des sondes pour le système de surveillance permanent.

#### Remarque sur le placement des capteurs pour la mesure de la distribution :

Le positionnement des capteurs est comparable à celui décrit dans l'OQ.

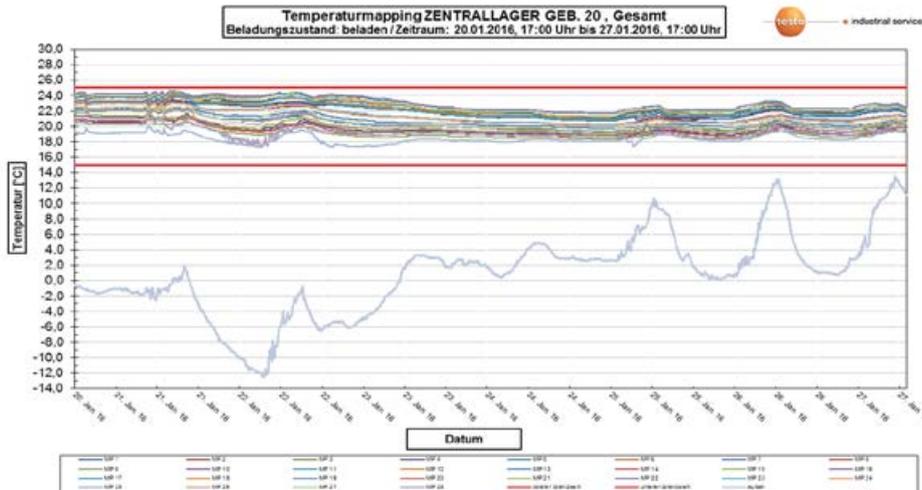
Evaluation d'un mapping d'été dans un entrepôt à hauts rayonnages, durée 8 jours



## LIVRE BLANC

# Stockage conforme aux BPF/GMP pour les technologies médicales et l'industrie pharmaceutique

Evaluation de la cartographie hivernale dans le même entrepôt à hauts rayonnages, durée également 8 jours



### Rapport final de qualification

Recommandation résumant la qualification obtenue et contenant les éléments suivants :

- Résumé des tests de QI
- Résumé des examens QO
- Résumé des examens PQ
- Recommandation d'installation de la sonde de surveillance

### Mise en œuvre d'un système de surveillance validable dans une zone de stockage qualifiée

Une solution complète (comme SAVERIS Pharma de Testo) prend en charge la surveillance automatisée et sans faille de la température et de l'humidité dans les installations de stockage pour les produits et marchandises conformes aux BPF/GMP. Les composants du système de surveillance de l'environnement doivent s'intégrer de manière flexible et pérenne dans l'architecture de la zone de stockage et permettre une extension simple de l'entrepôt ou du système de surveillance avec des points de mesure supplémentaires ou le déplacement de points de mesure.

Idéalement, l'installation du système de monitoring ne devrait pas avoir lieu avant la mesure du QP (initiale ou après la première mesure en été ou en hiver). Dans la pratique, il s'est toutefois aussi avéré qu'après des accords appropriés, une installation

après la mesure de la QO est possible en fonction des risques, dans la mesure où le cadre temporel ne permet pas de procéder autrement. Le placement final se fait alors après la mesure du QP.



Positionnement d'un enregistreur de données à proximité d'une zone de chargement et de déchargement (point critique)

Une fois l'installation terminée, un test d'acceptation de site (SAT) détaillé doit démontrer la fonctionnalité des composants du système utilisés. Le SAT sert de base à la validation ultérieure du système en vue de sa mise en conformité avec le 21 CFR Part 11.



## LIVRE BLANC

# Stockage conforme aux BPF/GMP pour les technologies médicales et l'industrie pharmaceutique

La validation permet de confirmer de manière documentée que le système de surveillance de l'environnement installé remplit les tâches définies de manière répétable et reproductible.

### Premier étalonnage/périodicité d'étalonnage

**Le premier étalonnage** du système de monitoring doit être effectué avant la livraison des sondes dans la zone de travail en trois points - en dessous, au milieu et au-dessus de la zone de travail. Le dépassement ou le sousdépassement des spécifications de stockage lors de l'étalonnage devrait également être basé sur les risques, de sorte qu'il soit possible d'évaluer un dépassement ou un sousdépassement des conditions de stockage définies.

En principe, seul l'exploitant définit l'**intervalle d'étalonnage** sur la base d'une considération basée sur les risques. Dans la pratique, un intervalle ne dépassant pas 12 mois s'est établi comme une solution praticable entre la sécurité et les coûts, afin de minimiser ici les risques et les conséquences d'une divergence et l'observation du passé qui en résulte, par rapport à l'impact des produits et des marchandises stockés. Idéalement, le réétalonnage devrait être effectué sur place.

Après des modifications **critiques** du système, une **revalidation** du système de surveillance devrait toujours avoir lieu.



Etalonnage d'un enregistreur de données de température et d'humidité dans un humificateur

### Auteur



#### Michael Zehnpfennig

Testo Industrial Services GmbH  
Regional Sales Manager GMP West/Nord  
E-Mail: mzehnpfennig@testotis.de

### Personne de contact en france



#### Nicolas Collette

Testo Industrial Services SARL  
Responsable agence Vallée de Seine  
Business Developer GMP  
E-Mail: ncollette@testotis.fr

### Plus d'informations sur le sujet

[Qualification & support pour la conformité aux BPF \(testotis.fr\)](https://testotis.fr)  
[Qualification des transports, qualification des stocks & services GSP \(testotis.fr\)](https://testotis.fr)