



GUIA PARA A QUALIFICAÇÃO DE TRANSPORTE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

VIGENTE A PARTIR DE 12/04/2017



GUIA PARA A QUALIFICAÇÃO DE TRANSPORTE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

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.



SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	6
4. VALIDAÇÃO X QUALIFICAÇÃO	6
5. CONSIDERAÇÕES GERAIS	7
6. MONITORES DE TEMPERATURA.....	8
7. SISTEMAS DE TRANSPORTE	10
8. REQUERIMENTOS DE USUÁRIO (ROTAS, PERFIL DE TEMPERATURA, TEMPO)	11
8.1. REQUERIMENTOS PARA UMA ERU	12
8.1.1. CARACTERIZAÇÃO DE ROTAS	12
8.1.2. VERIFICAÇÃO DAS CONDIÇÕES AMBIENTAIS.....	12
8.1.3. DEFINIÇÃO DO PIOR CASO	12
8.1.4. DEFINIÇÃO DO PERFIL DE TEMPERATURA	12
9. QUALIFICAÇÕES DO SISTEMA DE TRANSPORTE.....	14
9.1. QUALIFICAÇÃO DE DESENHO	16
9.2. QUALIFICAÇÃO DE OPERAÇÃO.....	16
9.3. QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO.....	18
10. EXCURSÕES DE TEMPERATURA.....	19
10.1. TEMPERATURA CINÉTICA MÉDIA (MKT)	20
10.2. ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO.....	20
10.3. ESTUDO DE ESTABILIDADE DE ESTRESSE	21
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
12. GLOSSÁRIO	22
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24



1. ESCOPO

Este guia tem como objetivo principal orientar as atividades de qualificação de transporte dos insumos biológicos ativos, produtos biológicos a granel, produtos biológicos em sua embalagem primária e produtos biológicos terminados, estabelecendo requisitos mínimos necessários a serem observados para esta finalidade.

Este documento não pretende discutir os aspectos relacionados às Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem, verificados durante uma auditoria de qualidade, embora alguns conceitos sejam aplicáveis em ambos os casos.

Não serão abordados assuntos pertinentes aos procedimentos de armazenagem, apenas aqueles relacionados ao transporte.

Este guia não deve ser adotado como regulamento, portanto, o seu cumprimento não é de caráter compulsório pelo setor regulado. Cada empresa deverá avaliar o conteúdo do guia e verificar sua aplicabilidade. A Vigilância Sanitária tampouco deverá exigir o cumprimento do conteúdo do guia por parte das empresas.

2. INTRODUÇÃO

Medicamentos biológicos são, frequentemente, constituídos por 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. A instabilidade química surge de uma modificação nas ligações covalentes, enquanto que a instabilidade física origina-se quando as forças não covalentes, que mantêm as estruturas secundárias e terciárias das proteínas, são interrompidas. A instabilidade física pode ser minimizada com um cuidado especial na armazenagem e transporte. Normalmente, para evitar a instabilidade física, estes produtos são mantidos sob temperatura controlada.

A cadeia de frio engloba todas as instalações de armazenamento e transporte, necessárias para o embarque de um produto que requeira refrigeração, desde o fabricante até o usuário final.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017

Uma grande preocupação da indústria farmacêutica e das autoridades regulatórias é garantir que os medicamentos sejam entregues aos pacientes sem prejuízo de suas propriedades terapêuticas. Um número cada vez maior de produtos terapêuticos desenvolvidos pela indústria de produtos biológicos (vacinas, biotecnológicos, entre outros) requer formas de transporte com temperatura controlada. É frequente ocorrerem atrasos durante o transporte, colocando a qualidade do produto em risco quando os tempos de transporte e o controle de temperatura não podem ser mantidos. Nestes casos, o produto pode sofrer uma excursão de temperatura.

O efeito térmico adverso à estrutura proteica pode variar de produto para produto. Algumas vacinas, por exemplo, não são resistentes ao congelamento, enquanto outras classes de vacina se mantêm estáveis. Geralmente, produtos liofilizados não são afetados adversamente pelo congelamento.

O efeito de temperaturas elevadas ou baixas na estabilidade física e química dos medicamentos é bem conhecido. No entanto, temperaturas elevadas podem também causar um efeito adverso em algumas formulações, como por exemplo, a separação de emulsões e sedimentação de princípios ativos em suspensões.

Para os produtos biológicos, as temperaturas de armazenagem e transporte são extremamente relevantes para a manutenção da qualidade do produto ao longo de sua vida útil. Embora as condições de armazenagem sejam relativamente constantes, o ambiente de distribuição pode variar bastante, especialmente quando um medicamento é transportado entre diferentes zonas climáticas. Ocorrem variações significativas também dependendo da época do ano.

De uma forma simples, a cadeia de transporte envolve o envio direto do fabricante ao cliente ou usuário final. Na sua forma mais complexa, a cadeia de transporte envolve diferentes locais de estocagem e trânsito, incluindo aeroportos, portos, armazéns, além de diferentes métodos de transporte. Todas essas variáveis têm uma grande influência na cadeia de transporte.

Para minimizar as variações de temperatura durante o transporte, cuidados especiais devem ser tomados. A principal ferramenta utilizada para este propósito consiste em qualificar os sistemas de transporte da cadeia de frio. O objetivo maior da qualificação é demonstrar a robustez dos sistemas de transporte utilizados, levando a uma redução nas excursões de temperatura, que podem ocorrer ao longo do transporte.



3. BASE LEGAL

Atualmente, a legislação brasileira para o registro de produtos biológicos, a RDC nº 55/2010, exige, conforme as alíneas a e b, do inciso X, do artigo 31, que as empresas apresentem a validação da cadeia de transporte.

Para esta validação de transporte, é necessário enviar a qualificação de operação e desempenho dos sistemas a serem utilizados para o transporte internacional e nacional do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico intermediário, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante (no caso de vacinas).

Os pilares da qualificação dos sistemas de transporte são a qualificação de operação e a qualificação de desempenho do sistema a ser utilizado para o transporte dos produtos biológicos.

Além de possuir o sistema de transporte adequadamente qualificado, de acordo com as características de estabilidade do produto, todo transporte de um produto biológico precisa ser monitorado continuamente, durante o processo de importação, quanto à manutenção da temperatura de transporte. Estes requisitos estão estabelecidos no artigo 1º da RDC nº 38/2010, que alterou os parágrafos 5º e 6º, do artigo 3º da RDC nº 234/2005.

A empresa importadora deve possuir registros contínuos de temperatura da cadeia de transporte, que comprovem que o produto foi mantido dentro das condições de armazenamento e transporte preconizadas. Os registros de temperatura devem identificar o nome do produto, número de lote, hora e data de envio e recepção.

4. VALIDAÇÃO X QUALIFICAÇÃO

Historicamente, os termos validação e qualificação têm sido utilizados de forma intercambiável pela indústria da cadeia de frio. Neste guia são adotados os conceitos de qualificação e validação definidos na RDC nº 17/2010.

A qualificação compreende 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.



A validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados. Além disso, o termo validação é usado para processos, métodos e sistemas para os quais as condições podem ser controladas no mundo real.

Portanto, os 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.).

Enquanto o procedimento de qualificação é utilizado para fornecer, com alto grau de garantia, o resultado de que o processo é reprodutível sob faixas variáveis pré-determinadas, a validação é utilizada para descrever como um sistema se comportará sob condições altamente controladas.

Apesar da RDC nº 55/2010 utilizar o termo “validação de transporte”, neste guia será utilizado o termo “qualificação de transporte”, baseado na justificativa descrita acima.

5. CONSIDERAÇÕES GERAIS

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.

O transporte dos produtos biológicos deve ser feito de modo a não afetar adversamente a sua qualidade, evitando sempre as excursões de temperatura.

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. O transporte não deve ser realizado em situações diferentes das demonstradas no estudo de estabilidade de longa duração aprovado. 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.

Entende-se pelo transporte de produto biológico, todas as atividades necessárias para o envio do produto da empresa fabricante até o seu destino final, como, por exemplo, clínicas, hospitais, distribuidoras, entre outros estabelecimentos. No caso de



produtos importados, esta atividade engloba também o transporte da empresa exportadora até a empresa importadora.

O transporte do insumo biológico ativo, produto biológico a granel ou produto biológico em sua embalagem primária é definido por todas as atividades de transporte necessárias para o envio do produto de um local de fabricação até o local responsável pela fabricação da etapa subsequente.

Devem ser escolhidos os sistemas de transporte mais adequados para proteger os produtos das condições de temperatura mais extremas, que podem ocorrer ao longo do ano na rota de transporte a ser qualificada.

O processo de transporte não deve comprometer a integridade e qualidade dos produtos. Os desenhos do material de embalagem e do sistema de transporte devem ser adequados para prevenir um dano físico ao medicamento durante o transporte, assim como uma possível contaminação.

Conforme preconizado pela RDC nº 55/2010, para fins de registro, a qualificação dos procedimentos de transporte é compreendida, principalmente, pelas etapas de qualificação de operação e qualificação de desempenho do sistema de transporte a ser utilizado.

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.

6. MONITORES DE TEMPERATURA

Os monitores eletrônicos de temperatura são equipamentos capazes de armazenar dados por longos períodos, criando histórico contínuo para emissão de relatórios diários não editáveis. O intervalo de amostragem dos dados é ajustado pelo usuário conforme necessário.

Os monitores de temperatura devem ser calibrados periodicamente para garantir que os mesmos irão operar dentro das especificações do fabricante. Nunca devem ser utilizados monitores sem a devida calibração ou com a calibração vencida. Os monitores devem estar localizados o mais próximo possível do produto, conforme testado nas qualificações.



Devem ser utilizados instrumentos eletrônicos, calibrados na faixa de utilização, com exatidão mínima de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e resolução mínima de $0,1^{\circ}\text{C}$.

Todos os monitores devem ser capazes de registrar a temperatura a cada intervalo de tempo. Para este propósito, normalmente são utilizados registradores eletrônicos de dados de temperatura (data loggers).

No processo de qualificação, o número de monitores de temperatura a ser utilizado dependerá do tamanho do carregamento e eles devem ser posicionados com cuidado para garantir que em todas as partes da carga a temperatura se mantenha aceitável. O número de monitores de temperatura a ser utilizado durante o transporte de rotina deve ser determinado com base nos resultados obtidos nas qualificações de operação e desempenho.

Os monitores químicos têm seu princípio de funcionamento baseado na alteração de cor ou aspecto do indicador, através de uma reação química induzida ou mudança de fase, atestando a exposição do produto em temperaturas fora dos limites de conservação estabelecidos. Contudo, estes monitores não permitem coleta de dados e conseqüentemente seu histórico. Em geral, não demonstram com precisão a indicação do acúmulo de tempo de exposição a uma determinada temperatura. Portanto, os monitores de temperatura químicos não devem ser utilizados para o propósito descrito neste guia.

Alguns exemplos de aparelhos de monitoramento para comparação dos benefícios estão descritos na

Tabela 1.


Tabela 1. Exemplos de aparelhos de monitoramento para comparação dos benefícios.

Tipos de Monitores	Benefícios	Riscos/Desvantagens
Monitores com registros gráficos (tiras de papel)	1. Registro gráfico em tira de papel como documento para arquivo.	1. Baixa exatidão; 2. Alto risco de perder o registro, sensibilidade à luz; 3. Sensível a vibrações; 4. Difícil interpretação; 5. Não permite registro eletrônico. Apenas em tira de papel.
Monitores químicos	1. Aparelho pequeno; 2. Menor custo; 3. Fácil manuseio.	1. Não permite registro contínuo. Sem informação sobre a duração e a ocorrência de excursão de temperatura; 2. Não permite coleta de dados; 3. Interpretação subjetiva; 4. Sem ID (identidade) única; 5. Não permite reutilização.



Monitores eletrônicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exatidão dos dados adquiridos; 2. Documentação com ID única; 3. Pode ter dispositivos reutilizáveis ou de uso único; 3. Permite a coleta de dados e registro contínuo; 4. Possível análise de dados por meios de <i>software</i>; 5. Interpretação objetiva; 6. Diversidade de aplicações e tamanhos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pode precisar de equipamento de TI dedicado; 2. Maior complexidade no manuseio; 3. Maior custo.
-----------------------	--	--

7. SISTEMAS DE TRANSPORTE

O tipo de sistema de transporte a ser utilizado deverá ser decidido de acordo com o tamanho do carregamento, a natureza do produto e o risco apresentado pela exposição às altas e baixas temperaturas, pelas flutuações de temperatura e pelo tempo de exposição do sistema às condições adversas.

Os sistemas utilizados para o acondicionamento de produtos que requerem manutenção de uma determinada temperatura durante o transporte podem ser divididos em dois grupos: sistemas ativos e sistemas passivos.

Os sistemas ativos são aqueles com controle ativo de temperatura, como por exemplo, os contêineres refrigerados para transporte aéreo e marítimo e os caminhões refrigerados.

Esses sistemas são controlados por termostato e normalmente utilizam ventiladores, gelo seco ou um sistema elétrico de refrigeração e são alimentados por uma fonte externa de energia.

Eles são sistemas que usam eletricidade ou outra fonte de combustível para manter um ambiente de temperatura controlada dentro do sistema isolado, sob regulação termostática.

Os sistemas passivos são aqueles sem controle ativo de temperatura, como por exemplo, contêineres termicamente isolados, feitos de poliestireno ou poliuretano, com material refrigerante.



Elas são sistemas capazes de manter uma determinada faixa de temperatura dentro de um sistema isolado, sem regulação termostática.

8. REQUERIMENTOS DE USUÁRIO (ROTAS, PERFIL DE TEMPERATURA, TEMPO)

Especificação de Requerimento de Usuários - ERU (URS – User Requirements Specification) é um 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.

8.1. REQUERIMENTOS PARA UMA ERU

8.1.1. 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.

A caracterização das rotas é um dos elementos necessários, junto aos demais elementos logísticos para a definição do perfil de temperatura. E este servirá para o desenvolvimento do sistema de transporte e para a realização dos testes de qualificação.

8.1.2. VERIFICAÇÃO DAS CONDIÇÕES AMBIENTAIS

Considerando a origem, o destino (clientes) e/ou os principais nós logísticos, verificam-se as condições ambientais para cada período definido para o perfil de temperatura (ex.: verão e inverno). Para isso, pode-se basear em algum levantamento realizado pela empresa, ou utilizar fontes meteorológicas oficiais.

8.1.3. DEFINIÇÃO DO PIOR CASO

Além das condições ambientais, a definição do pior caso também deverá levar em consideração as variáveis de rota (duração, distância) e etapas de transporte



(conforme o exemplo da tabela 2). As condições de pior caso podem ser utilizadas para contemplar rotas menos críticas.

8.1.4. DEFINIÇÃO DO PERFIL DE TEMPERATURA

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.

A definição da ERU, incluindo o perfil de temperatura, é necessária para a realização dos testes de qualificação. Cada organização ou empresa deve definir seu perfil de temperatura, uma vez que as características citadas acima variam de acordo com a rota utilizada.

Os perfis de temperatura podem ser definidos através da revisão de dados de histórico ambiental, levando em consideração os seguintes parâmetros:

- Temperaturas da origem, destino e ao longo das rotas de transporte (locais de embarque e desembarque);
- Temperaturas sazonais (verão e inverno);
- Duração, temperatura e localização dos vários pontos de manuseio e parada ao longo das rotas (aeroporto / porto, armazenamentos intermediários).

Outras informações necessárias, como o tempo e distância entre cidades, duração de voos e temperaturas (máximas e mínimas) nas diversas cidades onde ocorrem as entregas, podem ser obtidas junto a fontes oficiais (Instituto Nacional de Meteorologia, Infraero, entre outros) ou em dados de campo.

Os dados históricos de temperatura da rota devem ser considerados, a fim de avaliar a uniformidade das temperaturas máximas e mínimas registradas e evitar equívocos provenientes de uma avaliação baseada em dados pontuais.

Tabela 2. Exemplos de Perfil de Temperatura (Verão).

Etapas do Transporte	Verão	
	Duração (horas)	Temperatura externa (°C)
Preparação e expedição	4h	25°C



MEDICAMENTOS – GUIA nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017

Transporte Rodoviário até aeroporto Embarque Aeroporto	16h	35°C
Transporte Aéreo	16h	25°C
Desembarque Aeroporto Destino e Transporte Rodoviário até o Destinatário	12h	40°C

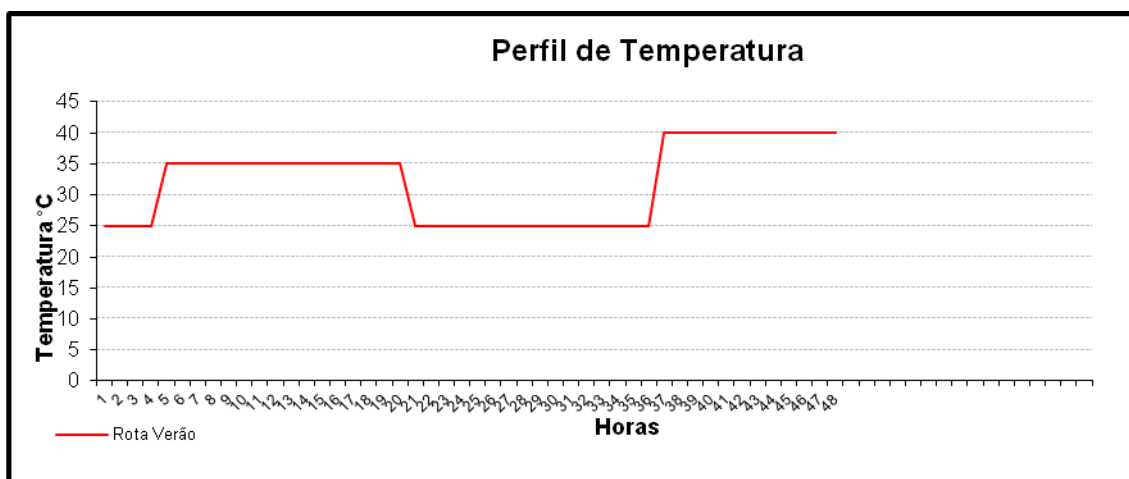


Figura 1. Rota de Verão: 4hs à 25°C / 16hs à 35°C / 16hs à 25°C / 12 hs à 40°C.

O mesmo racional deve ser utilizado para a definição do perfil de temperatura da rota de inverno.

9. QUALIFICAÇÕES DO SISTEMA DE TRANSPORTE

A RDC nº 17/2010 define qualificação como sendo o conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão



MEDICAMENTOS – GUIA nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017

propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados.

Todas as qualificações sempre devem ser realizadas seguindo um protocolo pré-aprovado. Este protocolo deve ser bem detalhado, descrevendo os tipos de transporte (aéreo, marítimo, terrestre, etc) necessários durante toda a rota e especificando em que condições ocorrem (caminhão refrigerado, por exemplo) e por quanto tempo.

Deve haver a descrição da arrumação da carga e dos materiais auxiliares (material refrigerante, por exemplo) dentro do sistema de transporte utilizado. A apresentação de fotos e diagramas pode ser uma ferramenta útil na compreensão da configuração dos materiais dentro do sistema de transporte.

O tipo de material refrigerante utilizado deve ser informado, assim como a sua localização no sistema de transporte e a quantidade a ser utilizada. A escolha do material refrigerante deve ser realizada com critérios. Em alguns casos, como por exemplo, quando um produto é desnaturado pelo congelamento, deve-se evitar o contato direto

do material refrigerante com o produto, utilizando-se barreiras adequadas para este propósito. O uso de material refrigerante não deve afetar adversamente a qualidade do produto e das suas embalagens primária e secundária.

A empresa deve detalhar como foram determinados os perfis verão, inverno e misto, de acordo com os requerimentos de usuário. As condições meteorológicas históricas da rota podem servir como base para esta avaliação.

Recomenda-se que a empresa mantenha em seus arquivos, os certificados de calibração dos dispositivos de monitoramento de temperatura, informando a data da última e da próxima calibração. A localização e justificativa para o posicionamento destes dispositivos no sistema de transporte devem ser informadas.

Os protocolos de qualificação dos sistemas de transporte podem variar de acordo com o tipo de sistema de transporte escolhido. De forma geral, os sistemas passivos são mais suscetíveis às variações térmicas do que os sistemas ativos de transporte. No entanto, as qualificações deverão ser realizadas em ambos os casos. Os critérios de aceitação para cada protocolo de qualificação devem ser estabelecidos.

As particularidades de cada sistema devem ser observadas. Por exemplo, para um sistema ativo dependente de energia, o comportamento frente a uma queda de energia deve ser testado.

Os resultados obtidos durante as qualificações devem estar descritos na forma de um relatório. Este relatório não deve se restringir apenas a apresentar os resultados;



MEDICAMENTOS – GUIA nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017

Os mesmos devem ser amplamente discutidos, usando referências bibliográficas, sempre que possível.

No caso dos sistemas de transporte, geralmente são realizados três tipos de qualificação: desenho, operação e desempenho. A qualificação de desenho não é exigida pela RDC nº 55/2010. No entanto, quando pertinente, as empresas poderão apresentá-la junto com a documentação da qualificação de transporte.

Recomenda-se que os protocolos e relatórios sejam emitidos para cada etapa e a próxima etapa somente poderá ser iniciada após a conclusão e aprovação da etapa anterior. Por exemplo, os testes de Qualificação de Desempenho somente poderão ser iniciados após a emissão e aprovação do relatório de Qualificação de Operação.

A manutenção do status “qualificado” deve ser feita através de avaliação periódica. Uma requalificação pode ser necessária quando for realizada a mudança de algum item que tenha impacto no sistema qualificado, como por exemplo, o tipo, quantidade e posição dos elementos refrigerantes, alteração significativa da rota,

modificação dos carregamentos mínimo e máximo, alteração do sistema de transporte, além de outras modificações pertinentes.

9.1. QUALIFICAÇÃO DE DESENHO

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.

Os parâmetros avaliados em uma qualificação de desenho normalmente incluem:

- 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.



Uma qualificação de desenho bem conduzida e com resultados satisfatórios garante uma alta confiança para a qualificação de operação.

9.2. QUALIFICAÇÃO DE OPERAÇÃO

De acordo com a RDC nº 17/2010, uma qualificação de operação é o conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, 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, como por exemplo, para alguns sistemas ativos e caminhões refrigerados, a empresa deverá apresentar uma justificativa técnica e o racional da abordagem escolhida.

Esta qualificação pode ser realizada com o produto ou com amostras representativas do produto, desde que a massa térmica seja preservada. Racionais com

o pior caso podem ser usados para justificar que uma qualificação contemple outros produtos, desde que justificado pela massa térmica. Para exemplificar, quando o produto a ser transportado for um pó liofilizado em frasco, frascos vazios podem ser representativos. Quando o transporte for relativo a frascos contendo um determinado conteúdo de solução injetável, frascos envasados com placebo ou água podem ser representativos, desde que o volume envasado seja representativo do volume de produto.

Especificamente para sistemas ativos, a qualificação de operação poderá ser realizada com a configuração de massa térmica mínima e uma maior ocupação volumétrica do espaço do *container*, que representa a configuração do fluxo de ar com maior interrupção, sendo este cenário considerado um pior caso. Portanto, a qualificação de operação dos sistemas ativos pode ser produto independente.

Esta qualificação poderá ser realizada simulando as piores condições esperadas para o transporte real, de modo a ter uma faixa de segurança para qualquer imprevisto que possa ocorrer durante o transporte.

A empresa deverá demonstrar 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, por um tempo superior ao previsto para o transporte real.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017

No caso de a 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, de acordo com as especificações aprovadas no registro. Nestas situações, os estudos de estabilidade de estresse concluídos devem ser apresentados, conforme preconizado pela RDC nº 50/2011, a fim de suportar as excursões de temperatura propostas.

Devem ser utilizados registradores de temperatura em quantidade suficiente para o mapeamento do sistema de transporte em qualificação. Desta forma, a empresa tem como avaliar quais são os pontos críticos do sistema de transporte, mais suscetíveis às variações de temperatura, justificando a escolha dos pontos a serem monitorados na qualificação de desempenho e durante o transporte real.

Os carregamentos de pior caso devem ser desafiados, pois a quantidade de massa térmica poderá influenciar na manutenção da temperatura interna.

A temperatura externa deve ser monitorada, de forma que sejam simuladas as situações de temperaturas mais críticas da rota a ser utilizada. Por exemplo, no caso de uma importação do hemisfério norte, o inverno costuma ser mais rigoroso que o verão e o inverso ocorre para o hemisfério sul. Portanto, para o envio de cargas do hemisfério norte para o Brasil, o perfil inverno deve ser semelhante àquele do país de origem e o

perfil verão deve ser baseado nas temperaturas mais altas dessa época do ano no Brasil. A empresa ainda poderá testar um perfil misto, considerando uma parte do tempo na condição inverno e outra parte do tempo na condição verão, simulando o pior caso, que é o envio durante os meses de dezembro a março.

Recomenda-se registrar as temperaturas (tanto externa quanto interna) em um intervalo máximo de 30 minutos, para fins desta qualificação.

Se durante o transporte forem necessárias atividades de abertura e fechamento do sistema de transporte, assim como a reposição de material refrigerante, estas devem ser incluídas no protocolo de qualificação.

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 recomendado para a elaboração do protocolo da qualificação de operação.

Testes vibracionais e de choque podem ser planejados como avaliações adicionais para a qualificação de operação do sistema de transporte.



9.3. QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO

Conforme preconizado pela RDC nº 17/2010, uma qualificação de desempenho é a verificação documentada que o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reprodutível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados. Portanto, a qualificação de desempenho de um sistema de transporte consiste em embarques consecutivos do produto (ou de amostras representativas do produto) em condições reais, para demonstrar que o processo é efetivo e reprodutível.

Normalmente, a qualificação é realizada utilizando configurações de carregamento típicas do próprio produto. Em algumas situações, a empresa poderá realizar os diferentes transportes previstos pelo protocolo de qualificação com diferentes configurações de carregamento, para verificar se em condições reais, a temperatura se mantém controlada em carregamentos de pior caso.

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.

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. A temperatura externa também deve ser monitorada ao longo de todo o transporte, por pelo menos um monitor. 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.

O tipo, número, tamanho, localização e quantidade e condições de condicionamento do 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 envios é o número mínimo considerado e recomendado para a elaboração do protocolo da qualificação de desempenho.

Caso ocorram excursões de temperatura durante esta qualificação, a empresa deve justificar e apresentar os estudos de estabilidade de estresse concluídos, conforme



preconizado pela RDC nº 50/2011, a fim de suportar as excursões de temperatura observadas.

10. EXCURSÕES DE TEMPERATURA

Uma excursão de temperatura é um desvio das condições de conservação aprovadas para um produto por um determinado período de tempo, seja durante a armazenagem ou o transporte.

As excursões de temperatura devem ser sempre evitadas, em virtude das características de estabilidade das proteínas frente ao efeito térmico. Por exemplo, temperaturas abaixo de 0°C podem levar ao congelamento que, mesmo por um curto período de tempo, pode desnaturar irreversivelmente algumas proteínas, 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.

Uma breve discussão de alguns conceitos utilizados atualmente para esta avaliação é feita a seguir.

10.1. TEMPERATURA CINÉTICA MÉDIA (MKT)

A temperatura cinética média é uma temperatura fixa calculada, que simula o efeito das variações de temperatura em um determinado período de tempo. A temperatura cinética média é maior do que a média aritmética das temperaturas e leva em consideração a equação de Arrhenius.

A temperatura cinética média pode ser definida também como uma única temperatura calculada em que a quantidade total de degradação em um determinado



período de tempo é igual à soma das degradações individuais que podem ocorrer em várias temperaturas.

Ela expressa o estresse térmico cumulativo experimentado por um produto, em diferentes temperaturas durante a armazenagem e distribuição. No entanto, existem restrições para o uso da MKT.

A MKT deve ser aplicada apenas nos casos onde os dados científicos relacionados à estabilidade térmica do produto em questão, usados para estabelecer os cuidados de conservação, permita excursões de temperatura entre 25°C e 30°C. Ela é aplicável apenas para produtos armazenados à temperatura ambiente, com cuidado de conservação aprovado de 15°C a 30°C. Ela não é apropriada para produtos que requeiram armazenagem a temperaturas baixas, como de 2°C a 8°C, por exemplo.

A MKT não pode ser utilizada para compensar um controle de temperatura precário ou a ausência deste durante o transporte de um medicamento.

10.2. ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

Conforme a RDC nº 50/2011, os estudos de estabilidade acelerados são estudos projetados para acelerar as degradações químicas, biológicas ou mudanças físicas de um produto farmacêutico, em condições forçadas de armazenamento. A temperatura utilizada é superior àquela utilizada no estudo de estabilidade de longa duração.

Este tipo de estudo demonstra as consequências de uma determinada temperatura nas características de qualidade de um produto. No entanto, estes estudos,

isoladamente, não servem para demonstrar o impacto de uma temperatura sobre a qualidade de um produto até o final do prazo de validade.

Ele é um modelo baseado apenas no cumprimento das especificações para o produto nos tempos estabelecidos. Apenas um estudo de estabilidade acelerado não é suficiente para dar suporte às avaliações das excursões de temperatura.

10.3. ESTUDO DE ESTABILIDADE DE ESTRESSE

Conforme definido pela RDC nº 50/2011, este 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. Excursões de temperatura próximas à



MEDICAMENTOS – GUIA nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017

temperatura de conservação podem afetar minimamente o produto; no entanto, qualquer outra condição de estresse pode afetar significativamente 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.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fundamental conhecer, monitorar, controlar e documentar as atividades de armazenagem, distribuição e transporte de produtos sensíveis à temperatura, buscando sempre a otimização da cadeia de frio.

O Brasil é um país com diversos fatores críticos para o transporte de medicamentos sensíveis à temperatura, como ampla variação climática e extensão territorial de proporção continental, somados às dificuldades inerentes ao transporte, como a descentralização dos serviços, volume de circulação de mercadorias, tipo de modal de transporte, dentre outros fatores. Por estes motivos existe uma grande facilidade em romper os elos da cadeia de frio e uma vulnerabilidade em não garantir a qualidade e segurança dos produtos nas operações logísticas.

Com a publicação deste Guia, espera-se que haja uma maior harmonização dos conceitos utilizados para a Cadeia de Frio e orientação quanto ao transporte dos produtos biológicos sensíveis à temperatura.

12. GLOSSÁRIO

Cadeia de Frio ou Rede de Frio: é o processo englobado pelas atividades de armazenamento, conservação, manipulação, distribuição e transporte dos Produtos Sensíveis à Temperatura.



Calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões.

Certificado de Calibração: documento que atesta que o equipamento foi testado em condições controladas e comparado com padrões estabelecidos, assegurando desta forma que os resultados medidos pelos instrumentos sejam confiáveis.

Container: ambiente utilizado para armazenamento e/ou transporte de produtos, podendo ser refrigerado e com a temperatura controlada.

Critério de aceitação: critério que estabelece os limites de aceitação de especificações de matérias-primas, produtos ou processos/sistemas.

Desvio de qualidade: afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.

Elemento ou Material Refrigerante: materiais utilizados para resfriamento de um sistema de transporte.

Equipamento: instrumento de medida, conjunto de instrumentos e instalações necessários para uma operação.

Especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade.

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.

Modal: tipo de transporte utilizado para o envio dos produtos biológicos (marítimo, aéreo, rodoviário, fluvial e ferroviário).



Pior caso: uma ou mais condições que apresentem as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais.

Qualificação: 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.

Qualificação de Desenho (QD): evidência documentada que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Qualificação de Operação (QO): conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema opera conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas.

Qualificação de Desempenho (QP): verificação documentada que o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reproduzível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados.

Sistema de transporte passivo: são aqueles sem controle ativo de temperatura, capazes de manter uma determinada faixa de temperatura dentro de um sistema isolado, sem regulação termostática, normalmente usando uma quantidade finita de material refrigerante.

Sistema de transporte ativo: são sistemas que usam eletricidade ou outra fonte de energia para manter um ambiente de temperatura controlada dentro do sistema isolado, sob regulação termostática.

Validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados.



13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMANN, C. (2011). Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. *AAPS PharmSciTech* , pp. 1264-1275.

ANVISA. (12 de julho de 2013). Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Produtos+Biologicos>

ASTM 3103 – *Standard Test Method for Thermal Insulation Performance of Distribution Packages*.

ASTM D 4169-05_ *Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems*.

BADURINA, G., MAJIC, Z., & PAVLIN, S. (2011). Evaluation of air Transportation under Controlled Room Temperature for Pharmaceuticals. *Traffic & Transportation* , pp. 121-130.

BISHARA, R. H. (2005). Qualification Versus Validation and Good Cold Chain Management Practices. *Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer* .

BISHARA, R. H. (2006a). Cold Chain Management - An Essential Component of the Global Pharmaceutical Supply Chain. *American Pharmaceutical Review* , pp. 1-4.

BISHARA, R. H. (2006b). The Application of Eletronic Records and Data Analysis for Good Chain Management Practices. *The Journal of Pharmaceutical & Biopharmaceutical Contract Services* , pp. 1-5.

BISHARA, R. H. (2008). Good Cold Chain Practices for Clinical Trial Materials / Investigational Medicinal Products. *American Pharmaceutical Outsourcing* , pp. 1-4.

BRASIL. (17 de agosto de 2005). RDC nº 234. Dispõe sobre a importação de produtos biológicos em sua embalagem primária e o produto biológico terminado sujeito ao regime de vigilância sanitária.

BRASIL. (16 de Dezembro de 2010). RDC nº 55. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

BRASIL. (18 de agosto de 2010). RDC nº 38. Altera a RDC nº 234, de 17 de agosto de 2005.

BRASIL. (16 de abril de 2010). RDC nº 17. Estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017

BRASIL (20 de setembro de 2011). RDC nº 49. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências.

DUTTA, S., SENGUPTA, M., DAS, S. K., & KUMAR, S. (2009). Importance of Cold Chain Management in Stability of Pharmaceutical Product. *International Journal of Pharma. Research & Development* , pp. 61-63.

EUROPEAN UNION INSTITUTIONS, BODIES, OFFICES AND AGENCIES. (2013). Guideline on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. *Official Journal of the European Union* , pp. 1-14.

FORCINIO, H. (2013). Seeking col-chain efficiency: medication safety and efficacy depend on maintaining products at the proper temperature. *Pharmaceutical Technology*.

GOFF, R. (2012). What Happened On The Way to Your Costumer? *Pharmaceutical Outsourcing* , pp. 1-3.

HAWKINS, J. (s.d.). *Moving to Electronic Temperature Monitoring*. Fonte: www.worldpharmaceuticals.net

HEALTH CANADA. (2011). Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation. pp. 1-9.

IRISH MEDICINES BOARD. (2011). Guide to control and monitoring of storage and transportation temperature conditions for medicinal products and active substances. pp. 1-20.

ISPE Brasil. (2013). Manual Brasileiro de Boas Práticas de Cadeia de Frio, pp. 1 – 102.

LUCAS, T., BISHARA, R., & SEEVERS, R. (2004). A Stability Program for the Distribution of Drug Products. *Pharmaceutical Technology* , pp. 68-73.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (2006). Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products. pp. 180-202.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (2011). Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. pp. 324-372.

PARENTERAL DRUG ASSOCIATION. (2007). Guidance for Temperature-Controlled Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* , pp. 1-20.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 02, versão 02, de 11 de abril de 2017

REDDY, C. M., MALLIYALA, S., NARESH, Y., RAGHUNANDAN, H., & JINADATHARAYA, H. (2012). Good Cold Chain Management Practices. *Journal of Pharmacy Research* , pp. 5043-5047.

SIMONNOT, O. (2012). Monitoring Value. *Parenterals: Cool Chain* , pp. 34-36.

TAYLOR, J. (2001). Recommendations on the Control and Monitoring of Storage and Transportation Temperatures of Medicinal Products. *The Pharmaceutical Journal* , pp. 128-131.

TAYLOR, J., & HOLLOWAY, I. (2007). Transportation of Biological Products: European Regulations and Guidance. *American Pharmaceutical Outsourcing* , pp. 1-4.

TREDREE, R. (2007). The Supply Chain for Biopharmaceuticals: Maintaining the Correct Temperature. *Official Journal of the European Association of Hospital Pharmacists* , pp. 52-54.

UNITED STATES PHARMACOPEA 35. (2012). (1079) Good Storage and Shipping Practices. pp. 1-6.

VAISALA. (2012). FDA & ICH: Regulations and Standards for Temperature-Controlled Supply Chains.