



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

## APRUEBA GUÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE CONTENEDORES DE TRANSPORTE.

RESOLUCIÓN EXENTA N° \_\_\_\_\_/

SANTIAGO,

1541 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 la calificación de contenedores 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 calificación de contenedores de envío (puntos 11.1 y 13.13 de Buenas Prácticas de Distribución y punto 2.6 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 APRÚEBASE** la denominada GUÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE CONTENEDORES DE TRANSPORTE, cuyo tenor es el siguiente:

**GUÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE CONTENEDORES 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 calificación de contenedores de envío (puntos 11.1 y 13.13 de Buenas Prácticas de Distribución y punto 2.6 del ítem V de la Norma Técnica N°208).

Este documento cubre la calificación de los contenedores de uso unitario y contenedores activos reutilizables, pasivos, híbridos y criogénicos secos/vapor u otros sistemas usados para el transporte de PFSTT en la distribución externa.

El foco principal es la calificación de desempeño (PQ). El documento también incluye una breve introducción a los requerimientos y recursos técnicos necesarios para la calificación de diseño y de operación (DQ y OQ), porque estas actividades necesitan ser entendidas por aquellos responsables de evaluar y procurar sistemas de contenedores de terceros.

Si bien estas actividades pueden ser realizadas primariamente por las empresas de transporte, se espera que los laboratorios farmacéuticos, droguerías y depósitos de farmacéuticos de uso humano que utilicen este transporte o servicio sean responsables de garantizar la implementación de los requerimientos establecidos en la presente guía y velar por su cumplimiento, de conformidad a los convenios que suscriban con las empresas de transporte, teniendo la documentación de respaldo correspondiente.

**1.1 Requerimientos**

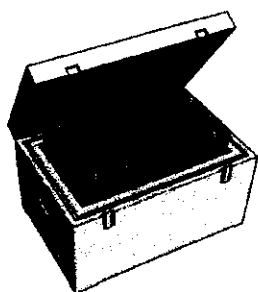
Los laboratorios farmacéuticos, droguerías y depósitos de productos farmacéuticos de uso humano y los usuarios finales necesitan estar seguros que los PFSTT son entregados en sistemas de contenedores que son capaces de mantener un rango de temperatura interna pre definida durante el proceso de

transporte, pueden minimizar la degradación de productos debido a efectos de la temperatura, y pueden cumplir los requerimientos del perfil de estabilidad del producto establecido por el fabricante del producto.

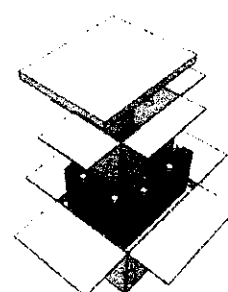
Las autoridades regulatorias y otras partes interesadas requieren de evidencia documentada que tal garantía y cumplimiento puede ser demostrado y mantenido.

Cada sistema de contenedor de despacho debe ser completamente calificado para demostrar que es adecuado para el propósito en que se utiliza, y es capaz de mantener los PFSTT en el rango de temperatura necesario para cumplir el perfil de estabilidad del fabricante del producto, bajo las condiciones de transporte anticipadas. La calificación también debe demostrar que el sistema puede tolerar/soportar la manipulación y el transporte mientras protege la integridad del producto. Estos múltiples desafíos están descritos en la especificación de requerimiento de usuario (URS). La figura 1 muestra los 2 contenedores pasivos abordados en este documento. Los contenedores activos son muy variados y no son ilustrados.

**Figura 1: Contenedores pasivos con unidades refrigerantes**



**Contenedor reutilizable**



**Caja de cartón aislada desechable**

Como es sabido, la calificación consiste de 3 etapas de pruebas secuenciales: calificación de diseño (DQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ). Si el fabricante del contenedor puede demostrar que éste ya ha pasado una evaluación de conformidad apropiada o que ya está precalificado de manera independiente por una organización internacional como la Organización Mundial de la Salud (OMS), no se requiere la etapa de DQ. En ambos casos, la calificación de diseño habrá formado parte del proceso de evaluación previa a la compra. Si el fabricante del contenedor es adicionalmente capaz de proveer un informe de OQ satisfactorio que cumple las necesidades del usuario final, la etapa de OQ puede no ser necesitada.

## **1.2 Objetivos de la presente guía**

El objetivo de esta guía es entregar lineamientos en cómo asegurar que los sistemas de contenedores de despacho cumplen los parámetros de desempeño definidos en la especificación de requerimiento de usuario (URS), con un alto grado de certeza y repetibilidad.

## **2. GUÍA**

La sección 2.1 entrega una breve introducción de las 3 etapas de calificación. El resto de la guía se enfoca principalmente en la calificación de desempeño. Sin embargo, si el DQ y OQ no han sido completados, es responsabilidad del usuario de completar estas 2 etapas antes de realizar el PQ. En todos los casos, la especificación de requerimientos de usuario debe ser escrita y aprobada antes de ejecutar las pruebas. Cualquier desviación de los protocolos debe ser documentado como una condición excepcional.

### **2.1. Las 3 etapas de calificación**

Se deben definir, probar y documentar todos los detalles del montaje del embalaje para cada una de

las 3 etapas de calificación. Estos detalles incluyen el régimen de acondicionamiento térmico para los componentes del sistema y los productos a ser transportados, arreglos de la carga de producto y la ubicación del sensor(es) de monitoreo de temperatura. Los datos de las pruebas también deben ser registrados en todos los informes de calificación.

Es altamente recomendado probar las cargas máxima y mínima de productos en cada etapa. Las cargas de prueba deben ser escogidas para representar el peor caso de productos. En la mayoría de los casos los productos de masa térmica más baja son los más susceptibles a los cambios de temperatura. De manera concordante, la carga mínima en una prueba debería representar un envío de una cantidad mínima del producto con masa térmica más baja y la carga máxima debería representar una carga completa de este mismo producto.

La calificación también debe considerar las rutas y los modos de transporte y el perfil de temperatura ambiente previsto durante la duración del transporte. El tiempo de transporte es medido desde el tiempo que el embalaje es cerrado y sellado en el punto de despacho, hasta que el paquete es abierto en la recepción del lugar del destinatario con temperatura controlada.

### **2.1.1 Calificación de diseño**

Por lo general, esta etapa de calificación la debe realizar y documentar el fabricante del contenedor y no requiere ser realizada por el establecimiento, a no ser que éste participe directamente del diseño del nuevo contenedor.

Todo nuevo sistema de contenedor de despacho debe cumplir satisfactoriamente el criterio de aceptación predefinido declarado en el protocolo DQ aprobado. En el caso de un sistema que ya está precalificado, sólo será necesario repetir la etapa DQ si las especificaciones del sistema no parecen cumplir totalmente los requerimientos del usuario final de la URS original. Esta URS debe definir claramente las especificaciones de carga de producto, perfiles de temperatura ambiente, duración del envío, y rangos de temperatura aceptables del producto. Otras características de desempeño pueden ser necesarias de incluir en el documento.

La calificación de diseño se realiza bajo condiciones de laboratorio controladas (por lo general, en empresas que prestan el servicio de cámaras térmicas para la ejecución de este tipo de pruebas) contra un protocolo de calificación de diseño aprobado. Este protocolo define los ensayos necesarios para evaluar los requerimientos de diseño básico, restricciones e idoneidad para el uso. Cualquier desviación del protocolo debe ser documentada como una condición excepcional. El siguiente listado de configuraciones de embalaje deben ser ensayados, como mínimo, siempre que no se especifique lo contrario:

- Un perfil cálido, a máxima carga de producto;
- Un perfil cálido, a carga mínima de producto;
- Un perfil frío, a máxima carga de producto;
- Un perfil frío, a carga mínima de producto.

El propósito de estos ensayos es tener suficiente evidencia para establecer que el concepto de diseño del contenedor es sólido y para justificar pasar a la etapa de calificación de operación. La calificación de operación no debe ejecutarse si la etapa de DQ no es completada satisfactoriamente.

### **2.1.2 Calificación de operación**

Al igual que con la etapa DQ, la calificación de operación no se requiere cuando se utiliza un sistema de despacho precalificado. En tales casos, un informe OQ puede ser provisto a menudo por el proveedor del sistema de contenedor, con o sin cargo. Sin embargo, si se confía en el informe OQ del sistema de despacho precalificado, no pueden realizarse sustituciones o modificaciones al diseño o embalaje y el desempeño del sistema según lo establecido en el informe deben cumplir o exceder todas las especificaciones de URS del usuario final.

Si se realizan sustituciones o modificaciones al diseño o embalaje, entonces se debe realizar calificar de operación; podría haber también otras razones para justificar la necesidad de un OQ. La calificación de

operación es realizada bajo condiciones controladas de laboratorio (por lo general, en empresas que prestan el servicio de cámaras térmicas para la ejecución de este tipo de pruebas) y el protocolo OQ debe definir claramente los arreglos de embalaje y el criterio de aceptación para el sistema de despacho que será calificado. Como mínimo, el protocolo debe definir los siguientes criterios de prueba:

- Duración del transporte
- Rangos de temperatura aceptables
- Detalles de la carga
- Perfiles de temperatura ambiental
- Ubicación de los dispositivos de monitoreo de temperatura
- Ubicación de los refrigerantes
- Especificaciones del acondicionamiento de refrigerantes

Puede ser necesario incluir otros criterios, y el protocolo debe ser aprobado por todas las partes interesadas antes de ejecutar la calificación. Con el fin de demostrar desempeño repetible, los ensayos OQ deben ser realizados en triplicado y deben cumplir de manera satisfactoria los criterios de aceptación para cada uno de estos ensayos.

Cuando el OQ se ha completado, se debe preparar un informe final; este informe debe documentar las pruebas de desempeño y comparar los resultados con los criterios de aceptación declarados en el protocolo OQ.

### **2.1.3 Calificación de desempeño**

La etapa final de calificación es el PQ; esta etapa es obligatoria en todos los casos y es realizada como una prueba con despachos reales (prueba de campo) en el ambiente operativo real. Se debe elaborar un protocolo PQ para documentar el proceso y definir el criterio de aceptación; estos criterios deben ser similares a aquellos definidos en los protocolos DQ y OQ. El protocolo PQ debe ser representativo de las operaciones de envío existentes y debe incluir:

- El número de ubicaciones de envío
- Número de ubicaciones desde donde se despacha
- Número de envíos a ser ensayados
- Época del año en que los envíos serán realizados

Al igual que el OQ, los ensayos de PQ deben ser realizados 3 veces, y deben cumplir satisfactoriamente el criterio de aceptación cada vez, con el fin de demostrar repetibilidad de desempeño. Una vez que el PQ ha sido completado, se debe preparar un informe final que documente los resultados de los ensayos y compararlos con los criterios de aceptación establecidos en el PQ.

### **2.1.4 Recalificación de sistemas de contenedores reutilizables**

Los sistemas de contenedores de envíos reutilizables, con o sin partes intercambiables, deben ser periódicamente recalificados para asegurar que el desempeño térmico no ha sido adversamente afectado como resultado del tiempo, cambio en las propiedades químicas, daños físicos, desgasificación, evaporación de los estabilizadores de temperatura, u otras pérdidas potenciales de desempeño. Generalmente esta recalificación es definida por el usuario; típicamente es realizada de manera anual o cuando hay un cambio significativo de las operaciones de transporte.

## **2.2 Materiales y equipos asociados**

### **2.2.1 Equipos de prueba para las calificaciones de diseño y operación**

Esta lista es primariamente con propósitos informativos. Puede ser utilizada para verificar que se ha usado el equipamiento correcto para ensayar los contenedores precalificados que se proponen para PQ.

- Cámaras térmicas de tamaño suficiente para acomodar los paquetes a ser ensayados. Las cámaras deben ser capaces de simular temperaturas ambientales en los rangos de perfil de temperatura ambiente requeridos y ser capaces de acondicionar los componentes; ambos en una tolerancia de  $\pm 3^\circ \text{C}$ .
- Registrador de datos de temperatura multicanal con suficiente cantidad de termocuplas conforme al tamaño del contenedor capaces de producir un registro permanente de temperatura y tiempo transcurrido con una tolerancia operacional aceptable de  $\pm 0.5^\circ \text{C}$  para temperaturas mayores a  $-18^\circ \text{C}$  y  $\pm 0.8^\circ \text{C}$  para temperaturas  $\leq -18^\circ \text{C}$ , o
- *Data loggers* portátiles capaces de producir un registro permanente de temperatura y tiempo transcurrido, con una tolerancia operacional aceptable de  $\pm 0.5^\circ \text{C}$  sobre el rango de temperatura aproximadamente entre  $-20^\circ$  a  $+50^\circ \text{C}$ .
- Baño de calibración para verificación de termocupla.
- Báscula con una exactitud de  $\pm 5\%$  del peso bruto del contenedor.
- Materiales de embalaje

Pueden ser necesarios otros equipos para ensayar la robustez del embalaje de prueba, resistente a vibraciones y similares.

### **2.2.2 Equipos de prueba para la calificación de desempeño**

- *Data loggers* portátiles capaces de producir un registro permanente de temperatura y tiempo transcurrido, con una tolerancia operacional aceptable de  $\pm 0.5^\circ \text{C}$  sobre el rango de temperatura aproximadamente entre  $-20^\circ$  a  $+50^\circ \text{C}$ .
- Configuraciones completas de embalaje.
- En caso que el transporte considere productos farmacéuticos que son adversamente afectados por altas humedades relativas, debe evaluarse la necesidad de incorporar dispositivos para el monitoreo de humedad en estas pruebas con una exactitud de  $\pm 5\%$  de humedad relativa.

## **2.3 Protocolo de calificación de desempeño**

El protocolo debe detallar los procedimientos de prueba de campo necesarios para verificar los resultados de una calificación operacional en el ambiente de distribución prevista. Un protocolo exhaustivo debe incluir las siguientes secciones:

### **2.3.1 Título**

Describir el proyecto en el título principal. En el subtítulo, identificar el contenedor ensayado, producto, rango de temperatura, duración y cualquier otra información única. Establecer claramente que es un protocolo de calificación de desempeño.

### **2.3.2 Protocolo de aprobaciones**

Enumerar los interesados en el proyecto. Incluir la empresa, la posición, espacio para las firmas y fechas.

### **2.3.3 Introducción**

Brevemente describir la configuración de empaqueo y los requisitos de aceptación del sistema de prueba. Definir todas las abreviaturas utilizadas en el protocolo y proporcionar un glosario de términos técnicos si es necesario.

### **2.3.4 Propósito**

Las declaraciones de propósito deberían comenzar con las palabras: "el objetivo de este protocolo es ...", seguido de una breve descripción de por qué el protocolo fue escrito y la información que contiene el documento. Incluir detalles del contenedor de prueba, las cargas de productos, refrigerantes, rango de temperatura y duración.

### **2.3.5 Alcance**

Describir la estrategia de calificación, la forma en que se realizará la prueba y cómo se representarán los datos. Esto debe incluir detalles completos del contenedor de prueba, las especificaciones de carga mínimas y máximas de producto, y el número de pruebas a realizar en contra de perfiles ambientales.

### **2.3.6 Criterios de aceptación**

Definir el rango de temperatura de producto requerido y la duración de transporte mínima requerida. Cualquier excursión de temperatura aplicable al producto y otras prioridades de diseño o limitaciones deben ser también definidas.

### **2.3.7 Responsabilidades**

Enumerar el personal o grupos responsables de la redacción del protocolo, ejecución, ensayo, muestreo, redacción de informes, y la aprobación. Si se utilizará un centro de pruebas por contrato, identificar la instalación en esta sección.

### **2.3.8 Procedimiento de prueba**

Describir los procedimientos necesarios paso a paso utilizados para realizar la PQ:

- Número de identificación única de la prueba;
- Equipos y materiales - lista de todos los elementos utilizados;
- Una lista de todos los requisitos de preparación o acondicionamiento de material de prueba;
- Identificar el equipo de prueba - incluir certificados de calibración aplicables;
- Describir los detalles de desempacado;
- Describir monitorización de la temperatura o la ubicación de la sonda termocupla;
- Incluir dibujos isométricos, gráficos o fotografías que sean necesarios para describir el desempacado, ubicación de *data loggers* y similares;
- Definir la frecuencia de grabación de datos;
- Incluir documentos de envío y recepción, cuando sea aplicable;
- Proporcionar un registro de firmas para todo el personal que realiza, verifica o revisa el protocolo;
- Registrar el tiempo de inicio de desempacado, peso, y la hora de finalización, en una hoja de cálculo. Registrar ubicación del monitor, fecha de la prueba, identificar rutas ida y vuelta y tiempo de finalización.

### **2.3.9 Análisis de Datos**

Definir cómo se interpretarán los datos generados a partir de la prueba. Esto incluye:

- Tiempo de equilibrio - el tiempo requerido por el sistema contenedor de transporte para alcanzar la temperatura requerida antes del envío.
- Temperatura del producto durante la prueba, obtenida de los *data loggers*.
- Duración total que el producto permanece dentro del intervalo de temperatura requerido (en horas y minutos)

Registrar todos los datos de temperatura en ° C.

## **2.4 Prueba de calificación de desempeño**

Una calificación de desempeño utiliza envíos reales para verificar que los procesos de DQ y OQ son representativos y pueden proporcionar de manera efectiva y consistente resultados reproducibles. La ejecución de una calificación de desempeño adecuada puede tomar de varias semanas hasta varios meses. Este periodo depende de la calidad del diseño del protocolo de prueba, los parámetros de prueba, y el número de pruebas realizadas.

Se requieren al menos tres pruebas por contenedor de transporte, tanto para la carga útil mínima y máxima del producto. Como mínimo, cada serie de ensayos se deben llevar a cabo durante la temporada más cálida y más fría del año. Se pueden llevar a cabo pruebas adicionales en otras épocas del año, o cada vez que se consideren nuevos contenedores para aprobación. Si el contenedor de prueba se va a utilizar en múltiples rutas, determinar y elegir el peor caso de ruta y método de transporte; esto expondrá el sistema de despacho a máximo estrés en términos de temperatura y duración.

La tabla 1 da un ejemplo de un programa de pruebas con un solo tipo de contenedor, dos configuraciones de empaque y dos perfiles de temperatura; esta combinación requiere un mínimo de 12 pruebas a realizar. El número de pruebas que necesitan llevarse a cabo aumenta significativamente con cada variable añadida. Por tanto, es aconsejable minimizar el número de tamaños de empaques y de la variabilidad en las configuraciones de embalaje.

**Tabla 1 - Ejemplo de un programa de pruebas**

Perfil ambiental	Configuración de carga	Número de prueba
Perfil cálido	Mínima carga de producto	Prueba 1-1
		Prueba 1-2
		Prueba 1-3
	Máxima carga de producto	Prueba 2-1
		Prueba 2-2
		Prueba 2-3
Perfil frío	Mínima carga de producto	Prueba 1-1
		Prueba 1-2
		Prueba 1-3
	Máxima carga de producto	Prueba 2-1
		Prueba 2-2
		Prueba 2-3

La siguiente lista recoge los principales pasos en el proceso de pruebas PQ:

- Para cada estación (verano e invierno o estación cálida y estación fría), identificar los lugares de envío “peor caso” representativos. Para cada uno de estos puntos de salida identificar el lugar de entrega o llegada que proporciona la ruta de transporte que represente más desafíos. Utilizar estas ubicaciones para el estudio PQ. Típicamente, las rutas escogidas incluirán las que combinan la duración más larga con las temperaturas más extremas, tanto cálidas y como frías.
- Una vez que están definidas las rutas de transporte “peor caso”, listarlas en el protocolo de PQ para referencia, junto con la justificación de su selección.
- Siempre que sea posible, utilizar producto real como carga útil para las pruebas de PQ. Otra opción es utilizar muestras cuyo periodo de vigencia haya expirado, porque esto elimina el riesgo de daños a PFSTTs potentes. Si el producto real o vencido no están disponibles, utilizar una carga sustituta adecuada y representativa. La carga sustituta debe tener una masa térmica, punto de congelación y embalado similar a la carga útil real.
- Antes de realizar cada prueba, acondicionar la carga útil a su temperatura de almacenamiento estándar durante un mínimo de 24 horas (+2° C y +8° C durante 24 horas



como ejemplo). El equipo de acondicionamiento utilizado debe ser capaz de mantener la temperatura establecida dentro de  $\pm 3^{\circ}\text{C}$ .

- Al mismo tiempo acondicionar los medios estabilizadores de temperatura de acuerdo con un procedimiento aprobado o según las instrucciones del fabricante del contenedor. El equipo de acondicionamiento utilizado debe ser capaz de mantener la temperatura establecida dentro de  $\pm 3^{\circ}\text{C}$ .
- Utilizar monitores de registro electrónico de datos portátiles (*data loggers*) para obtener los datos de temperatura durante la prueba. El *data logger* debe estar calibrado por una empresa acreditada ante el Instituto Nacional de Normalización (utilizando patrones con trazabilidad a NIST) y tener un certificado de calibración válido; este certificado debe ser incluido en el informe final. La resolución del *data logger* debe ser  $0,1^{\circ}\text{C}$  o mejor. La exactitud debe ser de  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , en un rango de temperatura aproximadamente entre  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ .
- Programar los *data loggers* de manera que el intervalo máximo de registro de temperatura no sea mayor que 30 minutos (5 o 10 minutos es preferible). El tiempo de respuesta del sensor de registro debe ser menor que el intervalo de registro elegido y el dispositivo debe tener memoria suficiente para almacenar todos los datos registrados para todo el despacho en el intervalo de registro escogido.
- Usar como mínimo un *data logger* al interior de la carga útil y uno en el exterior para cada prueba. El *data logger* de la carga útil debe estar ubicado para capturar variaciones de temperatura o estratificación de la temperatura dentro del espacio de carga útil. Pueden requerirse múltiples *data loggers* para lograr esto.
- Colocar los *data loggers* internos en contacto directo con la carga útil siempre que sea posible. Si se utiliza un solo *data logger*, debe estar situado en el lugar más susceptible de fallar; en muchos casos esto es probable que sea una esquina superior de la carga útil. Si se dispone de datos de prueba de OQ, consultar el informe OQ para determinar las ubicaciones más susceptibles. El *data logger* exterior debe estar situado de manera que el sensor del registrador tenga acceso razonable, sin obstrucciones al aire ambiente, teniendo en cuenta la necesidad de proteger el dispositivo de daños durante el despacho. Esto puede ser usado para correlacionar el ambiente a los datos de temperatura del producto, haciendo referencia a la prueba OQ a partir de los resultados de PQ.
- Empacar cada contenedor de envío de acuerdo con las instrucciones del fabricante, o de la misma manera que el producto fue empacado en el OQ (si es aplicable).
- Después que la carga haya sido acondicionada a la temperatura de prueba, poner el medio estabilizante de temperatura y la carga de prueba útil en el espacio de carga. Asegurar el *data logger* interno en la ubicación predeterminada. Fijar con cinta adhesiva en posición de manera que el (los) dispositivo (s) no se muevan durante el transporte. Si es necesario, insertar material de relleno no aislante (plástico de burbujas, papel, etc.) antes de cerrar el contenedor, para evitar que la carga se mueva durante el transporte. Anexar y asegurar el *data logger* externo en la ubicación predeterminada.
- Sellar el contenedor con cinta de embalaje y despachar en la ruta predeterminada.

- Además de monitorizar el desempeño térmico, el PQ debe incluir una inspección visual de la condición física del contenedor en el destino. El contenedor no debe mostrar signo de daño o deterioro en el punto de llegada. El daño físico puede afectar de manera adversa el desempeño térmico, manipulación del producto, el almacenamiento o la seguridad.
- Se debe completar una hoja de trabajo PQ para cada sistema de contenedor individual. Esta debe documentar las cargas de refrigerante y de productos pre-acondicionados, el tiempo en el que el sistema de contenedor fue completamente empacado y sellado, el número de serie de los *data logger* (s), el peso del paquete (neto y bruto), y el número de seguimiento del despacho.
- Proporcionar instrucciones claras a la persona(s) responsables(s) de recepcionar el contenedor. Estas instrucciones deben describir completamente cualquier análisis posterior a la prueba y dar instrucciones sobre la descarga y distribución de los datos de temperatura del *data logger* (s).
- Cuando los estudios PQ de transporte están completos, analizar los datos de temperatura y otra información recogida y determinar si se han cumplido los criterios de aceptación, definidos por el protocolo de PQ.
- Compilar un informe final que detalle los resultados del estudio. Véase la sección 2.5 para obtener información sobre lo que debe incluir.

Se recomienda repetir el estudio PQ en un ciclo semestral. Esto ayuda a dar seguridad de que no se han producido cambios en las rutas de distribución utilizadas para el transporte de los productos sensibles a la temperatura. Cualquiera de estos cambios puede afectar el desempeño de la temperatura de la carga.

### **2.5 Informe de calificación de desempeño**

El informe de calificación debe resumir los datos de prueba y características de desempeño establecidos durante las pruebas de calificación y proporcionar conclusiones basadas en estos datos. El informe debe incluir una copia del protocolo de prueba con registro de firma, la lista completa de equipos y especificaciones de materiales. Además, incluir gráficos de prueba, hojas de trabajo completas, todos los datos de las pruebas, certificados de calibración de los equipos y cualquier informe de desviación, si corresponde.

### **3. REFERENCIAS**

Suplemento Técnico N° 13 del Anexo 5 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 992 de 2015.

### **4. BIBLIOGRAFÍA**

- Informe Técnico N ° 39 PDA (revisada en 2007); Orientación para los medicamentos de temperatura controlada: Mantenimiento de la calidad de los medicamentos sensibles a la temperatura a través del entorno de transporte.
- ISTA Estándar 20; Diseño y cualificación de los contenedores de transporte con aislamiento.
- D3103 ASTM; Método de prueba estándar para la calidad del aislamiento térmico de los paquetes.
- ISPE guía de buenas prácticas: Gestión de la Cadena de Frío, agosto de 2010.
- OMS Suplemento Técnico ruta de transporte de perfiles de cualificación

## 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 empacado 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  $-196^{\circ}\text{C}$  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  $W/(m^2 K)$  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-equipo 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 la calificación de contenedores 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/Nº429  
05/04/2020  
ID: 651545

Distribución

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

