

## Manejo de excursiones de temperatura en la distribución de productos farmacéuticos termosensibles

### Temperature Excursions Management in the Distribution of Thermosensitive Pharmaceutical Products

Diana García García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1782-6269>

<sup>1</sup>Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED). Cerro, La Habana.

\*Autor para la correspondencia: [diana.garcia@oc.emcomed.cu](mailto:diana.garcia@oc.emcomed.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** Un riesgo en el almacenamiento y transporte de los productos termosensibles son las excursiones de temperatura. El incorrecto asesoramiento de los canales de distribución, cuando estos ocurren, es una problemática que impacta negativamente en las operaciones a temperatura controlada por la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos.

**Objetivo:** Caracterizar el manejo de las excursiones de temperatura en la distribución de productos farmacéuticos termosensibles en la cadena de suministro nacional.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo-observacional. La muestra estuvo integrada por dos eventos de ruptura de cadena de frío de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos, en los años 2016 y 2017. Se aplicaron como técnicas la revisión bibliográfica y el análisis cuantitativo de variables.

**Resultados:** La insuficiente disponibilidad de datos de estabilidad y la falta de respuesta de los proveedores fueron las causas identificadas que más dificultan el manejo de las excursiones de temperatura en la distribución. Se consideró la oportunidad que brindan los contratos existentes entre los proveedores y el distribuidor para implementar acciones de mejora que mitiguen esta problemática.

**Conclusiones:** El enfoque integrador en la gestión de calidad de la cadena de suministro farmacéutica, incluyendo el manejo de las excursiones de temperatura en la distribución, resulta fundamental para enfrentar la toma de decisión con los productos afectados y evitar la eliminación innecesaria de lotes conformes, con las cuantiosas pérdidas que ello ocasiona a la economía nacional.

**Palabras clave:** excursión de temperatura; distribución; termosensible; ruptura de cadena de frío; estabilidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Temperature excursions are a risk in the storage and transportation of thermosensitive products. Inadequate management of distribution channels, when they occur, is a problem that has a negative impact on operations at temperature controlled by *Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos* [Drug Marketing and Distribution Company].

**Objective:** To characterize the management of temperature excursions in the distribution of thermosensitive pharmaceutical products in the national supply chain.

**Methods:** A retrospective-observational study was carried out. The sample consisted of two cold chain break events at *Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos*, in 2016 and 2017. Bibliographic review and quantitative analysis of variables were applied as techniques.

**Results:** The insufficient availability of data about stability and the lack of response from suppliers were the causes identified that most make the management of temperature excursions difficult as part of distribution. The opportunity provided by the existing contracts between the suppliers and the distributor to implement improvement actions that mitigate this problem was considered.

**Conclusions:** The integrative approach in the quality management of the pharmaceutical supply chain, including the management of temperature excursions as part of distribution, is essential to face decision-making with the affected products and avoid the unnecessary elimination of compliant batches, with the considerable losses that this causes to the national economy.

**Keywords:** temperature excursions; distribution; thermosensitive; cold chain break; stability.

Recibido: 04/02/2020

Aceptado: 25/05/2020

## Introducción

La calidad de los productos farmacéuticos depende en gran medida de las condiciones ambientales de almacenamiento. De forma general, la temperatura es el parámetro ambiental más importante debido a su significativo impacto en la estabilidad de los productos. Muchas especialidades farmacéuticas, productos biológicos y biotecnológicos son particularmente sensibles a la temperatura, por lo que requieren conservarse en rangos controlados de temperatura durante toda su vida útil.<sup>(1,2,3)</sup>

Los rangos para el almacenamiento y el transporte de los productos termosensibles pueden ser iguales o diferentes y se determinan sobre la base de datos obtenidos en estudios de estabilidad realizados por los fabricantes. Un riesgo de la manipulación de los productos termosensibles son las excursiones de temperatura. Estas son desviaciones de las condiciones rotuladas de almacenamiento, de cualquier duración, durante el transporte o la distribución.<sup>(3,4,5)</sup>

Los ambientes de distribución son altamente variables, por lo que no es poco usual que durante el almacenamiento se produzcan situaciones fuera de control o que durante el transporte no se sigan las rutas planificadas.<sup>(3)</sup> Gestionar oportunamente las excursiones de temperatura que tienen lugar durante las operaciones farmacéuticas para minimizar su impacto en la calidad de los productos termosensibles es una necesidad creciente para las cadenas de suministro.<sup>(1)</sup>

Los fabricantes farmacéuticos son responsables por la calidad, eficacia y seguridad de los productos hasta el momento de su administración al paciente. También tienen la responsabilidad de controlar los perfiles de estabilidad y los límites de las desviaciones al ocurrir excursiones de temperatura en la distribución de los productos.<sup>(3)</sup> Numerosos documentos regulatorios abordan los estudios de estabilidad de las excursiones de temperatura.<sup>(6,7,8)</sup> Entre ellos se destaca el Reporte Técnico 39 de la Asociación de Drogas

Parenterales,<sup>(5)</sup> considerado como la referencia más completa de un programa de estudio en condiciones de ciclos térmicos para evaluar su impacto.<sup>(2)</sup>

El fracaso de los proveedores en asesorar correctamente a los canales de distribución al ocurrir excursiones de temperatura puede tener consecuencias negativas para la salud de los pacientes, contribuye a dañar la imagen de las empresas, afecta la disponibilidad de los productos y ocasiona pérdidas económicas considerables.<sup>(2)</sup> Por ello, se hace cada vez más necesario que los fabricantes evalúen los límites en que los productos termosensibles pueden ser manipulados de forma segura y determinen si son suficientes los datos de estabilidad con que cuentan. De este modo podrán estar en condiciones de ofrecer la información que precisan los canales de distribución al producirse excursiones de temperatura.<sup>(1,2,3)</sup>

Las dificultades que existen actualmente para llevar a cabo el manejo de las excursiones de temperatura, con los proveedores de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED, generan, a menudo, consecuencias negativas para el desempeño de la empresa. De ahí que el presente estudio tenga como objetivo caracterizar el manejo de las excursiones de temperatura en la distribución de productos farmacéuticos termosensibles en la cadena de suministro nacional y de esta manera poder plantear acciones de mejora como solución a esta problemática.

## **Métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo-observacional de una muestra integrada por dos eventos de ruptura de cadena de frío de la empresa EMCOMED en los años 2016 y 2017, en dos operaciones a temperatura controlada: el almacenamiento en cámara fría y el transporte refrigerado. En los que se llevó a cabo el manejo de las excursiones de temperatura con los proveedores, conforme a lo documentado en el correspondiente procedimiento normalizado de operaciones (PNO) de la empresa.

Por lo que se tuvieron en cuenta las respuestas de los proveedores a las consultas de rutina, ante un evento de ruptura en las excursiones de temperatura. De ahí que las variables en el estudio fueron: el tipo de proveedor consultado, el tiempo de respuesta a la consulta y la decisión adoptada con el lote de la especialidad afectada.

Se aplicaron las técnicas de revisión bibliográfica y análisis cuantitativo.

## Resultados

En los años 2016 y 2017 tuvieron lugar dos rupturas de cadena de frío en dos operaciones de la empresa EMCOMED en las que un elevado número de lotes de especialidades farmacéuticas termosensibles resultaron afectadas por una excursión de temperatura. La primera ruptura (2016) se produjo durante el almacenamiento a consecuencia de un evento meteorológico que ocasionó la avería de una cámara refrigerada. Como resultado, 78 lotes de especialidades farmacéuticas fueron afectados. La excursión de temperatura alcanzó un valor máximo de 28,1 °C y tuvo una duración de 99 horas. La segunda (2017) tuvo lugar durante el transporte y se debió al posible mal funcionamiento de un vehículo refrigerado. Por esta causa, 25 lotes de especialidades farmacéuticas se vieron afectados. Esta excursión de temperatura alcanzó un valor máximo de 22 °C y tuvo una duración de 4,55 horas. Conforme al PNO aprobado, el manejo de las excursiones de temperatura en los eventos se realizó por medio de consultas a los proveedores de EMCOMED, tanto laboratorios farmacéuticos nacionales como empresas importadoras. Para el análisis de impacto para la toma de decisión con los lotes afectados, en la consulta se informó la temperatura máxima registrada y el tiempo de la excursión. En su conjunto, el manejo de los dos eventos abarcó un total de 103 consultas, 78 en 2016 y 25 en 2017, de las cuales 71 fueron respondidas y 32 quedaron sin responder (Tabla 1).

**Tabla 1** - Respuesta a las consultas realizadas a los proveedores

Consultas a proveedores	Año 2016: Excursión de temperatura en almacenamiento			Año 2017: Excursión de temperatura en transporte		
	Total	Respondidas	No respondidas	Total	Respondidas	No respondidas
Laboratorios farmacéuticos nacionales	63	63	---	8	8	---
Empresas importadoras	15	---	15	17	---	17

El tiempo de respuesta de los proveedores osciló desde menos de 1 día en el año 2016, hasta un máximo de 109 días en 2017 (Tabla 2).

**Tabla 2 - Tiempo para emitir respuesta**

Tiempo de respuesta	Año 2016: Excursión de temperatura en almacenamiento	Año 2017: Excursión de temperatura en transporte
	Cantidad de días	Cantidad de días
Mínimo	8 horas laborables	1
Máximo	59	109

En los dos eventos en estudio, de los lotes que recibieron respuesta, el mayor porcentaje se recibió en los primeros 5 días de realizadas las consultas (Tabla 3).

**Tabla 3 - Detalles del tiempo de respuesta**

Tiempo de respuesta	Año 2016: Excursión de temperatura en almacenamiento	Año 2017: Excursión de temperatura en transporte
	Cantidad de lotes	Cantidad de lotes
< 5 días	34 (54 %)	7 (88 %)
5 a 30 días	21 (33 %)	---
> 30 días	8 (13 %)	1 (13 %)

Las respuestas recibidas permitieron la liberación de un total de 52 lotes de especialidades farmacéuticas entre los dos años, 46 lotes en 2016 y 6 lotes en 2017. Por otra parte, la falta de respuestas a las consultas y la inexistencia de datos de estabilidad disponibles llevó al rechazo de 51 lotes, 32 lotes en 2016 y 19 lotes en 2017 (Tabla 4).

**Tabla 4 - Decisión adoptada con los lotes afectados**

Decisión	Criterio	Excursión de temperatura en almacenamiento (año 2016)			Excursión de temperatura en transporte (año 2017)		
		Total	Laboratorios farmacéuticos nacionales	Empresas importadoras	Total	Laboratorios farmacéuticos nacionales	Empresas importadoras
Lotes liberados	Datos de estabilidad	34	34	---	6	6	---
	Otros criterios	12	12	---	---	---	---
Lotes rechazados	Datos de estabilidad	---	---	---	---	---	---
	Inexistencia de datos de estabilidad	17	17	---	2	2	---
	Falta de respuesta	15	---	15	17	---	17

La insuficiente disponibilidad de datos de estabilidad de los laboratorios farmacéuticos nacionales y la falta de respuesta de las empresas importadoras fueron las causas que más afectaron el manejo de las excursiones de temperatura de la muestra en estudio.

De ahí que se pueda plantear que, si se desea diseñar una estrategia factible para mitigar esta problemática, debe estar encaminada a establecer un plan de acción que aproveche la oportunidad que brinda el contrato de suministro para implementar las acciones de mejora necesarias, de conjunto con los proveedores (Fig.).



**Fig.** - Acciones de mejora.

## Discusión

Al producirse excursiones de temperatura se espera que los fabricantes sean capaces de verificar la condición de los productos con el objetivo de impedir que los pacientes estén expuestos a riesgos y evitar gastos innecesarios.<sup>(1,3)</sup>

Las diferencias apreciadas en las respuestas de los distintos proveedores a las consultas realizadas, en los dos eventos, permitieron distinguir diferencias en la forma en que estos asumen el manejo de las excursiones de temperatura en la distribución. En comparación con el exhaustivo nivel de respuesta de los laboratorios farmacéuticos nacionales a las 71 consultas que se les formularon, las 32 consultas dirigidas a las empresas importadoras quedaron sin ser respondidas.

Este comportamiento de los importadores pone en evidencia fallas en sus sistemas de gestión de la calidad ya que, con frecuencia, la gestión de las excursiones ambientales se entrelaza con componentes claves como la gestión de quejas de productos, la gestión de riesgos de calidad o la gestión de desviaciones, dándoles tratamiento tanto de causa como de efecto.<sup>(1)</sup>

Asimismo, las variaciones observadas entre los tiempos de respuesta mínimos y máximos de los laboratorios farmacéuticos nacionales a las consultas realizadas (Tabla 2), también señalan debilidades en el manejo de las excursiones de temperatura por parte de estos proveedores. Este hecho lleva a asumir la relativa o total inexistencia de programas de estudio de excursiones de temperatura en la distribución, del empleo de bases de datos de condiciones de almacenamiento y transporte y de PNO destinados a asegurar el adecuado manejo de los productos afectados.<sup>(1)</sup>

En los dos eventos resultó mayor el porcentaje de lotes (54 % en el 2016 y 88 % en el 2017) cuyas consultas fueron respondidas en un tiempo inferior a los 5 días de que estas fueran realizadas. No obstante, se observó un 33 % de lotes en 2016 que requirió de un tiempo de investigación un poco mayor, así como un 13 % de lotes en 2016 y 2017, cuyas respuestas sobrepasaron los 30 días de realizadas las consultas (Tabla 3).

El comportamiento observado en la muestra fue consistente con lo encontrado en la bibliografía, pues se plantea que, al existir datos de estabilidad disponibles, la investigación de una excursión de temperatura típica que involucra distintos departamentos puede tomar hasta 5 días (40 horas laborables). De otro modo, el análisis de impacto individual del



producto pudiera llegar hasta los 30 días, o sobrepasar ese tiempo en dependencia del plazo necesario.<sup>(9)</sup>

Por su parte, la información de la Tabla 4 muestra otras insuficiencias de los proveedores en lo relativo al criterio aplicado en el análisis de impacto para la toma de decisión con los lotes afectados, así como otras debilidades a las que también se debe prestar atención.

Respecto a la decisión de liberación de los lotes de los laboratorios farmacéuticos nacionales, en ambos eventos primó el criterio basado en datos de estabilidad disponibles para el total de 34 lotes liberados. Un menor número de lotes de estos proveedores (12 lotes), también resultaron liberados en el año 2016 de acuerdo a criterios diferentes a la estabilidad. En este caso, el análisis de impacto tuvo en cuenta aspectos como el tipo de forma farmacéutica, la vía de administración y la conservación de las características organolépticas aprobadas en el registro sanitario, complementándose la toma de decisión con la aplicación de vigilancia intensiva.

En cuanto a la decisión de rechazo, en los dos eventos ningún lote resultó rechazado sobre la base de los datos disponibles de estabilidad. Por el contrario, sí tuvo lugar el rechazo de un total de 19 lotes a causa de la inexistencia de datos de estabilidad que permitieran a los laboratorios farmacéuticos nacionales garantizar su conformidad frente a las excursiones de temperatura registradas.

Unido a esto, se produjo el rechazo de 32 lotes de los dos eventos por la falta de respuesta de las empresas importadoras a las consultas realizadas. Este hallazgo no solo refleja las insuficiencias de sus sistemas de gestión de la calidad, sino también su escasa participación en la investigación de los productos que suministran, al resultar afectados por excursiones de temperatura en la poscomercialización.

Los resultados de la gestión de estas dos rupturas de cadena de frío ponen de manifiesto la necesidad de implementar programas de estudios de estabilidad y PNO que permitan a los proveedores entender con claridad las consecuencias de las excursiones de temperatura que tienen lugar durante el almacenamiento y el transporte de los productos termosensibles, desde la salida de las plantas productoras hasta su entrega a los pacientes.

Las excursiones de temperatura no solo tienen implicaciones desde el punto de vista regulatorio, también repercuten en la economía de las empresas. Dado que el contrato es el acuerdo escrito entre dos o más partes interesadas, mediante el cual se crean obligaciones

exigidas por ley. Por tal razón, el plan de acción para corregir las causas que conspiran actualmente contra el adecuado manejo de las excursiones de temperatura en la distribución, debe sustentarse en la actualización de los contratos del distribuidor mayorista con sus proveedores. La incorporación de nuevas cláusulas, en común acuerdo con los proveedores, permitirá la implementación de mejoras necesarias como las que se citan a continuación:

- El establecimiento de acuerdos de calidad entre el laboratorio farmacéutico o la empresa importadora y el distribuidor, asignando la responsabilidad de cada una de las partes en la notificación e investigación de las excursiones ambientales que tienen lugar durante el envío, almacenamiento y distribución de los productos.
- El desarrollo de bases de datos de las características del producto, las condiciones de almacenamiento y transporte y el límite de las desviaciones; accesibles para una rápida consulta por todo el personal implicado.
- La implementación de PNO que abarquen todas las etapas críticas del proceso de distribución en que pueden tener lugar excursiones de temperatura.
- La capacitación de todo el personal clave en el cumplimiento de lo documentado en los PNO para el manejo de las excursiones de temperatura.

Se puede concluir que el enfoque integrador en la gestión de calidad de la cadena de suministro farmacéutica, incluyendo el manejo de las excursiones de temperatura en la distribución, resulta fundamental para enfrentar la toma de decisión con los productos afectados y evitar la eliminación innecesaria de lotes conformes, con las cuantiosas pérdidas que ello ocasiona a la economía nacional.

## **Referencias bibliográficas**

1. Kumar N, Jha A. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry. Saudi Pharmaceutical Journal. 2017;25:176-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.07.001>

2. Ammann C. Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. AAPS PharmSciTech. 2011 [acceso 15/01/2019];12(4):1264-75. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225534/pdf/12249\\_2011\\_Article\\_9684.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225534/pdf/12249_2011_Article_9684.pdf)
3. Ammann C. Handling Temperature Excursions and the Role of Stability Data. Pharmaceutical Outsourcing™; 25 sept. 2013. [acceso 15/01/2019]. Disponible en: <https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/146648-Handling-Temperature-Excursions-and-the-Role-of-Stability-Data/>
4. World Health Organization. Model guidance for the storage and transport of time and temperature sensitive pharmaceutical products. Technical Report Series No. 961, Annex 9. Geneva: WHO; 2011. [acceso 03/03/2017]. Disponible en: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/ModelGuidanceForStorageTransportTRS961Annex9.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ModelGuidanceForStorageTransportTRS961Annex9.pdf).
5. Parenteral Drug Association, Cold Chain Guidance for Temperature-Controlled Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products Through the Transportation Environment. PDA Technical Report 39 (Revised 2007); Supplement Vol. 61, No. S-2; 2007. [acceso 15/01/2019]. Disponible en: <https://webstore.ansi.org/standards/pda/pdatr392007>
6. International Conference on Harmonization (ICH) Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. Originally published in 1994, revised 2003. [acceso 03/03/2017]. Disponible en: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/QA\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/QA_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf).
7. International Conference on Harmonization (ICH) Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability testing of Biotechnological / Biological products; November 1995. [acceso 03/03/2017]. Disponible en: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf)
8. Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations, WHO. Technical Report Series No. 1010, 2018, Annex 10: Stability Testing of Active Pharmaceutical

Ingredients and Finished Pharmaceutical Products. Geneva: WHO; 2018 [acceso 15/01/2019]. Disponible en:

<https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23498en/s23498en.pdf>.

9. Huq S. Tackling Temperature Excursions: Risks, Challenges and Solutions. Temperature Controlled Logistics; 2018. [acceso 15/01/2019]. Disponible en:

<https://www.coldchainglobalforumcanada.com/downloads/tackling-temperature-excursions-risks-challenges-and-solutions>

### **Conflicto de intereses**

La autora declara que no existe conflicto de intereses.