



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

**APRUEBA GUÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE ÁREAS DE
ALMACENAMIENTO CON TEMPERATURA
CONTROLADA.**

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

1539 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 áreas de almacenamiento con temperatura controlada"; 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 un grupo 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 áreas de almacenamiento de temperatura controlada (puntos 4.3 y 4.17 de Buenas Prácticas de Almacenamiento y punto 4 del ítem IV 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 APRÚEBASE la denominada GUÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE ÁREAS DE ALMACENAMIENTO DE TEMPERATURA CONTROLADA, cuyo tenor es el siguiente:

GUÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE ÁREAS DE ALMACENAMIENTO DE TEMPERATURA CONTROLADA

1. INTRODUCCIÓN

Esta guía ha sido redactada para facilitar el 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 áreas de almacenamiento de temperatura controlada (puntos 4.3 y 4.17 de Buenas Prácticas de Almacenamiento y punto 4 del ítem IV de Norma Técnica N° 208). Cubre las tres etapas de calificación necesarias antes de la liberación para uso rutinario de un área de almacenamiento con control de temperatura: calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).

1.1 Requerimientos

Cada nueva instalación de temperatura controlada para almacenamiento de productos farmacéuticos debe estar calificada antes de su liberación para el almacenamiento rutinario de productos farmacéuticos sensibles al tiempo y temperatura (PFSTT). Como mínimo, el procedimiento de calificación debe:

- Establecer que la instalación, incluidos todos los sistemas de control, monitoreo y alarma asociados, se han realizado de acuerdo con los planos y especificaciones pertinentes.
- Demostrar, a través del mapeo de temperatura, y cuando sea necesario de humedad, que las temperaturas y humedades ambientales en las zonas designadas para el almacenamiento de PFSTT, están dentro de los límites especificados, ya sea, cuando la instalación está vacía y cuando esté en condiciones de carga normal.
- Definir zonas que no deben utilizarse para almacenar PFSTT (por ejemplo, áreas cercanas a serpentines de refrigeración, corrientes de aire frío o fuentes de calor).

- Demostrar el tiempo que tarda la temperatura en sobrepasar el límite designado en la situación de un corte eléctrico, y el tiempo necesario para restablecer este límite después de la restauración de la alimentación eléctrica.
- Demostrar el tiempo que tarda la temperatura en retornar al límite designado después de un evento representativo de apertura de puertas.

Se deben realizar ejercicios de calificación adicionales siempre que se realicen modificaciones significativas en la instalación o en la forma en que se utiliza. El proceso de calificación debe estar completamente documentado para demostrar el cumplimiento satisfactorio.

1.2 Objetivos

Esta guía aplica a las áreas de almacenamiento fijas utilizadas para las operaciones logísticas de PFSTT. El objetivo es proporcionar orientación sobre cómo realizar los tres tipos de calificación necesarios para cumplir con los requisitos de buenas prácticas de almacenamiento en áreas con temperatura controlada. Estos son IQ, OQ y PQ.

2. GUÍA

El objetivo de la calificación es garantizar que los equipos o sistemas auxiliares se instalen correctamente, funcionen correctamente y produzcan los resultados de desempeño especificados en las condiciones operativas de rutina.

2.1 Equipos y Materiales Asociados

Una operación de calificación requiere un número suficiente de monitores de registro de datos electrónicos (MERD) o *data loggers* de acuerdo al tamaño de la instalación, para garantizar que las actividades de calificación se puedan llevar a cabo correctamente. Además, se necesitan equipos informáticos y softwares adecuados para almacenar y analizar los datos. Los *data loggers* deben:

- Ser técnicamente adecuados para la tarea específica y el entorno operativo previsto;
- Proporcionar un registro continuo y confiable de los datos de temperatura en el tiempo;
- Tener un rango de temperatura, y humedad si corresponde, adecuado para poder registrar todos los extremos de temperatura previstos (por ejemplo, de -30°C a $+60^{\circ}\text{C}$);
- Tener un período de muestreo de datos programable por el usuario que permita establecer intervalos de tiempo en un rango de 1 a 15 minutos o más y con suficiente memoria para la duración prevista del estudio y el intervalo de registro elegido;
- Tener un certificado de calibración en 3 puntos, con trazabilidad a NIST, y tener un error de no más de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en cada punto de calibración;
- Permitir que los datos registrados de temperatura y tiempo se descarguen en un sistema informático para su posterior análisis;
- Tener un software analítico y de almacenamiento de datos que cumpla con los requisitos reglamentarios aplicables (Norma Técnica N° 127).

2.2 Introducción a la Calificación

La calificación es parte de la validación, pero los pasos de la calificación individual no constituyen en sí mismos la validación del proceso. La validación es el proceso completo por el cual un producto es obtenido de un fabricante o distribuidor, y es examinado y probado antes de que sea aprobado formalmente para uso rutinario.

Un ejercicio de calificación generalmente consta de cuatro fases secuenciales: calificación de diseño (DQ), IQ, OQ y PQ.

- a) **DQ:** El propósito de DQ es garantizar que las instalaciones, los sistemas de apoyo, el equipo y los procesos han sido diseñados de acuerdo con los requisitos pertinentes (requerimientos de usuario y requisitos reglamentarios).

- b) **IQ:** El propósito de IQ es garantizar que las instalaciones, los sistemas de apoyo y los equipos han sido construidos e instalados de acuerdo con sus especificaciones de diseño.
- c) **OQ:** Un OQ proporciona la seguridad de que las instalaciones, los sistemas apoyo y los equipos funcionan de acuerdo con sus especificaciones de diseño. Como regla general, el OQ se lleva a cabo en el equipo cuando está vacío.
- d) **PQ:** Después de OQ, un PQ proporciona una garantía adicional a través de pruebas adicionales de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. El resultado de un ejercicio de PQ exitoso es una confirmación formal de que el equipo, los sistemas asociados y los procesos operativos pueden ser "liberados" para uso de rutina. A diferencia de OQ, PQ se lleva a cabo en equipos cargados con producto.

2.2.1 Calificación aplicada al almacenamiento con temperatura controlada

La calificación se usa comúnmente para validar los procesos de fabricación farmacéutica, pero también se puede aplicar a la cadena de suministro farmacéutica en general, y a los procesos de almacenamiento a temperatura controlada y a equipos en particular. En este contexto, el almacenamiento de temperatura controlada cubre cualquier área donde los PFSTT deben almacenarse dentro de un rango de temperatura controlada (por ejemplo, de 2°C a 8°C o de 15°C a 25°C). Esto incluye:

- Equipos de almacenamiento "activos" de temperatura controlada, incluidos ultra-congeladores, congeladores, cámaras o salas de frío, refrigeradores y almacenes de ambiente controlado.
- Equipo de transporte "activo" de temperatura controlada. Esto incluye camiones y camionetas refrigeradas y de temperatura controlada, y "containers" marítimos refrigerados y de temperatura controlada.
- Sistemas de empaque "pasivo" de temperatura controlada (contenedores de transporte). Esto incluye los contenedores aislados utilizados para mantener la temperatura del producto durante el transporte terrestre y aéreo.

Todos los equipos y sistemas de temperatura controlada utilizados para manipular, almacenar y distribuir PFSTT deben estar calificados.

Frecuentemente, un procedimiento integrado de IQ, OQ y PQ se usa para calificar las áreas de almacenamiento de temperatura controlada. Lo ideal es que los procedimientos de IQ, OQ y PQ se apliquen de forma progresiva y coordinada, desde la instalación hasta la verificación de desempeño final. Sin embargo, esto puede ser más difícil si las áreas de almacenamiento y los equipos ya están en uso.

2.2.2 Calificación de instalación

El proceso de IQ debe ser completado primero. Su propósito es asegurar que el área de almacenamiento y todos sus equipos y sistemas asociados estén claramente identificados y se hayan instalado correctamente. Este paso debe completarse antes de que se realicen otras pruebas funcionales u operativas. Específicamente, un proceso de IQ debe:

- Identificar el área de almacenamiento y los equipos y sistemas requeridos para que funcione correctamente y establecer que todos los sistemas estén instalados según lo especificado.
- Asegurar de que existe un programa de mantenimiento preventivo.

2.2.3 Calificación operacional y de desempeño

Una vez que se ha completado la etapa de IQ, OQ y PQ generalmente se pueden llevar a cabo juntas como una única secuencia de revisiones y pruebas. Estas revisiones y pruebas deben elegirse de acuerdo con las características específicas, las necesidades de desempeño y las condiciones operativas del área de almacenamiento que se está calificando.

OQ se realiza con el área de almacenamiento vacío. Típicamente involucra las siguientes evaluaciones:

- Verificar los procedimientos operativos estándar (SOP) o instructivos de trabajo.
- Verificar que todos los dispositivos de medición (por ejemplo, controladores y sensores) tengan certificados de calibración válidos.
- Realizar pruebas y chequeos en el panel de control.
- Realizar pruebas y chequeos del sistema de alarma.
- Evaluar el control y la distribución de la temperatura en el espacio o equipo de almacenamiento vacío.
- Comprobar la recuperación de temperatura después de la apertura de puerta (s).
- Realizar pruebas y chequeos de fallo o corte de alimentación eléctrica.

Nota: En este contexto, “equipo o espacio de almacenamiento vacío” significa que no se están almacenando productos y que las operaciones normales aún no han comenzado.

PQ se lleva a cabo con el área de almacenamiento o el equipo completamente operativo, cargado y se le ha permitido alcanzar condiciones de estabilidad. Se realizarán las siguientes pruebas y chequeos:

- Control y distribución de temperatura;
- Recuperación de la temperatura tras la apertura de la puerta(s).

Nota: En este contexto, “equipo o espacio de almacenamiento cargado” significa que el área de almacenamiento o el equipo ha comenzado a recibir productos y que las operaciones normales han comenzado.

2.3 Protocolos de calificación

Preparar, revisar y aprobar protocolo detallado y completo antes de que se comience el proceso de calificación.

El protocolo de calificación debe ser un documento completo, que guía al usuario a través de los procesos de IQ, OQ y PQ y ayuda a garantizar que todas las áreas de almacenamiento de temperatura controlada estén correctamente calificadas.

Cada instalación debe estar vinculada y calificada con su propio protocolo de calificación específico.

El protocolo de calificación debe incluir las siguientes secciones:

- Página de aprobación y control de cambios.
- Siglas y glosario.
- Descripción y justificación.
- Alcance y objetivos.
- Parámetros clave.
- Procedimientos.
- Formato del informe de calificación.

2.3.1 Proceso de aprobación

Si la calificación es realizada como un proceso interno, los protocolos e informes de IQ, OQ y PQ, deben ser autorizados por el personal responsable dentro de la organización.

Si la calificación es realizada por un tercero calificado, los protocolos y los informes de IQ, OQ y PQ deben ser aprobados por la persona responsable en la organización del tercero.

2.4 Calificación de instalación

El propósito de IQ es establecer que todos los elementos del área de almacenamiento, incluidas las obras de construcción, equipos, sistemas, subsistemas y componentes, se ajusten a las especificaciones y planos de instalación. La primera etapa del proceso es detallar todos estos elementos clave. La siguiente etapa es establecer cómo se debe verificar y probar cada elemento para confirmar su conformidad.

Una vez que se han completado estas etapas preliminares, pueden comenzar las verificaciones y pruebas en el lugar. Los pasos en el proceso son los siguientes:

- Realizar una verificación detallada del área de almacenamiento y todos los trabajos de construcción asociados.
- Realizar una verificación detallada de los servicios eléctricos.
- Realizar una verificación detallada de los servicios mecánicos.
- Realizar pruebas para confirmar que se han cumplido los requisitos para condiciones ambientales específicas.
- Identificar, enumerar, y verificar los repuestos proporcionados como parte de la instalación.
- Identificar, enumerar, y verificar cualquier equipo auxiliar asociado a la instalación, pero que no forma parte de ésta, como generadores de reserva, sistemas de seguridad y similares.
- Confirmar que existen acuerdos o convenios para garantizar un programa de mantenimiento preventivo efectivo para toda la instalación.

2.4.1 Identificación de componentes críticos

Aunque todas las partes de una instalación de temperatura controlada deben incluirse en el IQ, hay ciertos elementos críticos que merecen una atención especial.

Refrigeradores, congeladores y otros equipos simples: Las partes críticas de este tipo de equipos son el termostato, sus sensores de control asociados y el dispositivo de monitoreo de temperatura (termómetro o registrador) y su sensor; éste puede ser un componente separado, como un registrador de temperatura desechable de 30 días.

Equipo complejo: Incluye cámaras congeladoras, cámaras de frío, refrigeradores y congeladores más complejos y especializados, con una lista más extensa de componentes clave. Las partes críticas incluyen el controlador, el sensor, la unidad de refrigeración, el condensador y el evaporador. Para las cámaras frigoríficas y las cámaras frías, la aislación de la cámara o recinto en sí, también es crítico porque estos son sitios ensamblados a partir de paneles separados. Todos estos componentes clave deben identificarse, enumerarse, describirse y verificarse.

Si el equipo tiene componentes o sistemas en duplicado o más de 2, se debe verificar cada uno de ellos. Los componentes y sistemas críticos que participan directamente en el control de la temperatura y la medición también deben revisarse para verificar su exactitud y calibración. Los certificados de calibración deben verificarse y las copias deben incluirse en el informe de IQ.

2.4.2 Revisión de los sistemas, subsistemas y componentes instalados

La tabla 1 muestra el tipo de registro utilizado para verificar y registrar los sistemas y componentes instalados. El ejemplo dado a continuación es para unidades

Tabla 1: Ejemplo de una tabla de pruebas y verificaciones IQ

Tabla de pruebas y verificaciones de componentes y subsistemas			
	Bodega Sur		
	Cámara de Frío N° 1		
	Unidad de refrigeración N° 1		
	Verificación: <input checked="" type="checkbox"/> Prueba: <input type="checkbox"/>		
	Protocolo IQ: verificación visual RFU-01		
	Refrigeración ABC	Refrigeración ABC	Aprobado
	TTW50		

	TTW40	Rechazado
No especificado	TTW40-1310-025	Rechazado
CR1/RFU01	CR1/RFU01	Aprobado
DEV/001		
AG		27 Oct 2013
JB		5 nov 2013

Para cada sistema, subsistema o componente, la tabla permite enumerar los atributos críticos de lo que fue especificado inicialmente en las especificaciones de requerimientos o en los planos de instalación (columna "especificación"), de lo que fue realmente instalado (Columna "encontrado") y si cumple o no (columna "Aprobado o rechazado").

- a) **Condiciones especificadas:** Los campos para la ubicación, sistema, componente y aquellas indicadas en la columna "especificaciones" deben completarse antes de que comience la verificación. Lo mismo se aplica a las celdas correspondientes en las Tablas 2, 3 y 4. El llenado previo en la tabla ayuda al usuario a ubicar el elemento listado y verificar que se haya instalado correctamente. Si no hay ítems disponibles, poner "no especificado" como en el ejemplo anterior. Además, registrar si se efectuó una verificación y/o prueba para evaluar el cumplimiento, y describir el tipo de verificación y/o pruebas que a ser realizadas.
- b) **Columna "encontrado":** Usar esta columna para registrar los detalles del artículo tal como se encontró al momento de la verificación. Para lograr una aprobación, el subsistema o componente instalado debe cumplir o superar la condición especificada. En el ejemplo dado en la Tabla 1, aunque la unidad de refrigeración ha sido suministrada por el fabricante especificado, la unidad instalada tiene una potencia nominal más baja que la especificada.
- c) **Columna de aprobado o rechazado:** El cumplimiento se logra cuando un elemento cumple o supera por completo la especificación o las condiciones de desempeño especificadas. En el ejemplo de la Tabla 1, el fabricante especificado ha suministrado la unidad, por lo que esto se registra como "aprobado". Sin embargo, la capacidad de refrigeración de la unidad instalada es demasiado pequeña, por lo que esto se registra como "rechazado".
- d) **Informe de desviación:** Dondequiera que se observe una desviación, debe registrarse en un formulario independiente de informe de desviación. Cada tabla de verificación debe incluir un espacio para registrar una referencia al informe de desviación. Si no hay desviaciones, ingresar "ninguno". (Para ver un ejemplo de un informe de desviación, ver el Anexo 1).
- e) **Firmas:** La hoja completa debe ser firmada o se deben colocar las iniciales del que ejecutó y posteriormente verificado por el revisor designado.

Usar planos, fotografías y otro material de apoyo para ampliar y respaldar la información registrada en la tabla.

2.4.3 Revisión de sistemas eléctricos y requerimientos

Debido a que el sistema eléctrico instalado generalmente se conecta a múltiples componentes, se requiere un procedimiento de verificación y calificación por separado. La Tabla 3 se puede usar para registrar el cumplimiento general del sistema eléctrico instalado. La Tabla 4 se utiliza para identificar y

verificar los componentes críticos del sistema.

Tabla 2: Verificación general de cumplimiento para instalación eléctrica

Instalación eléctrica: Ejemplo de hoja de revisión de conformidad del sistema			
Bodega sur			
Instalación eléctrica			
Suministro trifásico a la cámara de frío N° 1			
Verificación: <input checked="" type="checkbox"/> Prueba: <input type="checkbox"/>			
Protocolo IQ: Revisión visual ELEC-01			
415 V	415 V	Aprobado	
50 Hz	50 Hz	Aprobado	
100 A	100 A	Aprobado	
3	3	Aprobado	
AG		27 Oct 2013	
JB		5 Nov 2013	

Una vez que se haya completado la verificación general de cumplimiento, se debe chequear el suministro eléctrico a los componentes críticos individuales. El siguiente ejemplo se relaciona con el ejemplo en la Tabla 2.

Tabla 3: Instalación eléctrica: verificaciones de componentes críticos.

Instalación eléctrica: Ejemplo de hoja de revisión de conformidad del sistema			
Bodega sur			
Instalación eléctrica			
Suministro trifásico a la unidad A de refrigeración			
Verificación: <input checked="" type="checkbox"/> Prueba: <input type="checkbox"/>			
Protocolo IQ: Revisión visual ELEC-05			
Panel A	Panel A	Aprobado	
No especificado	RFU-1	Aprobado	
315	315	Aprobado	
30 A	20 A	Rechazado	
3	3	Aprobado	
Requerido	SI: X	NO: __	Aprobado
Requerido	SI: X	NO: __	Aprobado
Requerido	SI: __	NO: X	Rechazado
Requerido	SI: X	NO: __	Aprobado
No requerido	SI: __	NO: X	Aprobado
Requerido	SI: X	NO: __	Aprobado
AG		27 Oct 2013	
JB		5 Nov 2013	

El panel de servicio y los interruptores involucrados en varios componentes críticos deben estar claramente etiquetados tanto en el propio panel de servicio como en el componente.

2.4.4 Revisión de las condiciones ambientales

Revisar las condiciones ambientales en el área de almacenamiento y revisar los equipos y componentes instalados en cuanto a limpieza, vapores y vibraciones. Registrar las condiciones de temperatura y humedad relativa y determinar si están dentro de los límites designados en el protocolo IQ (Tabla 5).

Tabla 4: Revisiones de las condiciones, controles y monitoreos ambientales.

Ejemplo de hoja de revisión del sistema de monitoreo y control ambiental		
Bodega sur		
Cámara de frío N° 1		
Ver tabla anterior		
Verificación: <input checked="" type="checkbox"/> Prueba: <input type="checkbox"/>		
Protocolo IQ: Revisión visual ENV-01 y mediciones instrumentadas ENV-02		
Todas las superficies limpias	Piso con polvo	Rechazado
No perceptible	No perceptible	Aprobado
No perceptible	RFU N°1 vibra	Rechazado
Sensor único	Sensor único	Aprobado
Sin control activo	Sin control activo	Aprobado
3 sensores	3 sensores	Aprobado
Sin monitoreo	Sin monitoreo	Aprobado
+2,0°C a +8,0°C	+5,5°C (sensor 1) +6,1°C (sensor 2) +4,9°C (sensor 3)	Aprobado
60% a 75%	70%	Aprobado
AG		27 Oct 2013
JB		5 Nov 2013

2.4.5 Revisión de repuestos

Si corresponde, incluir una sección en el informe de IQ sobre piezas de recambio y enumerar las que se proporcionaron como parte de la instalación. Estas piezas deben revisarse para verificar la conformidad según lo señalado en la sección 2.4.1.

2.4.6 Revisión de equipos auxiliares

La instalación puede tener equipos auxiliares asociados, que no están incluidos directamente en el alcance de la verificación IQ. Un ejemplo podría ser un sistema de alarma y seguridad. Este equipo debe identificarse y enumerarse en el informe de IQ. El informe también debe incluir una descripción de las interfaces eléctricas, electrónicas u otras, entre este equipo y la instalación en sí.

2.4.7 Revisión de la información necesaria para el programa de mantenimiento preventivo

No se puede implementar un programa de mantenimiento preventivo (PMP) efectivo a menos que los elementos clave relevantes estén en su lugar. Se debe verificar lo siguiente:

- a) ¿Están todos los elementos de equipo y los componentes clave en el inventario de equipo?

- b) ¿Están todos estos elementos etiquetados de acuerdo con las políticas de gestión de equipos de la organización?
- c) ¿Existe un archivo de inventario de equipos y dónde está ubicado?
- d) ¿Existe un registro de mantenimiento y dónde está ubicado?

Toda la documentación relevante, los planos y los registros de instalación y *commissioning* deben recopilarse en un archivo de equipo y anexarse al informe de IQ. La Tabla 6 muestra una forma de indexar esta información en forma de tabla.

Tabla 5: Índice de archivos del equipo

Información disponible en el archivo de equipos							

ID: Identificación; ET: Especificaciones técnicas; IO: Instrucciones de operación, IM: Instrucciones de Mantenimiento; RR: Lista de repuestos recomendados.

2.4.8 Redacción del informe IQ

Tan pronto se haya completado la evaluación de IQ, preparar un informe como se describe en la sección 2.3.1 Considerar los siguientes puntos:

- Asegurarse que todas las secciones del protocolo IQ han sido completadas, firmadas y fechadas.
- Registrar todas las desviaciones en las especificaciones y en los planos de la instalación en la sección de reporte de desviaciones. Asegurarse de que cada desviación tenga referencias cruzadas con las secciones relevantes del protocolo IQ.
- Especificar las acciones que deben tomarse para corregir las desviaciones registradas e indicar el nombre de la persona u organización responsable de completar estas acciones.
- Incorporar cualquier nota de las bitácoras realizadas por el equipo de IQ en las secciones relevantes del informe.
- Enumerar todos los miembros del equipo de calificación y sus designaciones.

2.5 Calificación de Operación

El propósito de OQ es establecer que la instalación y todos sus sistemas y subsistemas funcionan de manera efectiva y consistente cuando el área de almacenamiento está vacía.

Tan pronto como el proceso de OQ se haya completado y la instalación haya sido aprobada, el siguiente paso es la etapa PQ, con el área de almacenamiento completamente operativa.

Una vez que el proceso completo de OQ y PQ se ha completado con éxito, la instalación puede liberarse completamente para la operación de rutina.

La verificación OQ debe considerar lo siguiente:

- Comprobar la calibración de todos los sistemas y componentes de control y medición de temperatura.
- Probar los sistemas de control de la instalación y verificar que estos sistemas funcionan correctamente. Comprobar los puntos de ajuste del sistema.

- Si existe un sistema de alarma de temperatura, configurar los límites inferior y superior, y establecer y probar las salidas de alarma relevantes, como mensajes de correo electrónico, mensajes de texto (SMS) y contactos telefónicos. Registrar los resultados.
- Realizar un mapeo de temperatura del área de almacenamiento vacía y registrar los resultados.
- Asegurarse que todos los procedimientos relevantes estén disponibles, que el personal esté capacitado en dichos procedimientos y que los registros de capacitación sean debidamente mantenidos.

2.5.1 Revisión de los sistemas, subsistemas y componentes instalados

Al igual que con el procedimiento de IQ descrito en el punto 2.4.2, la verificación de OQ, las tablas de las pruebas y el informe, deben registrar la condición especificada y la condición encontrada y si la condición encontrada es aprobada o rechazada. Todas las desviaciones deben registrarse y los resultados de la evaluación deben ser firmados por la persona que ejecuta y verificados por un revisor independiente.

2.5.2 Calibración de controladores y sensores

Todos los controladores y sensores que forman parte de la instalación deben funcionar correctamente y tener certificados de calibración válidos. Estos certificados deben adjuntarse al informe de OQ. Los controladores y sensores deben etiquetarse adecuadamente para que puedan identificarse. Cada etiqueta debe indicar la identificación del componente, la fecha de calibración y la fecha de caducidad de la calibración.

Los objetivos de la verificación son:

- Verificar que todos los controladores y sensores críticos hayan sido calibrados y la calibración esté vigente.
- Asegurarse de que todos estos controladores y sensores son incorporados a un programa de mantenimiento preventivo y de calibración.

Para cumplir con los criterios de aceptación, cada controlador y sensor crítico debe tener:

- Un certificado de calibración vigente y disponible;
- Una calibración trazable a los estándares nacionales;
- Una etiqueta de calibración adjunta;
- Un registro individual en la sección de calibración del programa de mantenimiento preventivo.

2.5.3 Procedimientos operativos estándares

Debe haber un conjunto de procedimientos que cubran todos los aspectos relevantes de la instalación, la operación de rutina y el mantenimiento de ella. Éstos deben ser revisados de la siguiente manera:

- Comprobar que se hayan escrito todos los procedimientos necesarios.
- Verificar que su contenido se relacione con el equipo instalado y con los requisitos operativos específicos de la instalación.
- Verificar que exista un programa de capacitación, basado en el contenido de los procedimientos.

Se aplican los siguientes criterios de aceptación:

- Todos los procedimientos deben estar aprobados y disponibles.
- Todos los procedimientos deben ser coherentes con los requisitos operativos.
- Debe haber un registro de capacitación, directamente asociado con cada procedimiento, para demostrar que se ha entregado la capacitación.

2.5.4 Panel de control

El objetivo de la verificación del panel de control es establecer que todos los controles de temperatura, indicadores y otros monitores funcionen de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Esta

verificación es específica del equipo y debe ser diseñada para adaptarse al sistema que se ha instalado. El criterio de aceptación es que todos estos elementos son completamente operativos.

2.5.5 Pruebas de alarma

El propósito de las pruebas de alarma es confirmar que el sistema de alarma funciona de acuerdo con las especificaciones de diseño. Para los sistemas de alarma de temperatura, debe haber una prueba para alarma superior y una prueba para alarma inferior. Si el sistema también tiene un sistema de alarma de eventos, por ejemplo, una alarma de puerta abierta, también debe probarse.

Para cada prueba, registrar las configuraciones de alarma y activar el evento de alarma deseado. Confirmar que el sistema de alarma se activa. La activación se puede indicar mediante una alarma sonora o luminosa, mediante una señal a una compañía de alarmas, que provea un servicio de monitoreo remoto, por mensaje de texto o por una combinación de estas opciones. Todos los sistemas relevantes deben ser probados.

Una vez que se hayan completado las pruebas de alarma, registrar los resultados en una hoja de pruebas del sistema de alarma. Un ejemplo simple se muestra en la Tabla 7. Los sistemas de alarma más complejos necesitarán una hoja de prueba más compleja.

Tabla 6: Hoja de pruebas del sistema de alarma

	Alarma activada					
	Alarma activada					

2.5.6 Mapeo de temperatura – vacío

El objetivo de la prueba de mapeo de temperatura es demostrar que la instalación es capaz de controlar y mantener una temperatura uniforme cuando el área de almacenamiento está vacía. El área completa debe ser monitoreada por un período de al menos 24 horas usando *data loggers*. La tabla 8 muestra cómo se pueden registrar los datos para una prueba de OQ.

Tabla 7: Hoja de datos de la prueba: distribución de temperatura

DL-001				—	—	
DL-002				—	—	
DL-003				—	—	
DL-004				—	—	

DL-005				—	—		
DL-006				—	—		
DL-007				—	—		
DL-XXX				—	—		

2.5.7 Prueba de falla de suministro eléctrico

La prueba de falla de suministro eléctrico se basa en la misma configuración de *data loggers* que el mapeo de temperatura. El objetivo de la secuencia de prueba es establecer y registrar:

- El período de tiempo durante el cual la instalación puede mantener el rango de temperatura especificado luego de un corte de energía, esto se conoce como tiempo de autonomía (*holdover time*).
- Cuánto tarda la instalación en recuperar las condiciones dentro del rango especificado, una vez que se restaura la energía.

Los resultados de estas pruebas se registran. Por lo general, no hay criterios de aceptación establecidos para esta prueba para las cámaras de frío, congeladores y otras grandes áreas con control de temperatura. Sin embargo, los datos de esta prueba son útiles para los planes de emergencias y otras situaciones; por ejemplo, plan de instalación y operación de generadores de reserva.

- Falla de energía hasta excursión de temperatura:** Para hacer la verificación de falla de energía, el área de almacenamiento y el equipo deben apagarse, y la temperatura dentro del área de almacenamiento se debe registrar continuamente. Cuando la temperatura dentro del área de almacenamiento se sale del rango, entonces el área de almacenamiento y el equipo pueden volver a encenderse, determinándose el período de tiempo para recuperar el rango de temperatura especificado.
- Período de falla de energía establecida:** En este caso, la energía se corta por un período predefinido de tiempo, por ejemplo, dos horas, independientemente de si la temperatura dentro del área de almacenamiento excede o no el rango de temperatura requerido. Luego, se restablece la energía y se mide el tiempo necesario para que el área de almacenamiento se recupere dentro del rango de temperatura especificado.

Debido a que ambas pruebas pueden desencadenar una excursión de temperatura, se deben realizar durante el OQ, cuando el área esté vacía. La Tabla 9 muestra un ejemplo de una hoja de prueba de falla de energía.

Tabla 8: Hoja de prueba de falla de energía

DL-001				
DL-002				

DL-003				
DL-004				
DL-005				
DL-006				
DL-007				
DL-008				
DL-009				
DL-XXX				

2.5.8

Redacción del informe OQ

Terminada la evaluación de OQ, preparar un informe como se describió anteriormente en la sección 2.3.1. Colocar atención especial a los siguientes puntos:

- Asegurarse que todas las secciones incluidas en el protocolo OQ se hayan completado, firmado y fechado.
- Registrar todas las desviaciones de las especificaciones y planos de instalación en la sección del informe de desviación. Asegurarse de que cada desviación esté referenciada con las secciones relevantes del protocolo de OQ.
- Transcribir cualquier nota manuscrita hecha por el equipo de OQ en las secciones pertinentes del informe.
- Especificar las acciones que deben tomarse para corregir las desviaciones informadas e indicar el nombre de la persona u organización responsable de completar estas acciones.
- Enumerar todos los miembros del equipo de calificación y sus designaciones.

2.6 Calificación de desempeño

El objetivo del PQ es establecer que la instalación y todos sus sistemas y subsistemas funcionan de manera efectiva y coherente cuando el área de almacenamiento está completamente operativa (en uso, cargada con productos). PQ normalmente se lleva a cabo inmediatamente después de completar satisfactoriamente las etapas IQ y OQ. Como se indicó anteriormente, una vez que se completó con éxito todo el proceso de OQ y PQ y se corrigieron todas las desviaciones, la instalación se puede autorizar y liberar por completo para el funcionamiento de rutina.

Una verificación de PQ debe:

- Verificar que todos los controladores y sensores estén calibrados correctamente.
- Realizar un mapeo de temperatura del área de almacenamiento cargada como en las operaciones normales. Registrar los resultados.
- Probar y registrar la recuperación de temperatura después de la apertura de una puerta durante el funcionamiento normal.

2.6.1 Comprobación de los sistemas, subsistemas y componentes instalados

Al igual que con el procedimiento de IQ descrito en la sección 2.4.2 y la verificación de OQ en la sección 2.5.1, el informe y las tablas de inspección y prueba del PQ deben registrar la *condición especificada* y las *condiciones tal como se encuentran*, y deben confirmar si la condición encontrada es aprobada o rechazada. Todas las desviaciones deben registrarse y los resultados de la evaluación deben ser firmados por el inspector y verificados por el revisor independiente.

2.6.2 Mapeo de temperatura – lleno (carga máxima)

El mapeo de temperatura descrito en la sección 2.5.6 se repite, así como para el OQ, pero con el área almacenamiento cargada con TTSPPs. La misma disposición de sensores (*data loggers*) se debería utilizar para el OQ y el PQ.

2.6.3 Recuperación de la temperatura después de apertura de puerta

El propósito de la prueba de recuperación de la temperatura después de apertura de la puerta, es establecer que la temperatura dentro del almacén puede volver a estar en el rango especificado, dentro del tiempo especificado, después de un evento de apertura de puerta. Se deben observar los siguientes parámetros de prueba:

- Se debe utilizar la misma disposición de monitores de registro de datos electrónicos (MERD) o *data loggers* que para las pruebas de mapeo OQ y PQ.
- El período de apertura de la puerta utilizado para la prueba debe representar el comportamiento real de apertura de la puerta observado durante las operaciones de rutina. Si hay una sola puerta, el factor crítico es la mayor longitud de apertura observada. Si hay más de una puerta, los factores críticos son la longitud de apertura, la secuencia de apertura y si es necesario mantener abierta más de una puerta al mismo tiempo.

El criterio de aceptación para esta prueba es que la temperatura registrada por todos los monitores de registro de datos electrónicos (MERD) o *data loggers* ubicados dentro del área de almacenamiento deben volver a estar dentro del rango de temperatura especificado (por ejemplo, de 2.0° C a 8.0° C dentro de los 30 minutos posteriores a la apertura de la (s) puerta (s) al final de la secuencia de prueba).

Tabla 9: Ejemplo de una hoja de prueba de apertura de puertas.

DL-001		—	—		
DL-002		—	—		
DL-003		—	—		
DL-004		—	—		
DL-005		—	—		
DL-006		—	—		
DL-007		—	—		
DL-XXX		—	—		
		—	—		

2.6.4 Redacción del informe PQ

Una vez completada la evaluación PQ, preparar un informe como se describe en la sección 2.2.1.

Prestar atención en hacer lo siguiente:

- Asegurarse de que todas las secciones incluidas en el protocolo PQ se hayan completado, firmado y fechado.
- Registrar todas las desviaciones de los planos y especificaciones de instalación en la sección del informe de desviación. Asegurarse que cada desviación tenga referencias cruzadas con las secciones relevantes del protocolo PQ.
- Transcribir cualquier nota manuscrita hecha por el equipo de PQ en las secciones relevantes del informe.
- Especificar las acciones que deben tomarse para corregir las desviaciones informadas e indicar a la persona u organización responsable de completar estas acciones.

- Enumerar todos los miembros del equipo de calificación y sus designaciones.

2.7 Requisitos específicos para equipos de pequeña escala

Los congeladores y refrigeradores de gabinete se usan con frecuencia para almacenar TTSP en instalaciones más pequeñas, como farmacias y centros de atención médica. Este equipo puede incluir congeladores y refrigeradores domésticos, congeladores y refrigeradores de vacunas, refrigeradores de bancos de sangre y refrigeradores y congeladores de laboratorio y farmacias especializadas. Las capacidades pueden variar desde 10 a 15 litros hasta 1000 litros o más para un refrigerador grande de farmacia.

Estos equipos son sometidos a pruebas exhaustivas para satisfacer las necesidades específicas de las aplicaciones médicas para las que fueron diseñados. Sin embargo, el entorno de trabajo en el que se coloca dicho equipo finalmente puede exponerlo a condiciones de funcionamiento fuera de su marco de diseño; los ejemplos de tales condiciones incluyen temperaturas ambientales muy altas o muy bajas, cortes de energía prolongados y similares.

Por consiguiente, puede ser necesario llevar a cabo una secuencia de prueba de IQ, OQ, PQ o algún subconjunto de este proceso para establecer que un equipo específico es adecuado para el propósito en el entorno operativo real. En particular, puede ser necesaria alguna forma de mapeo de temperatura; esto definitivamente debe hacerse en el caso de equipos domésticos. En este caso, monitores de registro de datos electrónicos (MERD) o *data loggers* deben utilizarse para registrar temperaturas, y cuando corresponda de humedad, en la parte superior e inferior del gabinete, así como en la parte posterior y frontal.

Los estantes de las puertas no deben usarse para almacenar TTSP porque se sabe que esta zona está sujeta a temperaturas muy fluctuantes.

ANEXO 1

FORMULARIO DE REPORTE DE DESVÍOS Y ACCIÓN CORRECTIVA

Número de reporte:					
Documentado por:				Fecha	
¿La evaluación tiene un impacto suficiente en la calificación cómo para realizar una acción correctiva?					Si__ No__

Documentado por:				Fecha	
Documentado por:		Fecha			
Nombre	Firma		Fecha		

¿La acción correctiva resolvió la desviación? (Adjuntar todas las hojas de datos de resultados de pruebas a este reporte)			Si ___ No ___ No aplicable___
¿Se puede cerrar la desviación?			Si ___ No ___
Nombre	Firma		Fecha

3. REFERENCIAS

Suplemento técnico N° 7 del Anexo 5 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 992 del 2015.

4. BIBLIOGRAFIA

- Cloud PA. Pharmaceutical equipment validation: The ultimate qualification guidebook. Englewood (CO): Interpharm Press; 1998.
- Health Canada (Health Products and Food Branch Inspectorate). Good manufacturing practices (GMP), Guidelines – 2009 edition, version 2, GUI-0001 (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmpbpf/docs/gui-0001-eng.pdf, accessed 10 February 2015).
- Health Canada (Health Products and Food Branch Inspectorate). Guide 0069, Guidelines for temperature control of drug products during storage and transportation. 2005 (<http://www.rxcritical.ca/pdf/Guide-0069.pdf>).
- Parenteral Drug Association. Technical Report No. 39: 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>, accessed 10 February 2015).
- United States Pharmacopeia (USP): Chapter 1079: Good storage and shipping practices. Rockville (MD); USP (<https://mc.usp.org/sites/default/files/documents/GeneralChapterPDFs/c1079%20USP36.pdf>, accessed 10 February 2015).
- US Food and Drug Administration (US FDA). Title 21, Food and drugs chapter I, Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter H--medical devices. Part 820: Quality system regulation. Silver Spring (MD): US FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=820>, accessed 10 February 2015).
- US Food and Drug Administration (US FDA). Title 21, Food and drugs chapter I, Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter C--drugs: general. Part 210--Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general. Silver Spring (MD): US FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=210>, accessed 10 February 2015).
- US Food and Drug Administration. Title 21--Food and Drugs Chapter I, Food and Drug Administration Department of Health and Human Services, Subchapter C--Drugs: General – Part 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. Silver Spring (MD): US FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>, accessed 10 February 2015).

- World Health Organization. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive 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 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.

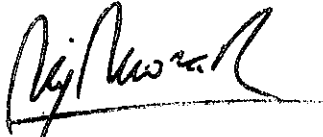
- **Integradores de tiempo-temperatura (ITTs):** Por lo general éstos están impregnados químicamente sobre un sustrato de celulosa o cartón. Su velocidad de reacción o proceso de difusión se utiliza para estimar una temperatura integrada equivalente en el tiempo. Así, los ITTs proporcionan una medida 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 la calificación de áreas de almacenamiento de temperatura controlada", 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/Nº423
04/04/2020
ID: 628984

Distribución

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


 Tránsito Fideicomiso
 Ministro de fe