



- ASESORÍA JURÍDICA
- DPTO. ANAMED
- SUBDPTO. FISCALIZACIÓN
HGE/CLC/FSM/CS

APRUEBA GUÍA PARA LOS SISTEMAS DE MONITOREO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD EN LAS OPERACIONES DE TRANSPORTE

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____

SANTIAGO, 1540 16.04.2020

VISTOS: Providencia interna número 261 de 2020 de la jefa(S) de la Unidad de Asesoría Jurídica; providencia número 247 de 2020 de Dirección; memorándum número 78 de 2020 de la Jefa del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; documento denominado "Guía para los sistemas de monitoreo de temperatura y humedad en las operaciones de transporte"; y **TENIENDO PRESENTE:** lo dispuesto en la Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado; en la Ley Núm. 19.880, que establece bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado; en los artículos 60 y 61 letra a) del Decreto con Fuerza de Ley Núm. 1, de 2005, del Ministerio de Salud; en el artículo 10 letra a) del Decreto Supremo Núm. 1.222, de 1996, de la misma Secretaría de Estado, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; Decreto Exento N° 90 de 2019, del Ministerio de Salud; así como lo establecido en la Resolución N° 7 de 2019, de la Contraloría General de la República:

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, conforme dispone el Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, corresponde al Instituto de Salud Pública de Chile servir de laboratorio nacional y de referencia en los campos de la microbiología, inmunología, bromatología, farmacología, imagenología, radioterapia, bancos de sangre, laboratorio clínico, contaminación ambiental y salud ocupacional; así como también ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, y demás productos sujetos a control sanitario, vigilando las condiciones de internación, exportación, fabricación, almacenamiento, distribución, expendio y uso a cualquier título de estos, como asimismo, de su propaganda y promoción.

SEGUNDO: Que, la Norma Técnica N° 147 de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución, aprobada por el Decreto Exento N° 57, de fecha 25 de febrero de 2013, está dirigida al establecimiento de normas asociadas a los procesos de almacenamiento, transporte y distribución de productos farmacéuticos, cuyo objetivo es describir las medidas especiales que se consideran apropiadas para el almacenamiento y transporte de fármacos.

TERCERO: Que, a su turno, la Norma Técnica N° 127 de Buenas Prácticas de Manufactura, aprobada por el Decreto Exento N° 159, de fecha 11 de abril de 2013, está dirigida al establecimiento de normas asociadas a los procesos de manufactura de existencias farmacéuticas de modo de asegurar la calidad de los mismos. Particularmente, su anexo 4 y 5 está dirigida a un segmento específico de medicamentos, que son aquellos que necesitan cadena de frío para su almacenamiento y transporte.

CUARTO: Que, con fecha 17 de septiembre de 2019, el Ministerio de Salud ha dictado la Norma Técnica número 208 de 2019, relativa al almacenamiento y

transporte de medicamentos refrigerados y congelados. Su finalidad es complementar la normativa existente en la materia, describiendo las medidas que se consideran apropiadas para el almacenamiento y transporte de productos que requieren ser almacenados bajo condiciones controladas de temperatura y humedad.

QUINTO: Que, la presente guía ha sido redactada para facilitar la ejecución del cumplimiento de la Norma Técnica N° 147 de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución, los anexos 4 y 5 de la Norma Técnica N° 127 de Buenas Prácticas de Manufactura y la Norma Técnica número 208 de 2019, relativa al almacenamiento y transporte de medicamentos refrigerados y congelados, en lo que respecta al requisito de monitoreo de las condiciones de almacenamiento durante el transporte (puntos 10.13 y 13.6 de Buenas Prácticas de Distribución y punto 2.2 del ítem V de la Norma Técnica N°208).

SEXTO: Que, en razón de lo hasta aquí señalado y lo razonado en las consideraciones que preceden, corresponde aprobar administrativamente la referida guía, por lo que:

RESOLUCION:

1º APRUÉBASE la denominada GUÍA PARA LOS SISTEMAS DE MONITOREO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD EN LAS OPERACIONES DE TRANSPORTE, cuyo tenor es el siguiente:

GUÍA PARA LOS SISTEMAS DE MONITOREO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD EN LAS OPERACIONES DE TRANSPORTE

1. INTRODUCCIÓN

La presente guía ha sido redactada para complementar la Norma Técnica N° 147 de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución, los anexos 4 y 5 de la Norma Técnica N° 127 de Buenas Prácticas de Manufactura y de la Norma Técnica N° 208 de Almacenamiento y Transporte de Medicamentos Refrigerados y Congelados, en lo que respecta al requisito de monitoreo de las condiciones de almacenamiento durante el transporte (puntos 10.13 y 13.6 de Buenas Prácticas de Distribución y punto 2.2 del ítem V de la Norma Técnica N°208).

La potencia, eficacia y concentración de un producto farmacéutico puede ser profundamente disminuida por los cambios de temperatura.

Algunos productos también pueden verse afectados por la exposición a niveles de humedad adversos. No siempre es posible evitar por completo la degradación durante el transporte, pero los daños pueden minimizarse a través de buenas prácticas de manejo y almacenamiento, calificando el modo y la ruta de transporte y utilizando un embalaje calificado.

Con el fin de garantizar la calidad, las partes interesadas en la cadena de suministro deben ser capaces de presentar pruebas documentales de que el producto farmacéutico no ha excedido los límites aceptables de tiempo, temperatura y exposición a la humedad, según lo determinan los datos de estabilidad del fabricante para el producto. Esta evidencia es suministrada por dispositivos de registro y tecnologías que proporcionan un historial de temperatura y/o humedad a la que el producto estuvo expuesto durante el transporte y la distribución externa. Es importante tener en cuenta que la humedad solo puede ser medida durante el transporte; generalmente no puede ser controlada.

El monitoreo efectivo de la temperatura y la humedad es un componente importante de las Buenas Prácticas de Distribución (BPD) y sólo se puede lograr si se presta mucha atención a los puntos críticos de control relevantes.

1.1 Requerimientos

En términos generales, los laboratorios farmacéuticos, droguerías y depósitos de productos farmacéuticos de uso humano son responsables de garantizar el cumplimiento de la temperatura, y cuando corresponda de la humedad, del producto durante el transporte. Estos estable deben operar bajo los términos de un acuerdo formal de nivel de servicio (SLA) con su (s) transportista (s) o proveedor (es) de servicio logístico, es decir, transportista, proveedor de logística de terceros, proveedor de logística de cuarta parte o integrador. Si las operaciones de envío se realizan internamente, deben controlarse mediante un conjunto integral de procedimientos operativos estándar.

Los niveles de servicio y los procedimientos operativos estándar deben especificar claramente los tipos de dispositivos de monitoreo de temperatura y humedad que se utilizarán, cuándo y dónde se instalarán, y cómo se deben recopilar, reportar y almacenar los datos que generan.

1.2 Objetivos

El objetivo de esta guía es proporcionar:

- Una descripción técnica de las tecnologías de dispositivos utilizadas para registrar la temperatura y la exposición a la humedad durante el ciclo de transporte de un producto farmacéutico.
- Una descripción de la evidencia documental que se debe proporcionar a las autoridades regulatorias y otras partes interesadas, para que se pueda demostrar y mantener la garantía de calidad y el cumplimiento normativo.

2. GUÍA

El control de la temperatura durante el transporte aéreo, marítimo o terrestre puede mantenerse utilizando sistemas de despacho activos o pasivos. Esta guía cubre el embalaje, la distribución y la descarga del producto para los siguientes tipos de sistemas:

- Vehículos refrigerados y con temperatura controlada;
- Sistemas de despacho pasivos;
- Sistemas de despacho activos para el transporte aéreo; y
- Sistemas de despacho activos para el transporte marítimo.

La siguiente guía se centra en la selección y el uso de dispositivos adecuados de monitoreo de temperatura para diferentes tramos (o etapas) de la operación de transporte.

2.1 Materiales y equipos asociados:

Los componentes físicos clave de un sistema de transporte con control de temperatura que garantiza la calidad son los sistemas de embalaje activos y pasivos en los que se colocan los productos durante el transporte y los dispositivos de monitoreo utilizados para registrar la temperatura y la exposición a la humedad dentro de estos sistemas de embalaje.

2.2 Dispositivos de control de temperatura y humedad

La razón principal para elegir un dispositivo de monitoreo de temperatura o humedad es determinar si la calidad de un producto farmacéutico se ha comprometido o no como resultado de la exposición a condiciones adversas o no deseadas. El tipo de tecnología y el dispositivo seleccionado deben basarse en un requerimiento específico del usuario.

Dependiendo del propósito definido en el requerimiento específico del usuario (URS), el dispositivo

seleccionado puede servir como:

- Un dispositivo para determinar la aceptación o el rechazo de un envío;
- Una herramienta analítica posterior al uso para identificar debilidades en el sistema de transporte, para llevar a cabo un análisis de tendencias o para recopilar datos de desempeño.

El nivel de detalle proporcionado por la gama disponible de dispositivos varía ampliamente y depende de la aplicación específica y la tecnología utilizada. Este es un campo que está experimentando un rápido desarrollo tecnológico.

Todos los sistemas de monitoreo deben cumplir con los requisitos y expectativas reglamentaria y deben proporcionar la evidencia necesaria para demostrar que el PFSTT no ha estado expuesto a temperaturas adversas durante el almacenamiento o el transporte. Cuando se especifique que lo haga, el sistema también debe proporcionar los registros de temperatura necesarios para fines de documentación.

Los dispositivos de un solo uso deben ser provistos con un certificado de calibración del fabricante, y el certificado debe cubrir todo el rango de temperatura en el que el dispositivo está diseñado para ser utilizado. Estos dispositivos no pueden ser recalibrados. Los dispositivos de uso múltiple deben calibrarse una vez al año, según un estándar de referencia certificado y trazable, a menos que se justifique lo contrario. La calibración debe demostrar la exactitud de la unidad en todo el rango de temperatura en el que el dispositivo está diseñado para ser utilizado.

Cuando se seleccionan los dispositivos, es esencial considerar las necesidades de la aplicación específica, incluyendo la facilidad en el uso y en la integración por toda la cadena de suministro. Algunos dispositivos requieren software o hardware adicionales, como una estación de acople (docking station); esto puede no ser aceptable en ciertos casos. Cualquiera que sea el dispositivo o sistema elegido, debe ser exacto, estable, confiable y validado.

2.2.1 Tipos de dispositivos

Algunos de los dispositivos electrónicos más sofisticados incluyen la recolección de datos de humedad. Sin embargo, en general, se considera que la exposición a la humedad tiene un efecto adverso mínimo en los productos farmacéuticos cuando se encuentran en envases primarios herméticamente sellados y además se encuentran en un contenedor de envío activo o pasivo, a no ser que el fabricante del producto indique que la humedad puede afectar de manera importante la calidad del producto, en cuyo caso, el monitoreo de humedad se vuelve crítico.

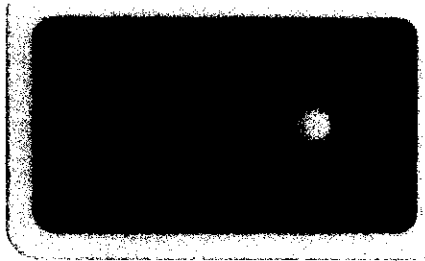
La Figura 1 muestra ejemplos de los algunos tipos de dispositivos utilizados comúnmente, y en la Tabla 1 detallan sus características, beneficios, limitaciones y aplicaciones:

- Indicadores químicos (CI), ya sea el de tipo umbral como el progresivo, e Integradores químicos de tiempo-temperatura (CTTI);
- Indicadores electrónicos de temperatura (ETI);
- Monitores electrónicos de registro de datos (MERDs);
- Integradores de datos electrónicos (EDI);
- Sistemas electrónicos de control de temperatura y registro de eventos para vehículos refrigerados (TMEL).

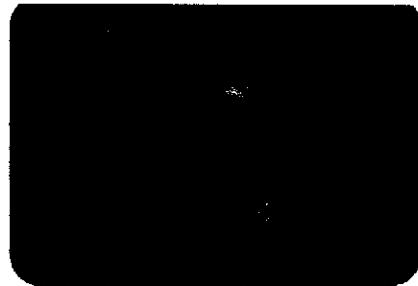
La exactitud y el nivel de desempeño de estos dispositivos varían entre los fabricantes y, por lo tanto, deben seleccionarse cuidadosamente para cumplir con las URS (Especificaciones de requerimiento de usuario) específicas.

Figura 1 - Ejemplos de tipos de dispositivos

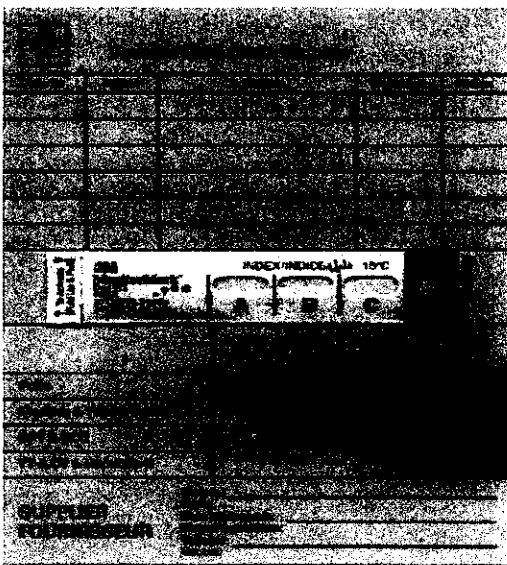
Indicadores químicos (CI), Integradores químicos de tiempo-temperatura (CTTI)



CI: Tarjeta de monitoreo de cadena de frío



CTTI: Monitor de vial de vacuna

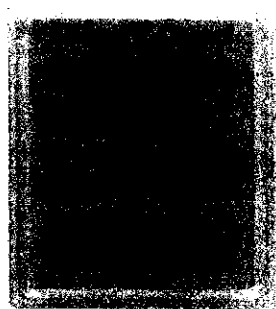


Indicadores electrónicos de temperatura (ETI)

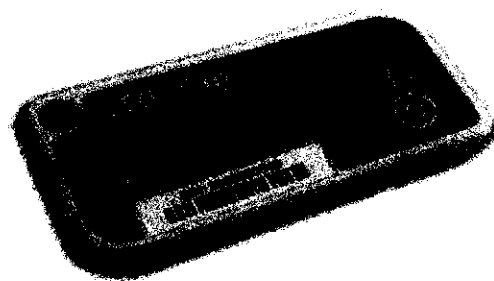
Sensitech FreezeAlert®



Berlinger Q-tag® Quad

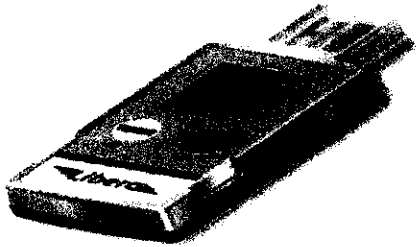


LogTag TICT-iso®Tag®

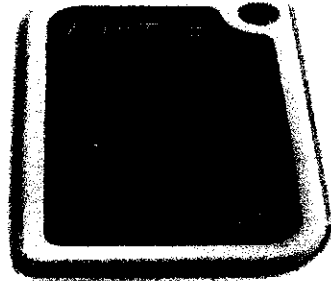


Monitores electrónicos de registro de datos (MERDs)

Registrador de datos libero

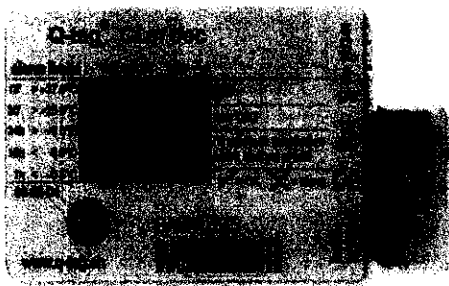


Registrador de temperatura LogTag® TRIX-8

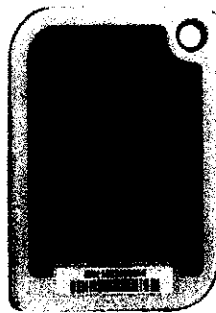


Integradores electrónicos de datos (EDI)

Berlinger Q-Tag® CLm Doc



Log Tag® TIC20



Indicador de temperatura VaxAlert®



Sistemas electrónicos de control de temperatura y registro de eventos

Centinela Transcan con impresora térmica

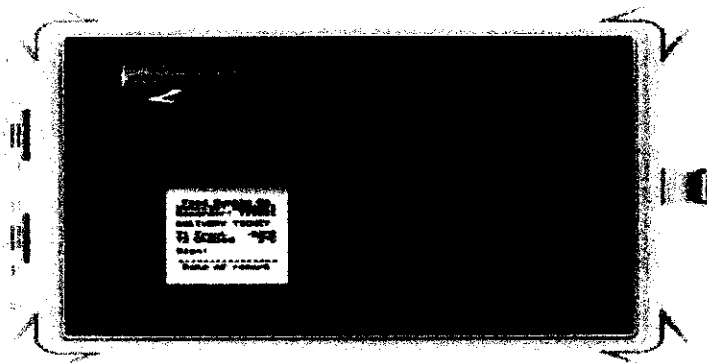


Tabla 1 - Características de desempeño de los dispositivos de monitoreo

En todo momento se proporciona información de pruebas de "aprobado/fallo" (go/no go)	✓			✓			
Responde cuando se ha superado el umbral de temperatura	✓	✓		✓			
Responde a un solo evento	✓			✓			
Cambio irreversible	✓	✓	✓	✓			
Responde a una temperatura equivalente integrada en el tiempo.			✓				
Responde como resultado de eventos únicos y acumulativos.		✓	✓				
La respuesta se produce como resultado de la exposición acumulada.		✓	✓				
Indicación visual: cambio de color, desarrollo del color, difusión, indicación gráfica.	✓	✓	✓	✓			
No se necesita equipo adicional para leer los resultados.	✓	✓	✓	✓	1	1	1
Precisión de $\pm 0.5^{\circ} \text{C}$				✓	✓	✓	✓
Capacidad de múltiples umbrales de alarma de temperatura				✓	✓	✓	✓
Capacidad de múltiples umbrales de alarma de tiempo				✓	✓	✓	✓
Parámetros de alarma programables solo por el fabricante	✓	✓	✓	✓			
Parámetros de alarma programables por el fabricante o el usuario.					✓	✓	✓
Puede ser utilizado como una herramienta analítica			✓		✓	✓	✓
Capaz de producir gráficos, datos numéricos y reportes resumidos.				2	✓	✓	✓
Los dispositivos de un solo uso son calibrados por el fabricante antes de su uso				✓		✓	
Los dispositivos son serializados individualmente para trazabilidad.	✓ ³	✓ ³	✓ ³	✓	✓	✓	✓
Requiere activación del usuario		✓		✓	✓	✓	✓
Desactivación de usuario requerida					✓	✓	✓

La activación accidental puede ocurrir si no se almacena/transporta correctamente antes de su uso	√ ⁴						
El monitoreo de los límites superior e inferior al mismo tiempo requiere el uso de dos indicadores	√	√	√				
La interpretación del cambio de color puede verse afectada por factores humanos		√	√				
No es una herramienta analítica.	√	√		√			
Límites de tiempo y temperatura estándar (cierta personalización disponible para aplicaciones de gran volumen)	√		√	√		√	
Dispositivo de un solo uso	√	√	√	√			
Sin trazabilidad específica del tiempo.	√	√	√	√			
Requiere calibración regular					√	√ ⁵	√
La precisión de la temperatura varía según el rango de operación				√	√	√	√
Frecuencia de grabación y tiempo de grabación vinculado al tamaño de la memoria del dispositivo					√		√
Es posible que se requiera hardware, aplicación de software o licencias adicionales para descargar datos				2	√	√	
Batería de 12-36 meses de duración			√ ⁶	√	√	√	
Requiere instalación profesional							√

Distribución punto a punto	√	√		√	√	√	√
Ciclo de vida completo del producto farmacéutico			√				

¹ Algunas versiones de estos dispositivos tienen pantallas LCD donde se pueden leer los resultados. Sin embargo, para la descarga, puede ser necesario un equipo adicional.

² Algunas versiones de estos dispositivos son descargables y producen gráficos y hojas de datos

detalladas.

³ Estos dispositivos se serializan por lote, no individualmente.

⁴ Si los dispositivos se empaquetan incorrectamente durante el envío del proveedor, el botón de INICIO en algunos dispositivos electrónicos puede desencadenar inadvertidamente la activación. Esto es poco probable.

⁵ Se aplica solo a dispositivos de uso múltiple.

⁶ Algunos dispositivos tienen 5 años de duración de la batería.

2.2.2 Recopilación, almacenamiento y recuperación de datos

Diferentes dispositivos generan diferentes tipos y cantidades de información. Los dispositivos, como los MERD o *data loggers*, que registran los datos que pueden ser descargados de tiempo y temperatura, deben usarse para generar esta información de acuerdo con los requisitos reglamentarios pertinentes para el almacenamiento de datos documentados.

En la mayoría de los casos, los datos de tiempo y temperatura descargados deben conservarse durante al menos tres años, en un formato permanente que permita recuperar los datos. Los formatos adecuados incluyen copias impresas o un medio electrónico permanente y recuperable, como un disco duro de computadora, unidad de cinta, unidad flash o DVD. El almacenamiento en una base de datos seguro en la web también puede ser aceptable.

Los datos de las pruebas de “aprobado/fallo” (*go/no go*) entregados por los dispositivos CI, CTTI y ETI, se deben registrar en el informe de llegada del producto adecuado y esta información se debe usar para tomar decisiones sobre si aceptar el PFSTT y proceder al almacenamiento en la instalación receptora, o si ponerlo en cuarentena hasta que se haya realizado una investigación y se haya tomado una decisión final.

3. REFERENCIAS

Suplemento Técnico N° 15 del Anexo 5 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 992 de 2015.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Association Francaise du Froid. Practical guidelines – cold chain for medicines. Paris: Association Francaise du Froid; 2009.
- British Standards Institute (BSI) EN 12830:1999. Temperature recorders for the transport, storage and distribution of chilled, frozen, deep-frozen/quickfrozen food and ice cream. Tests, performance and suitability. London: BSI; 1999 (<http://shop.bsigroup.com/en/ProductDetail/?pid=000000000019969694>, accessed 25 March 2015).
- International Air Transport Association (IATA). 2013/2014 Perishable cargo regulations (ePCR) & temperature control regulations (eTCR). Geneva: IATA (<http://www.iata.org/publications/Pages/temperature-control-regulations.aspx>, accessed 25 February 2018). Parenteral Drug Association (PDA) Technical Report No. 39 (revised 2007): guidance for temperature-controlled medicinal products: maintaining the quality of temperature-sensitive medicinal products through the transportation environment. Bethesda (MD): Parenteral Drug Association; 2007 (<https://store.pda.org/ProductCatalog/Product.aspx?ID=1270>, 25 March 2015).
- US Food and Drug Administration (USFDA). Title 21--Food and drugs. Chapter I--Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Subchapter A – General. Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures 21 CFR Part 11. Silver Spring (MD): US FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=11>, 25 March 2015).
- United States Pharmacopeia. USP <1079> Good storage and shipping practices for drug products. Rockville (MD): United States Pharmacopeia; 2009 (<https://mc.usp.org/sites/default/files/documents/GeneralChapterPDFs/c1079%20USP36.pdf>).

- United States Pharmacopeia. USP <1118> Monitoring devices – time, temperature, and humidity. Rockville (MD): United States Pharmacopeia; 2007 (http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1118.html, accessed 25 March 2015).
- World Health Organization. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical pharmaceuticals. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2011: Annex 9 (WHO Technical Report Series, No. 961; <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf>, accessed 10 February 2015).

5. GLOSARIO

- **3PL:** Proveedor de logística de tercera parte: corresponde a una empresa que presta servicios de logística externalizados (o de tercera parte) a sus clientes, para una parte o la totalidad de las actividades en la cadena de distribución.
- **4PL:** Proveedor de logística de cuarta parte: corresponde a un contratista general que administra otros proveedores de logística de tercera parte, transportistas, agentes de envío, agentes de aduana, entre otros, principalmente haciéndose responsable del proceso logístico completo de un cliente.
- **Calificación de diseño:** Proceso para establecer confianza que los sistemas de componentes de empaque auxiliares son capaces de operar dentro de límites y tolerancias establecidas.
- **Carga útil mínima:** La cantidad de producto destinado a ser enviado con la menor cantidad de masa térmica.
- **Carga útil máxima:** La cantidad de producto destinado a ser enviado con la mayor cantidad de masa térmica.
- **Cargador criogénico de vapor/seco:** Recipiente aislado, de temperatura controlada o sistema compatible con gases licuados, tales como el nitrógeno, utilizados para el mantenimiento de temperaturas extremadamente bajas durante el envío. Un medio poroso interno al contenedor de transporte absorbe y contiene todo el líquido que fluye libremente y no permite que entre en contacto con el producto - un proceso conocido como "carga". Un cargador criogénico de vapor/seco indemne y completamente cargado que contiene nitrógeno puede mantener -196 ° C por hasta 10 días, dependiendo del tamaño de la unidad.
- **Coefficiente de transferencia calórica:** La transferencia calórica total de un equipo, definido como poder calorífico o capacidad de enfriamiento, W, por diferencia de temperatura, T, entre la superficie interna y externa sobre la superficie del cuerpo, S. Las unidades son W/(m² K) y su fórmula es como sigue:

$$K=W/S \Delta T$$

- **Componente:** Cualquier pieza principal, parte o conjunto de piezas del equipo principal o sub-equipos que no tenga su propia fuente de alimentación y no pueda funcionar como una unidad independiente (por ejemplo, válvulas e interruptores).
- **Componentes auxiliares de embalaje:** Elementos de embalaje que son utilizados para proteger el producto farmacéutico sensible a la temperatura en el tiempo (PFSTT), y soportar o mejorar el

desempeño del empaque total. Aquí se incluyen los reservorios, materiales de carga, embalajes de protección secundarios, dispositivos de registro de temperatura.

- **Controlador:** Dispositivo que interpreta una señal mecánica, digital o analógica, generada por un sensor, para controlar un equipo o componente.
- **Controlador crítico:** Controlador cuyo control tiene un impacto directo en la calidad del producto o en el apropiado funcionamiento del equipo.
- **Controlador no crítico:** Controlador cuyo control no tiene un impacto directo en la calidad del producto o en el apropiado funcionamiento del equipo.
- **Empaque:** Un paquete ensamblado que incluye el producto a ser enviado (alternativamente, producto simulado en su presentación comercial), el cargador o recipiente aislado, cualquier y todo componente auxiliar necesario y/o asociados y componentes auxiliares de embalaje, tales como el medio estabilizante de temperatura, embalaje secundario, tabiques, plástico de burbujas, *data loggers* o de unidades de monitoreo de temperatura, y material de relleno.
- **Equipo auxiliar:** Equipo que se utiliza principalmente junto con el equipo a ser calificado, pero que no está incluido en la calificación general.
- **Equipo principal:** Equipo principal a ser calificado.
- **Especificación de requisitos de usuario (URS):** Los atributos asignados por el usuario previo a una prueba de calificación, para establecer los límites mínimos de desempeño.
- **Desviación:** Para IQ: cualquier discrepancia entre las especificaciones de la instalación y la instalación actual (tal como se encuentra). Para OQ: cualquier discrepancia entre el protocolo y la prueba actual realizada, la metodología de pruebas, equipos de ensayo, materiales de ensayo, etc.
- **Dispositivo de carga unitaria (DCU):** Contenedor utilizado para consolidar y transportar la carga a bordo del avión. Por lo general están hechos de aluminio y/o de fibra de vidrio y configurados para adaptarse a la geometría de una aeronave y se consideran parte de la estructura del avión. Los grandes sistemas activos caen en la categoría de ULD. Existen dos tamaños básicos clasificados por la industria de las aerolíneas: LD-3 y LD-9.
- **Indicador electrónico de temperatura (ETI):** Un dispositivo compacto y portátil que mide la temperatura en el tiempo mediante un sensor incorporado. Vienen en una amplia gama de formas, características, configuraciones, costos y niveles de desempeño. Su composición consta de cuatro componentes básicos: un termistor, un microprocesador, un chip de memoria y una fuente de alimentación (batería de litio).
- **Indicadores químicos:** También llamados marcadores o indicadores de cambio de fase, están generalmente impregnados sobre un sustrato de cartón. Estos indicadores, a veces denominados indicadores de temperatura crítica, se basan en un cambio de fase o una reacción química que se produce en función de la temperatura. Ejemplo de esto son los cristales líquidos, ceras, polímeros y lacas que cambian de fase, y, por lo tanto, su apariencia, en función de la temperatura. Los indicadores de umbral de temperatura química son irreversibles y son adecuados para temperaturas altas o bajas. Los indicadores de umbral de temperatura muestran una respuesta y son generalmente de un solo uso. Estos indicadores proveen una señal sólo cuando son expuestos a

temperaturas mayores (indicador ascendente) o menores (indicador descendente) que la temperatura umbral predeterminada.



- **Integradores de tiempo-temperatura (ITTs):** Por lo general éstos están impregnados químicamente sobre un sustrato de celulosa o cartón. Su velocidad de reacción o proceso de difusión se utiliza para estimar una temperatura integrada equivalente en el tiempo. Así, los ITTs proporcionan una medida de calor acumulado en lugar de una temperatura instantánea como pico o umbral crítico (véase indicadores químicos). Las reacciones son irreversibles - una vez que hay viraje de color, desarrollo de color o el proceso de difusión ha tenido lugar, la exposición a bajas temperaturas no restaurará el indicador a su estado original. Los ITTs cambian de color, o se marcan con una progresión gradual de matices (generalmente de claro a oscuro) en respuesta a cambios acumulativos en la temperatura, como el calor, a una tasa que depende de la ecuación de Arrhenius. Un ITT acumula todas las condiciones de temperatura experimentadas por el producto al que está fijado. El desarrollo del color puede ser personalizado, basado en la estabilidad conocida del producto, y de la misma manera que la mayoría de los productos biológicos y farmacéuticos se degradan cuando se exponen al calor - más rápido a temperaturas mayores, y más lento a temperaturas menores.
- **Integrador electrónico de datos (IED):** Es un instrumento electrónico híbrido programado de manera inteligente como un indicador de temperatura electrónico (ETI), con capacidades de generar informes / datos desde un monitor electrónico de registro de datos (MERD), que combina las características y funciones de un dispositivo *go / no go* (como un indicador) con la retención de registros y trazabilidad de datos de un MERD, pero con una mayor granularidad y flexibilidad en la gestión de datos. Utiliza la inteligencia del umbral de temperatura pre-programada para integrar pasos funcionales post-analíticos que normalmente son realizados por personal capacitado.
- **Materiales de cambio de fases avanzados (PCMs):** Medios estabilizadores de temperatura (referidos comúnmente como refrigerantes), diseñados químicamente para que su calor latente de fusión se produzca a una temperatura diferente de 0°C, pasando de un estado de la materia a otro (por ejemplo, líquido a sólido) a una temperatura predefinida. Tales materiales están típicamente compuestos de aceites, sales o parafina.
- **Medio estabilizante de temperatura:** Paquetes de hielo o gel; bloques de gel, botellas o bolsas; envases de agua fría o agua caliente, materiales de cambio de fase, hielo seco, medios de evaporación rápidos que limitan la exposición de un producto a temperaturas excesivamente altas o bajas durante el transporte. Se denominan comúnmente como refrigerantes o enfriadores.
- **Monitor electrónico de registro de datos (MERD) o *data logger*:** Dispositivo pequeño y portátil, que mide y almacena temperatura en intervalos de tiempo predeterminados por medio de un sensor electrónico. Estos monitores tienen capacidades de alarma programables, pantallas integradas, y pueden crear informes y gráficos que podrían almacenarse, compartirse y analizarse de forma permanente a través de un hardware, software, aplicaciones o bases de datos.
- **Piezas de repuesto:** Piezas que están disponibles y pueden utilizarse para reemplazar o modificar los componentes del equipo.
- **Producto farmacéutico sensible al tiempo y temperatura (PFSTT):** Cualquier producto o producto farmacéutico que, cuando no se almacena o transporta, dentro de las condiciones ambientales predefinidas y/o dentro de límites de tiempo predefinidos, es degradado hasta el punto que ya no se desempeña como se pretendía originalmente.

- **Protocolo de calificación:** Plan escrito y aprobado que detalla cómo se realizará la calificación, incluyendo parámetros de prueba, características de los productos, equipos y criterios de aceptación.
- **Protocolo de estudio:** Documento que detalla el alcance, objetivos y especificaciones operacionales de una serie de pruebas o conjunto de datos (estudio), escrito y aprobado previamente a la ejecución del estudio.
- **Punto Crítico de Control (PCC):** Un paso o procedimiento en el que se pueden aplicar controles o chequeos para prevenir o reducir un peligro o riesgo a un nivel aceptable o crítico. En el contexto de la distribución y el manejo de productos médicos sensibles al tiempo y la temperatura, los PCC se definen normalmente para aquellas actividades en las que se puede producir un abuso de tiempo y temperatura, o cuando los procesos críticos puedan afectar el desempeño de la solución de embalaje o el sistema de contención esté en riesgo.
- **Refrigerante:** Hielo, agua, gel a base de agua, material de cambio de fase, hielo seco u otra sustancia, normalmente encapsulada en un recipiente de plástico rígido o flexible, utilizado para mantener un rango de temperatura predefinido dentro de un contenedor pasivo durante el transporte.
- **Sensor:** Dispositivo mecánico transductor digital o análogo, que genera una señal eléctrica o mecánica a un instrumento o un controlador para ser interpretado.
- **Sistema de contenedor de despacho precalificado:** Contenedor o sistema de empaque en el que el DQ y OQ ya han sido establecidos y documentados por el fabricante y el usuario ha adquirido suficiente documentación para cumplir las especificaciones de requerimiento de usuario (URS).
- **Sistema de contenedor de transporte:** Todos los componentes que constituyen un empaque completo, incluyendo el embalaje externo, todos los componentes auxiliares de embalaje internos y los medios estabilizantes de temperatura.
- **Sistema de registro de eventos y monitoreo electrónico de temperatura:** Sistema para registrar y reportar temperaturas ambientales y/o del producto, con servicios opcionales para registrar y reportar eventos específicos, tales como la apertura de puertas o ciclos de descongelación, así como para emitir alarmas. Dichos sistemas pueden ser programables por el usuario y también pueden ser monitoreados remotamente a través de un enlace satelital.
- **Solución de empaque estacional:** (También conocido como solución de empaque dedicado). Un sistema de contenedor de transporte empacado, cuyo rendimiento efectivo en las diferentes estaciones requiere más de una configuración de embalaje. Estas configuraciones dependen de variantes estacionales, como el verano y el invierno o la exposición a temporada cálida y fría.
- **Solución de empaque universal:** Un contenedor de transporte, cuyo desempeño adecuado no requiere más de una configuración de embalaje, a pesar de las variantes estacionales, como el verano y el invierno o la exposición a frío y calor.
- **Temperatura ambiente:** Temperatura(s) predominante(s) no controlada(s) en un entorno específico o series de entornos, tales como la cadena de suministro.

- **Temperatura modificada:** Incluye cualquier entorno en el que la temperatura se mantiene de manera previsible en un nivel diferente a la del medio ambiente circundante, pero no se controla activa o pasivamente dentro de los límites predefinidos.
- **Tercero calificado:** Una entidad independiente de la compañía, que tiene el mandato y está involucrada en la preparación, ejecución o análisis de una actividad de aseguramiento de calidad para la compañía. Este tercero debe presentar la calificación profesional adecuada para realizar actividades de aseguramiento de calidad a realizar.
- **Termistor:** Resistor eléctrico, cuya resistencia es altamente reducida por calor, usado para medir y controlar.
- **Vehículo refrigerado:** Vehículo terrestre, tal como van, camión o camión de remolque cuyo compartimento de carga aislada controlada termostáticamente es mantenida a una temperatura diferente (menor o mayor) que las condiciones ambientales externas. El entorno interior del compartimento de carga puede estar con temperatura controlada o temperatura modificada.
- **Contenedor refrigerado:** Contenedor de transporte aislado térmicamente o contenedor de carga intermodal, equipado con una unidad de refrigeración incorporada, usada para el transporte de PFSTT vía terrestre, por ferrocarril o transporte marítimo. La unidad de refrigeración requiere una fuente de poder eléctrica externa cuando está en tierra, en barco o muelle. Durante el transporte terrestre, la fuente eléctrica es típicamente suministrada por un generador diesel.

2° AUTORIZASE al Departamento Agencia Nacional de Medicamentos de esta autoridad, a efectuar la publicación de la "Guía para los sistemas de monitoreo de temperatura y humedad en las operaciones de transporte", en los formatos que estime pertinentes, siempre y cuando, su contenido se encuentre en concordancia con el texto indicado en el presente acto administrativo.

Anótese, comuníquese, publíquese en la página Web Institucional y un extracto en el Diario Oficial.-



DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE.

Resol A1/Nº428
05/04/2020
ID: 651544

Distribución

- ANAMED
- Comunicaciones e Imagen Institucional.
- Asesoría Jurídica.
- Gestión de Trámites.

