


| | | |
|---|-------------------------------|---|
|  | Sistema de Gestión de Calidad | Código: SGC-IO-12 Revisión N°: 02 Fecha: 24/08/2021 |
| | CERCAL GROUP | |

Instructivo Base Validación cadena de frio

| CONTROL DE DOCUMENTO | |
|----------------------|-------------|
| Copia Controlada | Revisión N° |
| 01 | 02 |

| APROBACIONES | | |
|---|-----------------------------------|---------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Aprobado por: |
| Nombre: Angie Cruz | Nombre: Raul Quevedo | Nombre: Jenny Freire |
| Cargo: Process and Quality Controller | Cargo: Chief Operating Officer | Cargo: Quality Manager |
| Firma: | Firma: | Firma: |
| Fecha: | Fecha: | Fecha: |

| Instructivo Base Validación cadena de frío | |
|--|-----------------|
| Código: SGC-IO-12 | Revisión N°: 02 |

1. OBJETIVO

Establecer un instructivo para validar procesos de cadena de frío.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

El presente instructivo es aplicable para la validación al proceso de preparación de pedidos y despacho de productos terminados con cadena de frío, de forma tal de garantizar las condiciones adecuadas para los productos durante su almacenamiento y distribución.

3. RESPONSABILIDADES

3.1. Los Inspectores son los responsables de realizar las validaciones al proceso.

4. METODOLOGÍA

4.1. Calificación de Componentes (CQ)

Comprende la verificación de todos los factores/elementos que pueden afectar la eficacia de la cadena de frío, esto quiere decir la verificación de productos a despachar, listado de rutas, proveedores, transporte y equipos involucrados en la cadena de frío.

- **Ensayo N°1:** Calificación de Equipos de Frío

Objetivo: Verificar que los equipos utilizados en el proceso de cadena de frío se encuentran calificados.

Metodología del ensayo:

Verificar el estatus de la calificación de equipos involucrados en el proceso:

- Cámaras frías.
- Refrigeradores.
- Congeladores.

En caso de que los equipos no cuenten con calificación no podrán ser utilizados en el proceso de cadena de frío, y deberán ser calificados antes de pasar a la siguiente fase (Ver Procedimiento de Calificación de Equipos - GEP)

- **Ensayo N°2:** Levantamiento de Información

| Instructivo Base Validación cadena de frío | |
|--|-----------------|
| Código: SGC-IO-12 | Revisión N°: 02 |

Objetivo: Comprobar que la documentación requerida para la Validación de la Cadena de Frío se encuentra disponible.

Metodología del ensayo:

Verificar la disponibilidad de documentación interna:

- Información del producto a transportar: verificar listado de productos, presentación, condición de almacenamiento declarada en sus rótulos, y existencia de información respecto a excursiones de temperatura permisibles.
- Listado de Rutas.
- Especificaciones técnicas de las cajas
- Especificaciones técnicas de unidades de frío
- Calificación de proveedores de materiales suministrados.
- Calificación de transporte utilizado: verificar si cuenta con sistema de gestión de calidad y sistema de seguridad.

4.2. Calificación de Operación (OQ)

Evidencia la existencia de procedimientos de operación para el almacenamiento y distribución de productos terminados, junto a sus respectivos registros de capacitación de personal, se desafía el empaque/embalaje de los productos transportados, y mediante un análisis de riesgos se determinan las rutas críticas a evaluar en la siguiente Fase.

- **Ensayo N°1: Estatus CQ**

Objetivo: Verificar que el protocolo CQ se haya ejecutado correctamente, y que se encuentra debidamente aprobado antes de iniciar la calificación de operación.

Metodología del ensayo:

- Verificar que todas las pruebas indicadas en el protocolo CQ hayan sido ejecutadas correctamente, y que se encuentren revisadas.
- En caso de registrar desvíos abiertos correspondientes a la etapa de calificación de componentes (CQ), estos deben haber sido evaluados como no críticos donde se define continuar con los ensayos de la calificación de operación.
- El informe de cierre de la Calificación de Componentes debe encontrarse con las firmas de aprobación final.
- **Ensayo N°2:** Documentación para la Validación - Procedimientos BPA-BPD

| Instructivo Base Validación cadena de frío | |
|--|-----------------|
| Código: SGC-IO-12 | Revisión N°: 02 |

Objetivo: Verificar que todos los documentos requeridos para el proceso de almacenamiento y distribución de productos terminados bajo cadena de frío se encuentren disponibles.

Metodología del ensayo:

Verificar la disponibilidad de los siguientes instructivos, registrar el nombre y código del documento:

- Procedimiento de manipulación segura de productos terminados.
- Procedimiento y registros de recepción de productos terminados.
- Procedimientos y registros de almacenamiento.
- Procedimientos y registros de distribución.
- Procedimiento de acondicionamiento y manejo de gel packs.
- Acondicionamiento (empaquete-embalaje) de productos terminados.
- Procedimiento y registro control de temperatura para productos terminados bajo cadena de frío.
- Procedimiento de emergencia en caso de interrupción de cadena de frío.
- Procedimiento de eliminación de medicamentos vencidos, deteriorados.
- Procedimiento para el manejo de medicamentos devueltos por el cliente.
- Procedimiento de incorporación de nuevos equipos al sistema.

- **Ensayo N°3:** Registro de capacitación de personal

Objetivo: Verificar que todo el personal involucrado en el proceso de almacenamiento y distribución de productos terminados bajo cadena de frío se encuentre debidamente capacitado.

Metodología del ensayo:

Verificar la disponibilidad de los registros, pruebas realizadas, evaluación teórica y evaluación por parte del Supervisor del área.

- **Ensayo N°4:** Verificación tiempos de descongelación de gel packs

Objetivo: Determinar tiempos de refrigeración y descongelación de las unidades frías que se utilizarán en la cadena de frío.

Metodología del ensayo:

Realizar pruebas de verificación para determinar los tiempos mínimos que deben permanecer las unidades frías en condición de almacenamiento refrigerado o congelado. Realizar al menos las siguientes pruebas:

| Instructivo Base Validación cadena de frío | |
|--|-----------------|
| Código: SGC-IO-12 | Revisión N°: 02 |

- Tiempo que demoran las unidades frías en alcanzar la temperatura de refrigeración entre 2,0°C y 8,0°C a partir de una condición de temperatura ambiente.
 - Tiempo que tarda la unidad fría en superar los 8,0°C a temperatura ambiente (previa refrigeración por 24, 48 o 72 horas según especificación del cliente).
 - Tiempo que demoran las unidades frías en alcanzar la temperatura de congelamiento entre -10°C y -25°C a partir de una condición de temperatura ambiente.
 - Tiempo que tarda la unidad fría en superar los 8,0°C a temperatura ambiente (previa congelación por 24, 48 o 72 horas según especificación del cliente).
- **Ensayo N°5: Estudio de Configuraciones**

Objetivo: Desafiar configuraciones existentes en condiciones ambientales extremas.

Metodología del ensayo:

Desafiar configuraciones definidas por el cliente a condiciones extremas para simular su comportamiento Invierno-verano, con el objetivo de tener una noción de cómo será la distribución de temperatura las cuales serán sometidas en las rutas.

Pruebas se realizarán por triplicado considerando las siguientes variables:

- Esquema de configuraciones
 - Porcentaje de ocupación del embalaje con productos (carga mínima-máxima)
 - Cantidad de gel pack refrigerado y/o congelado por configuración
- Condiciones extremas ambientales o zona despacho

Para cada configuración de caja señalada y en función de su volumen de almacenamiento, se ubicará cierta cantidad de sensores de temperatura (calibrados) en la zona de productos, los que deben estar programados para tomar datos cada máximo 5 minutos, y durante todo el tiempo que dure la prueba según la ruta definida.

Adicionalmente, se debe colocar un sensor de temperatura al exterior de la caja monitoreando las condiciones del medio ambiente.

- **Ensayo N°6: Pruebas de Presión**

Objetivo: Verificar el cambio de la estructura física de las cajas utilizadas para el transporte de productos.

Metodología del ensayo:

| Instructivo Base Validación cadena de frío | |
|--|-----------------|
| Código: SGC-IO-12 | Revisión N°: 02 |

- Colocar sobre cada una de las configuraciones ya diseñadas, el doble de peso de cada una de éstas. Dejar por un período de 16 horas.
- Verificar visualmente, y categorizar los daños según la siguiente tabla.

| Escala | Daños a la caja |
|--------|----------------------------------|
| | Daño considerable o quiebre |
| | Daño fácilmente reparable |
| | Daño superficial (satisfactorio) |
| | Daño leve |
| | Sin daño |
| | |

- Realizar las pruebas por triplicado para cada configuración.
- **Ensayo N°7:** Pruebas de Impacto

Objetivo: Verificar que después de realizar la prueba de caída, los productos al interior se encuentren en buenas condiciones

Metodología del ensayo:

- Dejar caer desde 1 metro de altura sobre una superficie de concreto, cada una de las configuraciones establecidas.
- Verificar visualmente, y categorizar los daños según la siguiente tabla.

| Escala | Daños a la caja |
|--------|----------------------------------|
| | Daño considerable o quiebre |
| | Daño fácilmente reparable |
| | Daño superficial (satisfactorio) |
| | Daño leve |
| | Sin daño |

- Realizar las pruebas por triplicado para cada configuración.
- **Ensayo N°8:** Perfiles de temperatura. Determinación de ruta crítica.

Objetivo: Recolectar información de los perfiles de temperatura y humedad de las distintas rutas de distribución determinadas por el cliente y determinar en base a ésta la ruta crítica.

| Instructivo Base Validación cadena de frío | |
|--|-----------------|
| Código: SGC-IO-12 | Revisión N°: 02 |

Metodología del ensayo:

Determinar en base el análisis de riesgos, tres rutas críticas para desafiar en la siguiente fase, analizando el impacto de las variables críticas de temperatura, frecuencia y tiempo.

4.3. Calificación de Desempeño (PQ)

Etapla final de la Validación, donde se desafían las tres rutas más críticas definidas en el análisis de riesgos.

- **Ensayo N°1: Estatus PQ**

Objetivo: Verificar que el protocolo OQ se haya ejecutado correctamente, y que se encuentra debidamente aprobado antes de iniciar la calificación de desempeño.

Metodología del ensayo:

- Verificar que todas las pruebas indicadas en el protocolo OQ hayan sido ejecutadas correctamente, y que se encuentren revisadas.
- En caso de registrar desvíos abiertos correspondientes a la etapa de calificación de la operación (OQ), estos deben haber sido evaluados como no críticos donde se define continuar con los ensayos de la calificación de desempeño.
- El informe de cierre de la Calificación de Operación debe encontrarse con las firmas de aprobación final.
- **Ensayo N°2: Verificación de distribución de temperatura en ruta crítica**

Objetivo: Verificar que, durante el transcurso de la ruta, la temperatura de los productos se mantiene bajo condiciones de cadena de frío.

Metodología del ensayo:

- Se enviarán cajas con producto simulado en las configuraciones validadas en la etapa anterior a las tres rutas críticas definidas en el Análisis de Riesgos. Estas se realizarán bajo las mismas condiciones en que se envían los productos usualmente.
- Para cada configuración de caja señalada y en función de su volumen de almacenamiento, se ubicará cierta cantidad de sensores de temperatura (calibrados) en la zona de productos, los que deben estar programados para tomar

| Instructivo Base Validación cadena de frío | |
|--|-----------------|
| Código: SGC-IO-12 | Revisión N°: 02 |

datos cada máximo 5 minutos, y durante todo el tiempo que dure la prueba según la ruta definida.

- Adicionalmente, se debe colocar un sensor de temperatura al exterior de la caja monitoreando las condiciones del medio ambiente.
- El periodo de prueba se inicia bajo los parámetros definidos para tiempo, configuración, carga de producto y condiciones de rutas definidas.
- Pruebas se realizan por triplicado en para cada ruta y configuración.
- Se realiza el tratamiento de los datos obtenidos y se analiza el resultado final para cada ruta.
- Finalmente se realiza el tratamiento de los datos obtenidos y se analizan los resultados, adjuntando la totalidad de los informes, registros y gráficos de resultados obtenidos durante la prueba y para cada sonda utilizada.
- Se deben adjuntar la totalidad de los informes, registros y gráficos de resultados obtenidos para cada configuración de caja señalada, y para cada sonda utilizada.
- El criterio de aceptación de la prueba es verificando que ninguna de las temperaturas obtenidas en el periodo de monitoreo haya estado fuera del rango especificado.

5. REGISTRO DE DESVIACIONES

Este registro se completará al finalizar cada una de las fases de validación, indicando las desviaciones encontradas por cada ensayo realizado, e incluyendo un cuadro de referencia donde se describirá y clasificará la desviación justificando si es crítica o no crítica, y recomendando las acciones a seguir por el cliente.

En el mismo cuadro de referencia, se encontrarán dos ítems adicionales, los cuales deberá completar el cliente indicando las acciones realizadas para corregir la desviación y adjuntando información de respaldo para justificar el cierre.

Nota: Si se registra una desviación crítica en cualquiera de las tres fases, se impide la continuidad de la validación hasta que esta desviación sea cerrada con la medida de corrección correspondiente, de no ser así, el proceso queda en estado de No Validable.

6. REGISTRO DE CONTROL DE CAMBIOS

| Instructivo Base Validación cadena de frío | |
|--|-----------------|
| Código: SGC-IO-12 | Revisión N°: 02 |

Este registro se completará para registrar cualquier cambio realizado al finalizar cada una de las fases de la validación, cambios que deben haber sido analizados y aprobados previamente para no comprometer estado de la validación.

7. INFORME DE VALIDACIÓN

El informe de validación será realizado por fase indicando el resumen de todos los ensayos realizados, señalando las desviaciones y observaciones detectadas, y concluyendo el cumplimiento o no de la fase de validación con todas las firmas de los involucrados en el desarrollo del proyecto.

8. REFERENCIA NORMATIVA:

- Comité de Expertos De La Organización Mundial De La Salud, En Especificaciones Para Las Preparaciones Farmacéuticas, “Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes”, Serie de Informes técnicos de la O.M.S., Informe 37 y 45 de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
- WHO 961-2015 Temperature mapping of storage areas.
- “Guidance for Temperature-Controlled Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment”. PDA Parenteral Drug Association. Reporte técnico No 39.
- USP 41 C1079 Good storage and distribution practices for drug products.
- Norma Técnica N°127 “Norma Técnica Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos”
- Norma Técnica N°147 de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución para Droguerías y Depósitos de Productos Farmacéuticos de uso Humano” Ministerio de Salud, Chile.

9. CONTROL DE CAMBIO

| Control de Cambios | | |
|--------------------|----------|--|
| Fecha | Revisión | Descripción del Cambio |
| 16/12/2019 | Rev 00 | - Se emite Documento |
| 01/03/2021 | Rev 01 | - Se actualiza la fuente del documento y el logo de la compañía. |
| 24/08/2021 | Rev 02 | -Actualización de fuente |