



Universidad Nacional

SAN LUIS GONZAGA



[Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licencia permite a otras combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial, siempre y cuando den crédito y licencia a nuevas creaciones bajo los mismos términos.

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0

UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



TESIS

**PARA OPTAR EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE CADENA DE FRÍO DURANTE LA
DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE DE MEZCLA PARA NUTRICIÓN
PARENTERAL TOTAL DE UNA CENTRAL DE MEZCLAS DE LIMA
METROPOLITANA – 2018**

AUTORA:

BACH. GAMARRA ARRIAGA, MARÍA M.

ICA-PERÚ

2019

DEDICATORIA

A Dios, por la vida, la salud y por su misericordia.

A mis madres, Rosenda, Victoria y Paulina, por la vida, la educación y su infinito amor.

A Luhana, Pablo, Piero y Milan por alegrar mis días grises y por la pureza de sus corazones.

A mis hermanas y a mi familia en general por el apoyo incondicional y los consejos de fortaleza que siempre fueron clave en cada etapa de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

*Nuestro sincero agradecimiento a la **Dra. Anabel Cruz Delgado, Gerente General de la Central de Mezclas “Global Mix Farma”**, a la **Dra. Mariluz Herencia Torres** y a todo el gran equipo de aseguramiento de calidad que hicieron posible realizar este trabajo de tesis, su apoyo fue fundamental y muy importante para nosotras.*

*Al **Q.F. Aldo Isaías Suarez Teofenio, Ernesto García Huasasquiche** y a todo el equipo de **Factio Qualitas**, gracias por su apoyo y enseñanzas durante el desarrollo de nuestra tesis.*

*A **Fiorela Huarcaya Conislla**, por su apoyo incondicional y por su sincera amistad.*

*Al **Dr. Felipe Artemio Surco Laos**, por su sincero aprecio, enseñanzas y apoyo constante.*

*A la **Dra. Ada Lucía Palacios Hernández**, por su tenacidad, sus consejos, y colaboración.*

ÍNDICE

RESUMEN	vii
ABSTRACT	ix
INTRODUCCIÓN	x
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.1. Descripción de la realidad problemática.....	12
1.2. Formulación del problema.....	14
a) Problema General.....	14
b) Problemas Específicos.....	14
1.3. Justificación e importancia.....	15
1.4. Objetivos de la investigación.....	15
a) Objetivo General.....	15
b) Objetivos Específicos.....	16
1.5. Hipótesis y Variables.....	16
1.5.1. Hipótesis.....	16
a) Hipótesis General.....	16
b) Hipótesis Específicas.....	16
1.5.2. Variables.....	17
CAPÍTULO II. BASES TEÓRICAS	18
2.1. Antecedentes de la investigación.....	18
2.2. Marco teórico.....	21
2.2.1. Mezcla para nutrición parenteral total.....	21
2.2.2. Cadena de frío.....	22

2.2.3. Calificación.....	25
2.2.4. Validación.....	27
2.3. Marco conceptual.....	29
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	32
3.1. Tipo, Nivel y Diseño de investigación.....	32
a) Tipo de Investigación.....	32
b) Nivel de Investigación.....	32
c) Tipo de Investigación.....	32
3.2. Población y muestra.....	32
a) Población.....	32
b) Muestra.....	32
3.3. Técnica de Recolección de datos.....	33
3.4. Técnicas de Análisis e interpretación.....	33
3.4.1. Tratamiento de la muestra	33
3.4.2. Revisión y elaboración documentaria.....	35
3.4.3. Revisión de materiales y equipos involucrados en el sistema de cadena de frío.....	37
3.4.4. Verificación de puntos críticos.....	46
3.4.5. Validación de las cajas de poliestireno expandido N°2 con carga máxima y carga mínima.....	47
3.5. Aspectos éticos.....	51
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	52
4.1. Resultados.....	52

4.2. Discusión.....	62
CONCLUSIONES.....	65
RECOMENDACIONES.....	66
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	67
ANEXOS.....	71
Matriz de Consistencia.....	71

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo principal validar el sistema de cadena de frío durante la distribución y transporte de mezcla para nutrición parenteral total de una central de mezclas de Lima Metropolitana.

El estudio es de tipo básico, experimental, prospectivo y transversal.

Se utilizó el método de validación concurrente por el cual se tomaron los resultados obtenidos en la calificación de embalaje, se validaron por triplicado y se consideraron los envíos de mezcla de nutrición parenteral total desde Lima a Iquitos por ser el destino con mayor temperatura registrada, por tener una vía de transporte más compleja y porque requirió un tiempo de entrega más prolongado.

La población estuvo conformada por un total de 6 envíos de cajas de poliestireno expandido N°2, de los cuales se consideraron 3 envíos para la carga mínima y 3 envíos para la carga máxima, cada una conteniendo mezclas para nutrición parenteral total acondicionadas en la central de mezclas Global Mix Farma.

La obtención de la muestra se realizó de forma aleatoria del total de envíos. Para la recolección de los datos durante los diversos envíos se utilizó y se descargó la información obtenida de los sensores de temperatura de registro continuo, dataloggers.

Resultados: Este estudio demostró que el sistema de cadena frío implementado mantiene el rango de temperatura deseado, de 2°C – 8°C,

logrando de esta manera la adecuada conservación de la mezcla de nutrición parenteral durante su distribución y transporte al usuario final

Palabras claves: Validación, cadena de frío, conservación, distribución y transporte, mezcla de nutrición parenteral.

ABSTRACT

The main objective of this research is to validate the cold chain system during the distribution and transport of the mixture for total parenteral nutrition of a mixing center in Metropolitan Lima.

The study is basic, experimental, prospective and transversal.

The concurrent validation method was used by which the results obtained in the packaging qualification were taken, they were validated in triplicate and the total parenteral nutrition mixture shipments from Lima to Iquitos were considered as the destination with the highest recorded temperature, by have a more complex transport route and because it required a longer delivery time (worse case).

The population consisted of a total of 6 shipments of expanded polystyrene boxes No. 2, of which 3 shipments were considered for the minimum load and 3 shipments for the maximum load, each containing mixtures for total parenteral nutrition conditioned in the center of Global Mix Farma mixes.

The sample was obtained randomly from total shipments.

For the collection of data during the various shipments, the information obtained from the continuous recording temperature sensors, dataloggers, was used and downloaded.

Results: This study showed that the cold chain system implemented maintains the desired temperature range, from 2°C - 8°C, thus achieving adequate conservation of the parenteral nutrition mixture during distribution and transport to the end user.

Keywords: Validation, cold chain, conservation, distribution and transport, parenteral nutrition mix.

INTRODUCCIÓN

Las mezclas para nutrición parenteral total, son mezclas líquidas que están compuestas por aminoácidos, sales minerales, carbohidratos, lípidos y vitaminas (ASPEN, 2007)¹, muchos de estos compuestos deben permanecer en cadena de frío y protegidos de la luz por ser productos termolábiles, quiere decir que al ser expuestos a temperaturas altas, su estabilidad y compatibilidad se verán alteradas, es por ello la importancia de la cadena de frío sobretodo en su almacenamiento, distribución y transporte como productos terminados hasta antes de la administración al usuario final.

Según la normativa peruana farmacéutica (D.S. N° 021-2018 Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos), el término validación es la acción que va a demostrar de manera documentada, que un proceso, equipo, material o sistema cumplan con los resultados previstos (D.S. N°021, 2018)².

Por ello la gestión de la calidad dentro de una central de mezclas parenterales no solo se basa en la validación de procesos de elaboración sino también de procesos como distribución de productos que requieren conservación en cadena de frío (2°C – 8°C) (FELANPE, 2019)³. Las actividades previas al estudio de validación son procesos que demandan de varias etapas como la calificación de diseño, operacional y desempeño,

donde en general se seleccionan los materiales adecuados, se evalúan los equipos que se incluirán en el proceso y se examinan los riesgos y puntos críticos que presentaran durante la conservación de la cadena de frío dentro del rango de 2°C a 8°C.

El presente trabajo consiste en reunir y verificar las evidencias de tipo documentaria, materiales y equipos involucrados en el sistema de conservación de la cadena de frío durante la distribución y transporte de mezclas para nutrición parenteral de una central de mezclas de Lima Metropolitana hacia la ruta de peor caso (envíos a Iquitos) como se muestra en los resultados del estudio desarrollado.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

El cuerpo humano necesita nutrientes que sean fuente de energía para realizar las funciones vitales de los órganos, tejidos y el mantenimiento de la homeóstasis metabólica, cuando la cantidad de calorías total disponible es insuficiente para satisfacer necesidades diarias se puede presentar algún grado de desnutrición (FELANPE, 2019)³. Por ello, la alimentación es una necesidad fisiológica primaria ya que necesitamos alimentarnos para poder vivir, pero existen pacientes con diversos problemas de salud que pueden afectar y/o imposibilitar el ingreso de alimentos por el tracto gastrointestinal y cuando esto ocurre, para evitar la desnutrición del paciente, se debe priorizar las terapias nutricionales tal como es la nutrición parenteral total.

La nutrición parenteral está indicada para prevenir o corregir los efectos adversos de la desnutrición en pacientes que no son capaces de obtener aportes suficientes por vía oral o enteral por un periodo de tiempo superior a 5 a 7 días, o antes si el paciente está ya previamente desnutrido (SEGHNP-AEP, 2010)⁴.

La nutrición parenteral total es una mezcla de alimentación especial líquida que se provee a la sangre a través de un catéter (IV) intravenoso (jeringa

en la vena). La mezcla contiene proteínas, carbohidratos (azúcar), grasas, vitaminas, y minerales (como el calcio) (ASPEN, 2007)¹.

La mezcla para nutrición parenteral total es una preparación magistral estéril de mediano riesgo considerándose productos termolábiles que requieren un proceso de acondicionamiento y distribución validado que permita asegurar la cadena de frío durante el traslado hasta ser administradas al paciente, para asegurar la estabilidad, efectividad y seguridad de estas (USP, 2017)⁵. Según normativa peruana, en las Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, la cadena de frío es la secuencia que comprende las fases o eventos de transporte del producto termo-sensible desde su fabricación hasta su recepción por el usuario final, (R.M. N° 833, 2015)⁶ es por ello que la Central de Mezclas “Global Mix Farma”, empresa especializada en la preparación de mezclas parenterales, no solo tiene el compromiso de velar por su correcta elaboración sino también de conservar la cadena de frío de la mezcla para nutrición parenteral total durante la distribución y transporte a nivel local y nacional asegurando de esta manera su seguridad, eficacia y calidad.

La elaboración de mezcla para Nutrición Parenteral Total según Global Mix Farma varía de acuerdo al requerimiento solicitado por las diversas entidades y también considerando los tipos de paciente, se pueden elaborar un aproximado de 387 unidades por mes y más de 4700 unidades al año las cuales requieren una adecuada conservación de la cadena de frío.

Por ello, para el correcto cumplimiento del compromiso de la Central de Mezclas “Global Mix Farma”, este estudio tiene el fin de validar el sistema de cadena de frío durante la distribución y transporte de mezcla para nutrición parenteral como producto terminado desde su punto de salida (central de mezclas) hasta el lugar de administración (usuario final).

1.2. Formulación del Problema

a) Problema General:

¿En qué medida la validación del sistema de cadena de frío durante la distribución y transporte asegurará la conservación de la mezcla para nutrición parenteral total?

b) Problemas Específicos:

- ¿De qué manera la distribución y transporte podrá asegurar la correcta conservación del sistema de cadena de frío para la mezcla de nutrición parenteral total?
- ¿De qué modo la cadena de frío se mantendrá dentro del rango deseado durante la distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total?
- ¿Cómo podrá mantener los requerimientos solicitados y establecidos para implementar un sistema de conservación de cadena de frío?

1.3. Justificación e Importancia

Es necesario validar el sistema de cadena de frío para asegurar que la mezcla de nutrición parenteral total presente una correcta conservación durante la distribución y transporte desde la central de mezclas hasta el usuario final.

Una adecuada validación del sistema de cadena de frío permite asegurar que la mezcla de nutrición parenteral total no sufra ningún tipo de alteración durante su distribución y transporte hasta el usuario final garantizando así la calidad del producto y la satisfacción del cliente.

Se considera como punto crítico la exposición de la mezcla para nutrición parenteral total a temperaturas aleatorias, por ello, validar el sistema de cadena de frío sirve como referencia para la empresa, ya que cumple con los parámetros establecidos de cadena de frío (2-8°C).

1.4. Objetivos de la Investigación

a) Objetivo General

Validar el sistema de cadena de frío durante la distribución y transporte de mezcla para nutrición parenteral total de una central de mezclas de Lima Metropolitana.

b) Objetivos Específicos

- Demostrar que el sistema de cadena de frío asegura la correcta conservación de la mezcla para nutrición parenteral total durante la distribución y transporte.
- Asegurar que la cadena de frío se mantenga dentro del rango deseado durante la distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total.
- Demostrar que el sistema implementado para la conservación de cadena de frío mantiene los requerimientos solicitados y establecidos.

1.5. Hipótesis y Variables

1.5.1. Hipótesis

a) Hipótesis General

- La validación del sistema de cadena de frío durante la distribución y transporte asegurará la conservación de la mezcla para nutrición parenteral total.

b) Hipótesis Específicas

- El sistema de cadena de frío validado asegurará la conservación de la mezcla para nutrición parenteral total durante la distribución y transporte.

- Los rangos deseados (2°C – 8°C) se conservan durante la distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total.
- El sistema implementado para la conservación de la cadena de frío mantiene los requerimientos solicitados y establecidos.

1.5.2. Variables

El sistema implementando para la conservación de la cadena de frío mantiene los requerimientos solicitados y establecidos.

Variable independiente:

- La distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total.

Variable dependiente:

- Validación del sistema de cadena de frío

Operacionalización de variables

POSICIÓN DE LA VARIABLE	NOMINACIÓN DE LA VARIABLE	INDICADOR	ÍNDICE
VARIABLE INDEPENDIENTE	La distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total.	Tiempo de entrega	Horas
VARIABLE DEPENDIENTE	Validación del sistema de cadena de frío	Rango de Cadena de frío	2°C a 8°C

CAPITULO II

BASES TEÓRICAS

2.1. Antecedentes de la investigación

Romero J, Guanume G. (2017) Colombia. Validación del Sistema de cadena de frío (refrigeración) en una central de preparaciones farmacéuticas. Trabajo de validación de diferentes presentaciones de productos farmacéuticos como jeringas de becton y dickson, bolsas de cloruro de sodio y frascos de vidrio, consiguiendo la configuración óptima para la conservación de la cadena de frío, obtuvieron óptimos resultados donde demuestran que al realizar los ensayos llegaron a cumplir con los rangos de aceptación preestablecidos y así mismo en el plano estadístico hallaron la capacidad del proceso para una mayor confiabilidad y reproducibilidad las pruebas realizadas se hicieron por triplicado (Romero J., 2017)⁷.

Otero S, Atauje J. (2017) Perú. Evaluación del embalaje para dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* termosensible en la logística de la cadena de frío en Lima Metropolitana. Donde se estableció la configuración óptima del embalaje para los dispositivos médicos *in vitro* por medio de la calificación operacional detallados en un protocolo de calificación; quedando como evidencia documentada la fase de diseño y desempeño

cumpliendo la cadena de frío durante la etapa de distribución de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* termo sensibles (Otero S, Atauje J., 2017)⁸.

Tuan F, Perone V, Verdini R, Pell M y Traverso M. (2015) Argentina. Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral. Presentaron una investigación sobre como conservar la cadena de frío en nutrición parenteral (NPT) en ciudades de Argentina (Rosario-Mendoza-Tucumán), ruta 1 : Rosario-Mendoza, ruta 2: Rosario-Tucumán, realizando modificaciones en el Procedimiento Operativo Estándar (POE) y protocolo de embalaje del laboratorio distribuidor de Nutrición parenteral, toman como referencias críticas dos estaciones del año extremas (verano e invierno), utilizando cajas chicas y grandes dependiendo del volumen a distribuir de la nutrición, los cuales fueron realizados y distribuidos por triplicados a cada destino. Luego de esto, las temperaturas de la cajas registradas en las diferentes rutas estuvieron dentro del rango de cadena de frío (2°C-8°C) cumpliendo de esta manera con los criterios de aceptación establecidos (Tuan F, Perone V., 2015)⁹.

Cárdenas A. (2015) Perú. Calificación de una cámara fría de 2°C a 8°C en la industria farmacéutica. Donde se realizó la calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño de una cámara fría, para asegurar la conservación de estos productos se realizaron protocolos

de calificación donde se estableció un plan de monitoreo de la temperatura comparándolos con los rangos preestablecidos. Se tomaron puntos críticos, denominados “punto caliente” y “punto frío” estos puntos fueron más controlados para no encontrarse sobre el rango de 2°C y 8°C. De esta manera los resultados fueron consistentes y repetitivos en las fases de la calificación como calificación de instalación, operación y desempeño por lo cual la cámara fría califica a conservar la temperatura dentro del rango establecido (Cárdenas A., 2015)¹⁰.

Dueñas P. (2012) Perú. Calificación del proceso de embalaje, transporte y distribución en la cadena de frío, como almacén de producto terminado. Estudio realizado por un operador logístico quien calificó los procesos de embalaje, distribución y transporte para que un almacén cumpla con los parámetros preestablecidos para conservar la cadena de frío de un producto terminado, implementando un sistema de alarmas el cual permite una trazabilidad del proceso calificado, las pruebas que se utilizaban fueron pruebas pilotos que se desarrollaban en la distribución y transporte a diversos hospitales de Lima Metropolitana y provincias del país (Dueñas P., 2012)¹¹.

Vértiz U. (2011) Perú. La cadena de frío en la Industria farmacéutica: del fabricante al paciente. Este estudio analizó los puntos críticos donde se identificaron dos peligros para cada uno de los sistemas de embalajes los

cuales fueron solventados con un sistema de preparación específico para ambos. Producto de este análisis se realizaron pruebas para validar los sistemas con resultados satisfactorios. Se validó el embalaje con contenedores de PEAD (Polietileno de alta densidad) por 22 horas de uso conservando la cadena de frío y realizando un determinado número de aperturas, igualmente se validó por 85 horas el embalaje en contenedor fabricado con paneles aislados al vacío, de esta validación concluyó que se pierde capacidad reguladora a medida que se aleja de la unidad de regulación térmica del sistema. Presentó informes con resultados con los que dio por concluido el proceso de validación y los contenedores validados listos para su uso (Vértiz U., 2011)¹².

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Mezcla para nutrición parenteral total

La terapia nutricional parenteral, es una práctica utilizada para alimentar a una persona por vía intravenosa, cuando no es posible la alimentación por la boca o la utilización del intestino (FELANPE, 2019)³. Esto ocurre cuando el sistema digestivo de un paciente no puede absorber los nutrientes debido a diversas patologías como por ejemplo: fracaso intestinal, pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos, oncológicos, neonatos prematuros, en niños en el periodo preoperatorio y/o postoperatorio, pacientes con enfermedades hepáticas, renales,

pancreatitis aguda y/o en pacientes que presenten enfermedad inflamatoria intestinal, ya que ayudará a maximizar el beneficio clínico y minimizar los riesgos potenciales de eventos adversos (SEGHNP-AEP, 2010)⁴.

La mezcla para nutrición parenteral total es una preparación magistral estéril de mediano riesgo ya que para su elaboración usa dispositivos manuales o automatizados en la que se realizan varias inyecciones, desconexiones y conexiones de los productos que se usan como fuente de nutrientes al dispositivo o máquina para suministrar todos los componentes nutricionales a un envase estéril final (USPE, 2017)⁵. Son adecuadas a las necesidades diarias de cada paciente, con una compleja mezcla de entidades químicas (hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, electrolitos, minerales, vitaminas) (FELANPE, 2019)³.

2.2.2. Cadena de frío

Es la secuencia que comprende las fases o eventos de transporte del producto termo-sensible desde su fabricación hasta su recepción por el usuario final, la cadena de frío permite que el producto se mantenga y se distribuya entorno a la temperatura controlada con el objetivo de proporcionar un producto seguro y eficaz al paciente (R.M. N° 833, 2015)⁶.

Las mezclas para Nutrición Parenteral elaboradas deben conservarse protegidas de la luz y a una temperatura de 2°C - 8°C ya que la refrigeración retarda el crecimiento microbiano de la mayoría de microorganismos, nunca deben congelarse para evitar la rotura de la emulsión y se deben vigilar los cambios de temperatura durante el transporte y la exposición a ambientes calurosos y fuentes de calor, tales como incubadoras, bombas de infusión e incluso ventanales soleados (Gomez L., 2017)¹³.

En el mantenimiento de la cadena de frío es preciso destacar dos factores importantes: la temperatura y el tiempo, a mayor aumento de uno o de otro, mayor deterioro del producto y la eficacia de un producto no se recupera por almacenarla nuevamente a la temperatura correcta (ASPEN, 2014)¹⁴.

a) Componentes del embalaje que influyen en la conservación de la cadena de frío

- **Cajas térmicas aislantes:** Pueden ser de diferentes materiales, generalmente de poliestireno expandido y de espuma de uretano (ISPE, 2011)¹⁵.

- **Poliestireno expandido**

Es uno de los materiales más comunes en uso. Si bien generalmente se usa por sus propiedades de aislamiento, el material también es bueno para proteger los productos de choques físicos. Muchas aplicaciones de un solo uso especifican este material. Las ventajas del material incluyen baja densidad / peso, bajo costo y flexibilidad (ISPE, 2011)¹⁵.

- **Poliuretano**

El poliuretano también es un material de aislamiento de uso común, generalmente se moldea y se considera más robusto (no tan quebradizo) como el poliestireno expandido. Tiene mejores propiedades de aislamiento, el material es más pesado y se usa frecuentemente con las ventajas de un aislamiento mejorado (ISPE, 2011)¹⁵.

- **Refrigerantes:** Paquete de refrigerantes que tienen un punto de congelación específico y que deben ser acondicionados o equilibrados para alcanzar la apropiada temperatura superficial antes de su uso (ISPE, 2011)¹⁵.

- **Otros elementos** que se consideren necesarios como separadores internos, cajas corrugadas, entre otros.

b) Componentes que miden la conservación de la cadena de frío

Existen varios instrumentos que pueden utilizarse para el control de la temperatura.

▪ Dataloggers

Son instrumentos que registran la temperatura de manera continua. Permiten conocer con exactitud las oscilaciones de temperatura que se han producido en el interior de una cámara frigorífica o un frigorífico. Los más modernos disponen de una tarjeta o chip de memoria que descarga los datos en un ordenador a través de un software específico (R.M. N° 132, 2015)¹⁶.

Previo al uso de los dataloggers, estos deben ser calibrados con un patrón de referencia para obtener su factor de corrección (+/- 0.5°C permitido por normativa local) (R.M. N° 132, 2015)¹⁶.

2.2.3. Calificación

Acción de demostrar que cualquier instalación, sistema o equipo trabaja correctamente y conduce a la obtención de resultados esperados.

La calificación debe haber sido finalizada antes de la ejecución del proceso de validación. El proceso de calificación debe ser un proceso lógico, sistemático y debe comenzar desde la fase de diseño de las instalaciones, equipos y servicios.

Fases de la calificación: Calificación de diseño (DQ), Calificación de operación (OQ) y Calificación de desempeño (PQ) (R.M. N° 132, 2015)¹⁶.

- **Calificación de diseño (DQ):**

Del diseño generalmente se limitará a garantizar que el equipo operará de acuerdo con los requisitos del usuario. Para un sistema a medida o personalizado, la calificación del diseño puede implicar una revisión detallada del diseño y la disposición del equipo (R.M. N° 132, 2015)¹⁶.

- **Calificación de operación (OQ):**

La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos conectados entre sí pueden funcionar de manera efectiva y reproducible, según el método de proceso aprobado y las especificaciones del producto (R.M. N° 132, 2015)¹⁶.

- **Calificación de desempeño (PQ):**

Establecer por medio de evidencia objetiva que los procesos bajo condiciones reales y controladas, producen de manera consistente

los resultados dentro de los criterios de aceptación predeterminados (R.M. N° 132, 2015)¹⁶.

Las pruebas de desempeño deben realizarse en condiciones reales de transporte, demostrando que las soluciones de embalaje y/o transporte, los tipos de refrigerantes, los procedimientos de carga y los patrones de carga mantienen las condiciones de temperatura definidas en condiciones ambientales extremas.

Las pruebas de desempeño deben repetirse un número suficiente de veces, para documentar las pruebas de transporte de campo (duplicadas) y demostrar que todo el sistema/proceso es efectivo y reproducible. Las pruebas de desempeño se pueden realizar de forma prospectiva utilizando el medio de envío real, un material representativo aprobado o el uso simultáneo del producto (SNM-INDECOPI-INACAL, 2019)¹⁷.

2.2.4. Validación

Pruebas documentadas realizadas en condiciones altamente controladas, que demuestran que los procesos, los métodos y los sistemas producen de manera consistente resultados que cumplen con los criterios de aceptación predeterminados (D.S. N°021, 2018)¹⁸.

A. TIPOS DE VALIDACIÓN

- **RETROSPECTIVA:**

Estudio basado en resultados obtenidos con la información histórica del producto involucrado con el proceso en evaluación. Este tipo de validación requiere de suficientes datos que brinde evidencia estadísticamente significativa. Sólo debe usarse en casos excepcionales y en procesos bien establecidos que no han sufrido cambios (D.S. N°021, 2018)¹⁸.

- **PROSPECTIVA:**

Estudio basado en resultados obtenidos antes de que el producto involucrado en ese proceso salga al mercado, es decir que se realiza con el desarrollo de los productos nuevos y sus procesos. Requiere un mínimo de tres lotes consecutivos con resultados satisfactorios (D.S. N°021, 2018)¹⁸.

- **CONCURRENTE:**

Estudio basado en resultados obtenidos paralelamente durante la distribución del producto que involucra al proceso en evaluación. Requiere también un mínimo de tres lotes consecutivos con resultados satisfactorios (D.S. N°021, 2018)¹⁸.

La Validación concurrente puede incluir:

- ✓ Numerosas pruebas a productos, que pueden involucrar amplios muestreos (con la estimación de niveles de confianza para resultados individuales) y la demostración de homogeneidad.
- ✓ Ensayos de procesos de simulación.
- ✓ Pruebas de desafío/peor caso, que determinan la robustez del proceso.
- ✓ Control de los parámetros del proceso que se está monitoreando durante el funcionamiento normal de fabricación para obtener información adicional de la confiabilidad del proceso.

2.3.MARCO CONCEPTUAL

- **Cadena de frío:** Es la secuencia que comprende las fases o eventos de transporte del producto termo-sensible desde su fabricación hasta su recepción por el usuario final (RMN°132, 2015)¹⁶.
- **Calibración:** conjunto de operaciones que establece bajo condiciones específicas la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, registro y control o los valores presentados por una medición del material y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia (D.S. N°021, 2018)¹⁸.

- **Calificación:** (aplicado a instalaciones, sistemas y equipos). Acción de demostrar que cualquier instalación, sistema y equipo trabaja correctamente y conduce a la obtención de resultados esperados (D.S. N°021, 2018)¹⁸.
- **Cámara de congelación:** Cuarto frío programado para mantener temperaturas inferiores o menores a -10°C o más bajas (RMN°132, 2015)¹⁶.
- **Cámara de refrigeración:** Cuarto frío programado para mantener temperaturas entre 2°C y 8°C (R.M. N°132, 2015)¹⁶.
- **Certificado de Análisis:** Es un informe técnico suscrito por un profesional responsable de control de calidad en el que se señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis, con arreglo a las exigencias contempladas en la farmacopea o metodología declarada por el interesado a la Autoridad Sanitaria. Mediante el certificado de análisis se garantiza la calidad del producto. Cuando se haga mención a protocolo de análisis se refiere a certificado de análisis (D.S. N°021, 2018)¹⁸.
- **Congelador:** equipo con temperatura termostáticamente de -10°C a menos, dependiendo de lo exigido para cada producto farmacéutico a almacenar (D.S. N°021, 2018)¹⁸.
- **Distribución:** Conjunto de operaciones que consiste en el traslado y transporte de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o

productos sanitarios hacia los establecimientos que los almacenan, dispensan o expenden o, en caso de venta a domicilio, hacia el paciente o usuario (R.M. N°833, 2015)⁶.

- **Embalaje:** Grupo de elementos que forman parte del contenedor externo donde se colocan productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios terminados para que sean transportados, brindando protección y estabilidad térmica. Estos elementos térmicos pueden ser caja de cartón corrugado o de poliestireno, rizos de poliestireno, cintas aislantes, entre otros (R.M. N°833, 2015)⁶.
- **Mezcla para Nutrición Parenteral:** Es una preparación magistral estéril de mediano riesgo de entidades químicas compuesta básicamente por carbohidratos, aminoácidos, lípidos, vitaminas y minerales, acondicionada en bolsas de plástico estériles (USP, 2017)⁵.
- **Peor caso:** Condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores de proceso, dentro de procedimientos estandarizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no coinciden necesariamente a fallas en el producto farmacéutico, dispositivo médico o producto sanitario, o proceso (RMN°132, 2015)¹⁶.

- **Transporte:** Servicio que incluye todos los medios e infraestructura implicados en el traslado de bienes desde las instalaciones del fabricante u otro establecimiento dedicado a la distribución y/o comercialización de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios a un punto intermedio o al usuario final N°833, 2015)⁶.
- **Zona climática IV a:** Zona climática dentro de la cual se encuentran los países con clima tropical (temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $65\% \pm 5\%$). Perú se encuentra en la zona climática IVa N°833, 2015)⁶.

CAPITULO III

METODOLOGÍA

3.1. Tipo, Nivel y Diseño de investigación

a) Tipo de investigación:

Básico.

b) Nivel:

Prospectiva y transversal.

c) Diseño de la investigación

Experimental

3.2. Población y Muestra

A. Población:

La población fue conformada por 6 envíos de cajas de poliestireno expandido N°2 conteniendo mezclas para nutrición parenteral total acondicionadas en la central de mezclas Global Mix Farma.

B. Muestra:

Se consideró las unidades que forman parte de la carga máxima y carga mínima de los envíos de cajas de poliestireno expandido N°2.

a) Criterio de inclusión:

- ✓ Envíos de mezcla para nutrición parenteral total de Lima a provincia.
- ✓ Envíos de mezcla para nutrición parenteral que requieran el mantenimiento de cadena de frío por más de 6 horas.

b) Criterio de exclusión

- ✓ Envíos de mezcla para nutrición parenteral a nivel local (Lima).
- ✓ Envíos de mezcla para nutrición parenteral que requieran el mantenimiento de cadena de frío por menos de 6 horas.

3.3. Técnicas de Recolección de Datos

Se recolectaron los datos de temperatura de los diversos envíos utilizando y/o descargando la información obtenida de los sensores de temperatura de registro continuo (Data loggers).

3.4. Técnicas de Análisis e interpretación:

3.4.1. Tratamiento de la Muestra

A. Obtención de la muestra:

La obtención de la muestra se hizo de forma aleatoria del total de envíos (por triplicado de la carga máxima y carga mínima) de la central de mezclas Global Mix Farma; se seleccionaron

6 envíos de cargas máxima y mínima contenidos en cajas de poliestireno expandido N°2 los cuales fueron sometidos al proceso de validación de las mezclas para nutrición parenteral total (producto terminado).

B. Procesamiento de la muestra:

Todas las cajas de poliestireno expandido N°2 seleccionadas, que contienen mezclas para nutrición parenteral (carga máxima y mínima) que previamente habían pasado por un proceso de calificación en las fases de diseño, operacional y desempeño fue realizado por la empresa Factio Qualitas y luego esto fue validado en el área de embalaje y despacho de la central de Global Mix Farma.

El proceso de validación se llevó acabo en el mes de enero realizándose en dos fases, una de revisión y elaboración documentaria, y otra de revisión de los insumos, materiales y equipos involucrados en el proceso de validación del sistema de cadena de frío en la distribución y transporte de mezclas para nutrición parenteral total.

3.4.2. Revisión y elaboración documentaria

La revisión documentaria consistió en la verificación de documentos como fichas técnicas, certificados de análisis, certificados de calibración y calificación de los geles refrigerados, cajas de poliestireno expandido, y de los equipos que forman parte del proceso tanto como los procedimientos de acondicionamiento y distribución, los cuales cumplen con los criterios necesarios para el desarrollo del proceso de validación.

A. Plan Maestro de Validación de GMIXF

Es el documento donde se describe los procesos que se deben verificar y hacer así mismo detalla todas las fases de elaboración realizadas en el presente trabajo de tesis, como la fase de diseño, operacional y desempeño de la calificación a su vez de la validación para alcanzar el objetivo de conservar la cadena de frío en la distribución y transporte para mezclas para nutrición parenteral.

B. Procedimiento Acondicionamiento de la Nutrición Parenteral

Mediante el POE, **I-PE-003-07** se conoció los elementos que forman parte del acondicionamiento del producto terminado (Anexo 2).

C. Procedimiento Distribución Física de Productos Elaborados en GMIXF

Se verificó el POE **PL-004** referente a la distribución física de mezclas para nutrición parenteral, considerando los procesos de validación de sistema de cadena de frío, los cuales están mencionado en el Protocolo de Validación (Anexo 3).

D. Protocolo de Validación

Se elaboró un protocolo de validación con el objetivo de verificar y documentar la correcta configuración del embalaje y de esta manera garantizar la conservación de la cadena de frío durante la distribución y transporte de mezclas para nutrición parenteral total. (Anexo 4).

E. Capacitación e Inducción del personal en GMIXF

Culminado con el proceso de validación de la cadena de frío durante la distribución y transporte, se realizó una capacitación al personal encargado del embalaje, distribución y transporte de mezclas para nutrición parenteral (Anexo 5).

3.4.3. Revisión de materiales y equipos involucrados en el sistema de cadena de frío.

Esta etapa se desarrolló con la finalidad de verificar si los materiales y equipos cumplen con los parámetros establecidos para formar parte del proceso de validación.

3.4.3.1. Revisión de materiales

A. Cajas de poliestireno expandido N°2

Para la validación de la conservación del sistema de cadena de frío de mezclas para nutrición parenteral se verificaron que las cajas de poliestireno expandido N°2 cumplieran con las características según Certificado de Calidad adjunto en el protocolo de validación y las características son:

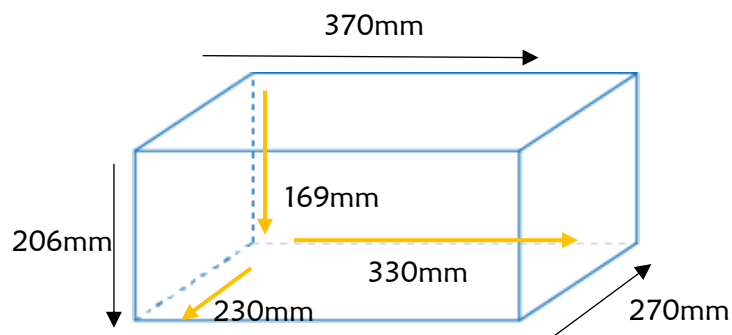
- Cajas de poliestireno expandido debido a su mayor disponibilidad en el mercado.
- **Propiedades Físicas**
 - Medidas de la caja a nivel externo: 206mm, 370mm y 270mm.
 - Medidas de la caja a nivel interno: 169mm, 330mm y 230mm.

- Resistencia al calor instantáneo como máximo a 100°C.
- No se deforma con el tiempo.
- Habitat nula para formación de microorganismos, insectos y roedores debido a que no está formado por sustrato nutritivo.

- **Propiedades Químicas**

- El poliestireno expandido no se destruye con exposición prolongada a solución salina (agua de mar), jabones, soluciones tensas activas, lejías, alcohol (metanol, etanol) soluciones alcalinas, ácidos diluidos, ácidos clorhídricos al 35% y ácidos nítrico al 50%.

Medidas Externas e Internas de la Caja de Poliestireno expandido N°2.



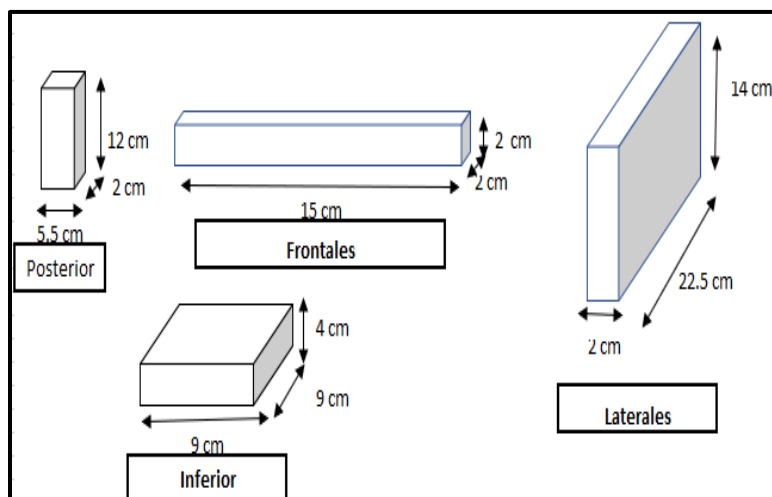
B. Planchas de poliestireno expandido

Se verificó las características físicas y químicas de las planchas de poliestireno expandido, encontrándose aptos solo para la configuración de carga mínima de la caja de poliestireno expandido N°2.

Las características de las planchas se muestran en la ficha técnica adjunto en el protocolo de validación.

Las medidas que se verificaron para la carga mínima de la caja de poliestireno expandido N°2 son:

Medidas de las planchas de poliestireno para la caja con carga mínima



C. Geles refrigerantes

Las características que presentan los geles refrigerantes (SUMIPACK) se encuentran estipulados

en el protocolo de análisis de los geles adjuntado en el protocolo de validación del estudio.

Los geles refrigerantes son los componentes encargados de conservar la temperatura dentro de la caja de poliestireno expandido. Una de las características principales por el cual se utilizaron los geles refrigerantes es porque a diferencia del hielo o hielo seco, los geles refrigerantes pueden conservar por un tiempo mayor la cadena de frío.

Se comprobó las siguientes características:

- Presentar un aspecto cristalino, granular, viscoso, inodoro y homogenizado.
- Peso promedio 500mg
- Tener un pH de 6.0 a 7.50 según ficha técnica del producto terminado.
- Cuenta con exámenes microbiológicos, método de Recuento de Vertido en Placa (USP 41 Cap. 61).
- Su punto de congelamiento o “punto de rocío” debe ser de 0°C para el estudio de validación del sistema de cadena de frío.

Los geles refrigerantes antes de ser utilizados en la configuración validada, deben pasar por un periodo mínimo de 72 horas en una congeladora (-15°C). Después de este proceso se verificará el tiempo en que llegaron al punto de rocío (T° del gel a 0°C) en un estimado de 20 minutos, estos datos se muestran en el capítulo de resultados en la tabla N° 1.

3.4.3.2. Revisión de Equipos

Se verificó las características de los equipos involucrados en el proceso de validación, cumpliendo con los requisitos esperados siendo estos detallados en cada uno de los certificados de calibración adjuntos en el protocolo de validación.

A. Congeladora

Equipo que fue utilizado para congelar los geles refrigerantes por un periodo mínimo de 72 horas.

B. Refrigeradora

Equipo encargado de almacenar las mezclas para nutrición parenteral, se verificó la condición de la refrigeradora, la cual cuenta con un certificado de

calibración, de esta manera se garantizó su funcionalidad en el proceso de validación.

C. Termómetro Infrarrojo

El termómetro infrarrojo es utilizado por el encargado del embalaje del producto terminado, generalmente para saber a qué temperatura se encuentran los geles refrigerantes antes de ser utilizados para el embalaje (punto de rocío). El certificado de calibración garantizó la funcionalidad del equipo registrador de temperatura.

D. Data Loggers

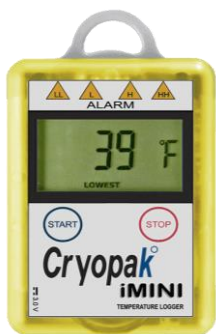
Para el monitoreo de la temperatura de la validación se utilizaron dataloggers internos para registrar temperatura dentro de la Caja de poliestireno expandido N°2 y dataloggers externos para el registro de temperatura fuera de la misma (Temperatura del ambiente). En ambos registradores de temperatura se verificó el certificado de calibración y así garantizamos la funcionalidad de los equipos.

Dataloggers Externo



MARCA :	TROTEC
MODELO :	BL -30
IDENTIFICACIÓN :	IDL -01 ,IDL-02,IDL-03,IDL-04,IDL-05,IDL-06,IDL-07,IDL-08,,IDL-09,IDL-10,IDL-11,IDL-12,IDL-13,IDL-14,IDL-15,IDL-16,IDL-17,IDL-18,IDL-19,IDL-20,IDL-21,IDL-22,IDL-23,IDL-24,IDL-25,IDL-26,IDL-27,IDL-28,IDL-29,IDL-30,IDL-31,IDL-32,IDL-33,IDL-34,IDL-35,IDL-36,IDL-37,IDL-38,IDL-39
RESOLUCION :	0.1°C
FUNCIÓN :	Registrar la temperatura externa a la cual se somete la caja que contiene la NPTa durante el envío.

Dataloggers Interno



MARCA :	Cryopak
MODELO :	iMini Ver_01_56
RESOLUCION :	0.1 °C
FUNCIÓN :	Registrar la temperatura interna a la cual se somete la caja que contiene la NPTa durante el envío.

3.4.3.3. Revisión del producto terminado

El producto terminado presentó las siguientes características durante la verificación del contenido del mismo, como del rotulado mediato y rotulado inmediato.

- **Contenido del producto terminado:**

La mezcla para nutrición parenteral total está compuesta por: Aminoácidos, lípidos, cloruro de sodio, acetato de sodio, fosfato de potasio, gluconato de calcio, sulfato de magnesio, oligoelementos, agua estéril y vitaminas que después de la apertura del envase inicial y encontrándose en combinación deben conservarse en cadena de frío (2°C - 8°C).

- **Composición del Rotulado inmediato:**

El rotulado inmediato que presentó el producto terminado estuvo constituido por bolsas estériles EVA (Etil-Vinilo-Acetato-EVA), Marca: Fresenius Kabi®, presentaciones: 150ml, 250ml y 500ml.

- **Composición del Rotulado mediato:**

El rotulado mediato estuvo compuesto por: campo estéril y bolsas de polietileno.

FICHA TECNICA DEL PRODUCTO TERMINADO

COMPOSICIÓN		VOLUMEN (mL)		PESO (g)			
CARBOHIDRATOS 50%		95.1		112.3			
AMINOACIDOS 10%		123.9		127.5			
AMINOACIDOS 15%		0.0		0.0			
AMINOACIDOS AL 8%		0.0		0.0			
AMINOACIDOS AL 7%		0.0		0.0			
GLUTAMINA 20%		0.0		0.0			
LÍPIDOS AL 20%		3.8		4.1			
CLORURO DE SODIO 20%		0.0		0.0			
ACETATO DE SODIO 27.22%		1.3		1.5			
CLORURO POTASIO 20%		4.8		6.3			
FOSFATO DE POTASIO		16.0		17.5			
GLUCONATO DE CALCIO 10%		1.3		1.4			
SULFATO DE MAGNESIO 20%		0.0		0.0			
MULTIVITAMINAS ADULTOS		0.9		0.9			
MULTIVITAMINAS PEDIÁTRICOS		4.1		4.1			
OLIGOELEMENTOS PEDIÁTRICOS		0.0		0.0			
OLIGOELEMENTOS ADULTOS		0.0		0.0			
SULFATO DE ZINC 0.88%		253.4					
Subtotal		190.4		190.4			
AGUA ESTÉRIL		444		0			
VOLUMEN TOTAL							
FORMULACIÓN 2- 1 MAS (LÍPIDOS)		78		77			
TIEMPO DE INFUSIÓN SEGÚN PRESCRIPCIÓN:	24	Horas	VELOCIDAD DE INFUSIÓN TIPO NPT : 2 - 1 O 3 - 1	17.24 ml/Hora	VELOCIDAD DE INFUSIÓN LÍPIDOS	2.0	ml/Hora
TIEMPO REAL DE INFUSIÓN:	24	Horas	Déficit de Administración			0.00	%
VIA DE ADMINISTRACIÓN	CENTRAL NEONATOS Y PEDIÁTRICOS		CENTRAL ADULTOS		SIN RIESGO		
PARÁMETROS NUTRICIONALES Y FARMACEUTICOS							
Calorías Totales	283.25	100.00	% VCT				
Calorías totales/Kg./día	76.17						
Gramos Totales de Nitrógeno	1.85						
Gramos Totales Proteicas	11.55						
Calorías Totales Proteicas/g	46.20	15.75	% VCT				
Calorías No Proteicas Carbohidrato	150.80	51.42	% VCT				
Calorías No Proteicas Lípidos	96.25	32.82	% VCT				
Calorías Totales No Proteicas/g	84.17						
Relación: Cal No proteicas/g Nitrogeno	133.68						
Relación: Cal No proteicas/g A.A	21.39						
Concentración de Carbohidratos (%)	10.72						
Concentración de Proteina (%)	2.79						
Concentración de Lípidos (%)	1.84						
Osmolaridad (mOsm / L)	914.85						
Osmolaridad lípidos (mOsm / L)	380.00						
Relación de (Calcio/Fosforo)xPeso	1.66						
Relación de Gramos de Proteinas vs Kcal totales no Proteicas	0.18						
Factor de Precipitación (FP)	0.63						

INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA DE GLOBAL MIX FARMA

Se comunica al Médico Prescriptor que ya estamos enviando las líneas mas filtro de 1.2 para lípidos y las líneas radiopacas serán para sistema 2:1 con filtro 0.2. Así mismo se informo oportunamente a la jefatura y medico prescriptor del uso del ENDOVIT PLUS para la preparación con dosis ajustada según peso, por la suspensión del R.S de RIVAL PEDIATRICO por la autoridad DIGEMID y del desabastecimiento del Sulfato de zinc por el unico proveedor SANDERSON.

TIPO	FARMACEUTICA
SUB-TIPO	FARMACEUTICA

CONTROL DE CALIDAD	
CONFORME	NO CONFORME

GLOBAL MIX FARMA S.A.C

MARILYN ESCOBAR

MARILYN ESCOBAR
DIRECTORA TÉCNICA

3.4.4. Verificación de puntos críticos

Se revisó la lista de clientes, las rutas de envío, tiempo estimado y la vía de transporte a utilizar para todos los envíos a provincia.

DESTINATARIOS	CIUDAD	TIEMPO ESTIMADO	VIA DE ENVÍO
Hosp. Reg. Docente de Cajamarca	Cajamarca	14h-16h	Terrestre
Hosp. Belen de Trujillo	Trujillo	16h-22h	Terrestre
Hosp. Regional de Trujillo	Trujillo	16h-22h	Terrestre
Hosp. Regional de Ica	Ica	4h-6h	Terrestre
EsSalud de Iquitos	Iquitos	10h-12h	Aérea
Hosp. Santa María del Socorro	Ica	4h-6h	Terrestre

Fuente: Control de Clientes de Global Mix Farma

3.4.5. Validación de las cajas de poliestireno expandido N°2 con carga máxima y carga mínima.

A. Carga Máxima

- Se validó la correcta ubicación de los geles refrigerantes y del producto terminado para su envío, tal como lo indica el Protocolo de Validación.



Carga máxima conformada por 6 productos terminados, un dataloggers interno y 4 geles refrigerantes.

- Se corroboró la correcta ubicación y el funcionamiento (“STAR”) de los dataloggers internos, el cual registrará la temperatura interna de la caja de poliestireno expandido cada 5 minutos.

- Posteriormente se selló la caja de poliestireno expandido, así mismo se colocó un segundo dataloggers como registrador de la temperatura externa (temperatura fuera de la caja de poliestireno expandido).



Caja con carga máxima sellada y dataloggers externo.

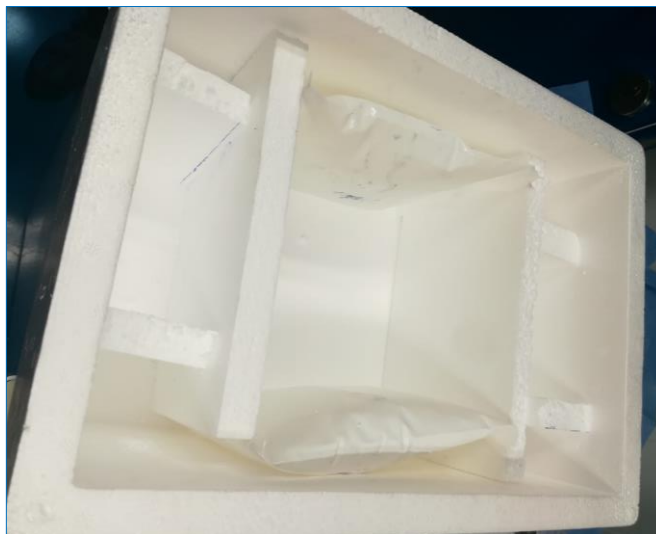
- Al llegar al usuario final luego de 12 horas, éste corroboró la temperatura de llegada del dataloggers y presionó el botón “STOP”, con el propósito de que el dataloggers deje de registrar la temperatura.
- Una vez obtenido el registro de temperatura por el dataloggers, fue leído mediante el software correspondiente y mostrándose los resultados en los gráficos 1, 2 y 3.

B. Carga Mínima

- Se validó la correcta ubicación de las planchas de poliestireno expandido, de los geles refrigerantes y del producto terminado para su envío, como indica el Protocolo de Validación.



Posición correcta de las planchas dentro de la caja de poliestireno expandido para la carga mínima



Posición correcta de los geles refrigerantes para la carga mínima



Posición correcta de los geles refrigerantes para la carga mínima

- Se selló la caja y posteriormente se prosiguió con los mismos pasos para la caja con carga máxima.
- Se obtuvo el registro de temperatura del dataloggers y los resultados se detallan en los gráficos 5, 6 y 7.

3.5. Aspectos éticos.

Las conductas éticas que demandan el ejercicio de la investigación científica en la adquisición y uso del conocimiento producido por la ciencia dependen del investigador y el maestro. El desprecio de la ética por anteponer el interés particular en una investigación la corrompe en sí misma. En el presente estudio hay un compromiso explícito entre todos los involucrados de respetar los criterios fundamentales de veracidad y justicia.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

A. Resultados de la verificación de documentos

Los documentos involucrados en el estudio de validación como: Plan Maestro de Validación, Procedimientos Operativos Estándar, (Procedimiento Acondicionamiento de la Nutrición Parenteral y Procedimiento Distribución Física de Productos Elaborados en GMIXF), Protocolo de validación y el registro de Capacitación e inducción del personal se encontraron vigentes, actualizados y que son propiedad de la empresa Global Mix Farma de los cuales en el presente trabajo se adjuntan: Protocolo de Validación, Registro de Capacitación e inducción del personal, ver anexo 4 y 5 respectivamente.

B. Resultados de la verificación de materiales

Los materiales (Caja de poliestireno expandido N°2, planchas de poliestireno y geles refrigerantes) se encontraron en condiciones óptimas, sin daños ni averías que puedan impactar durante el

estudio de la validación cumpliéndose con los criterios de aceptación.

En la siguiente tabla donde se muestran los resultados del tiempo de rocío de los geles refrigerantes se pudo constatar que estos cumplen con los criterios establecidos del estudio de validación.

Tabla N°1: Se aprecia que el tiempo de rocío de los geles refrigerantes es de 20 minutos.

T° Amb. Inicial	TOMA	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	T° Amb. Final	Tiempo de Reposo
21 °C	HORA											21°C	20 min
	1	-18	-16	-14	-12	-10	-8	-6	-4	-2	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	2	-19	-17	-15	-13	-11	-9	-7	-5	-3	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	3	-20	-18	-16	-14	-12	-9.5	-7.4	-5.3	-3.2	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	4	-19	-17	-15	-13	-11	-8.8	-6.8	-4.8	-2.8	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	5	-21	-19	-17	-15	-13	-11	-9	-7	-5	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	6	-17	-15	-13	-11	-9.3	-7.5	-5.7	-3.9	-2.1	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	7	-12	-11	-9.4	-8.1	-6.8	-5.5	-4.2	-2.9	-1.6	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	8	-14	-13	-11	-9.5	-8	-6.5	-5	-3.5	-2	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	9	-19	-17	-15	-13	-11	-8.9	-6.9	-4.9	-2.9	0		
21 °C	HORA											21°C	20 min
	10	-19	-17	-15	-13	-11	-9.1	-7.1	-5.1	-3.1	0		

Fuente: Punto de rocío formato de Factio Qualitas

C. Resultados de la verificación de los equipos

Los equipos como dataloggers (interno y externo), termómetro infrarrojo, congeladora, refrigeradora se encontraron calibrados y aptos para intervenir en el proceso de registrar y conservar la temperatura según corresponda.

D. Resultados de la validación de Puntos críticos

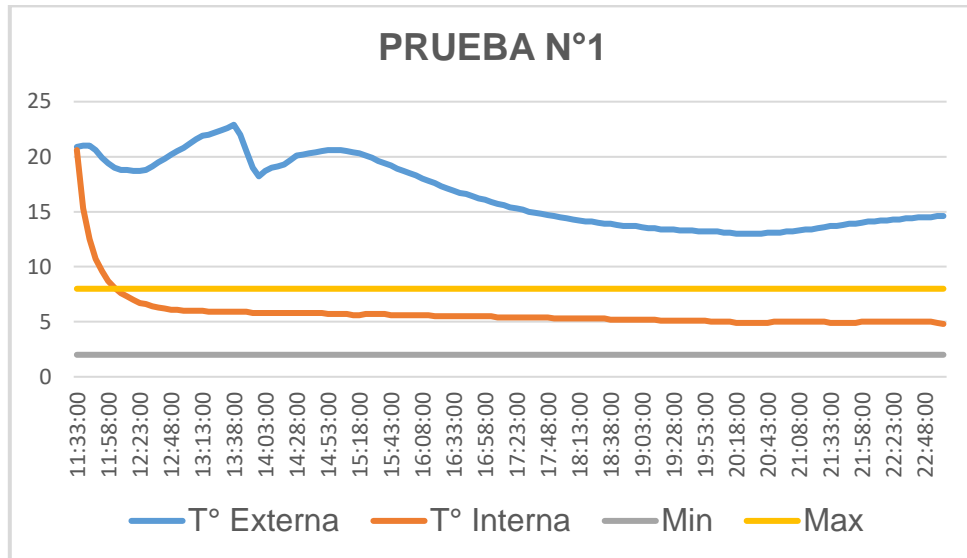
Al revisar la lista de envíos a provincia se constató que el punto crítico o ruta del peor envío es la ruta al Hospital de Iquitos basándose en tres razones:

- Zona de mayor temperatura.
- Vía de transporte compleja (vía aérea).
- Distancia y tiempo de envío.

E. Resultados de la validación de las cajas de poliestireno expandido

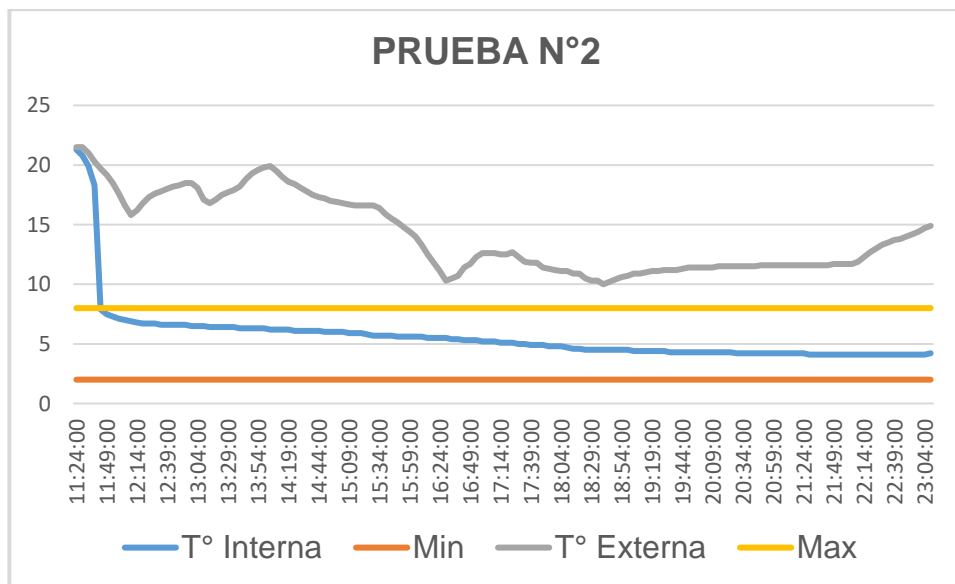
Para la validación de las cajas de poliestireno expandido N°2 se determinaron 3 muestras aleatoriamente de las cajas de poliestireno expandido con carga máxima y carga mínima.

- **Resultados de la validación de las cajas con carga máxima**



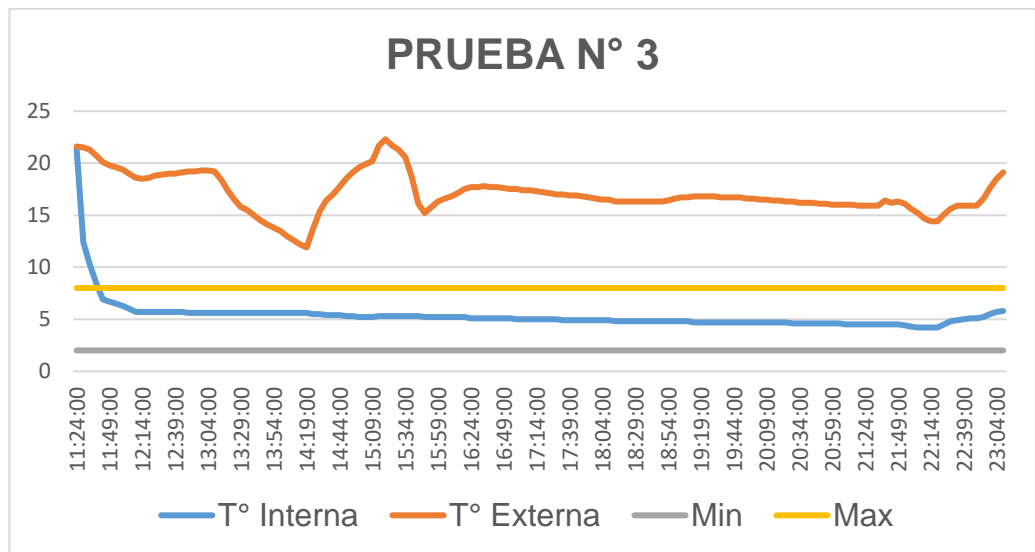
Fuente: Elaboración propia

Gráfico N°1: La temperatura registrada se muestra en dos colores, celeste (temperatura externa) y anaranjado (temperatura interna) de la primera prueba de validación de caja de poliestireno expandido con carga máxima.



Fuente: Elaboración propia

Grafico N°2: La temperatura registrada se muestra en dos colores, plomo (temperatura externa) y celeste (temperatura interna) de la segunda prueba de validación de caja de poliestireno expandido con carga máxima.



Fuente: Elaboración propia

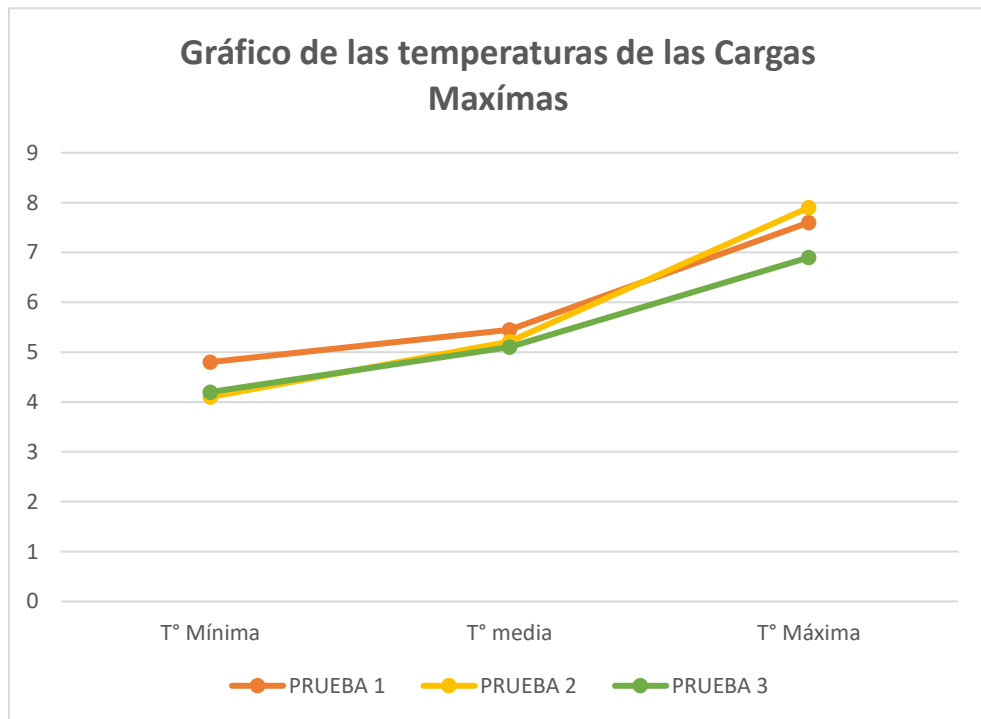
Grafico N°3: La temperatura registrada se muestra en dos colores, anaranjado (temperatura externa) y celeste (temperatura interna) de la tercera prueba de validación de caja de poliestireno expandido con carga máxima.

Tabla N°2: Resultados de las temperaturas de las tres pruebas de las cajas con carga máxima.

N° Pruebas	T° Mínima	T° media	T° Máxima	Desviación de T°
1	4.8	5.5	7.6	2.8
2	4.1	5.2	7.9	3.8
3	4.2	5.1	6.9	2.7

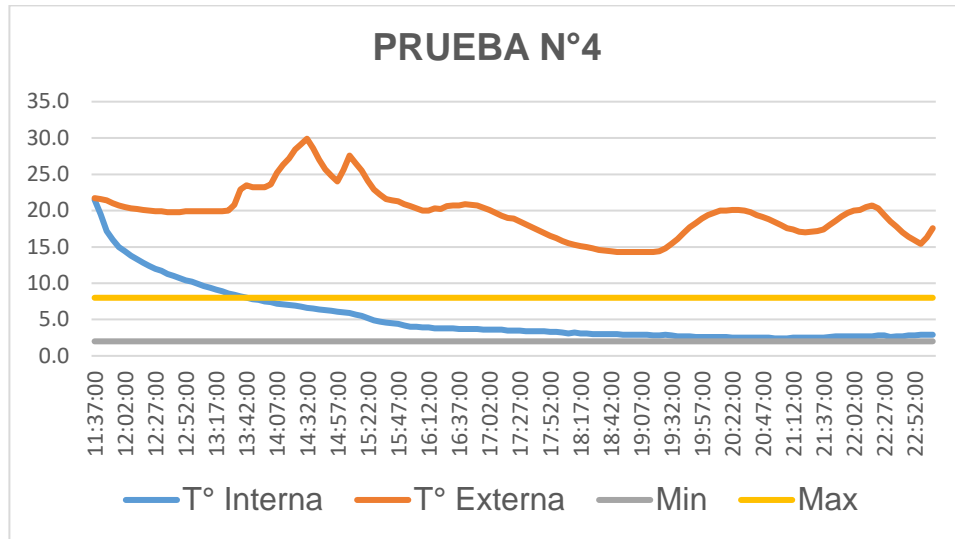
Fuente: Elaboración propia

Gráfico N°4: Gráfico del registro de las pruebas por triplicado de las cajas de las cargas máximas.



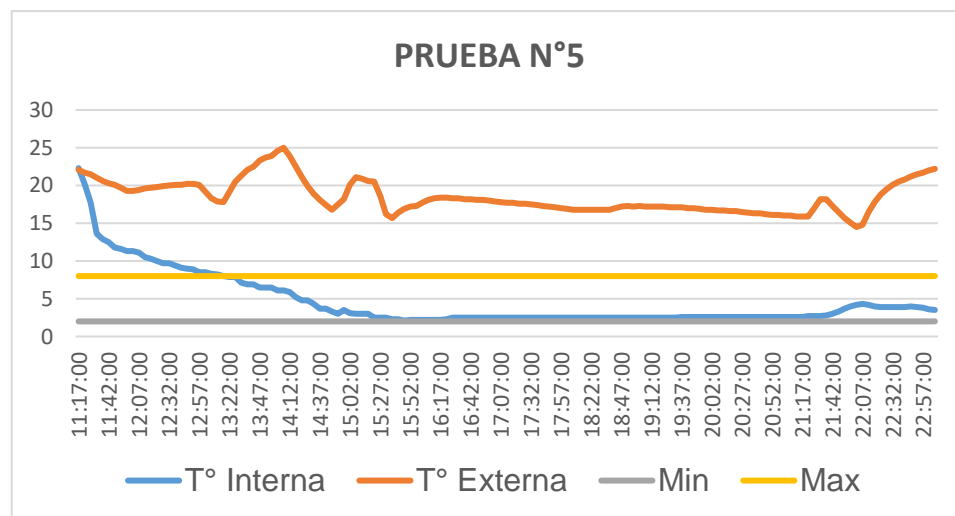
Fuente: Elaboración propia

- **Resultados de la validación de las cajas con carga mínima**



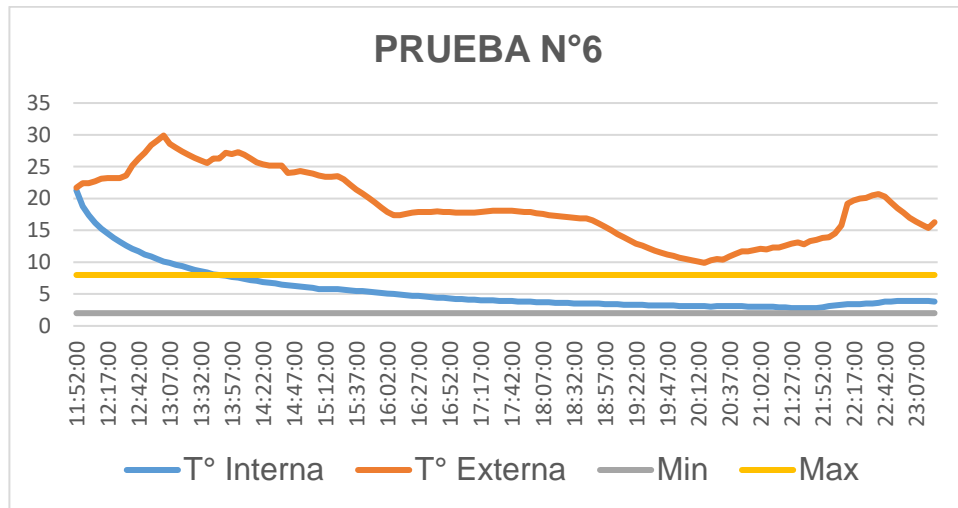
Fuente: Elaboración propia

Grafico N°5: La temperatura registrada se muestra en dos colores, anaranjado (temperatura externa) y celeste (temperatura interna) de la primera prueba de validación de caja de poliestireno expandido con carga mínima.



Fuente: Elaboración propia

Grafico N°6: La temperatura registrada se muestra en dos colores, anaranjado (temperatura externa) y celeste (temperatura interna) de la segunda prueba de validación de caja de poliestireno expandido con carga mínima.



Fuente: Elaboración propia

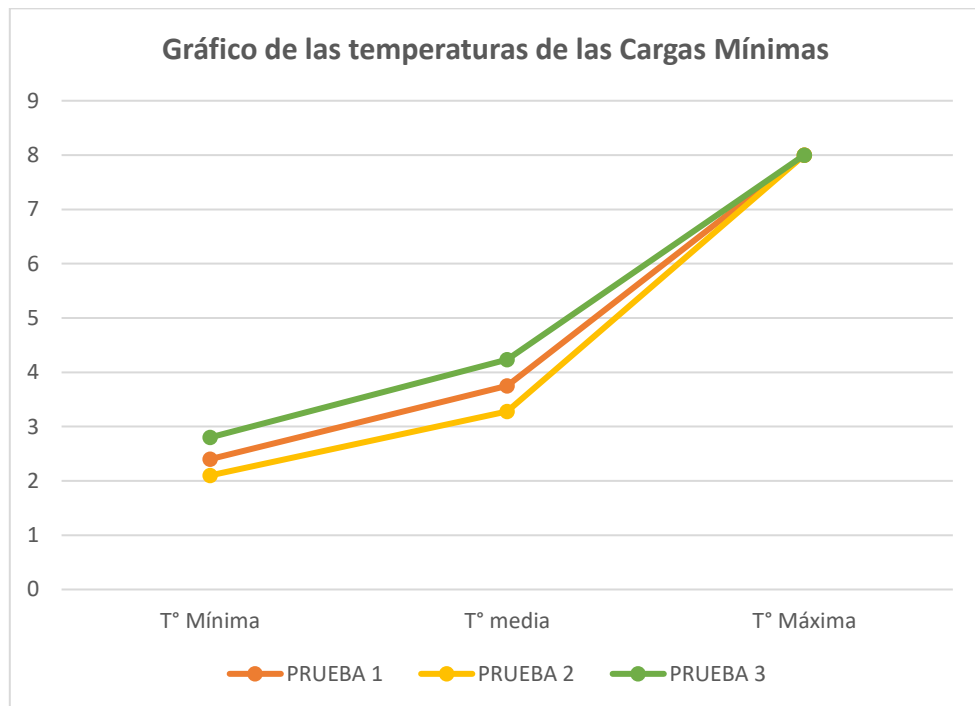
Grafico N°7: La temperatura registrada se muestra en dos colores, anaranjado (temperatura externa) y celeste (temperatura interna) de la tercera prueba de validación de caja de poliestireno expandido con carga mínima.

Tabla N°3: Resultados de las temperaturas de las tres pruebas de las cajas con carga mínima.

N° Pruebas	T° Mínima	T° media	T° Máxima	Desviación de T°
1	2.4	3.7	8	5.6
2	2.1	3.3	8	5.9
3	2.8	4.2	8	5.2

Fuente: Elaboración propia

Gráfico N°4: Gráfico del registro de las pruebas por triplicado de las cajas de las cargas mínimas.



Fuente: Elaboración propia

Consolidado de Registro de temperaturas (carga mínima y carga máxima)

CARACTERISTICAS	Caja #02 - CARGA MINIMA			CAJA # 02 CARGA MAXIMA	Caja #02 - CARGA MAXIMA		
	RESULTADOS	RESULTADOS	RESULTADOS		RESULTADOS	RESULTADOS	RESULTADOS
Condición ambiental	BODEGA DE AVION	BODEGA DE AVION	BODEGA DE AVION	BODEGA DE AVION	BODEGA DE AVION	BODEGA DE AVION	BODEGA DE AVION
Cant. De Ms.	1 NPT	1 NPT	1 NPT	6NPT	6NPT	6NPT	6NPT
mL de Ms.	77	77	77	1700	1700	1700	1700
Cantidad de geles utilizados	2 geles	2 geles	2 geles	4 geles	4 geles	4 geles	4 geles
Condición de los geles utilizados	Geles Refrigerados	Geles Refrigerados	Geles Refrigerados	Geles Refrigerados	Geles Refrigerados	Geles Refrigerados	Geles Refrigerados
Peso aprox. de geles utilizados	500 g	500 g	500 g	500 g	500 g	500 g	500 g
Día de inicio	07/01/2019	09/01/2019	11/01/2018	14/01/2019	16/01/2019	18/01/2019	18/01/2019
Día de Término	07/01/2019	09/01/2019	11/01/2018	14/01/2019	16/01/2019	18/01/2019	18/01/2019
DL - INTERNO	MX-CH-227-070	MX-CF-259-0011	MX-CH-226-0051	MX-CH-227-0070	MX-CH-227-0520	MX-CH-227-0053	MX-CH-227-0053
DL - EXTERNO	IDL 013	IDL -10	IDL -13	IDL 036	IDL 024	IDL - 11	IDL - 11
T° de inicio de prueba	21.5°C	22.3°C	21.3°C	20.6°C	21.3°C	21.4°C	21.4°C
T° de inicio de rango	8°C	8°C	8°C	7.6°C	7.9°C	6.9°C	6.9°C
T° minima dentro del rango	2.4°C	2.1°C	2.8°C	4.8°C	4.1°C	4.2°C	4.2°C
T° de fin de rango	2.9°C	3.5°C	3.8°C	4.8°C	4.2°C	5.8°C	5.8°C
Tiempo en alcanzar la T° dentro del rango	2h 5min	2h 00 min	1h 55 min	40 min	25 min	20 min	20 min
Tiempo que se mantiene en rango	9h 25min	9h 50 min	10h 35 min	10 h 55 min	11h 25 min	11h 25 min	11h 25 min
Tiempo total	11h 30 min	11h 50 min	11h 30 min	11h 30 min	11h 45 min	11h 45 min	11h 45 min
SITUACION FINAL DE LA PRUEBA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME

4.2. Discusión

Este trabajo de tesis se realizó siguiendo lo estipulado en el manual de Buenas Prácticas Almacenamiento (BPA) y el manual de Distribución y Transporte (BPDT). Según las BPA para embalaje en cadena de frío, establece que se debe realizar la calificación para asegurar que el sistema diseñado cumpla con los requisitos pre-establecidos, para lo cual se realizó un estudio previo a la validación del sistema de cadena de frío (realizado en verano), la calificación de embalaje (realizado en invierno), retándose de esta manera los envíos a temperaturas extremas.

Analizando los resultados del presente estudio podemos observar que los documentos como: protocolo de validación, plan maestro de validación, registro de capacitaciones al personal y Procedimiento Operativo Estándar (POE´s) de embalaje, distribución y transporte para conservar la cadena de frío (2°C – 8°C) son concordantes con los utilizados en los trabajos de investigación realizados por Romero (Colombia, 2017) y Tuan, Perone, Verdini, Pell y Traverso (Argentina, 2015) donde indican que estos documentos no solo detallan los procesos a realizarse de manera correcta sino también permiten tener una trazabilidad para la conservación de la cadena de frío de productos farmacéuticos estériles.

En relación a los materiales que intervienen en la conservación de cadena de frío en nuestro estudio utilizamos geles refrigerantes, ya que

conservan la temperatura de refrigeración (2°C – 8°C) durante el tiempo que dura el proceso, a diferencia de Otero (Perú, 2017) que utilizó hielo seco cuyo tiempo de conservación de temperatura es mayor debido que este estudio se basó en la conservación de productos congelados.

En cuanto al tipo de material de las cajas utilizadas para la distribución del producto terminado, fueron de poliestireno expandido por su accesibilidad económica a diferencia de Romero (Colombia, 2017) quien utilizó neveras portátiles compuestas de poliuretano, poliestireno y polietileno; así mismo Vértiz (Perú, 2011) utilizó cajas de poliuretano expandido siendo éstas de un elevado costo.

En relación al tipo de producto farmacéutico al que se realizó la validación para la conservación de la cadena de frío Tuan, Perone, Verdini, Pell y Traverso (Argentina, 2015) utiliza productos magistrales estériles, Romero (Colombia, 2017) utiliza productos farmacéuticos estériles, Otero (Perú, 2017) utiliza dispositivos médicos, Vértiz (Perú, 2011) utiliza vacunas siendo necesario para todos estos productos mencionados, mantener la cadena de frío (2°C – 8°C) para que no alteren en su calidad, seguridad y eficacia, lo mismo que sucede en el caso del presente estudio puesto que las bolsas de nutrición parenteral son producto de naturaleza estéril.

En concordancia con las BPA se realizó un número de pruebas para asegurar la confiabilidad del sistema (mínimo tres por cada configuración) ¹⁹. Según los datos presentados por la central de mezclas

Global Mix Farma, la ruta del peor caso es el Hospital de EsSalud Iquitos, siendo la hora de recepción de las mezclas parenterales totales las 23 horas con una tolerancia de media hora de retraso y a diferencia de las vías de transporte de todos los envíos a provincia, es la única que presenta vía de transporte aérea.

En los gráficos se muestran el registro de temperatura por los dataloggers internos y externos coincide por ser un periodo inicial, posterior a ello las temperaturas registradas por el dataloggers interno no son igual ni parecidas a las temperaturas registradas por el dataloggers externo, debido a que la temperatura interna cada vez irá descendiendo por la interacción del dataloggers y los geles refrigerantes.

Debido a la configuración que presenta la carga máxima (cuatro geles refrigerantes) el tiempo en ingresar a cadena de frío es rápido, así mismo el tiempo que conserva la temperatura dentro de 2°C a 8°C es mayor siendo diferente en la carga mínima (configuración con dos geles), el tiempo en ingresar a cadena de frío es lento y la conservación de la misma es por un tiempo menor, sin embargo en ambos casos se cumplen con los requisitos establecidos.

CONCLUSIONES

- Se analizó el registro de temperatura de los dataloggers y se demostró que el sistema de cadena de frío se encuentra dentro de los rangos establecidos por lo que se asegura la correcta conservación de la mezcla para nutrición parenteral total durante la distribución y transporte. Se escogió la peor ruta.
- Los rangos mínimo y máximo (grados centígrados) obtenidos durante la distribución y transporte están dentro de los rangos establecidos por el manual de BPA y BPDyT para productos que deben estar dentro de cadena de frío.

RECOMENDACIONES

1. Realizar un proceso de revalidación al sistema de cadena de frío implementado por lo menos una vez cada medio año.
2. Elaborar un cronograma de verificaciones anuales para el manejo adecuado de la conservación de la cadena de frío y poder comparar con el registro diario.
3. Implementar un Plan de contingencia en caso ocurriera desviaciones de temperaturas, derrame y/o apertura accidental del producto terminado, tiempos fuera de entrega, entre otros que puedan afectar el sistema de cadena de frío (2°C-8°C).
4. Realizar cambios en el estudio, se recomienda validar el nuevo proceso, previamente realizando el estudio de calificación de acuerdo a las normativas vigentes.
5. Capacitar perennemente al personal involucrado en el embalaje, distribución y transporte del sistema de cadena de frío para mezclas parenteral total.

FUENTES DE LA INFORMACIÓN

1. American Society for Parental and Enteral Nutrition. *Que es la nutrición parenteral*; 2007. <https://www.nutritioncare.org> (último acceso 22 de enero 2019)
2. Decreto Supremo N°021-2018-SA *Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos*. 2018.
3. Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional Nutrición Clínica y Metabolismo. *Guía de Nutrición Parenteral para Químicos Farmacéuticos*. Paraguay; Libra S.A. Paraguay; 2018. <http://felanpeweb.org> (ultimo acceso 22 enero 2019).
4. Nutrición Parenteral En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. SEGHNPAEP. Madrid: Ergon; 2010. p. 394-401
5. USP40, <797> Preparación magistral-preparaciones estériles. En: United States Pharmacopeia 40 & NF35. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2017. p.734-83.
6. Resolución ministerial No 833-2015/ MINSA *Documento Técnico: Manual de Buenas Prácticas de Distribución y Transporte de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias*. 2015.

7. Romero J, Guanume G, Validación del sistema de cadena de frío (refrigeración) en una central de preparaciones farmacéuticas. [Tesis] Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2017.
8. Otero S, Atauje J, Evaluación del embalaje para dispositivos médicos de diagnóstico in vitro termosensible en la logística de la cadena de frío en Lima Metropolitana. [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.
9. Tuan F, Perone V, Verdini R, María B, María T, Betina Pell M, Traverso M. Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral. Farm Hosp 2015; set/oct; 39(5) p.269-274
10. Cárdenas A, Calificación de una Cámara fría de 2°C a 8°C en la industria farmacéutica. [Tesis para optar el grado de Ingeniero Físico] Lima: Universidad Nacional de Ingeniería; 2015.
11. Dueñas P, Calificación del proceso de embalaje, transporte y distribución en la cadena de frío como almacén de producto terminado [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico] Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2012.
12. Vértiz U, La cadena de frío en la industria farmacéutica: Del fabricante al paciente. Ing. Ind. 2011 (29), p. 11-34

13. Gomez L, Indicaciones de la nutrición parenteral. Nutr Hosp 2017;34 (Supl. 3): p.4-8. Madrid 2017.
14. Ayers P, Adams S, et al. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations: Translation Into Practice. 2014.
15. ISPE, 7 Portable Packaging or Shipping Systems, Good Practice Guide, Cold chain management. Copyright ISPE 2011; p. 51-87
16. Resolución ministerial No 132-2015/ MINSA *Documento Técnico: Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios en laboratorios, Droguerías, Almacenes especializados y almacenes aduaneros.* 2 de marzo del 2015
17. PC-018 “Procedimiento para la calibración o caracterización de medios isotermos con aire como medio termostáticos”. 2da Edición. Junio 4259. SNM-INDECOPI
18. Decreto Supremo N°021-2018-SA *Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos.* 2018.
19. Sampieri R, Fernandez C, Baptista P. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN. 6ª ed. México. 2014
20. Canales F, Alvarado E, Pineda E. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION Manual para el desarrollo de personal de salud. 2ª ed. Washigton. 1994

ANEXO N°1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO: VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE CADENA DE FRÍO DURANTE LA DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE DE MEZCLA PARA NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL DE UNA CENTRAL DE MEZCLAS DE LIMA METROPOLITANA – 2018.

Problema General	Objetivo General	Hipótesis	Variables	Población y muestra	Metodología
¿En qué medida la validación del sistema de cadena de frío durante la distribución y transporte asegurará la conservación de la mezcla para nutrición parenteral total?	Validar el sistema de cadena de frío durante la distribución y transporte de mezcla para nutrición parenteral total de una central de mezclas de Lima Metropolitana.	La validación del sistema de cadena de frío durante la distribución y transporte asegurará la conservación de la mezcla para nutrición parenteral total. .	Variable dependiente Validación del sistema de cadena de frío	Población: La población fue conformada por 6 envíos de cajas de poliestireno expandido N°2 conteniendo mezclas para nutrición parenteral total acondicionadas en la central de mezclas Global Mix Farma.	Tipo de investigación: Básico
Problema Especifico	Objetivo Especifico	Hipótesis Especificas	Variable independiente La distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total.	Muestra Se consideró las unidades que forman parte de la carga máxima y carga mínima de los envíos de cajas de poliestireno expandido N°2.	Método de investigación Experimental
¿De qué manera la distribución y transporte podrá asegurar la correcta conservación del sistema de cadena de frío para la mezcla de nutrición parenteral total?	Demostrar que el sistema de cadena de frío asegura la correcta conservación de la mezcla para nutrición parenteral total durante la distribución y transporte.	El sistema de cadena de frío validado asegurará la conservación de la mezcla para nutrición parenteral total durante la distribución y transporte.			Diseño de la investigación: Experimental y transversal
¿De qué modo la cadena de frío se mantendrá dentro del rango deseado durante la distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total?	Asegurar que la cadena de frío se mantenga dentro del rango deseado durante la distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total.	Los rangos deseados (2°C – 8°C) se conservan durante la distribución y transporte de la mezcla para nutrición parenteral total.			
¿Cómo podrá mantener los requerimientos solicitados y establecidos para implementar un sistema de conservación de cadena de frío?	Demostrar que el sistema implementado para la conservación de cadena de frío mantiene los requerimientos solicitados y establecidos.	El sistema implementado para la conservación de la cadena de frío mantiene los requerimientos solicitados y establecidos.			

Anexo N°2

ACONDICIONAMIENTO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL		GLOBAL MIX FARMA S.A.C.
Código: I-PE-003-07	Versión: 001	Página 2 de 6

Calidad de las preparaciones". El proceso de acondicionamiento del producto terminado, consiste en etiquetarlo según la orden de manufactura correspondiente y acondicionarlo con los empaques que correspondan para finalmente realizar el proceso de sellado y colocarlo en el pass-through para entregarlo al área de logística.

6.2 En el área de Control de Calidad, sólo pueden ingresar de uno a tres lotes de nutriciones parenterales y ninguna etiqueta correspondiente a otro lote de las bolsas de nutrición parenteral ingresadas.

6.3 Terminado el proceso de acondicionamiento de las nutriciones parenterales, todo material sobrante o etiquetas no utilizadas deberán ser removidas del área antes de la siguiente serie de acondicionamiento.

6.4 Para el caso de los clientes que solicitan adicionales como líneas y filtros (dispositivos médicos) con las nutriciones parenterales, estos dispositivos médicos son envueltos en un segundo campo estéril, las bolsas de nutriciones parenterales envueltas y el material biomédico envuelto es colocado en un tercer campo estéril para su envoltura final, todo el paquete es colocado en la bolsa de empaque final junto a sus respectivas bolsas foto protectoras para su posterior sellado.

6.5 Todos los residuos generados durante el proceso de acondicionamiento se disponen según las especificaciones del manual MD-005 "Disposición de Residuos en GMixF".

7. MATERIALES

- 7.1 Campo estéril
- 7.2 Gasa o paño limpio
- 7.3 Etanol 70%
- 7.4 Bolsa de polietileno de alta densidad
- 7.5 Tijera
- 7.6 Bolsas foto protectoras
- 7.7 Etiquetas
- 7.8 Selladora
- 7.9 Bolsas de Nutrición Parenteral (Bolsas E.V.A.)
- 7.10 Orden de Manufactura
- 7.11 Bandeja transparente

Prohibida cualquier reproducción parcial o total de este documento sin autorización de: G.G Global Mix Farma
SAC



COPIA CONTROLADA

Anexo N°3

DISTRIBUCIÓN FÍSICA DE PRODUCTOS ELABORADOS EN GMIXF		GLOBAL MIX FARMA S.A.C
Código: PL-004	Versión: 005	Página 1 de 10
Sustituye: PL-004 V-004	Prox. Revisión Fecha: 01/07/2019	Vigencia: Desde: 01/08/2017 Hasta : 01/08/2019

1. OBJETIVO

Definir las actividades que permitan desarrollar de forma correcta y oportuna el proceso de distribución física de los productos elaborados por GMixF hacia cada uno de las instituciones y/o clientes de GMixF.

2. ALCANCE

Aplica desde el momento en que se da por aprobada la liberación del producto terminado de la Central de Mezclas de GMixF hasta su entrega en los servicios clínicos y/o farmacéuticos de cada cliente(s).

3. RESPONSABILIDADES

El Coordinador de Cálculos, o el Coordinador de Aseguramiento de la Calidad de ser el caso, es responsable de informar al Coordinador de Logística cuando un lote ha sido liberado del área de Control de Calidad.

El Coordinador de Logística es responsable de generar guías de remisión, facturas, contratos y otros documentos administrativos

El Coordinador de Cálculos, es responsable de generar el certificado de calidad de los productos elaborados (Ficha Técnica), así como cualquier otro documento técnico que solicite el cliente y de asignar las rutas de entrega a cada mensajero.

El Coordinador de Logística es responsable de generar guías de remisión, facturas y otros documentos administrativos al cliente que deban ser entregados con el producto.


El Asistente de Logística o el mensajero es responsable de empacar y embalar los productos terminados según corresponda, para su distribución.

El mensajero es responsable de entregar a los diferentes servicios clínicos y/o farmacéuticos de las instituciones, los productos solicitados y los documentos asociados, así como hacer firmar los registros correspondientes.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Cargo: Coordinador de Logística	Cargo: Coordinador de Aseguramiento de la Calidad	Cargo: Gerencia General
Firma: 	Firma: 	Firma: 
Fecha: 01/08/2017	Fecha: 01/08/2017	Fecha: 01/08/2017



ANEXO N°4

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE CADENA DE FRIO DURANTE LA DISTRIBUCION Y TRANSPORTE DE MEZCLAS PARA NUTRICION PARENTERAL TOTAL		
Código: P-PL-001	Versión: 001	Página 1 de
	Prox. Revisión: 09/01/2021	Vigencia: Desde: 04/02/2019 Hasta: 09/02/2021

1. OBJETIVO

Verificar y documentar la correcta configuración de embalaje para garantizar la conservación de la cadena de frío durante la distribución y transporte de mezclas para nutriciones parenteral total elaboradas por Global Mix Farma S.A.C.

2. ALCANCE

Este protocolo es aplicable para el proceso de embalaje y distribución y transporte de las mezclas de nutrición parenteral total que requieren de cadena de frío.


3. RESPONSABLES

- Coordinador de Aseguramiento de la Calidad, asegurar que cada uno de los pasos del siguiente protocolo de validación se cumpla.
- Asistente de Aseguramiento de la Calidad, realizar y asegurar que la configuración planteada se cumpla durante todo el proceso de validación.

4. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO Y MATERIALES


5.1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

La mezcla para nutrición parenteral total (producto terminado), es una preparación magistral estéril de mediano riesgo siendo un producto termolábil. La mezcla contiene proteínas, carbohidratos (azúcar), grasas, vitaminas, y minerales (como el calcio) los cuales deben permanecer en cadena de frío durante su distribución y transporte.

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE CADENA DE FRIO DURANTE LA DISTRIBUCION Y TRANSPORTE DE MEZCLAS PARA NUTRICION PARENTERAL TOTAL		
Código: P-PL-001	Versión: 001	Página 1 de
	Prox. Revisión: 09/01/2021	Vigencia: Desde: 04/02/2019 Hasta: 09/02/2021

5.2. DESCRIPCIÓN DE LOS MATERIALES

- Cajas confeccionadas con poliestireno expandido, denominadas cajas N°2. Anexo 1 del Protocolo de Validación.
 - Marca: DIPROPOR®
 - Medidas: 206 x 370 x 270 mm
- Planchas de poliestireno expandido presentan las medidas indicadas en el Anexo 2 del Protocolo de Validación.
- Características del Gel refrigerante:
 - ✓ Marca: SUMIPACK®
 - ✓ Peso promedio: 500 gramos
 - ✓ Medidas: 10cm x 20cm x 1cm
 - ✓ T° de almacenamiento: -24°C y -18°C por 72h mínimo (tiempo de activación)
 - ✓ Antes de su acondicionamiento deben permanecer a temperatura ambiente por un tiempo de 20 minutos (punto de rocío) siendo su temperatura de 0°C, el instrumento a utilizar para medir la temperatura es la pistola infraroja.
- Registradores de temperatura a utilizar son:
 - ✓ **Datalogger interno:**
 Marca: CRYOPACK®
 Modelo: iMini Ver_01_56
 Código:
 Función: Registrar la temperatura interna
 - ✓ **Datalogger externo:**
 Marca: TROTEC®

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE CADENA DE FRIO DURANTE LA DISTRIBUCION Y TRANSPORTE DE MEZCLAS PARA NUTRICION PARENTERAL TOTAL		
Código: P-PL-001	Versión: 001	Página 1 de
	Prox. Revisión: 09/01/2021	Vigencia: Desde: 04/02/2019 Hasta: 09/02/2021

Modelo: BL -30

Código: IDL-01,IDL-02,IDL-03,IDL-04,IDL-05,IDL-06,IDL-07,IDL-08,,IDL-09,IDL-10,IDL-11,IDL-12,IDL-13,IDL-14,IDL-15,IDL-16,IDL-17,IDL-18,IDL-19,IDL-20,IDL-21,IDL-22,IDL-23,IDL-24,IDL-25,IDL-26,IDL-27,IDL-28,IDL-29,IDL-30,IDL-31,IDL-32,IDL-33,IDL-34,IDL-35,IDL-36,IDL-37,IDL-38,IDL-39

Función: Registrar temperatura externa

✓ **Termómetro Infrarrojo:**

Marca: RAYTEMP®

Modelo: Raytemp 8

Código: ILMT-343

Función: Determinar la Temperatura de los geles.

5. PROCEDIMIENTO

Se utilizarán cajas de poliestireno N°2 que serán embaladas para dos ocasiones los cuales son:

- Carga mínima (Caja con 1 producto terminado).
- Carga máxima (Caja con 6 productos terminado).

Para continuar con el embalaje se debe seguir el siguiente procedimiento:

a) Para la caja de poliestireno de carga mínima:

- Se activarán los geles (por lo menos 72h dentro de la congeladora) y se esperará hasta punto de rocío por 20 minutos.
- Se coloca en la caja N°2 planchas de poliestireno con medidas definidas y con una distribución tal que le da mejor estabilidad al producto terminado (ver figura 1: Posición de las planchas de poliestireno).

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE CADENA DE FRIO DURANTE LA DISTRIBUCION Y TRANSPORTE DE MEZCLAS PARA NUTRICION PARENTERAL TOTAL		GLOBAL MIX FARMA S.A.C
Código: P-PL-001	Versión: 001	Página 1 de
	Prox. Revisión: 09/01/2021	Vigencia: Desde: 04/02/2019 Hasta: 09/02/2021

- De la misma manera los geles refrigerantes se colocarán dentro de la caja N°2 (ver figura 2: Posición de los geles refrigerantes).
- Colocar el Datalogger junto con el producto terminado, envuelto con un campo estéril y colocarlos en medio de los geles refrigerantes.
- Cerrar y sellar la caja N°2 con la cinta de embalaje de Global Mix Farma.
- Colocar otro datalogger en la parte externa de la caja N°2 y embalar con stretch film de esta manera podremos saber la temperatura externa al cual estuvo expuesta la caja N°2 con carga mínima durante todo el proceso.

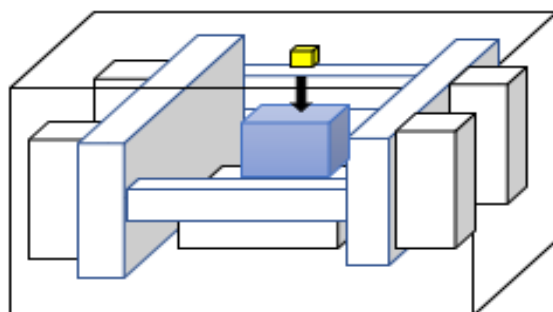


Figura 1: Posición de las planchas de poliestireno.

LEYENDA	
Dataloggers	
Producto terminado	
Geles refrigerantes	
Planchas de poliestireno	

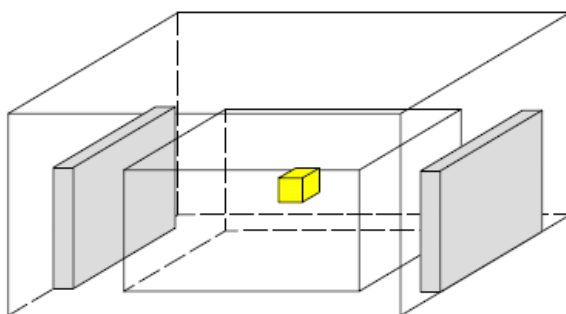


Figura 2: Posición de los geles refrigerantes

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE CADENA DE FRIO DURANTE LA DISTRIBUCION Y TRANSPORTE DE MEZCLAS PARA NUTRICION PARENTERAL TOTAL		GLOBAL MIX FARMA S.A.C.
Código: P-PL-001	Versión: 001	Página 1 de
	Prox. Revisión: 09/01/2021	Vigencia: Desde: 04/02/2019 Hasta: 09/02/2021

b) Para la caja de poliestireno de carga máxima:

- Se activan los geles refrigerantes (por lo menos 72 horas dentro de la congeladora) y esperar hasta su punto de rocío por 20min.
- Pasado los 20 minutos de activación, los geles se colocan dentro de una caja N°2 (ver figura 3: Posición de los geles).
- Colocar el Dataloggers en medio de las unidades del producto terminado y taparlos con un campo estéril. (Ver figura 4: Posición del dataloggers)
- Cerrar y sellar la caja N°2 con la cinta de embalaje de Global Mix Farma.
- Colocar otro datalogger en la parte externa de la caja N°2 y embalar con stretch film de esta manera podremos saber la temperatura externa al cual estuvo expuesta la caja N°2 con carga máxima durante todo el proceso.

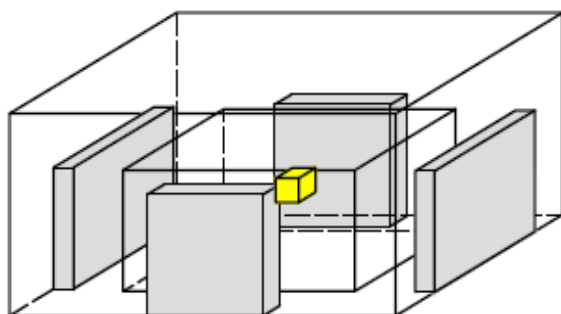



Figura 3: Posición de los geles refrigerantes

LEYENDA	
Dataloggers	
Producto terminado	
Geles refrigerantes	
Planchas de poliestireno	

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE CADENA DE FRIO DURANTE LA DISTRIBUCION Y TRANSPORTE DE MEZCLAS PARA NUTRICION PARENTERAL TOTAL		
Código: P-PL-001	Versión: 001	Página 1 de
	Prox. Revisión: 09/01/2021	Vigencia: Desde: 04/02/2019 Hasta: 09/02/2021

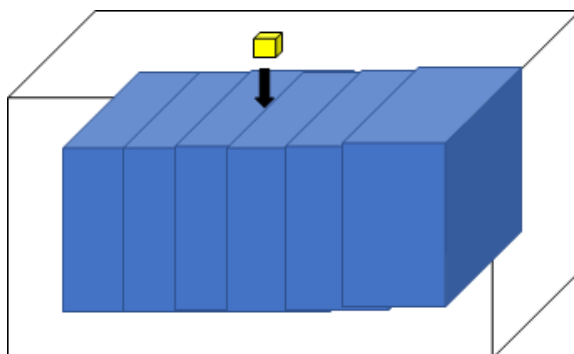


Figura 2: Posición del dataloggers

Después de preparar el embalaje para las mezclas de nutrición parenteral total (producto terminado), de acuerdo a cada tipo de cargas, estos serán enviados al usuario final según requerimiento, donde el datalogger externo registrará los datos de temperatura cada 5min.


6. ANALISIS DE LA DATA DE TEMPERATURA

Mediante este proceso se debe comprobar si la configuración del embalaje para conservar la cadena de frío cumple con lo establecido o si existen desviaciones de temperatura en el proceso.

Una vez obtenido el data registrado de la temperatura se debe hallar los valores máximos, mínimos y promedio los cuales deben cumplir con los criterios de aceptación y dar como aprobado el proceso de validación.

7. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- La mezcla para nutrición parenteral total (producto terminado) debe almacenarse en un rango de temperatura de 2°C y 8°C.
- Al realizar la distribución y transporte del producto terminado, la temperatura no debe ser menor a 2°C ni mayor a 8°C, debe estar dentro del rango de cadena de frío (2°C-8°C).

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE CADENA DE FRIO DURANTE LA DISTRIBUCION Y TRANSPORTE DE MEZCLAS PARA NUTRICION PARENTERAL TOTAL		
Código: P-PL-001	Versión: 001	Página 1 de
	Prox. Revisión: 09/01/2021	Vigencia: Desde: 04/02/2019 Hasta: 09/02/2021


- La temperatura del dataloggers externo es solo referencial, así podremos saber a qué temperatura externa estuvo expuesta la caja de Poliestireno expandido N°2 en su distribución y transporte.
- El Asistente de Aseguramiento de la Calidad tiene que evaluar si se presentará una desviación de temperatura fuera de los criterios establecidos. En caso se presentará una desviación de temperatura se reportará como una no conformidad

8. PLAN DE VERIFICACIÓN

- Antes de proseguir con el proceso de embalaje se verificará que la refrigeradora que contiene los productos terminados se encuentre en cadena de frío (2°C – 8°C).
- Verificar que los materiales y equipos involucrados se encuentren calibrados y/o calificados y que el programa de los mismos se encuentre vigente.
- Verificar que los geles refrigerantes se encuentren como mínimo 72 horas en congelación y registrar en el Formato “FO/ASC-001” (Ver Anexo 3).
- Todos los formatos involucrados en el proceso serán firmados, colocando la fecha del registro; siempre y cuando se cumpla con los criterios de aceptación mencionada en el presente protocolo.

9. REFERENCIAS

- Resolución Ministerial N° 132-2015/MINSA: “Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios en Laboratorios, Droguerías, Almacenes Especializados y Almacenes Aduaneros.”
- Resolución ministerial N° 833 - 2015/MINSA: “Manual De Buenas Prácticas De Distribución Y Transporte De Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios”.

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE CADENA DE FRIO DURANTE LA DISTRIBUCION Y TRANSPORTE DE MEZCLAS PARA NUTRICION PARENTERAL TOTAL		
Código: P-PL-001	Versión: 001	Página 1 de
	Prox. Revisión: 09/01/2021	Vigencia: Desde: 04/02/2019 Hasta: 09/02/2021

- SPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) Good Practice Guide: Cold Chain Management, May 2011.
- Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time-and temperature-sensitive pharmaceutical products, World Health Organization Technical Report Series, No. 961, 2011

10. CONTROL DE CAMBIOS

Elaboración del Protocolo de validación con el fin de conservar la cadena de frío para la distribución y transporte de mezclas para nutrición parenteral total.


11. DOCUMENTOS TÉCNICOS

CERTIFICADO DE CALIDAD DE LA CAJA DE POLIESTIRENO EXPANDIDO N°2



CERTIFICADO DE CALIDAD CA-24-09-2018

DATOS TECNICOS DEL PRODUCTO			
Industria Nacional del Poliestireno S.A.C. certifica que los datos consignados en la presente son conformes con el producto suministrado al cliente.			
PRODUCTO	CAJA TERMICA DE EPS # 02 (LAB) C/T (37.00 CM.* 27.00 CM.* 22.00 CM.)	MATERIAL	POLIESTIRENO EXPANDIDO
CLIENTE	CORPORACIÓN SUMITHEMP PERU S.A.C.	ORDEN DE COMPRA	00000133
CANTIDAD	108.00 Unidades	FECHA	11/09/2018
		ORDEN DE FABRICACIÓN	LI-319581
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS		VALORES	
DENSIDAD		25 Kg/m ³	
CAPACIDAD		13.6 Litros	
DIMENSIONES +/- 3mm		Medida interna	Medida externa
Altura		169 mm	206 mm
Largo		330 mm	370 mm
Ancho		230 mm	270 mm
Esesor de pared		20 mm	
RESISTENCIA AL CALOR INSTANTÁNEO		Máximo 100 °C	
RESISTENCIA AL CALOR DURADERO		Máximo 80 °C	
RESISTENCIA AL FUEGO		Normalmente inflamable DIN 4102 B2	
CONDUCTIVIDAD TERMICA		0,031 – 0,035 w/m-k	
DEFORMACIÓN CON EL TIEMPO		Nula	
RESISTENCIA A LA COMPRESIÓN		0.45 – 0.60 kg/cm ²	
HABITAD DE MICROORGANISMOS		Nula, no es sustrato nutritivo para lo indicado	
HABITAD DE INSECTOS		Nula, no es sustrato nutritivo para lo indicado	
HABITAD DE ROEDORES		Nula, no es sustrato nutritivo para lo indicado	
HABITAD DE ROEDORES		Nula, no es sustrato nutritivo para lo indicado	
PROPIEDADES QUÍMICAS			
SUSTANCIA ACTIVA		ESTABILIDAD	
Solución salina (agua de mar)		Estable, el EPS no se destruye con exposición prolongada.	
Jabones y soluciones tenso activas		Estable, el EPS no se destruye con exposición prolongada.	
Lejías, soluciones alcalinas		Estable, el EPS no se destruye con exposición prolongada.	
Ácidos diluidos		Estable, el EPS no se destruye con exposición prolongada.	
Ácido clorhídrico al 35%		Estable, el EPS no se destruye con exposición prolongada.	
Ácido nítrico al 50%		Estable, el EPS no se destruye con exposición prolongada.	
Ácidos concentrados al 100%		No estable el EPS se contrae, se disuelve	
Disolventes orgánicos (acetonas, ésteres)		No estable el EPS se contrae, se disuelve	
Hydrocarburos alifáticos saturados		No estable el EPS se contrae, se disuelve	
Aceites de parafina, vaselina		Relativamente estable, en una exposición prolongada el EPS puede contraerse o ser atacada su superficie.	
Aceite diesel		No estable el EPS se contrae, se disuelve	
Carburantes		No estable el EPS se contrae, se disuelve	
Alcoholes (metanol, etanol)		Estable, el EPS no se destruye con exposición prolongada.	
Aceites de silicona		Relativamente estable, en una exposición prolongada el EPS	

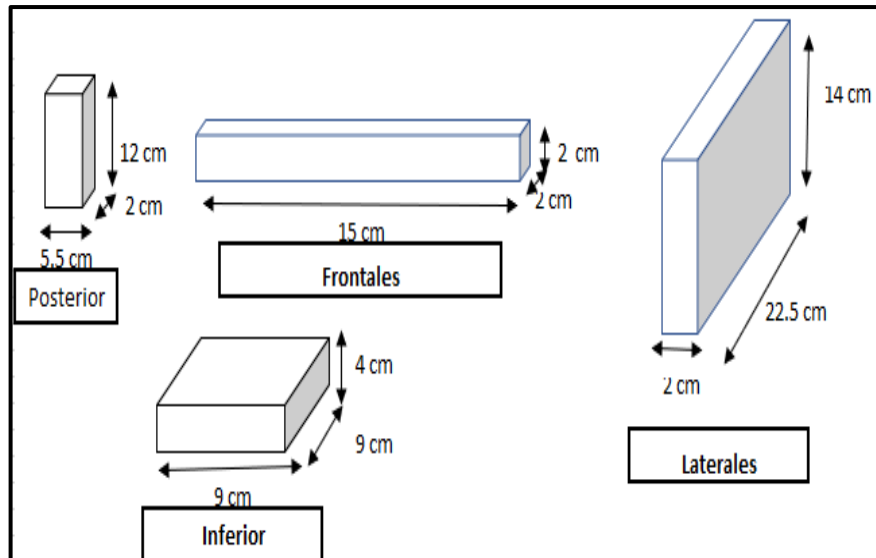

JULIO CESAR SANCHEZ M.
 GERENTE DE PRODUCCIÓN
 INDUSTRIA NACIONAL DEL POLIESTIRENO S.A.C.

INDUSTRIA NACIONAL DEL POLIESTIRENO S.A.C.

Oficina: AV.LA ENCALADA 1257 INT. 502 URB.LAS ALAMEDAS SANTIAGO DE SURCO, LIMA Teléfono: 715-1818
 Planta Lima: JR.LOS VISOS MZA. LT. 32 PARCEL RUSTICA CAJAMARQUI LURIGANCHO, LIMA Teléfono: 717-6444
 Planta Chiclayo: PQ. INDUSTRIAL MZA. C LOTE. 29 Y 30 CHICLAYO, LAMBAYEQUE Teléfono: 074-203071

WWW.DIPROPOR.COM

MEDIDAS DE PLANCHAS DE POLIESTIRENO



Planchas de poliestireno para la caja N°2 carga mínima

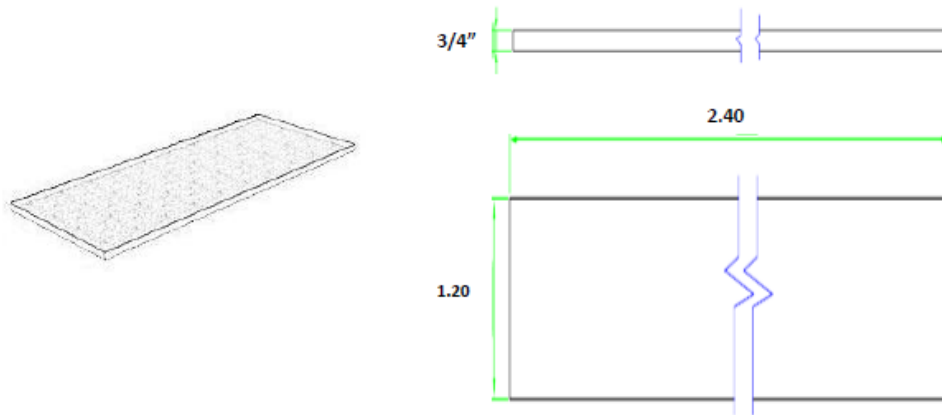
FICHA TECNICA DE PLANCHAS DE POLIESTIRENO

FICHA TECNICA



Nombre del producto: **PLANCHA DE POLIESTIRENO D=18**

Largo (Mts.)	Ancho (Mts.)	Espesor (Pulgadas)	densidad
2.40	1.20	3/4"	18



Características técnicas del producto

Propiedades	valores
Densidad	18 kg/m ³ (+/-10%)
Conductividad térmica	0,036-0,038
Resistencia a la compresión	0.95-1.15 kg/cm ²
Dimensiones del producto	+/- 1mm
Color del producto	blanco
Autoextingible	Tipo F
Posibilidad de servir de alimento para microorganismos roedores, insectos	NULA

Nexpol S.A.C.

Panamericana Sur KM. 17.5 – Villa el Salvador – Lima – Perú

Telf. (51)(1) 634-2700 anexo 700 - RPM: 978844213 - RPC: 965765089

FORMATO "FO/ASC-001" – GELES REFRIGERANTES



ENVÍO DE PRODUCTOS

CLIENTE		DESTINO	
FECHA DE ENVÍO		FECHA DE LLEGADA	
HORA DE ENVÍO		HORA DE LLEGADA	
		CAMIÓN	MTC
			MR

N°	Asent. de gel		INICIO			TÉRMINO			CLAS.	GELES		CÓDIGO DE REGISTRADOR DE TEMPERATURA	PRODUCTO		OBSERVACIONES
	Hora de inicio	Hora final	Fecha	Hora	Fecha	Hora	Temple	Cantidad	Volumen	Cantidad	# de sobres				
1															
2															
3															
4															
4															
4															
7															
4															

Cliente

Nombre: _____

DNI: _____

Transportista

Nombre: _____

DNI: _____

FO-ASC-004
Versión: 01
Doc. Ref. Reporte de Calificación de empaque

PROTOCOLO DE PRODUCTO TERMINADO – GEL REFRIGERANTE



PROTOCOLO DE ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO

N° Análisis: 178 - 18

PRODUCTO: GEL REFRIGERANTE **LOTE:** 1101788
FECHA DE FABRICACIÓN: 25/10/2018 **FECHA DE VENCIMIENTO:** Oct-21
CANTIDAD FABRICADA: 1005 kg **REFERENCIA:** Técnica Propia

ANÁLISIS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ASPECTO	Gel cristalino, granular, viscoso, inodoro y homogenizado	Conforme
PESO PROMEDIO (g)		Peso Promedio (g)
Bolsa x 150 g	145 g - 155 g	152 g
Bolsa x 500 g	495 g - 505 g	503 g
pH	6.00 - 7.50	6.57
OTROS ANÁLISIS		
CORPORACIÓN SUMITHEMP PERU S.A.C. señala que los geles refrigerantes cumplen con los requisitos microbiológicos, según la metodología de la "USP 41 Capitulo General 61, Método de Recuento en Vertido en Placa".		
CORPORACIÓN SUMITHEMP PERU S.A.C., señala que a los geles refrigerantes se les ha determinado el punto de congelamiento, obteniendo como resultados valores entre -0.5°C a 0.6°C. Según el método utilizado de "Comparación directa con termohigrómetros calibrados". Siendo también congelado como mínimo por 72 horas a temperaturas menores de -15 °C.		

CORPORACION SUMITHEMP PERU S.A.C.

 MIRELYS C. OBERTO
 Aseguramiento de la Calidad

30/10/2018

Observaciones: _____

CORPORACION SUMITHEMP PERU S.A.C.
 Jr. Unión 1494 - 2da. Zona Hogar Policial Villa María del Triunfo - Lima - Perú Telf.:(511) 296-0457
 Web: www.gruposumipack.com

CORPORACIÓN SUMITHEMP PERU S.A.C

F-CC-001 v.03

ANEXO N°5



CAPACITACION DE PERSONAL

Tema : Capacitación de embalaje de cajas NPT.
Expositor : Area de Aseguramiento de Calidad.
Fecha : 24/01/2019

N°	Participante	Cargo	Firma
01	Jonathan Espinilla J.	asist. Logist.	
02	LUIS CAMACHO B.	TRANSPORTISTA	

- Capacitación programada
 Capacitación especial

Firma del expositor

COPIA CONTROLADA