

Supervisión de la climatización durante el almacenamiento y el transporte de productos farmacéuticos.



La estrecha relación entre los medicamentos y productos sanitarios con la salud y la vida de las personas supone que en su proceso de fabricación, desde el desarrollo hasta el suministro final, todo debe ser correcto hasta el último detalle, ya que incluso las irregularidades climáticas más pequeñas durante el almacenamiento y el transporte representan un peligro. Por tanto, se requieren mecanismos de control técnicamente sofisticados.

A diferencia de lo que ocurre con muchos otros productos, el deterioro parcial o total de un medicamento no puede percibirse inmediatamente. Por decirlo de manera informal, el principio de "desembalar / examinar / devolver si no funciona" no es factible para los productos farmacéuticos y mucho instrumental médico.

Por lo tanto, la gestión de calidad debe integrarse en todo el proceso de los medicamentos y productos sanitarios

con mayor exhaustividad que en otros productos, desde el desarrollo pasando por la producción y el almacenamiento hasta la logística.

Todo el ciclo de vida de estos productos debe estar bajo control sin interrupciones; cualquier manipulación inadecuada, en cualquier punto del proceso, puede perjudicar la eficacia y provocar consecuencias graves para las personas que dependen de estos medicamentos.

Un aspecto especialmente sensible al que no se ha prestado suficiente atención durante mucho tiempo es el almacenamiento. Casi sin excepción, los productos farmacéuticos son extremadamente sensibles a la temperatura y la humedad. Esto se aplica especialmente a los medicamentos modernos con estructuras moleculares más complejas o que provienen de la producción biotecnológica.



Puntos de medición necesarios

La supervisión continua de la climatización a lo largo de toda la cadena de procesos de un medicamento es indispensable. Los requisitos correspondientes se pueden encontrar actualmente en muchas publicaciones sobre directrices en todo el mundo, ya sea en los manuales de la organización privada sin ánimo de lucro United States Pharmacopeia (USP) o de la FDA (Food and Drug Administration) de los EE.UU., en las Directivas pertinentes de la Comisión de la UE o en las normativas de producción de medicamentos y principios activos de la República Federal de Alemania, por nombrar solo algunas.



Figura 1

Todas estos reglamentos (legales) están basados en los principios de las Good Manufacturing Practice (Buenas Prácticas de Fabricación) para productos farmacéuticos. Como las buenas prácticas de fabricación GMP abarcan toda la cadena de procesos y no solo la fabricación ("M - Manufacturing"), con el tiempo se han ampliado para incluir subdirectrices de los ámbitos de las pruebas de

seguridad y la evaluación de riesgos: las Good Laboratory Practice ("buenas prácticas de laboratorio"), las Good Distribution Practice ("buenas prácticas de distribución") y las Good Documentation Practice ("buenas prácticas de documentación"). La variable "x" se utiliza con frecuencia para representar genéricamente y englobar en una única sigla las diferentes prácticas (GxP).

Hay dos requisitos primordiales para la supervisión según las GxP: por un lado, una tecnología de medición fiable con una elevada seguridad de datos y, por otro, la colocación de un número suficiente de sensores de medición y el análisis de los datos in situ de los puntos de medición más críticos.

Por ejemplo, todos los puntos en los que se esperan variaciones de temperatura debido a las circunstancias deben ser controlados: en estanterías altas donde hay una diferencia de temperatura entre el aire más frío del suelo y el más caliente del techo; en los pasillos y esquinas estrechas donde la circulación del aire puede ser insuficiente; en huecos sin mercancía por los que el aire exterior puede entrar rápida y frecuentemente; allí donde calefactores, lámparas y ventiladores generan acumulaciones de aire frío o caliente; o en las cercanías del techo, de ventanas y de paredes al exterior en los que el aire se recalienta o enfría según sea la temperatura exterior (fig. 1).

Además de las variaciones de temperatura, también es importante supervisar la humedad en los distintos niveles de temperatura (temperatura ambiental normal hasta unos +25 °C, rango de refrigeración hasta -18 °C, rango de ultracongelación hasta unos -80 °C), ya que las variaciones de temperatura influyen, por ejemplo, en el punto de rocío, lo que puede dar lugar a una condensación que produzca una disminución inaceptable de la calidad o incluso el deterioro total de los productos farmacéuticos almacenados.

Normativas, directrices y reglamentos legales

Mediante un análisis de la distribución de la temperatura y la humedad ("mapping") en el refrigerador, el almacén, la caja o el contenedor en cuestión, se identifican los puntos de medición y se equipan con dispositivos de registro de datos con sensores integrados (data loggers). Las directrices correspondientes se definen, por ejemplo, en el capítulo 3.2.1 de las Directrices GPD UE o también en el documento de la Organización Mundial de la Salud OMS titulado "Temperature Mapping of Storage Areas": Technical supplement to WHO Technical Report Series, No 961, 2011" de mayo de 2015 [1].

La identificación de estos puntos neurálgicos ("puntos críticos de control", CCP) constituye la base para una supervisión posterior a largo plazo y también la base para el éxito de las auditorías.



Las directrices solo son legalmente vinculantes si se adoptan en las leyes reglamentaciones correspondientes. Por ejemplo, las directivas GMP están incluidas en la Ordenanza sobre Medicamentos e Ingredientes Activos y, por lo tanto, son legalmente vinculantes para los farmacéuticos ("titulares de una licencia de fabricación de medicamentos residentes en Alemania"); y los comerciantes mayoristas y los intermediarios farmacéuticos deben cumplir con las directivas GDP de la UE según el apartado 1a de las Directrices GPD UE.

Independientemente de estas "legalizaciones", es recomendable considerar las directrices GxP como normas legales, a través de cuya observancia se puede estar seguro de actuar de forma enfocada al cliente y al paciente así como de estar de acuerdo con las leyes de nivel superior en todo momento.

Alcance en el diseño de los mappings

En lo que respecta al mapeo de la temperatura, las directrices solo proporcionan una afirmación cualitativa que deja margen para el diseño individual, pero que también tiene que formularse si no se quiere perjudicar la calidad de los medicamentos almacenados o transportados.

Las directrices también dejan suficiente margen para una valoración individual de los riesgos. Por poner un ejemplo de las condiciones ambientales, una pastilla para el dolor de cabeza no es tan crítica como una vacuna, que se vuelve ineficaz si no se almacena permanentemente a -80 °C.

El margen que dejan las directivas también es razonable porque los almacenes y los contenedores de transporte son muy diferentes y cada situación espacial tiene su propia disposición y, por tanto, sus propios requisitos.

Por lo tanto, las directivas respectivas únicamente determinan que el número y la disposición de los puntos de medición puedan detectar de manera suficiente las diferencias de temperatura y los valores de humedad en las zonas del recinto. Las medidas pertinentes deben ser reproducibles y deben estar documentadas.

En función del tamaño del almacén o de la cámara frigorífica, el número y la distancia de los registradores de datos colocados varían naturalmente. En general, el procedimiento consiste en establecer primero una red tridimensional de registradores de datos a la misma distancia. Las distancias y el número de sensores se adaptan razonablemente al tamaño y, sobre todo, a las circunstancias del recinto en cuestión. Es necesario colocar sensores adicionales en lugares sensibles del recinto (pasillos estrechos, trampillas de carga, concentraciones de aire caliente o frío provocadas por los aparatos eléctricos, etc.). En definitiva, se trata siempre de la distribución uniforme de los sensores en el recinto, en relación a la probabilidad de que se produzcan divergencias de medición provocadas por las particularidades del recinto y al factor de riesgo individual del producto almacenado.

En [1] también figuran especificaciones cuantitativas sobre las distancias: por ejemplo, la distancia entre los distintos registradores de datos debería ser de "entre 5 y 10 metros", y en los almacenes más grandes posiblemente de entre 20 y 30 metros, pero también queda claro, por el contexto argumentativo general, que se trata de ejemplos y no de especificaciones estrictas.

Mapping como servicio externo de metrología

En determinadas circunstancias, si no se quiere optar por registradores de datos, la opción es tomar la temperatura y la humedad manualmente sección a sección, pero así la finalización de todo el proyecto se retrasa, de modo que el ahorro de material no se compensa debido al gasto adicional de tiempo, por regla general.

En definitiva, solo los registradores de datos electrónicos con sensores integrados que tienen la capacidad de registro y memoria para datos suficientes durante todo el periodo del mapeo son realmente útiles para el mapping de la temperatura y la humedad.

Un mapeo que cumpla con las normativas, eficiente, fiable, realizado con tecnología de medición y presentado en documentos con el formato adecuado, requiere un alto grado de experiencia y tiempo. Por eso, es muy recomendable subcontratar a empresas externas especializadas en servicios metrológicos que dominen las normativas, los reglamentos legales y la situación jurídica general aplicable.

En muchos casos, la contratación de un proveedor de servicios externo ahorra dinero ya que se evitan los costes de inversión. Si, por ejemplo, se quiere realizar el mapping de un almacén de gran altura y con muchos m³ de capacidad, esto no solo obliga a contar con personal altamente capacitado y especializado, sino que también requiere una inversión en registradores de datos que tal vez su empresa solo necesite para este mapping.

Del mapping a la supervisión de la climatización a largo plazo

Los resultados y descubrimientos del mapping forman la base de un sistema validado de supervisión de la climatización. En este sentido, los registradores de datos profesionales testo 175 T1 y testo 175 H1 son ideales gracias a su exactitud de medición de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, $\pm 2\%$ HR y su memoria para 1 millón de valores de medición, perfectos para la supervisión a largo plazo de temperatura y humedad en almacenes según las especificaciones de las directivas pertinentes.

Ambos instrumentos disponen de una memoria no volátil que se puede leer incluso si la batería se ha quedado

totalmente descargada, evitando así que se pierdan datos. El software que realiza los ajustes de los registradores y analiza los datos también está disponible en una versión que considera las prescripciones especiales de las directivas de la FDA 21 CFR Parte 11.

Sin embargo, un sistema de supervisión de la climatización preparado para el futuro no solo debe proporcionar registradores de datos que hagan la transición desde el mapping hasta el funcionamiento a largo plazo de manera continua y rentable, sino que también debe contar con automatismos que detecten automáticamente los incumplimientos repentinos de los valores límite y emitan inmediatamente los mensajes de alarma pertinentes.

Este tipo de sistemas (como por ejemplo el testo Saveris (figura 2)) tienen diferentes niveles de alarma, que van desde la reacción a los incumplimientos del valor límite en un ciclo de tiempo fijo hasta una alarma escalonada en el tiempo a grupos enteros de destinatarios. Según la configuración del sistema, el mensaje puede emitirse por medio de señales acústicas y visuales, pero también por SMS o correo electrónico.



Figura 2

La OMS exige una auditoría del informe de mapping

De las directrices, los consejos y los ejemplos que se ofrecen en [1] se desprende que los especialistas en mapping de la OMS hacen un énfasis especial en la calidad y la precisión de los registradores de datos utilizados. Por ejemplo, las prescripciones de calibración especifican valores con tolerancias reducidas, y también destacan la documentación precisa de la metodología, el proceso y los resultados del estudio del mapping.

Esta exigencia se refuerza, entre otras cosas, con el hecho de que el informe del mapping debe ser comprobado por una persona competente e independiente y certificado como correcto desde el aspecto fáctico.

El documento de la OMS continúa diciendo: "La persona encargada de la valoración debe confirmar, aprobar y firmar los resultados de la valoración y las recomendaciones resultantes. Si el informe ha sido elaborado por un tercero cualificado, debe ser aprobado por la persona que encargó el estudio". Por lo tanto, el informe del mapping también deberá ser auditado. La gran importancia de la monitorización de la climatización dentro de la producción farmacéutica se subraya una vez más con este requisito de la OMS.

Bibliografía

[1] *Temperature Mapping of Storage Areas: Technical supplement to WHO Technical Report Series, No 961, 2011 Mayo 2015*



B. Eng. Nicolai Denzel,
Jefe de producto,
Testo SE & Co. KGaA



Dipl. Wirt.-Ing. (BA) Stefan
Prothmann, Account-Manager,
Testo SE & Co. KGaA

Más información.

Nuestros expertos le podrán asesorar sobre los instrumentos de medición más adecuados y responder cualquier pregunta o duda que tenga acerca de la supervisión de temperatura y humedad en

- www.testo.com
- 93 753 95 20
- info@testo.es