



## Ricardo Miranda

Farmacêutico Bioquímico, formado pela Universidade de São Paulo, Pós-graduação CEAG- Fundação Getúlio Vargas; MBA em Gestão Econômica e Estratégica de Projetos e Certificação Black Belt pelo Instituto Vanzolini - USP.

Atuou em várias áreas técnicas da indústria farmacêutica (qualidade, desenvolvimento, produção, engenharia, excelência operacional, logística e supply).

Mais de 15 anos atuando na área de logística de temperatura controlada nas Américas e Presidente do Comitê de Cadeia Fria ISPE-Brasil.

Professor do Curso de MBA Gestão Logística de Produtos Sujeitos à ANVISA e MAPA-IPOG.

Consultor Sênior na RM Consulting.

Diretor de Operações do Grupo Polar



## Agenda

- Abertura
- Expectativas
- Porque Cold Chain
- Conceitos de A a Z
- Soluções de Transporte:
  - Passivas
  - Ativas
- Guia Anvisa 2017
  - Caracterização de Rotas
  - Perfil de Temperatura
  - Qualificação de Design
  - Qualificação de Operação
- Qualificação de Desempenho
- Manutenção do Sistema Qualificado
- Excursões de Temperatura
- Logística de Temperatura Controlada 15 a 30°C
- Encerramento



## Importância da Logística de Temperatura Controlada

### Deloitte: 2016 Global Life Science Outlook

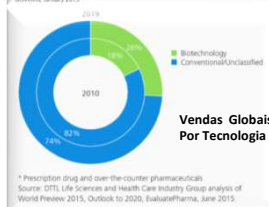
#### Biotech segment

Biotech drugs (vaccines, biologics) continue to gain traction in the life sciences sector. Of the top 10 pharma products by sales in 2014, the majority of them were biotech drugs, including monoclonal antibodies and recombinant products. Treatments for rheumatoid arthritis, Hepatitis C, and cancer figure most prominently in the list of the most sales-generating drugs.<sup>10</sup>

Biotech drug sales were an estimated \$289 billion in 2014 and are projected to grow to \$445 billion by 2019 (Figure 2).<sup>11</sup> In addition, biotech's share of worldwide prescription drug and over-the-counter pharma sales is projected to increase from 23 percent in 2014 to 26 percent in 2019 (Figure 3).<sup>12</sup>



Source: DTI, Life Sciences and Health Care Industry Group analysis of industry report: Global Biotechnology, 8/2014, January 2015



\* Prescription drug and over-the-counter pharmaceuticals  
Source: DTI, Life Sciences and Health Care Industry Group analysis of World Previews, Outlook to 2020, EvaluatePharma, June 2015



## Importância da Logística de Temperatura Controlada

“A Organização Mundial de Saúde levantou que 50 % das vacinas em todo mundo chegam sem condições de uso aos pacientes”.

*Fonte: Dr. Umit Kartaglu, Quality, Safety & Standards, Dept. of Immunization, Vaccines and Biologicals, WHO*

**50% OFF**

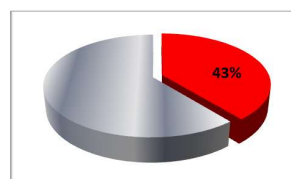
SEMINÁRIO DE  
**GESTÃO EM CADEIA FRIA**



## Importância da Logística de Temperatura Controlada

“**43%** das deficiências críticas ou maiores são relativas ao controle e/ou monitoramento das temperaturas de armazenagem ou transporte”.

John Taylor (MHRA – UK)



SEMINÁRIO DE  
**GESTÃO EM CADEIA FRIA**



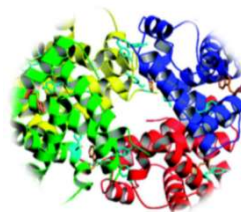
## Conceitos

### Medicamentos Biológicos

- Moléculas proteicas altamente complexas, cuja atividade biológica é dependente da sua integridade estrutural. Tanto a instabilidade química quanto a física podem contribuir para uma perda de atividade (\*).



(\*) Guia Anvisa  
Versão 2 – Abr 17



## Conceitos

### Cadeia Fria ou Rede de Frio (\*)

- A cadeia de frio engloba todas as instalações de armazenamento e transporte, necessárias para o embarque de um produto que requeira temperatura controlada de armazenamento (e transporte), desde o fabricante até o usuário final.
- É o processo englobado pelas atividades de armazenamento, conservação, manipulação, distribuição e transporte dos Produtos Sensíveis à Temperatura

(\*) Guia Anvisa  
Versão 2 – Abr 17



## Conceitos

### Produtos Sensíveis a (Tempo e ) Temperatura

- São produtos que possuem faixas específicas de temperatura para sua armazenagem e transporte.
- A exposição à temperaturas fora dessas faixas podem provocar dano ao produto, relativo a sua qualidade, eficácia, segurança ou estabilidade.

Fonte: ICH Q1A - STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS



## Conceitos

### Cadeia Fria (Uma Definição Simples)

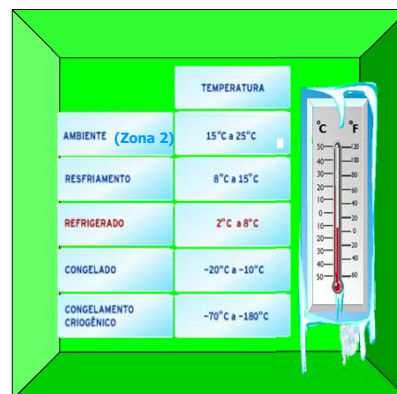
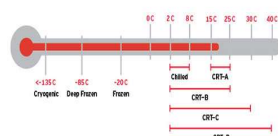
- O processo de armazenar e/ou transportar materiais, granéis ou produtos acabados sensíveis a temperatura através de um sistema logístico pré-determinado, mantendo as condições de temperatura dentro de uma faixa pré-estabelecida.



## Conceitos

### Faixas de Temperatura

- Estabelecidas pelas autoridades sanitárias.
- Base para os Estudos de Estabilidade.
- Podem variar em diferentes partes do mundo.




## Conceitos

### Movimentação

- **Transporte:**
  - Movimentação efetuada sobre controle do fabricante, sua afiliada local ou importador direto, até a transferência da posse ao primeiro cliente, geralmente um cliente intermediário.
- **Distribuição:**
  - Movimentações efetuadas pelos clientes intermediários (distribuidoras, centros de distribuição do mercado varejista e hospitais) e/ou armazéns terceirizados, até a finalização do processo com a administração do produto no usuário (paciente).



## Conceitos

- **Excursão de Temperatura (\*):**
  - Uma excursão de temperatura é um desvio das condições de armazenagem aprovadas para um produto por um determinado período de tempo, seja durante a armazenagem ou o transporte.
- **Qualificação (\*):** 
  - Prova documentada que demonstra, com um alto grau de confiança, que um processo específico irá cumprir com o critério de aceitação pré-determinado.
- **Validação (\*):**
  - Prova documentada, realizada sob condições altamente controladas, que demonstra que um processo produz um resultado consistentemente, cumprindo com o critério de aceitação pré-determinado.

(\*) Guia Anvisa  
Versão 2 – Abr 17

## Conceitos

### Temperaturas

- **Armazenagem:**
  - São as condições de armazenagem de um item, especificadas em seu registro e constantes em sua rotulagem, para estocagem por longos períodos (vida útil).
- **Transporte e Distribuição:**
  - É a faixa de temperatura e o período de tempo que um produto pode ser exposto fora de suas condições ideais de temperatura de armazenagem e que não causarão efeitos contra a segurança, eficácia ou qualidade sobre o mesmo, sendo que esta faixa será sempre suportada por estudos de estabilidade.



## Conceitos

### Temperaturas

- **GUI 00069:**

- “Produtos podem ser transportados ou armazenados por períodos curtos de tempo fora dos limites de rotulagem, baseados em estabilidades e justificativa técnico científica”

- **USP <1079>:**

- “A faixa de temperatura de armazenagem pode não ser indicativa dos limites aceitáveis durante o transporte”
- “Artigos rotulados como condições especiais de armazenagem (ex. entre 2 e 8°C) variam muito em relação a suas tolerâncias para exposições a curtos períodos ao calor ou frio.



## Conceitos

### Gerenciamento da Cadeia Fria

- Como definido pela USP Capítulo <1079> Good Storage and Shipping Practices, a distribuição e transporte dos PFSTT podem seguir uma variedade de rotas, através de um sistema complexo, até atingir seu destino final (paciente).
- No slide a seguir há uma representação simplificada deste sistema proposto pela Farmacopeia Americana (USP).



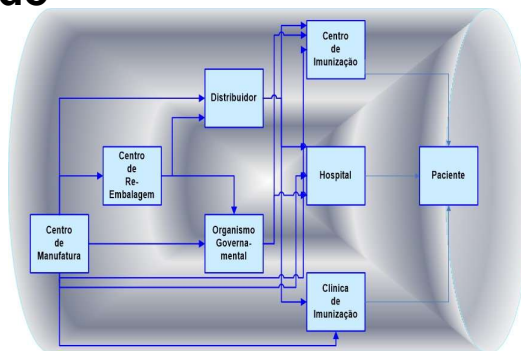


## Conceitos

### Gerenciamento da Cadeia Fria

#### • Modelo simplificado de distribuição:

Este sistema de armazenagem, distribuição e transporte que requer estas condições especiais é denominado de Gerenciamento de Cadeia Fria.



## Conceitos

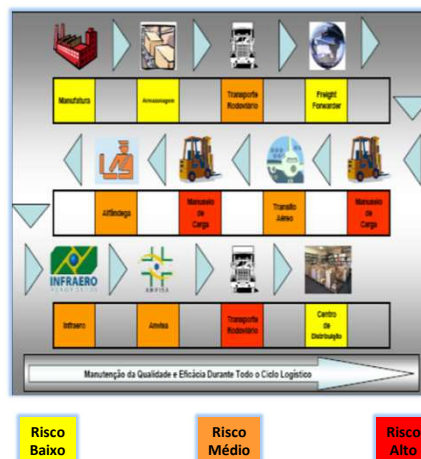
### Gerenciamento da Cadeia Fria

- Todas as pessoas e empresas envolvidas com as atividades de transporte têm a responsabilidade de garantir que as condições de transporte sejam mantidas, desde a saída da empresa fabricante até a entrega ao cliente final (\*).
- Todos os participantes deste modelo logístico são responsáveis solidários pela manutenção da integridade da cadeia de frio devendo possuir:
  - Infraestrutura.
  - Os conhecimentos & treinamentos necessários.
  - Uma sistemática operacional e de controle que garantam as Boas Práticas de Armazenagem, Distribuição e Transporte



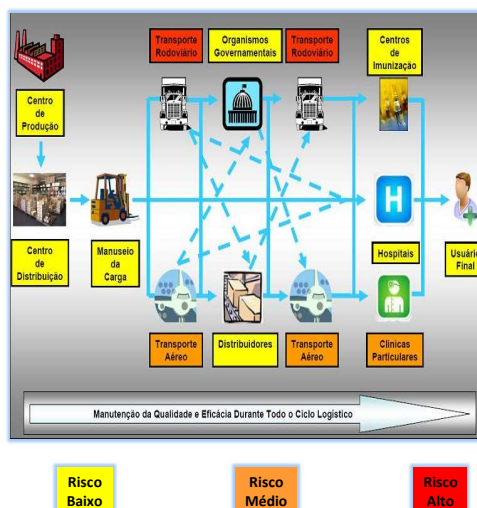
## Conceitos

- Fluxo Logístico Internacional
  - Cadeia logística de alta complexidade, envolvendo diversos segmentos, que se inicia pelo envio de insumos farmacêuticos as plantas manufatureiras de produtos sensíveis a tempo e temperatura, seu processamento e armazenagem, para posterior transporte, distribuição nacional ou exportação.



## Conceitos

- Fluxo Logístico Nacional:
  - Em um país de dimensões continentais como o Brasil, onde as temperaturas podem variar desde extremos de calor (tipicamente região norte) a temperaturas relativamente baixas nas serras da região Sul, a distribuição de produtos farmacêuticos sensíveis a tempo e temperatura é um desafio que exige uma prática sistemática por parte de todos os envolvidos, visando a garantir as Boas Práticas de Armazenagem, Transporte e Distribuição durante todo o ciclo logístico.



## Conceitos

### Monitores de Temperatura

- Conforme estabelecido pela RDC 234/05 e RDC 38/10, referentes a Importação de Produtos Biológicos, os envios de produtos farmacêuticos sensíveis a tempo e temperatura devem possuir monitores de temperatura, com registros contínuos, para garantir que a temperatura desejada seja mantida durante o período de transporte.
- O capítulo <1118> Monitoring Devices da Farmacopéia Americana apresenta uma base sobre as tecnologias disponíveis.

## Conceitos

### Monitores de Temperatura

- **Químicos:**
  - Baseados em reações químicas ativadas por temperaturas, são sujeitos a interpretações e podem gerar falsos positivos ou negativos.
- **Eletrônicos:**
  - Dispositivos providos de software de aquisição de dados, podendo ser combinados com GPS, RFID, etc.

## Conceitos

### Monitores de Temperatura Eletrônicos

- São equipamentos capazes de armazenar dados por longos períodos, criando histórico contínuo para emissão de relatórios não editáveis. O intervalo de amostragem dos dados é ajustado pelo usuário conforme necessário (\*).
- Armazenam dados por longos períodos.
- Criam histórico contínuo.
- Emitem relatórios não editáveis.
- Exatidão mínima de  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .
- Devem ser calibrados periodicamente na faixa de utilização.
- Devem estar localizados o mais próximo possível do produto.
- Resolução mínima de  $0,1^{\circ}\text{C}$ .



## Conceitos

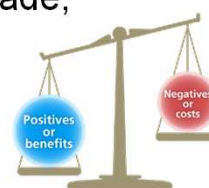
### Exemplos:



## Soluções de Sistema de Transporte

*Todo produto para a saúde é sensível a temperatura ...*

- A escolha adequada de uma solução logística, baseada em uma análise de risco, determina a forma mais adequada (custo-eficiente) para o transporte, assegurando sua qualidade, segurança e eficácia.



## Soluções de Sistema de Transporte

**PDA #39 – Componentes de Embalagem**

- **Primária:** esta em contato com o produto (frasco, seringa, ampola, etc.).
- **Secundária:** identifica, protege e comunica informações sobre o produto (cartucho).
- **Terciária:** determina a quantidade de unidades de embalagens secundárias e protege a carga de impactos mecânicos durante o manuseio e transporte (caixa de embarque de papelão).
- **Auxiliares:** são adicionados em combinação com as unidades de transporte para a manutenção da temperatura requerida (ativas, passivas e mistas).

## Soluções de Sistema de Transporte

### WHO

- Annex 9 Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products / 2011:
  - Conformidade com os requerimentos e padrões locais e internacionais.
  - Assegurar a manutenção dos requisitos de temperatura durante o tempo estimado em trânsito.
  - Assegurar a proteção das pessoas e no caso de ocorrência de vazamentos ou quebras.
  - Melhor resultante entre custo e requisitos logísticos.
  - Detecção de violação da carga



## Soluções de Sistema de Transporte

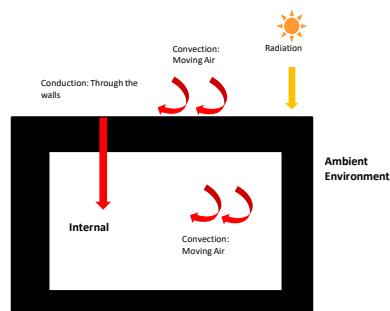
### Fontes de Calor

- Há 3 tipos de troca de calor que podem afetar as soluções de transporte, afetando os produtos de cadeia fria em seu interior:

**Condução:** Transmissão de calor através das paredes, onde os dois lados possuem diferentes temperaturas. O calor move-se do lado mais quente ao mais frio.

**Convecção:** Movimentação do ar "quente" sobre as paredes frias do container, gerando um fluxo de ar.

**Radiação:** Transmissão de calor do ambiente através das paredes do container por meio de ondas eletromagnéticas.



## Soluções de Sistema de Transporte

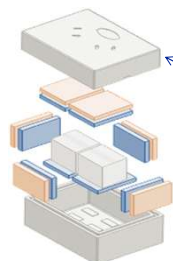
### Sistema de Transporte Passivo

- Sistemas passivos constituem-se por componentes e materiais destinados a manter o conteúdo interno dentro de uma faixa de temperatura e por um período de transito pré-determinados, sem utilização de meios de assistência mecânica.
- As embalagens auxiliares são geralmente compostas por um isolante térmico e a temperatura interna é mantida por meio de elementos frios (refrigerados e/ou congelados), os quais por sua vez são baseados em sistemas eutéticos para a manutenção da temperatura dentro dos limites específicos para o produto.

## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Passivo

- Não utilizam sistemas mecânicos ou eletromecânicos para a manutenção da temperatura interna:



Existem 2 Componentes Chave:

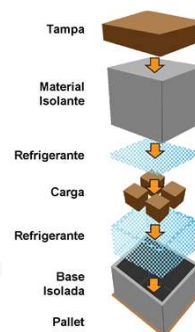
**Material de Isolamento:**  
Cria a barreira entre o ambiente interno e externo.

**Material Refrigerante:**  
Reage contra a temperatura interna e causa mudanças na temperatura, mantendo em uma determinada faixa.

## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Passivo

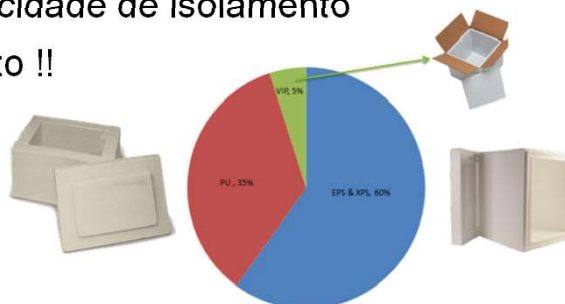
- **Isolantes Térmicos:**
  - EPS, XPS, PU, VIP, Espuma Pack (bolsas térmicas), etc.
- **Elementos Refrigerantes:**
  - Espuma, gel, base água, PCM, etc.
  - Podem ser resfriados ou congelados.
- **Materiais de Isolamento:**
  - EPS, XPS, bolhas de ar, flocos de EPS, papelão, etc.
  - Diminuir o excesso de frio inicial.
  - Evitar a movimentação da carga.



## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Passivo

- **Isolantes Térmicos**
  - Maior capacidade de isolamento
  - maior o custo !!



1. Cold Chain Market by Type, Application & Region - Global Trends & Forecast to 2019, Marketsandmarkets.com, Nov 2014  
2. Fresônia Protective Packaging March 2014  
3. Global Smart Packaging Market 2014-2020, Industry Arc



## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Passivo

- **Sistemas Descartáveis:**

- Uso de uma forma única, mas podem ser reutilizados em todo ou em parte, após comprovação das boas condições dos materiais comprovadas mediante inspeção visual.
- As embalagens são geralmente feitas de polietileno de baixa densidade (PEBD), poliestireno expandido (EPS), poliuretano (PUR), painéis de isolamento a vácuo (VIP) ou uma combinação desses materiais, e algumas vezes protegidas por uma caixa externa (normalmente de papelão ondulado ou poliondas plásticas).

## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Passivo

- **Sistemas Duráveis:**

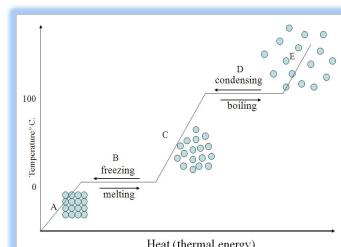
- Uso múltiplo e muitas vezes fazem parte de um programa de circuito fechado que contemple a reutilização das mesmas.
- Constituídas de caixas térmicas de polietileno de alto impacto, bolsas térmicas forradas com isolantes térmicos, embalagens com parede exterior de material laminado como fibra de vidro ou plástico moldado com núcleo em poliuretano (isolamento embutido internamente às paredes da embalagem).

## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Passivo

#### • Refrigerantes Eutéticos:

- Sistemas Composto ou mistura onde a mudança de fase sólido-líquido ocorre a uma temperatura específica e praticamente constante, conforme exemplificado no gráfico.



#### Materiais Eutéticos

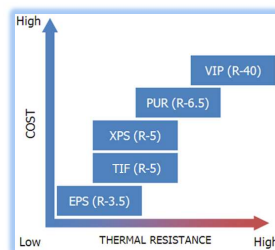
Água/Gelo - Soluções em gel (CMC ou carboxivinílicas)  
Espumas termo fixas (fenólicas)  
Espumas de Poliéster

## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Passivo

#### • Condutividade Térmica:

- Diferentes perfis de isolamento térmico, sendo que quanto menor a condutividade (maior R: resistência térmica) melhor será a capacidade de isolamento do material.



$$H = k \times A \times \frac{\Delta T}{x}$$

Onde:

H= Fluxo de Calor  
k= Condutividade Térmica  
A= Área  
 $\Delta T$ = Diferença de temperatura  
x= Espessura

## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Passivo

#### Vantagens (\*)

- Permite controle estrito de temperatura.
- Sem limites de destino.
- Performance repetitiva.
- Sem risco de falha de componentes mecânicos.
- Descartável e/ou reutilizável durante todo ano.

#### Desvantagens

- Volumosas.
- Componentes múltiplos.
- Condicionamento dos elementos frios e perda de espaço útil.
- Impactada pela temperatura ambiente.
- Limite de tempo.
- Dificuldade de descarte, reciclagem ou reuso

## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Ativo

- Sistemas de embarque automatizados, como os containers refrigerados, normalmente são dotados de uma unidade refrigeradora mecânica, com autonomia por longo período de tempo.



## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Ativo

- Dividem-se em duas categorias:
  - **Elétricos:** sistema de controle ativo baseado em compressor (refrigeração) e aquecimento elétrico. Dotados de baterias que conferem autossuficiência para transportes, estas soluções devem ser periodicamente conectadas a uma fonte de eletricidade.
  - **Gelo-Seco:** através de um compartimento para o estoque de gelo-seco, que tem sua abertura controlada por um termostato, promove-se a refrigeração. Periodicamente este compartimento deve ser reabastecido com gelo-seco.

## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Ativo

- **Exemplos:**



## Soluções de Sistema de Transporte

### Sistema de Transporte Ativo

#### Vantagens

- Trabalha em faixas estritas de temperatura.
- Mantém o produto em temperaturas mais baixas.
- Se elétricos protegem contra calor e frio
- Menor influência da temperatura externa
- Sem limite de tempo.
- Performance repetitiva ao longo do ano.
- Redução do número de embalagens.

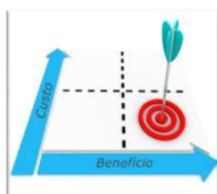
#### Desvantagens


- Volumosos.
- Pesados, manuseio mais complexo
- Componentes múltiplos.
- Requer gerenciamento durante a rota.
- Disponibilidade de equipamentos e rotas limitada.
- Necessidade de reabastecimento (gelo seco)

## Soluções de Sistema de Transporte

### Conclusão

- A melhor solução é aquela que atende os requisitos logísticos e de qualidade, a um custo que faça sentido pelo que agrega de valor.






# Guia Anvisa 2017

## Qualificação de Embalagens Passivas

SEMINÁRIO DE  
**GESTÃO EM CADEIA FRIA**




### Qualificação de Embalagens


---

**Guia Anvisa:**

- **GUIA PARA A QUALIFICAÇÃO DE TRANSPORTE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS – Abril de 2017:**
  - Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação.
  - Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo.
  - Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.
  - As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa.



SEMINÁRIO DE  
**GESTÃO EM CADEIA FRIA**



## Qualificação de Embalagens

### Generalidades

- **Qualificação vs Validação:**
  - Processos de transporte podem ser qualificados ao invés de validados, uma vez que não é possível controlar, no mundo real, todos os parâmetros que podem afetar o processo de transporte (por exemplo, condições climáticas, atrasos de aduana e tráfego, falhas mecânicas, etc.).
- **Generalidades:**
  - Todas as pessoas e empresas envolvidas com as atividades de transporte têm a responsabilidade de garantir que as condições adequadas de transporte sejam mantidas, desde a saída da empresa fabricante até a entrega ao cliente final.
  - A temperatura na qual o produto biológico deve ser transportado é aquela que assegure a manutenção da qualidade do produto, comprovada pelo estudo de estabilidade de longa duração apresentado.

## Qualificação de Embalagens

### Generalidades

- **Generalidades:**
  - A empresa poderá prever excursões de temperatura ao longo do transporte, por tempos limitados, desde que a mesma tenha realizado estudos de estabilidade de estresse, que deem suporte as excursões pretendidas.
  - Além de possuir a cadeia de transporte adequadamente qualificada, toda importação de um produto biológico deve ser monitorada quanto à manutenção da temperatura de conservação.
  - Adicionalmente, recomenda-se o monitoramento da temperatura durante o transporte de produtos biológicos em território nacional.

## Qualificação de Embalagens

---

Estudos de Cadeia Fria

### Caracterização de rota

Perfil de Tempo & Temperatura

SEMINÁRIO DE

**GESTÃO EM CADEIA FRIA**

CRF-PR

## Qualificação de Embalagens

---

**Base Legal**

- **RDC nº17/2010**
  - Define qualificação como sendo o conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados.

➔ **Protocolo:**

- ➔ Pré-aprovado
- ➔ Modal
- ➔ Rota
- ➔ Materiais
- ➔ Configurações
- ➔ Monitores
  - ➔ Quantidade & Tipo
  - ➔ Calibração

➔ **Relatório:**

- ➔ Aprovado
- ➔ Dados
- ➔ Discussão Científica
- ➔ Conclusivo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SEMINÁRIO DE

**GESTÃO EM CADEIA FRIA**

CRF-PR



## Qualificação de Embalagens

### Base Legal

- **Tipos de Estudos de Qualificação:**
  - Desenho (QD)
  - Operação (QO)
  - Performance ou Desempenho (QP)
- **Legislação Suporte:**
  - RDC nº 55/2010
    - Requer QO & QP
    - QD facultativa



## Qualificação de Embalagens

### Fluxo Recomendado

- Uma etapa somente inicia após a conclusão da anterior.
- Caso não seja observado deve-se:
  - Manter claro a estratégia no protocolo.
  - Mencionar a aceitação do risco de perda do estudo.



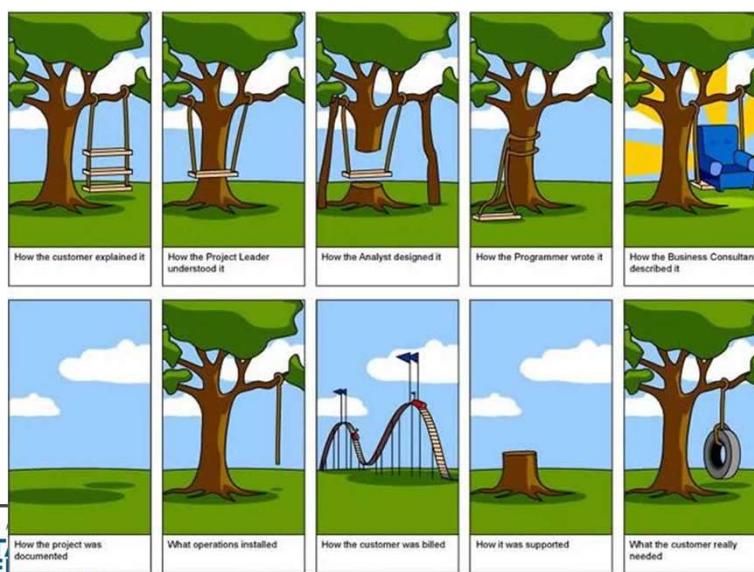
## Qualificação de Embalagens

### Especificação de Requerimento de Usuários – ERU

- **Termo em inglês: URS – User Requirements Specification)**
  - Documento que deve definir os requerimentos necessários de forma detalhada e consistente para atender um projeto de qualificação, descrevendo o que se quer realizar com ele.
  - Esses requerimentos devem ser escritos do ponto de vista do usuário, sem definir sua funcionalidade.
  - A aprovação desse documento deve ser atribuída aos responsáveis pela Qualidade e/ou Distribuição.
  - A critério da empresa, estas informações podem estar contempladas no desenho do estudo ou qualificação de operação.

## Qualificação de Embalagens

### Especificação de Requerimento de Usuários (ERU)



## Qualificação de Embalagens

### Especificação de Requerimento de Usuários – ERU

- **Definição de Pior Caso:**
  - Rota (duração e distância)
  - Etapas de Transporte
- **Perfil de Temperatura ( próx.tópico)**
- **O que mais considerar?**
  - Requisitos de Temperatura do produto
  - Estudos de Estabilidade
  - Especificações dos Materiais de Embalagem Auxiliares
  - Tamanho das Ordens Comerciais (Máx. e Mínimo)
  - ...



## Qualificação de Embalagens

### Especificação de Requerimento de Usuários – ERU

- **PDA Technical Report #39:**
  - Especificações Funcionais

Documento formal onde são sumarizados e registrados os parâmetros críticos a serem observados



## Qualificação de Embalagens

### Especificação de Requerimento de Usuários – ERU

- **Caracterização de Rotas:**

- Rota é o mapeamento detalhado da origem até o destino, considerando todos os nós logísticos e o(s) tipo(s) de transporte, bem como o tempo de cada etapa.

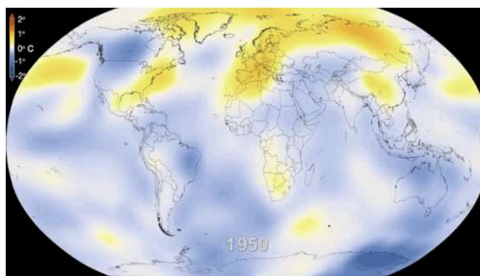
- **Verificação das Condições Ambientais:**

- Considerar:

1. Origem & Destino
2. Principais “Nós” Logísticos

- Fontes dos Dados:

1. Monitoramentos Reais
2. Fontes Meteorológicas Oficiais



## Qualificação de Embalagens

### Caracterização de Rotas

- Com os tempos de cada etapa e temperaturas máximas e mínimas, para os diferentes períodos, define-se o perfil de temperatura. É recomendável apresentar este resultado graficamente.
- Cada organização ou empresa deve definir seu perfil de temperatura, uma vez que as características citadas acima variam de acordo com a rota utilizada.
- A temperatura do transporte não é mesma a temperatura ambiente externa (clima).
- Avaliar as temperaturas extremas da rota e a possibilidade destas ocorrências (relevância e representatividade), eliminando eventos pontuais.
- Prever todos os riscos = aumenta o custo da embalagem.
- Nem sempre verão e inverno são os piores períodos para transporte.

## Qualificação de Embalagens

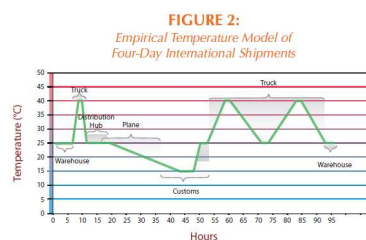
### Caracterização de Rotas

- Não há uma fórmula pronta ou regra rápida para desenvolver seu perfil de temperatura para testes de operação.
- Sempre melhor utilizar seus dados e criar seu perfil de temperatura do que os perfis prontos!
- ISTA 5B e ISTA 7D: sugerem ciclos gerais e não específicos, que não detalham a rota. Não trata as variações individuais de cada processo / empresa. Atende apenas uma parcela de empresas que estão nos EUA.
- ISTA recomenda: o usuário deve determinar a aplicabilidade de qualquer perfil de temperatura antes de utilizá-lo.

## Qualificação de Embalagens

### Caracterização de Rotas

- **Método Empírico:**
  - Significa assumir o conhecimento da rota.
  - Imprecisão = pode gerar um perfil térmico que não representa verdadeiramente sua cadeia de distribuição.
  - Resultado = embalagem inapropriada: + produto em risco + aumento de custo (perda do produto e embalagem).
  - Dificilmente será “Defensável”



## Qualificação de Embalagens

### Caracterização de Rotas

- **Método Informações Históricas:**

- Informações Históricas = Dados
- Usar temperaturas mínimas e máximas dos pontos de distribuição através de sites oficiais (Ex. INMET).
- Contudo, as embalagens viajam pela terra e pelo ar e a cadeia possui particularidades.
- Ex. T°C da aeronave: pode mudar dependendo do tipo de aeronave, localização da carga e tempo de duração do voo.
- T°C do aeroporto, T°C no baú do caminhão, T°C no local de montagem da carga, cargas em câmaras frias durante o transporte, entre outras variações.

**Temperatura Externa ≠ Temperatura de Transporte**

## Qualificação de Embalagens

### Caracterização de Rotas

- **Método Dados Reais:**

- Dados são coletados através de temperaturas externas já encontrada em rotas anteriores.
- Temperaturas encontradas, são temperaturas reais encontradas em campo.
- Este método gera um alto grau de confiança para executar o perfil térmico da qualificação de operação e posteriormente a qualificação de desempenho.
- Coletar dados leva tempo mas é mais “barato” do que ter uma embalagem mal dimensionada, que pode custar mais do que o necessário e ainda trazer excursões de temperatura.

**Opção Mais Confiável**

## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Design (QD)

- A qualificação de desenho é realizada para garantir que os requerimentos funcionais do sistema de transporte proposto sejam cumpridos.
- Esta qualificação deve ser realizada anteriormente às qualificações de operação e desempenho.
- Uma qualificação de desenho bem conduzida e com resultados satisfatórios garante uma alta confiança para a qualificação de operação.



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Design (QD)

- Parâmetros:
- Duração do processo
- Perfil de temperatura ambiente definido
- Localização e quantidade do material refrigerante ou do sistema de ar condicionado;
- Configuração da carga no sistema de transporte
- Localização dos equipamentos responsáveis por monitorar a temperatura
- Tipo de sistema de transporte utilizado (isolado ou não, passivo ou ativo)
- Massa térmica mínima e máxima
- Outros parâmetros podem ser avaliados



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Operação (QO)

- Conjunto de estudos documentados que estabelece, sob condições especificadas e controladas, que o sistema ou subsistema opera conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas.
- A qualificação de operação é uma simulação das piores condições que podem acontecer em um transporte real.
- A realização dos testes deve ocorrer em ambientes de temperatura controlada, como por exemplo, em câmaras climáticas.
- Quando não for possível ou aplicável a realização da qualificação de operação em ambientes de temperatura controlada a empresa deverá apresentar uma justificativa técnica e o racional da abordagem escolhida.



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Operação (QO)

- Segunda etapa no processo de qualificação de cadeia de frio, sendo executado em câmaras climáticas, desafiando os sistemas de embalagem em relação aos critérios de aceitação.
- Estes testes são conduzidos com produto real ou placebo (que simule o volume e massa do produto) observando os parâmetros de tempo e temperatura previamente desenvolvidos e documentados na fase de requerimentos funcionais.
- Devem ser avaliadas formalmente (documentado) as variações sazonais de temperatura e a necessidade, ou não, da execução de testes com perfis de temperatura de inverno e verão (regra empírica da variação máxima de 10°C).



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Operação (QO)

- Esta qualificação pode ser realizada com o produto ou com amostras representativas do produto, desde que a massa térmica seja preservada.
- A qualificação deve ser realizada por um tempo significativamente maior do que o esperado para o transporte real, de modo a ter uma faixa de segurança para qualquer imprevisto que possa ocorrer durante o transporte.
- A empresa deverá estabelecer o período máximo de tempo em que o sistema de transporte é capaz de manter a temperatura de conservação do produto, sem que haja excursão de temperatura, em cada situação testada.
- No caso da empresa planejar uma excursão de temperatura no protocolo de qualificação, a mesma deve informar o tempo máximo e a maior temperatura a que o produto pode ser exposto sem que a sua qualidade seja comprometida.
- Testes vibracionais e de choque podem ser planejados como avaliações adicionais.

## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Operação (QO)

- Nestas situações, os estudos de estabilidade de estresse concluídos devem ser apresentados, conforme preconizado pela RDC n° 50/2011, a fim de suportar as excursões de temperatura propostas.
- Número de registradores de temperatura maior que o de transporte real.
- Desafiar os carregamentos mínimo se máximo.
- Monitorar a temperatura externa e simular inverno e verão.
- Intervalo de monitoramento máximo de 30 minutos.
- Testar a abertura das caixas se for aplicável.
- Um número suficiente de testes deve ser realizado para assegurar a robustez dos resultados. Normalmente, três simulações em cada cenário (carregamento e perfil de temperatura externa) é o número mínimo considerado e recomendado para a elaboração do protocolo da qualificação de operação.



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Operação (QO)

- Os seguintes parâmetros devem ser descritos no protocolo



Configuração da caixa

Quantidade de elementos frios

Condicionamento dos elementos frios (tempo/temperatura)

Localização dos Monitores de Temperatura

Cargas Máxima e Mínima & Critério de Aceitação

## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Operação (QO)

- Teste de Simulação de Perfil Térmico
- Carga Máxima e Mínima (triplicata para cada uma)
- Perfil Térmico (triplicata para cada perfil)
- Análise de Risco
- Sensores de Temperatura



Fonte: ASTM D3103-07 (2007), Standard Test Method for Thermal Insulation Performance of Distribution Packages

## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Operação (QO)

- Teste de Simulação de Perfil Térmico.
- Sensor de Temperatura Externa: distância mínima de 30 cm da caixa.
- Se mais de uma caixa for testada ao mesmo tempo, devem estar separadas por pelo menos 15 cm.
- O tempo de gravação de dados não pode exceder 30 min. (recomendado 10 minutos).
- Se possível colocar os sensores em contato direto com o produto ou com a embalagem primária.
- Devem ser utilizados no mínimo 5 sensores.

Fonte: ASTM D3103-07 (2007), Standard Test Method for Thermal Insulation Performance of Distribution Packages

## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Operação (QO)

- Localização dos Sensores
- Cobrir as partes superior, meio e inferior
- Cobrir os diferentes lados (canto / meio)
- Colocar um sensor no local onde será colocado o monitor de temperatura.
- Os resultados satisfatórios da Qualificação de Operação propiciam um alto grau de segurança à realização da Qualificação Performance e devem ser formalmente registrados no relatório de qualificação.

Exemplo de Posicionamento de Monitores



Fonte: ASTM D3103-07 (2007), Standard Test Method for Thermal Insulation Performance of Distribution Packages

## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Performance (QP)

- Consiste no uso de produto real ou placebo e replica as condições comerciais de transporte ao destino desejado para demonstrar que o sistema de distribuição ou transporte desenvolvido é efetivo, robusto e reprodutível por longos períodos de tempo.



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Performance (QP)

- É a verificação documentada que o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reprodutível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados.
- Consiste em embarques consecutivos do produto (ou de amostras representativas do produto) em condições reais, para demonstrar que o processo é efetivo e reprodutível.
- A qualificação é realizada utilizando configurações de carregamento típicas do próprio produto.
- Recomenda-se que os embarques sejam realizados com o próprio produto. No entanto, quando não for possível, os embarques podem ser realizados com amostras representativas do produto, assim como ocorre para a qualificação de operação.

## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Performance (QP)

- Quando possível, os embarques para fins desta qualificação deverão ocorrer na época do ano onde a temperatura da rota seja mais crítica.
- Os monitores da temperatura interna devem estar localizados naqueles pontos avaliados como mais críticos durante as qualificações de operação e desenho, de acordo com o volume do sistema e da quantidade de carga.
- É recomendável que sejam utilizados, no mínimo, dois monitores de temperatura interna, nas posições determinadas como mais críticas nas qualificações anteriores.
- A temperatura externa também deve ser monitorada.
- Conforme o documento ASTM 3103 – Standard Test Method for Thermal Insulation Performance of Distribution Packages, recomenda-se os intervalos de registros de dados entre 10 a 30 minutos para ambas as temperaturas.

## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Performance (QP)

- O tipo, número, tamanho, localização e quantidade material refrigerante utilizado nesta qualificação devem ser os mesmos utilizados nas qualificações de operação e desenho.
- Um número suficiente de testes deve ser realizado para assegurar a robustez dos resultados. Normalmente, três transportes é o número mínimo considerado e recomendado para a elaboração do protocolo da qualificação de desempenho.



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Performance (QP)

- Requerimentos:
  - Qualificação de design e operação estejam completas
  - Protocolo de PQ aprovado
  - SOPs de preparação das caixas
  - Escolher a(s) rota(s) de despacho (pior caso)
  - Região mais quente
  - Região mais fria
  - Mais distante



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Performance (QP)

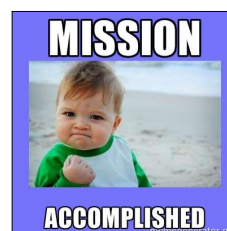
- Requerimentos:
  - Tipo de transporte (aéreo /rodoviário/marítimo)
  - Os despachos devem ser feitos dias diferentes (três despachos/análise de risco)
  - 2 Monitores de temperatura internos (ponto mais frio e mais quente)
  - Monitor de temperatura externo
  - As cargas devem ser representativas das comerciais



## Qualificação de Embalagens

### Qualificação de Performance (QP)

- Os resultados satisfatórios da Qualificação de Desempenho propiciam um alto grau de segurança os produtos sensíveis a tempo e temperatura serão transportados ou distribuídos dentro das faixas de temperatura preconizadas em condições logísticas previsíveis mantendo as características de qualidade, eficácia e segurança dos produtos termos-sensíveis, porém condições não previstas podem ocorrer durante este ciclo gerando excursões de temperatura, que podem ser avaliadas em relação aos estudos de estabilidade existentes.



## Qualificação de Embalagens

### Manutenção do Sistema Qualificado

#### Boas Práticas de Armazenagem e Distribuição (BPAD)

- Os GxPs garantem que o sistema de cadeia de frio esta sob controle, auxiliado sempre pelas análises de risco
- Os processos e sistemas de transporte de cadeia de frio devem ser suportados pelos sistemas de qualidade, propiciando um alto grau de confiança que estes sistemas asseguram a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos



## Qualificação de Embalagens

### Manutenção do Sistema Qualificado

#### Principais Processos Para Assegurar a

#### Manutenção do Sistema Qualificado:

- Qualificação de fornecedores
- Treinamento
- Monitoramento dos equipamentos e processos operacionais
- Monitoramento periódico do sistema qualificado
- Outros Elementos do Sistema de Qualidade



## Qualificação de Embalagens

### Manutenção do Sistema Qualificado

#### Outros Elementos do Sistema da Qualidade

- Controle de Mudanças formal e documentado
- Procedimento de Análise de Riscos
- Procedimento de Investigação de Desvios & CAPA
- Sistema de Documentação
- Procedimentos e especificações de materiais escritos e aprovados
- Programa de Calibração e Qualificação
- Programa de Manutenção Preventiva





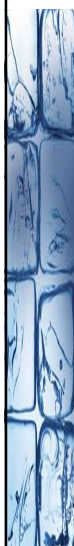
## Qualificação de Embalagens

Manutenção do Sistema Qualificado

**Nosso Desafio:**



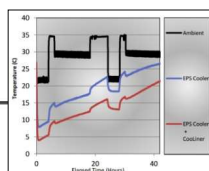
## Excursões de Temperatura Estabilidades



## Excursões de Temperatura

### Generalidades

- As excursões de temperatura devem ser sempre evitadas, em virtude das características de estabilidade das proteínas frente ao efeito térmico. Temperaturas abaixo de 0°C podem levar ao congelamento que, mesmo por um curto período de tempo, pode desnaturar irreversivelmente a proteína, levando a uma perda significativa de eficácia. O mesmo fenômeno pode ocorrer também com exposição a temperaturas acima do cuidado de conservação.
- Apesar de todos os cuidados que devem ser tomados durante o transporte para que a temperatura de conservação seja sempre mantida, algumas vezes, podem ocorrer excursões de temperatura por curtos períodos de tempo.
- Todas as excursões de temperatura devem ser imediatamente e completamente investigadas.
- A dificuldade na avaliação de uma excursão de temperatura reside em garantir que uma determinada excursão não será capaz de alterar a qualidade do produto durante toda a sua vida útil, determinada pelo prazo de validade.



## Excursões de Temperatura

### Generalidades

- Fazem parte do processo
- Nossos esforços são para minimizar a probabilidade de ocorrência
- Quando ocorrerem o que fazer??
- Biológicos: Normatizados: Estudo de Estresse
- Outros:
  - Sem normatização própria
  - Estabilidade Acelerada
  - Estudos de Estresse



## Excursões de Temperatura

### Estabilidades

#### Estudo de Estabilidade ICH

- Conforme o definido pelo ICH – Stability Testing of New Drugs Substances and Products Q1A (R2) o propósito é gerar evidências de como a qualidade de uma substância ativa ou produto farmacêutico varia ao longo do tempo sobre a influência de uma variedade de fatores ambientais, em relação aos seus componentes de embalagem primários e secundários, estabelecendo sua vida útil e recomendações de armazenagem.

#### Estudo de Estabilidade Anvisa

- Os estudos de estabilidade estão regulamentados no Brasil através da Resolução RE nº. 01, de 29 de julho de 2005 e a RDC nº 50 de 2011, que estabelece os procedimentos e condições para realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos, no qual se enquadram a maioria dos produtos sensíveis a tempo e temperatura.

## Excursões de Temperatura

### Estabilidade de Estresse

- Definido pela RDC nº 50/2011.
- Estudo é projetado para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte e/ou armazenamento.
- Cada condição de estresse imposta ao produto poderá levar a um determinado nível de degradação, afetando a sua qualidade.
- Em virtude das condições de estresse serem testadas e o estudo continuar a ser conduzido sob condições de longa duração até o final do prazo de validade, este tipo de abordagem é capaz de avaliar o impacto das excursões de temperatura na qualidade do produto.
- Ele avalia o efeito cumulativo das excursões de temperatura sobre a qualidade do produto.
- Atualmente, este estudo é o exigido para dar suporte na avaliação de possíveis excursões de temperatura.

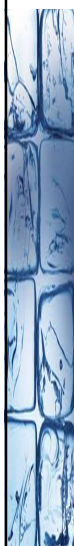
## Excursões de Temperatura

### Estabilidade de Estresse

- **RDC #50:**
- Definido como o estudo projetado para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte e distribuição ou durante armazenamento.
- Parâmetros:
  - O estudo realizado para determinar a temperatura de congelamento do produto, no caso de líquidos e suspensões, deverá constar no estudo de estresse.
  - O estudo de estabilidade de estresse deve ser realizado com pelo menos 1 lote do produto acabado.
  - Os lotes submetidos ao estudo de estresse deverão ser acompanhados até o término do prazo de validade do produto (mantidos em suas condições normais de armazenagem).



## Logística de Temperatura Controlada 15 a 30°C



## Logística de Temperatura Controlada – 15 a 30°C

Consulta Pública 343, Maio de 2017

- Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem, bem como as Boas Práticas de Transporte de Medicamentos
- Manutenção da Segurança, Integridade e Eficácia dos Medicamentos
- Disposições Gerais:
  - VI - monitoramento e controle de temperatura e monitoramento de umidade (de acordo com a rotulagem do medicamento), a depender da atividade desempenhada e do produto a ser manuseado.



SEMINÁRIO DE  
**GESTÃO EM  
CADEIA FRIA**



## Logística de Temperatura Controlada – 15 a 30°C

Consulta Pública 343, Maio de 2017

- Do Transporte e Armazenagem em Trânsito:
- II - monitorar as condições de transporte relacionadas às especificações de temperatura, acondicionamento, armazenagem, umidade e luminosidade do medicamento, quando aplicáveis.
- Expedição e Recebimento:
  - Art. 49 - Cada operação de recebimento deve verificar e registrar:



... as condições de transporte e armazenagem aplicáveis, incluindo requerimentos especiais de temperatura, umidade ou exposição a luz;

SEMINÁRIO DE  
**GESTÃO EM  
CADEIA FRIA**



## Logística de Temperatura Controlada – 15 a 30°C

### Consulta Pública 343, Maio de 2017

- Qualificações e Validações:
- Art. 114 - Equipamentos e sistemas informatizados, devem ser qualificados e validados, quando aplicável, antes do seu uso ou depois de quaisquer mudanças consideradas significativas.
- **Perú:** Documento Técnico Manual de Buenas Prácticas de 
- Almacenamiento de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos (2015)
- Janeiro 2018: controle e monitoramento de temperatura na logística farmacêutica
- **União Europeia:** Guideline Good Distribution Practice 
- of medicinal products for human use (Nov. 2013)

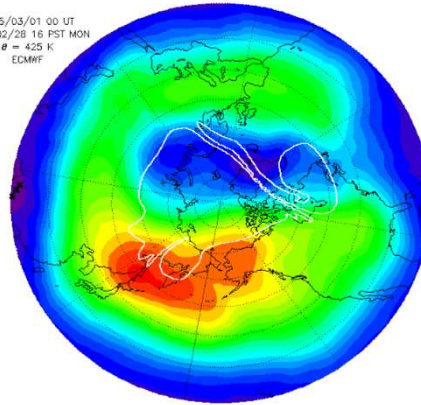
## Tendências

- Controle de temperatura de carga de 15 a 30°C durante o transporte
- Controle de temperatura durante armazenagem
- Qualificação de áreas e sistemas térmicos
- Mapeamentos térmicos e monitoramento contínuo
- Monitores 4.0
- Procedimentos e treinamentos pertinentes
- Exigência Regulatória crescente

# Q & A ?



2005/03/01 00 UT  
2005/02/28 16 PST MON  
 $\theta = 425$  K  
ECMWF



- Ricardo Miranda
- [ricardo.miranda@polartecnica.com.br](mailto:ricardo.miranda@polartecnica.com.br)

# Obrigado!



Setembro 2018 – Curitiba - PR

## Bibliografia

- GUIA PARA A QUALIFICAÇÃO DE TRANSPORTE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS – 2ª Edição – Anvisa
- PDA Technical Report #39
- Manual ISPE Brasil de Cadeia Fria – 1ª Edição