

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

APRUEBA GUÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE VEHÍCULOS DE TRANSPORTE REFRIGERADOS.

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____

SANTIAGO,

1542 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 vehículos de transporte refrigerados"; 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 Exenta 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 transporte de productos farmacéuticos sensibles a la temperatura en el tiempo (puntos 10.13, 13.4 y 13.6 de Buenas Prácticas de Distribución y punto 2.3 del ítem V de 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 LA CALIFICACIÓN DE VEHÍCULOS DE TRANSPORTE REFRIGERADOS, cuyo tenor es el siguiente:

GUÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE VEHÍCULOS DE TRANSPORTE REFRIGERADOS

1.- INTRODUCCIÓN

Este guía ha sido redactada para facilitar 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 N° 208 de Almacenamiento y Transporte de Medicamentos Refrigerados y Congelados, en lo que respecta al requisito de transporte de productos farmacéuticos sensibles a la temperatura en el tiempo (puntos 10.13, 13.4 y 13.6 de Buenas Prácticas de Distribución y punto 2.3 del ítem V de Norma Técnica N° 208).

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

Cuando los vehículos refrigerados son propios u operados directamente, es importante calificar cada vehículo antes de que entre en operaciones. Además, cuando se utiliza un servicio de transporte contratado, el transportista tiene el deber de garantizar que los vehículos están debidamente calificados.

El procedimiento de calificación debe:

- Acreditar que la distribución de la temperatura dentro del área de carga del compartimento con temperatura controlada se mantenga dentro del rango de especificaciones de temperatura de los productos transportados (por ejemplo, +2.0° a +8.0° C). El procedimiento de calificación

debe ser capaz de evaluar las temperaturas reales del producto para los diseños de carga utilizados. La calificación debe ser realizada en los extremos de temperatura ambiente previstos durante la operación normal, sobre las rutas de distribución conocidas.

- Definir zonas dentro del área de carga del vehículo en las cuales no deben cargarse PFSTT (ejemplo: áreas cercanas a serpentines de enfriamiento o corrientes de aire frías).
- Demostrar el tiempo necesario para que las temperaturas sobrepasen los límites establecidos en caso de fallas de las unidades de control de temperaturas. Se deben utilizar pruebas similares para validar los tiempos previstos de apertura de las puertas del vehículo al momento de la entrega del producto.
- Documentar el ejercicio de calificación para propósitos de aseguramiento de la calidad y de los procesos regulatorios asociados.
- 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.

Este procedimiento constituye un ejercicio de mapeo de temperatura similar al que se realiza para las instalaciones de almacenamiento que poseen temperatura controlada.

Una aproximación alternativa es realizar una calificación completa inicial en cada tipo de unidad de control de temperatura, combinada con una calificación de instalación (IQ) cuando un nuevo vehículo se vuelve operativo.

Se requiere realizar ejercicios de calificación adicionales siempre que se realicen modificaciones significativas en el vehículo. Se debe considerar la necesidad de recalificar cada vez que el monitoreo de temperatura muestre una variabilidad inexplicable que sea mayor de lo normal.

Estos requisitos son para garantizar que los PFSTT puedan transportarse de manera segura dentro del perfil de temperatura de transporte definido para cada producto y que el cumplimiento pueda demostrarse a las autoridades regulatorias y otras partes interesadas.

1.2 Objetivos

El objetivo de esta guía es proporcionar orientación sobre cómo calificar los vehículos refrigerados utilizados para transportar PFSTT de manera que cumpla con los requisitos anteriores.

1.2.1 Verificación

Cuando se adquiere un vehículo refrigerado, el comprador debe gestionar y garantizar adecuadamente que el rendimiento requerido y las características detalladas se especifiquen claramente de modo que el proveedor del vehículo pueda proporcionar equipos que satisfagan las necesidades del entorno operativo. Sólo se deben adquirir equipos que se hayan sido adecuadamente verificados con los estándares y normas de la industria. Si la adquisición se realiza correctamente, existe una alta probabilidad de que el vehículo se desempeñe bien en el entorno operativo.

1.2.2 Calificación

Una vez que el vehículo ha sido entregado, es esencial que se califique su desempeño real. La calificación se utiliza para demostrar que los estándares de desempeño especificados se cumplen en el entorno operativo real. Este proceso debe llevarse a cabo antes de que el vehículo se utilice para transportar PFSTT.

El proceso de calificación aplica un conjunto de criterios claramente definidos y proporciona evidencia documentada de que el equipo es adecuado para el propósito previsto. Típicamente este es un ejercicio de tres etapas:

Calificación de instalación (IQ): Verifica que el equipo se haya instalado correctamente de acuerdo con los requisitos iniciales y que toda la documentación necesaria para su uso esté en su lugar.

Calificación de operación (OQ): Verifica aquellas partes del equipo relacionadas con el mantenimiento y la garantía de la calidad del producto, funcionan correctamente en todas las condiciones ambientales

esperadas.

Calificación de desempeño (PQ): Verifica que aquellas partes del equipo relacionadas con el mantenimiento y la garantía de la calidad del producto pueden desempeñarse conforme a lo previsto de manera efectiva y repetible a lo largo del tiempo.

2. GUÍA

2.1 Materiales y equipos asociados

- Una cantidad suficiente de monitores electrónicos de registro de datos (MERDs), junto con el software de descarga necesario.
- Cuando sea posible, se debe usar una cámara con temperatura controlada, aprobada.
- Producto real, caducado o ficticio.

2.2 Validación preliminar de construcción

Deben realizarse las siguientes verificaciones para cumplir con la etapa de calificación de instalación. Esencialmente, este es un procedimiento de verificación diseñado para garantizar que el vehículo cumpla con los estándares requeridos; estos requisitos deberían haberse establecido claramente durante la adquisición.

2.2.1 Equipos de temperatura controlada: Se ha estipulado internacionalmente que los equipos de refrigeración deben tener una sobrecapacidad de al menos 1,75 veces el ingreso total de calor en el cuerpo aislado en condiciones de operación ambiente de +30°C. Si la temperatura ambiente prevista es superior a +30°C, sería prudente aumentar la capacidad máxima a 2,25. En climas fríos, también se requerirá que la capacidad de calefacción proporcione protección para bajas temperaturas si el compartimiento de temperatura controlada necesita mantenerse por encima de 0°C.

2.2.2 Aislamiento térmico: Se ha estipulado internacionalmente, que en el caso del transporte de productos congelados el aislamiento térmico del compartimiento refrigerado debe tener un coeficiente K de transferencia de calor de $\leq 0.4\text{W/m}^2\text{K}$, y para el transporte refrigerado, un valor de $\leq 0.7\text{W/m}^2\text{K}$. Se recomienda que todos los vehículos nuevos se seleccionen con un coeficiente de aislamiento $< 0.4\text{W/m}^2\text{K}$.

2.2.3 Verificaciones de desempeño: Antes de la calificación, se deben verificar el desempeño del control de temperatura y el aislamiento térmico de acuerdo con el procedimiento de mantenimiento.

2.3 Pruebas de campo

Estas pruebas están diseñadas para satisfacer las etapas de calificación operacional y calificación de desempeño.

2.3.1 Propósito: El propósito de esta prueba es demostrar si la distribución de temperatura del producto, dentro del compartimiento de temperatura controlada, se mantiene dentro de los límites especificados. Las pruebas deben diseñarse para cubrir los procesos de carga comúnmente realizados a temperaturas ambientales extremas previstas durante el funcionamiento normal en rutas conocidas. Idealmente, se usará una cámara con temperatura controlada para la prueba porque esto brinda un ambiente consistente y monitoreado. Una desventaja de este enfoque es la validez de las condiciones simuladas; es difícil predecir con exactitud las condiciones del mundo real de una entrega. En la mayoría de los casos, no estará disponible una gran cámara de prueba. Sin embargo, una prueba estática a temperatura ambiente todavía puede ser apropiada para un OQ.

2.3.2 Proceso de carga: Al realizar una prueba de campo en condiciones reales de operación, hay dos opciones:

- Uso de productos reales: En el caso de un ejercicio simultáneo de transporte y validación, utilizar productos reales.
- Uso de productos vencidos o ficticios: Si la validación se lleva a cabo antes de que comiencen las operaciones en vivo, utilizar productos reales que hayan alcanzado su fecha de caducidad en lo posible. De lo contrario, utilizar sustitutos que tengan propiedades térmicas, masa y embalaje similares a los productos reales a transportar.

Despacho de aduana: Si un producto vencido se envía entre países, prestar especial atención a las restricciones y requisitos de aduanas y seguridad.

El vehículo debe llenarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante y debe reflejar el diseño de carga que se usa comúnmente.

2.3.3 Ubicación de la sonda de temperatura: Las sondas de temperatura deben fijarse dentro del embalaje de los productos transportados. Lo ideal es que las sondas de temperatura se distribuyan por toda la carga; sin embargo, como requisito mínimo, deben colocarse en las ubicaciones más vulnerables a excursiones de temperatura. También es deseable incluir posiciones menos vulnerables. Para identificar estas posiciones de "peor caso", se debe realizar un mapeo de temperatura inicial del compartimiento refrigerado antes del ejercicio de calificación. Esto permite que los puntos vulnerables estén cubiertos por sondas de temperatura durante la calificación.

Si hay varios puntos de entrega en la ruta, esto debe considerarse al ubicar las sondas de temperatura. Al menos dos sondas que cubran las ubicaciones más calientes y más frías en el compartimiento de carga deben permanecer en la carga útil hasta la entrega final.

2.3.4 Procedimiento de prueba: Se recomienda un ejercicio de mapeo de temperatura estática antes de realizar las pruebas de calificación móvil. Esto establecerá las posiciones del "peor caso" (por ejemplo, los lugares más calientes y más fríos en el compartimiento de carga). Estas posiciones pueden utilizarse como ubicaciones para los monitores de registro de datos electrónicos (MERD) o *data loggers* durante las pruebas de campo.

Como mínimo, se deben realizar una serie de cuatro pruebas para reflejar el rango completo de uso del vehículo.

- Prueba de desempeño con carga útil máxima durante la estación más cálida
- Prueba de desempeño con carga útil mínima durante la estación más cálida
- Prueba de desempeño con carga útil máxima durante la estación más fría
- Prueba de desempeño con carga útil mínima durante la estación más fría

El operador puede repetir estas pruebas para confirmación estadística.

Durante las pruebas, el vehículo debe operarse según lo previsto y se debe escoger una ruta que refleje un típico escenario peor caso. Preferiblemente, las pruebas deben llevarse a cabo durante una entrega real con el fin de recopilar datos exactos. Si esto no es posible, se debe elegir una ruta representativa. Una ruta peor caso, por lo general, incluirá múltiples paradas y aperturas de puertas asociadas, con el menor tiempo de viaje entre las paradas y las paradas nocturnas en modo de espera eléctrico.

Después de completar cada prueba, los datos de los *data loggers* pueden descargarse para determinar el desempeño general.

Nota: Las pruebas en estación cálida y fría, como se describe anteriormente, implica que el vehículo no puede estar completamente calificado hasta que ambas estaciones hayan pasado, lo que puede durar hasta seis meses. Esto significa que el vehículo solo puede ser calificado provisionalmente después de completar las dos primeras pruebas. El segundo par de pruebas debe completarse satisfactoriamente antes de que el vehículo esté completamente calificado para su uso durante todo el año. Si se dispone de una cámara de prueba, las dos pruebas estacionales pueden simularse durante un ejercicio de

mapeo de temperatura estática, al igual que el efecto de múltiples paradas y paradas nocturnas.

2.3.5 Criterios de aceptación: Para pasar la calificación OQ y PQ, las temperaturas del producto deben permanecer dentro del rango de temperatura requerido durante toda la ruta y en las cuatro pruebas. Por ejemplo, si el requisito es de + 2.0 °C a + 8.0 °C, la temperatura mínima registrada no debe ser inferior a +2.0 °C (-0.5 °C) y el máximo no debe exceder +8.0 °C (+0.5 °C).

2.4 Prueba de falla de control de temperatura

Se requiere una prueba de falla de control de temperatura para completar OQ y PQ. Esta prueba determina el tiempo en que algún fallo se vuelve crítico.

2.4.1 Propósito: El propósito de la prueba es demostrar el tiempo que tardan las temperaturas en superar el máximo o mínimo establecidos en caso de que falle la unidad de control de temperatura. Cabe señalar que esta prueba no se puede realizar con productos reales durante una prueba simultánea de transporte y validación porque el producto podría afectarse. Por esta razón se recomienda una carga simulada.

2.4.2 Proceso de carga: Se recomienda no utilizar productos reales para esta prueba, ya que se dañarán irrevocablemente en el proceso. En su lugar, se recomienda utilizar producto vencido si está disponible y si se ha sometido a una evaluación de riesgos. Es esencial que los productos caducados no lleguen al mercado en caso de robo o mala administración en el punto de destino. Alternativamente, se recomienda utilizar un sustituto con propiedades térmicas, masa y empaque similares a los productos reales. El sustituto elegido debe ser adecuado para la ruta de prueba; por ejemplo, si se debe cruzar una frontera, el producto debe seleccionarse para evitar problemas con las aduanas. La opción final es usar cajas vacías que representan los típicos tipos de empaque. Esta opción simula el peor caso de masa térmica (la más baja). En todos los casos, se debe utilizar la carga útil mínima como se muestra en el Anexo 1, Figura A1.1.

Nuevamente, el vehículo debe ser llenado de acuerdo con las instrucciones del fabricante y debe reflejar el diseño de carga comúnmente utilizado. Las pruebas deben realizarse en condiciones ambientales que reflejen los extremos de calor y frío que probablemente se encuentren durante el servicio.

2.4.3 Ubicación de la sonda de temperatura: Las sondas de temperatura deben fijarse dentro del embalaje de los productos que se transportan para garantizar que se registra la temperatura del producto y no el del aire circundante; la temperatura del aire dentro del compartimiento de carga puede fluctuar fuera del rango designado por períodos cortos, mientras que las temperaturas del producto no cambian.

Lo ideal es que las sondas de temperatura se distribuyan a lo largo de la carga, sin embargo, como requisito mínimo, se deben colocar en los lugares más vulnerables a excursión de temperatura. También es útil para las pruebas incluir posiciones menos vulnerables. Ver Anexo 1.

2.4.4 Procedimiento de prueba: El sistema de control de temperatura debe configurarse para controlar las temperaturas del producto dentro del rango de temperatura de funcionamiento estándar. Antes de que comience la carga del producto, asegurarse de que el compartimiento de carga haya sido pre acondicionado a la temperatura designada y verificar que el sistema haya alcanzado el punto de ajuste de temperatura.

En general, el punto medio del rango de temperatura debe elegirse para estabilizar los productos y, al mismo tiempo, permitir cierta variación en las temperaturas del producto. Por ejemplo, si el producto exige +2° a +8°C, seleccionar un punto de ajuste de +5°C. El sistema debe dejarse para permitir que los productos se estabilicen. Este tiempo variará para diferentes tipos de equipos aislados, aunque

aproximadamente 12 horas deberían ser suficientes. Se podría colocar un sensor de temperatura con monitor portátil remoto en el producto más cercano a las puertas para permitir que se tomen lecturas de temperatura durante la prueba, ayudando así a monitorear el progreso de la prueba.

Una vez que se logra la estabilización, el sistema de control de temperatura debe apagarse. Pueden tomarse lecturas de temperatura periódicamente para proporcionar una guía de la temperatura interna. La prueba se completa cuando una sola temperatura de producto excede el máximo o mínimo definido. Después de la prueba, los datos de los *data loggers* pueden descargarse para determinar el desempeño general.

2.4.5 Criterios de aceptación: El tiempo que toma para exceder las temperaturas máximas o mínimas previstas debe registrarse en OQ con referencia a la unidad que se está probando. Estos datos pueden usarse para ayudar a definir procedimientos de contingencia y tiempos de respuesta requeridos durante una emergencia de transporte.

2.5 Documentación

La documentación completa es una parte esencial del proceso de calificación, ya que permite monitorear el desempeño a largo plazo de la flota de vehículos y permite demostrar el cumplimiento de las buenas prácticas al operador y a los organismos regulatorios.

2.5.1 Designación del vehículo: El equipo aislado y la unidad de control de temperatura asociada deben ser identificables de manera inequívoca. Esto se logra al registrar los datos en la (s) placa (s) del fabricante, que deben mostrar de forma clara e indeleble al menos los siguientes datos:

- País de fabricación
- Nombre del fabricante
- Modelo
- Número de serie
- Año y mes de fabricación

2.5.2 Resultados de la calificación: Se debe guardar la documentación apropiada para garantizar que haya un registro histórico de calificación de OQ y PQ para un vehículo en particular. Todos los resultados de calificación deben registrarse, junto con una lista de las modificaciones posteriores. Se deben mantener los registros de variabilidad de desempeño inexplicables; estos registros deben estar disponibles para futuras calificaciones, o cuando haya un cambio de operador.

2.6 Fallo en la calificación del vehículo

En el caso de que un vehículo no cumpla con el estándar de calificación, se debe hacer una recomendación, destacando las razones de la falla y cualquier mejora que se pueda hacer para mejorar el desempeño del vehículo.

Los registros de calificación deben almacenarse como de costumbre junto con cualquier recomendación o modificación realizada.

2.7 Calibración

Los *data loggers* utilizados para la calificación, así como cualquier equipo de monitoreo de temperatura y humedad, deben recalibrarse de acuerdo con el procedimiento y el período de tiempo especificados por el fabricante. Los *data loggers* con baterías no reemplazables se suministran con un certificado de calibración válido del fabricante del registrador; estos dispositivos no necesitan ser recalibrados.

Si cualquier dispositivo de monitoreo de temperatura no pasa la calibración, debe marcarse claramente y retirado del servicio para ser reparado o eliminado.

La calibración de estos dispositivos debe ser realizada por empresas que se encuentren acreditadas ante el Instituto Nacional de Normalización, y los certificados de calibración deben indicar los patrones

utilizados, los que deben tener trazabilidad a NIST.

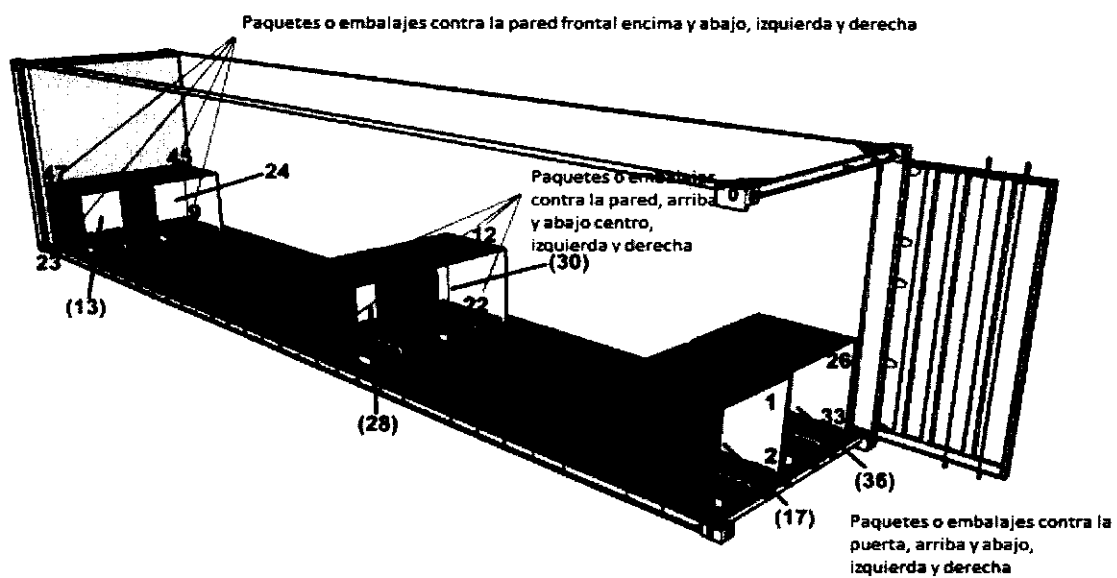
ANEXO 1

Ubicación de los MERDs (*data loggers*) o sensores de temperatura

Los MERDs o sus sensores deben ubicarse como se muestra en la figura A1.1. Los requerimientos mínimos de registro para las pruebas de calificación son:

- Temperatura ambiente externa alrededor de las superficies externas
- Aire que sale de la unidad refrigerante
- Aire que retorna a la unidad refrigerante
- Productos cercanos al aire entregado de la unidad refrigerante
- Productos en áreas desprovistas de circulación de aire
- Productos cercanos a paredes
- Productos cercanos a puertas

Figura A1.1: Ejemplo de disposición de monitoreo en un *trailer* cargado



Los números entre paréntesis representan termocuplas en embalajes centrales al centro de cada palet

3. REFERENCIAS

Suplemento técnico N° 11 del Anexo 5 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 992 del 2015.

4. BIBLIOGRAFÍA

- References EN 12830: 1999. Temperature recorders for the transport, storage and distribution of chilled, frozen, deep-frozen/quick-frozen food and ice cream. Tests, performance and suitability. <http://shop.bsigroup.com/en/ProductDetail/?pid=000000000019969694>
- EN 13486: 2002. Temperature recorders and thermometers for the transport, storage and distribution of chilled, frozen, deep-frozen/quick-frozen food and ice cream. Periodic verification. <http://shop.bsigroup.com/ProductDetail/?pid=000000000030057744>
- Miller, M.G., Mistry, A., Lawton, A.R., Mynott, T.O. Developments in active and passive refrigerated transportation for the pharmaceutical industry. Cold chain and sustainability. Cambridge, 2010. http://www.crtech.co.uk/papers/Pharm_Transport_final_rev6.pdf
- PDA Technical Report No. 39: Guidance for Temperature Controlled Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment. Parenteral Drug Association. 2007. <https://store.pda.org/ProductCatalog/Product.aspx?ID=1270>
- PDA Technical Report No. 58: Risk Management for Temperature-Controlled Distribution. Parenteral Drug Association. 2012. <https://store.pda.org/ProductCatalog/Product.aspx?ID=1772>
- PDA Technical Report No. 64 (TR 64): Active Temperature-Controlled Systems: Qualification Guidance. Parenteral Drug Association. 2013. <https://store.pda.org/ProductCatalog/Product.aspx?ID=2087>
- Practical Guidelines – Cold Chain for Medicines. Association Francaise du Froid; 2009.
- UNECE. Agreement on the International Carriage of Perishable Foodstuffs and on the Special Equipment to be Used for such Carriage (ATP). http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/main/wp11/wp11fdoc/ATP2011_final_e.pdf
- WHO Technical Report Series No. 961, 2011, Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf>
- WHO. EVM SOP E7-05 Loading and operating refrigerated vehicles. Effective date: 07 October 2011. http://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/evm/en/index2.html
- WHO. EVM-SOP-E7-06: Responding to emergencies during vaccine transport operations. Effective date: 07 October 2011. http://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/evm/en/index2.html

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 empaqueo 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-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 vehículos de transporte refrigerados", 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/Nº431
05/04/2020
ID: 651547

Distribución

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

