

## Guía de Orientación Nro. 9

---

# Armado de configuraciones para la distribución de productos termosensibles: lineamientos y recomendaciones

---

## **Armado de configuraciones para la distribución de productos termosensibles: lineamientos y recomendaciones**

### **Autoras**

---

Farm. AMAYA, Norma  
Farm. DI TORO, Cecilia  
Farm. MORÁN, Julieta

### **Revisores**

---

Miembros del Comité de Expertos en Almacenamiento,  
Transporte y Distribución de Productos para la Salud

Aprobado para su uso y distribución por  
Comisión Directiva de SAFYBI

**Presidente:** Farm. Federico E. Montes de Oca

**Vicepresidente:** Farm. Viviana Boaglio

**Secretaria:** Bioq. Nora Matilde Vizioli

**Prosecretario:** Farm. Víctor Eduardo Morando

**Tesorero:** Farm. Jorge Ferrari

**Protesorero:** Bioq. Elías B. Gutman

**Vocales Titulares:**

Farm. Hugo Calandriello

Farm. Vanesa Andrea Martínez

Farm. Carlos Suárez Rodríguez

Farm. Julio Salvadori

Farm. Herminia Telli

**Vocales Suplentes:**

Farm. Laura Andrea Botta

Farm. Yanina Chinuri

Farm. Mirta Beatriz Fariña

## Lista de Contenidos

---

<b>1. Bibliografía</b> .....	5
<b>2. Glosario y Abreviaturas</b> .....	6
<b>3. Introducción</b> .....	7
<b>4. Objetivo</b> .....	8
<b>5. Alcance</b> .....	9
<b>6. Descripción</b> .....	10
<b>7. Metodología</b> .....	12
<b>8. Conclusiones</b> .....	16

## 1. Bibliografía

ANMAT, Disp.2069/2018, Guía de Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos. 2018.

ANMAT, Disp.3266/2013, Reglamento Técnico Mercosur de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Médicos y Productos para Diagnóstico de uso in vitro. 2013.

ANMAT, Disp. 3475/05, Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos. 2005.

ANMAT, Disp.7298/2019, Actualización del Anexo 1 Clasificación de Deficiencias de BPF. 2019.

Ariata A. y Pereyra, B. Webinar "Buenas Prácticas De Almacenamiento y Distribución de Medicamentos. Disposición ANMAT N°2069/2018". 19 de agosto 2020. <https://www.thermosafe.com>

Leikam, E., Ariata, A., Napoli, D., Gavassa, M., Tonelotto, M., Pereyra, B., Ise, E. "Evaluación de envío de medicamentos con cadena de frío: Relevamiento de las calificaciones realizadas por empresas habilitadas por Disposición 7439/99 y Disposición 7038/15 sobre configuraciones pasivas destinadas al mantenimiento de la cadena de frío de medicamentos durante el transporte". 1<sup>er</sup>. Congreso Nacional de Ciencia Reguladora. Septiembre 2019. (Disponible en línea [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat\\_desafios\\_regulatorios\\_leikam\\_emanuel\\_-\\_emanuel\\_emanuel.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_desafios_regulatorios_leikam_emanuel_-_emanuel_emanuel.pdf))

PDA. Technical report 52. (TR 52) "Guidance for Good Distribution Practices for the Pharmaceutical Supply Chain". Aug 2011.

PDA. Technical report 53 (TR 53) "Guidance for Industry: stability testing to support distribution of new drug products". Aug 2011.

PE-011-1. PIC/S "Guide to good distribution practices for medicinal products". June 2014.

WHO. "Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products". Technical report series 957. Anexo 5. 2010.

WHO. "Model guidance for the storage and transport of time- and temperature- sensitive pharmaceutical products". Technical report series 961. Anexo 9. 2011.

## 2. Glosario y Abreviaturas

**BPADT:** Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte

**Configuración:** Sistema de embalaje de componentes definidos y dispuestos de una manera particular, y que mantiene la temperatura dentro de límites establecidos

**DQ:** Design qualification

**GDP:** Good distribution practice

**IQ:** Installation qualification

**OQ:** Operational qualification

**PON:** Procedimiento operativo normatizado

**PQ:** Performance qualification

**Productos termosensibles:** El documento se refiere a productos para la salud termosensibles. En adelante se utilizarán los términos producto o producto termosensible en forma indistinta.

**Sistemas pasivos:** Sistemas de conservación de productos sensibles a la temperatura no controlados termostáticamente. Utilizan materiales que cambian de fase (packs refrigerantes) y actúan como acumuladores de carga de frío en conjunción con aislantes y barreras térmicas.

**Sistemas activos:** Sistemas de conservación termostáticamente controlados.

**Sistemas híbridos:** Sistemas de conservación que utilizan materiales acumuladores de carga de frío, sumados a un control termostático.

### 3. Introducción

La cadena de distribución de productos para la salud es un proceso complejo y se encuentra regulada y fiscalizada por la ANMAT desde el año 2000. En el marco de la fiscalización que realiza la autoridad sanitaria, la distribución de dichos productos exige el cumplimiento de los requisitos incluidos en la Disp. ANMAT 2069/18, entre otras normas vigentes. Dentro de las operatorias que dan apoyo al proceso de distribución, el armado de las configuraciones para la distribución de productos sensibles a la temperatura es una actividad que juega un rol crucial, especialmente teniendo en cuenta las diversas condiciones externas que pueden llegar a atravesar en la distribución a lo largo y ancho de nuestro país.

Respecto a este punto, la Disp. 2069/18, en su capítulo 10.4 indica: “Los medicamentos deben transportarse en contenedores que no tengan ningún efecto negativo sobre su calidad y que ofrezcan una protección adecuada contra las influencias externas, incluida la contaminación”. Mantener una configuración dentro de un rango de temperatura determinado, durante un período determinado es un arduo trabajo. En auditorías realizadas por la entidad reguladora local, se ha encontrado que la mayor cantidad de desvíos y/o excursiones de temperatura ocurridos en procesos de distribución en la Argentina tienen como causa principal errores en el diseño o armado de la configuración. A raíz de ello, se propone orientar a los profesionales que trabajan en este campo, de manera que puedan ejecutar este proceso de manera certera, conocer los puntos críticos del armado, acotando de este modo la aparición de desvíos, lo que conducirá a resultados confiables que lleven a destino productos seguros y eficaces.

Para el correcto armado de la configuración de distribución se describirán los materiales más habituales y se analizarán los puntos críticos para su utilización, así como la metodología y validación del sistema a emplear.

## 4. Objetivo

Esta guía tiene como objetivo brindar orientación para el correcto armado de las configuraciones de distribución de productos termosensibles. Asimismo se busca concientizar sobre la importancia de tener en cuenta las indicaciones de los fabricantes respecto de los insumos que componen el armado de la configuración y su preparación. También se señala la necesidad de que las configuraciones se encuentren validadas respecto de su rango de temperatura de aplicación y de su autonomía, para luego poder aplicar los datos obtenidos a la determinación de rutas críticas y, a su vez, para poder investigar las fallas más frecuentes.



## 5. Alcance

La presente guía tiene alcance general a las configuraciones o sistemas de embalaje diseñados para el mantenimiento de temperaturas definidas en lapsos de tiempo definidos para *sistemas pasivos*, que son los mayormente utilizados para la distribución de productos termosensibles por su bajo costo. Los temas descriptos refieren principalmente al ámbito nacional y tienen carácter de sugerencia y orientación, por lo tanto, siempre deben adecuarse a la normativa vigente según el momento y lugar de aplicación.

## 6. Descripción de materiales para sistemas pasivos

Para el transporte y distribución de productos para la salud termosensibles, se dispone de diferentes sistemas para asegurar que los productos lleguen a destino manteniendo el rango de temperaturas especificado para cada uno. Estos sistemas pueden ser los denominados *sistemas pasivos* (que se describirán en este documento), los *sistemas activos* (aquellos controlados termostáticamente, por ejemplo, vehículos con refrigeración, envirocontainers, etc.) o *sistemas híbridos* (aquellos que utilizan una combinación de materiales de cambio de fase como elementos acumuladores de carga de frío, sumados a un control termostático). Con el objetivo de repasar los diversos sistemas pasivos, se hará una breve descripción de los materiales que se utilizan habitualmente.

Existe en el mercado nacional e internacional gran diversidad de configuraciones validadas, desarrolladas por distintos proveedores para cubrir las diferentes necesidades surgidas en las empresas de distribución. También existen desarrollos propios de dichas empresas, tanto para la distribución mayorista como para la minorista. Con el fin de dar respuesta a una amplia variedad de requerimientos de cada producto/empresa/zona, se pueden utilizar distintos materiales, los cuales definen cada tipo de sistema.

### Componente aislante “embalaje externo/ caja”

A continuación se describen los embalajes externos que se utilizan en *sistemas pasivos* para el transporte y distribución de productos termosensibles. En cuanto a su *composición*, uno de los materiales más utilizado es el poliestireno expandido (EPS, expanded polystyrene) (Figuras 6.1 y 6.2), puede ser de distintas *densidades* y variar en cuanto a su *estructura* (simple/doble pared con cámara de aire). Si bien no es común en nuestro país, existen otros materiales contenedores, como el poliuretano expandido.



Figura 6.1



Figura 6.2

Además existen materiales para *protección externa*, los cuales pueden utilizarse solos o complementando una caja como las mencionadas en el punto anterior.

Por ejemplo:

- manta térmica externa, composición tipo Thermofoil® (aislante térmico e hidrófugo refractivo con aluminio (Figura 6.3)) y burbujas de aire encapsuladas entre capas de polietileno de baja densidad (doble cara aluminizada y/o doble capa de burbujas de aire).
- caja externa de cartón corrugado (Figura 6.4).



Figura 6.3



Figura 6.4

## 2- Componente acumulador de carga de frío “pack refrigerante”

Los *packs refrigerantes* son elementos que acumulan carga de frío durante determinados períodos de tiempo y se utilizan conjuntamente con los embalajes/protecciones externas para el armado de configuraciones. Es importante verificar la fecha de caducidad.

Los materiales acumuladores de carga de frío (en adelante se utilizará el término acumuladores) pueden variar en cuanto a su *forma y estructura*:

- Placas rígidas (Figura 6.5)
- Geles blandos (Figura 6.6)

También pueden variar en cuanto a su *composición*:

- De mezclas eutécticas de puntos de fusión diferentes al agua, comúnmente denominado PCM (phase change materials), orgánicos e inorgánicos
- De agua sola: en la actualidad prácticamente en desuso
- De agua híbridos: packs que combinan una parte de mezclas eutécticas más otra de gel de agua

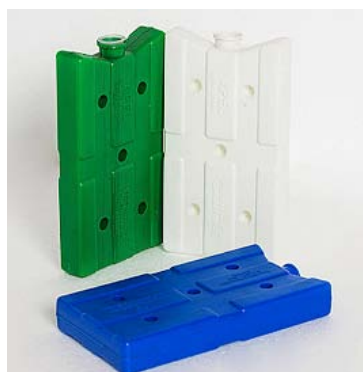


Figura 6.5



Figura 6.6

Además de las características funcionales propias de cada material descrito, pueden influir en su utilización otros factores (posibilidad de reutilización, de reciclaje, costos, entre otros), que se irán desarrollando en los puntos siguientes.

## 7. Metodología

### Armado del sistema

La metodología deberá respetar las recomendaciones e instrucciones impartidas por el fabricante para el control de calidad y el acondicionamiento previo de los materiales y proceder a partir de las instrucciones incluidas en los *protocolos de validación*. Concluida y aprobada la validación, se deberá redactar un procedimiento normatizado de trabajo (PON), el que incluirá todos los detalles de acondicionamiento previo y preparación y con el que se deberá capacitar a todo el personal involucrado en el proceso. Para la confección del instructivo es importante que se incluyan todas las etapas.

Como mencionamos en apartados anteriores, es importante destacar que la validación de las configuraciones es imprescindible para poder, a partir de los resultados obtenidos, definir los parámetros que manejará el sistema, es decir, sus rangos de temperatura y de tiempo esperables, tipo y cantidades de insumos a utilizar, su forma de aclimatamiento, la ocupación del volumen interno de las cajas, entre otros.

### Tipo de preparación

Es muy importante asegurar que se está utilizando la configuración correcta para cada producto. Por ello es fundamental que el personal que realice el *picking* (recolección de los materiales), preparación, armado y cierre de las cajas esté capacitado y conozca con claridad los procesos internos de distribución. La preparación podrá ser *inmediata*, cuando los materiales (insumos que componen la configuración) no requieran acondicionamiento previo o *con preparación previa* para el caso de que los materiales requieran un preacondicionamiento (ejemplo: geles/placas preacondicionadas a diferentes temperaturas). A continuación se describen los elementos necesarios para el armado de sistemas con acondicionamiento previo.

#### **Acondicionamiento de acumuladores:**

Este proceso puede implicar una o más etapas de acondicionamiento de acuerdo al tipo de acumulador, estableciendo para ello tiempo fijos.

#### **Sectores de acondicionamiento de acumuladores:**

- Freezer
- Heladera
- Cámara
- Sector de Temperatura Controlada entre 15/25 °C

Se deberá contar con un proceso seguro de acondicionamiento de los acumuladores, que incluirá el control de calidad, el rotulado de cada una de las etapas que requiera su uso (congelamiento, conservación en heladera, etc.), de modo de asegurar que todas las etapas y tiempos se han cumplido previamente al momento en el cual el operador los utilizará para armar la configuración. Cada etapa deberá estar monitoreada e identificada con la fecha a partir de la cual el insumo puede ser utilizado, dando un marco de trazabilidad de cada una de las etapas.

En todos los casos se sugiere realizar una calificación térmica del lugar que será destinado al atemperamiento (preacondicionamiento de los acumuladores), con el fin de garantizar que la temperatura recibida por el material es la requerida según las instrucciones del fabricante y los resultados de la validación.

### **Verificación de la temperatura de los acumuladores:**

Para esta verificación, la metodología ideal sería utilizar un termómetro infrarrojo calibrado (comúnmente llamado “pistola infrarroja”). Este instrumento permite la verificación de la temperatura de los acumuladores previamente al armado del sistema. Es importante aclarar que la medición de temperatura con este instrumento no es una tarea sencilla para principiantes, ya que la medición debe realizarse sobre el material acumulador propiamente dicho (agua o eutéctico). Aunque esta medición parezca obvia y simple, no lo es, dado que los acumuladores no solo contienen en su interior la mezcla eutéctica o agua, sino que también contienen burbujas de aire intercaladas en esa matriz. Cuando se procede a verificar la temperatura del acumulador, es imprescindible que el valor medido corresponda a la mezcla eutéctica o al agua, y no a las burbujas. Este paso se perfecciona con la práctica y se realiza ejerciendo una leve presión sobre el acumulador. Otro modo sería tomar varios puntos de medición con el fin de corroborar que el valor tomado es el de la matriz, que es justamente el que necesitamos determinar.

En caso de no contar con dicho instrumento de medición, será indispensable fijar los parámetros tanto de congelamiento como de descongelamiento, por ejemplo, estableciendo intervalos de tiempo, realizando para ello las pruebas correspondientes.

### **Carga de volumen interno de la conservador**

---

Baja/media/completa: según los resultados obtenidos en la validación deberá respetarse la cantidad mínima y máxima tolerada por el sistema.

### **Ubicación de data loggers**

---

Son instrumentos que permiten medir y registrar determinadas variables en forma continua, en este caso termómetros.

Con el fin de verificar la temperatura del sistema durante el recorrido, su ubicación deberá estar definida para cada sistema en particular. Es importante tener en cuenta que no deben estar en contacto directo con los geles y/o placas de acumuladores para que el valor registrado sea representativo del medio y no del componente utilizado.

Los instrumentos utilizados deberán estar calibrados dentro del rango de uso por un organismo acreditado. Su calibración debe estar vigente al momento de utilizarlos.

Frecuentemente, el modo de uso de estos instrumentos amerita una capacitación específica, tanto para el personal de preparación del pedido, quien coloca el data logger en el sistema y lo enciende, como también de quien descarga los datos.

En algunos casos es posible utilizar dispositivos que cuentan con distintos niveles de alarmas configurables, que permiten establecer las tolerancias de temperatura de cada producto para su transporte y distribución. También pueden utilizarse otros dispositivos más sencillos, como las tiras reactivas constituidas por una matriz de celulosa que cambia de color en caso de excursiones de temperatura por fuera de su especificación.

En el caso de las validaciones, tanto la ubicación de los instrumentos de medición como la cantidad que se utilice pueden seguir diferentes criterios. Existen guías orientativas donde se puede observar esto. En general se prefiere que al menos uno de los data loggers se ubique cercano a el/los producto/s.

Cualquiera sea el criterio adoptado, deberá estar justificado en el texto del *protocolo de validación*. Luego, cuando la validación se encuentre aprobada, se deberá definir si los despachos llevarán o no un data logger y/u otro dispositivo de registro y/o alarma, e indicar su ubicación en el sistema de manera precisa, preferentemente en un diagrama.

## Cierre

---

Este paso tiene varios ítems para tener en cuenta:

- Colocación de la tapa. Verificar la correcta orientación/posición.
- Verificación de hermeticidad en el cierre: Corroborar la ausencia de luz entre ambas piezas, tapa y cuerpo de la caja conservadora. Es importante que los insumos utilizados para preparar las configuraciones sean los mismos que se han probado durante la validación. Cualquier cambio de insumo deberá pasar por un proceso de control de cambios.
- Una vez finalizado completamente el proceso de armado propiamente dicho, proceder a la etapa de rotulado.

## Rotulado

---

El rotulado debe ubicarse en un lugar visible de la caja conservadora. Los datos a consignar son, entre otros, el registro del tiempo cero: basándose en los resultados de la calificación se consignará la fecha y el horario de cierre de la conservadora y la fecha y el horario de expiración, que también debe estar consignado en un lugar visible de la caja. Esto es muy importante, ya que permite a quien manipula la carga visualizar la autonomía de la configuración y saber si corresponde la aplicación de un Plan de Contingencia. A esto le llamamos *duración de la cadena de frío*. También es importante consignar el rango de temperatura que aplica a la configuración.

## Consideraciones adicionales para tener en cuenta

---

### ***Reutilización de configuraciones***

Si bien las configuraciones de bajo costo son de un único uso, si nos referimos a sistemas de mayores costos, tanto en *sistemas pasivos* como en *híbridos*, surge la posibilidad de reutilización, la cual es avalada por los mismos fabricantes. En la práctica muchas empresas han adoptado como operatoria habitual la reutilización de dichos sistemas. Para ello es necesario investigar, basados en las recomendaciones del fabricante y mediante validación, y asimismo verificar que el sistema podrá ser reutilizado, determinando los parámetros críticos y las condiciones y frecuencias de reutilización. Es importante aclarar que la reutilización de sistemas sin realizar pruebas de verificación propias no es parte de la garantía de calidad en la distribución, por lo que, si bien es una buena práctica desde el punto de vista de la sustentabilidad y cuidado del medio ambiente, se requiere de datos propios que confirmen que tales sistemas pueden ser reutilizados, de qué manera, cuántas veces, etc.

### ***Capacitación estricta del personal involucrado en el armado***

Al igual que en otros procesos bajo normas de buenas prácticas, el entrenamiento del personal es un punto crítico en el armado del embalaje de productos termosensibles. Este debe estar impartido a todo el personal que esté involucrado en el armado de las configuraciones, e incluye a quienes manipulan los insumos. Las capacitaciones deben ser iniciales y periódicas, las que, a su vez, se dividen en: programadas (incluidas dentro del plan anual de capacitaciones) y no programadas (surgidas como medida de mejora a partir de necesidades detectadas mediante herramientas de calidad). Es recomendable que la capacitación incluya una base teórica, con evaluación escrita, y también un entrenamiento práctico. Se sugiere documentar el armado de las configuraciones con material fotográfico y/o audiovisual, que permite una mejor visualización de los detalles. Se sugiere, además, una continua verificación de la efectividad del entrenamiento por parte del responsable del sector.

## 8. Conclusiones

Como dijimos al comienzo, muchas veces necesitamos transportar productos para la salud termosensibles por largas distancias, lo que implica que nuestro sistema de embalaje debe ser apropiado para mantener las condiciones de temperaturas requeridas y ser eficaz durante tiempos mayores a 24, 48 o 72 horas, según el caso. Para lograrlo debemos considerar los cambios de temperatura/humedad en nuestras rutas según el momento del año, por lo cual es fundamental realizar la validación del embalaje en las rutas críticas, en invierno y en verano como mínimo, teniendo en cuenta los tiempos de distribución requeridos para llegar a los destinos críticos (PQ), ya que muchas veces los ensayos estáticos (OQ) no simulan estrictamente las condiciones de transporte (aéreo/terrestre).

Otro elemento importante es seleccionar opciones que incluyan insumos de bajo costo, hasta llegar a configuraciones de mayor costo, con materiales altamente eficientes, que pueden darnos la opción de ser reutilizados. También es determinante analizar el volumen y el valor de los productos a transportar. De todas formas, el entrenamiento del personal que realiza el *picking*, prepara y cierra las configuraciones, como así también del personal involucrado en la distribución (oficinas de trasbordo, transportistas, etc.), constituye un elemento clave a la hora de garantizar el éxito en el mantenimiento de los productos termosensibles a la temperatura requerida y garantizar de este modo que el proceso de distribución no tenga un impacto negativo sobre su calidad, eficacia y seguridad.

Podemos sumar a este proceso operativo de armado correcto de las configuraciones otros elementos y/o herramientas útiles a la hora de analizar los puntos críticos de control, como el *análisis de riesgo* de todas las etapas que componen este proceso.