



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

---

**RED FRÍA DE MEDICAMENTOS**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**ROCÍO CORTEZ ROSETE**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesora: **MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

**VOCAL:** Profesor: **ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

**SECRETARIO:** Profesor: **JOSÉ RIVELINO FLORES MIRANDA**

**1er. SUPLENTE:** Profesor: **RAFAEL HERNÁNDEZ MEDINA**

**2° SUPLENTE:** Profesor: **JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Facultad de Química, edificio D, Circuito de la Investigación Científica, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510. México, D.F.

## **ASESOR DEL TEMA:**

**M. en C. JOSÉ RIVELINO FLORES MIRANDA**

---

## **SUSTENTANTE:**

**ROCÍO CORTEZ ROSETE**

---

# ÍNDICE

Introducción .....	1
I.    Planteamiento del problema.....	4
II.   Objetivo.....	4
III.  Metodología.....	5
IV.  Marco teórico.....	6
•  Panorama normativo.....	6
•  Operación de la red fría.....	8
•  Importancia de la red fría.....	12
•  Equipos empleados en el manejo de la red fría.....	13
•  El transporte en la red fría de medicamentos.....	16
•  Importación y exportación de medicamentos de red fría.....	24
•  Recepción y almacenamiento.....	28
•  Calificación y validación.....	30
•  Situaciones de emergencia .....	40
V.    Discusión .....	43
VI.   Conclusiones .....	49
VII.  Bibliografía .....	51
VIII. Anexo.....	57

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Etapas de la red fría de medicamentos.....	8
---	---

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Diagrama de flujo del manejo general de la cadena de frío para calificar el proceso de transportación.....	34
FIGURA 2. Diagrama de flujo de un proceso de validación de la red fría.....	37

# INTRODUCCIÓN

Actualmente México es el segundo mercado más grande de América Latina en la industria farmacéutica, y es un importante productor de medicinas de alta tecnología. (30) Los medicamentos de mayor uso en la población son aquellos generados por síntesis química, sin embargo cada día se están desarrollando más medicamentos biotecnológicos cuyo principio activo es generado a través del cultivo de organismos vivos. Se calcula que los productos farmacéuticos generados de biotecnología tienen un mercado de 35 000 millones de dólares en escala mundial, de un mercado farmacéutico mundial de 300 000 millones de dólares. (5) Estos medicamentos biotecnológicos requieren más cuidado al moverse por una cadena de suministro ya que son más sensibles a las condiciones ambientales, son muy lábiles y por lo general de administración parenteral. Son termosensibles y deben almacenarse dentro de rangos de temperatura muy específicos.

Por lo tanto la cadena de frío es el proceso logístico que va a asegurar la correcta conservación, almacenamiento y transporte de insumos que requieren manejo en condiciones de temperatura controlada de refrigeración desde que salen del laboratorio hasta el momento de su aplicación, tiene su sustento en el transporte refrigerado pues éste permite mover enormes cantidades de productos a lo largo de grandes distancias.

Las operaciones de la cadena de frío han mejorado sustancialmente en los últimos años y la industria es capaz de responder al requerimiento de un amplio rango de productos que requieren el mantenimiento de diferentes niveles de temperatura durante la cadena de transporte. Estas temperaturas son establecidas

mediante estudios de estabilidad realizados de acuerdo a la norma oficial mexicana vigente que corresponda. En la 11ª edición de la FEUM<sup>1</sup> se define lo siguiente:

Temperatura de congelación: es aquella que se mantiene entre -25 y -10°C.

Temperatura de refrigeración: es aquella que se mantiene a menos de 8°C; los productos que requieren de esta temperatura son conservados en un refrigerador cuya temperatura oscila entre los 2 y 8°C.

Temperatura fresca o fresco: es aquella que se mantiene entre los 8 y 15°C

No existen guías específicas para determinar la idoneidad en las condiciones del manejo de la red fría, por lo que la vigilancia en su cumplimiento se aplica en sus diferentes etapas: producción, distribución, almacenaje y dispensación.

En el presente trabajo se busca describir la situación actual del manejo de la red fría; su regulación, sus características generales, además de los requisitos para su instalación y operación. Se identifican sus puntos críticos, se explican las etapas que la conforman y los equipos que están involucrados en su mantenimiento.

Para detallarlo, este documento se divide en nueve apartados. Se comienza con una descripción del panorama normativo en el que se analiza el sustento legal para el manejo de la red fría, enseguida se expone la operación de la red fría con sus diferentes etapas tratando de representarlas desde el desarrollo de un medicamento hasta su dispensación y entrega al consumidor final. Se enlistan los principales equipos que se emplean en la red fría, se hace una reseña de los transportes que se pueden encontrar para el traslado de medicamentos de red fría y sus requisitos mínimos. En otro capítulo se hace una breve descripción de qué es lo que sucede cuando un medicamento de red fría pasa por la aduana y cómo es su

---

<sup>1</sup> Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

almacenamiento temporal. Cómo debe hacerse la recepción y almacenamiento de insumos que van a ser comercializados y los detalles a considerar. Otro aspecto a tratar es la validación y la calificación para el transporte y almacenes que intervienen en la red fría. Por último se habla de cómo actuar ante situaciones de emergencia y cómo se pueden prevenir.

Con lo anterior se confirma que el elemento que requiere un mayor control es el transporte y que el uso de etiquetas térmicas adheridas a los medicamentos ayudaría a demostrar la integridad de la red de frío; que es importante contar con personal profesional con capacitación específica y un financiamiento permanente para asegurar la operación.

Otro aspecto importante es el correcto almacenamiento de los medicamentos de red fría y la óptima operación de los equipos para que garanticen un funcionamiento ininterrumpido de los sitios de almacenamiento.

También se ha encontrado que existen áreas de oportunidad en la normatividad farmacéutica vigente relacionada al manejo de la red fría, lo cual demuestra una necesidad de elaborar guías y documentos que faciliten la validación y calificación de los elementos que la conforman.

Por último contar con estudios de estabilidad constituyen una evidencia ante entidades regulatorias de que las excursiones de temperatura si es que las hay, no afectan adversamente la calidad de los medicamentos de red fría; por lo que los laboratorios productores y las asociaciones de empresas de logística de red fría son una buena fuente de información sobre el manejo de ésta.

## **I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El creciente mercado de medicamentos biotecnológicos ha sido un factor clave para dar mayor importancia a aspectos de regulación, comercialización y distribución de medicamentos que se mueven a través de una red fría, por lo tanto ha aumentado la exigencia en su cumplimiento. Conocer aquellos elementos que conforman a dicha red fría será fundamental para tener un mejor control en la cadena de suministro de estos medicamentos,

## **II. OBJETIVO**

### General

- Investigar y dar a conocer el panorama actual de la red fría de medicamentos, sus características generales, así como los requisitos para la instalación y operación de la misma.

### Específicos

- Hacer una revisión de la normatividad aplicable al manejo de la red fría de medicamentos e identificar si existen áreas de oportunidad para mejorar la operación.
- Identificar las etapas de la red fría de medicamentos, los puntos críticos a lo largo de ésta y el papel del personal profesional en la ejecución del proceso.
- Identificar las características del transporte destinado a la logística de la red fría, su regulación y control de calidad.

- Mencionar la importancia de los estudios de estabilidad y las acciones que se han de tomar para que no se rompa la red de frío.
- Describir los aspectos más importantes en el almacenamiento de medicamentos de red fría.

### **III. METODOLOGÍA**

A la fecha en México no se cuenta con fuentes impresas de información actualizada en el tema de la Red fría de medicamentos, por lo que se llevó a cabo una investigación en medios electrónicos. Después de recopilar la información, se analizaron los puntos críticos en la red fría, especialmente en el transporte, almacenamiento y dispensación de medicamentos.

## IV. MARCO TEÓRICO

### PANORAMA NORMATIVO

En la publicación de la norma NOM-059-SSA1-2013 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, se introdujo el concepto Red o cadena de frío estableciendo los requisitos básicos para su cumplimiento y se define como el conjunto de sistemas logísticos diseñados que comprenden personal, infraestructura, equipos y procedimientos para mantener los productos en condiciones específicas de temperatura ininterrumpidas durante su almacenamiento, transporte y distribución.

La COFEPRIS<sup>2</sup> publicó en su página los lineamientos que establecen los requisitos que deben cumplir los interesados para la acreditación del certificado de buenas prácticas de fabricación para la solicitud de registro sanitario, así como su prórroga y/o modificación, en los cuales se establece que se reconocerán y tendrán por válidos los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación de las siguientes autoridades sanitarias extranjeras: (14)

- Food and Drug Administration de los Estados Unidos;
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil;
- Health Canada de Canadá;
- European Medicine Agency (EMA) de la Unión Europea;
- Pharmaceutical and Safety Bureau de Japón, y
- Therapeutic Goods Administration (TGA) de Australia

---

<sup>2</sup> Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Para los medicamentos biotecnológicos y biológicos de importación, las guías a consultar son las siguientes: (15)

- La NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- Documentos Técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- FDA/CDER Guidance for Industry: Stability Testing Of Drug Substances and Drug Products.
- ICH Topic Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products.
- ICH Topic Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms.
- ICH Topic Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products.
- ICH Topic Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

A nivel internacional se puede encontrar que diferentes organizaciones en sus respectivos países cuentan con sus propios documentos de buenas prácticas de distribución.

En cuanto a la fabricación y distribución de medicamentos, la información anterior muestra un fundamento legal para sustentar el manejo, transporte y distribución para los medicamentos de red fría.

Otros documentos que se enfocan al manejo y conservación de vacunas, son la NOM-036-SSA2-2002 y la Guía Tecnológica No. 42 Equipamiento para la cadena

de frío, publicada por el CENETEC<sup>3</sup>, la cual aporta una guía sobre especificaciones técnicas de los elementos que conforman la cadena de frío y cabe mencionar que está enfocada al manejo de vacunas.

En el país Argentina cuentan con la Ley 26.492 de Regulación de la Cadena de Frío de los Medicamentos, en la que se indica que todos los medicamentos de uso humano o veterinario, que contienen principios activos termolábiles, deberán tener incorporado un testigo de Temperatura en el envase individual, que permita verificar que dicho producto no ha perdido la cadena de frío en el momento de llegar al consumidor y para las presentaciones multidosis. El testigo deberá permanecer en el envase, de manera que el consumidor pueda verificar que en este producto no se interrumpió la cadena de frío. (7)

## OPERACIÓN DE LA RED FRÍA

La siguiente tabla describe una propuesta de preparación de un medicamento biotecnológico que debe mantenerse en red fría, ya que desde que se desarrolla la línea celular hasta que se coloca en el punto de venta puede transcurrir un largo período de tiempo pasando por las siguientes y diversas etapas:

**Tabla 1. Etapas de la red fría de medicamentos**

Paso	Proceso	Temperatura
1	Desarrollo de la línea celular	Temperatura controlada de incubación
2	Expansión celular	Temperatura controlada de incubación
3	Cultivo celular	Temperatura controlada de incubación
4	Cosecha	Temperatura controlada de incubación

<sup>3</sup> Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

5	Purificación en varios pasos	Temperatura controlada de incubación
6	Inactivación/ eliminación de virus	Condiciones específicas para garantizar la eliminación o reducción de virus
7	Llenado	Temperatura ambiente
8	Liofilización	Temperatura de liofilización
9	Envasado y almacenamiento	Temperatura ambiente para envasado y temperatura 2-8°C para almacenamiento
10	Control de calidad y caracterización	Temperatura ambiente
11	Estabilidad	2-8°C
12	Preparación del medicamento para su acondicionamiento	Temperatura ambiente
13	Acondicionamiento y almacenamiento	Temperatura ambiente para acondicionado y temperatura 2-8°C para almacenamiento
14	Preparación del producto para embalaje	2-8°C
15	Embalaje y almacenamiento	2-8°C
16	Alistamiento y despacho	2-8°C
17	Transporte terrestre al puerto/aeropuerto	2-8°C
18	Almacenamiento previo al transporte marítimo/aéreo	2-8°C
19	Transporte puerto-puerto/ aeropuerto-aeropuerto	2-8°C
20	Almacenamiento posterior al transporte marítimo/aéreo	2-8°C
21	Aduana e inspección sanitaria	2-8°C
22	Alistamiento y despacho	2-8°C
23	Transporte terrestre al centro de distribución	2-8°C
24	Recepción y almacenamiento	Temperatura ambiente
25	Alistamiento y despacho	Temperatura ambiente
26	Transporte terrestre a puntos de venta	2-8°C
27	Almacenamiento en el punto de venta	2-8°C

Referencia: ( Amman, Claude)

Mantener la cadena de frío debe ser el propósito común de operadores logísticos, agentes aduanales, transportistas y operativos al momento de manipular los productos biológicos. La complejidad operativa de la cadena de frío se concibe mejor si se le entiende como una planeación de procesos logísticos, donde la temperatura debe ser mantenida desde el sitio de producción hasta la aplicación del producto. Por esto se debe actuar bajo un procedimiento determinado en cada fase del proceso que integre a todo el personal involucrado a lo largo de esta cadena. Establecer las condiciones adecuadas y constantes en las distintas etapas (producción, embalaje, almacenamiento, transporte y distribución, carga y descarga, así como entrega en los distintos puntos) resulta un trabajo difícil pero no imposible. (18)

Las claves son la planeación y el control constante, contar con equipo y material especial para su buen funcionamiento, personal profesional con capacitación específica sobre los procedimientos y manejo en los diferentes niveles de la estructura operativa, además de financiamiento permanente para asegurar la operación de los recursos humanos y materiales. (20)

El recurso humano es el factor principal para el buen funcionamiento de la cadena de frío, ya que de ellos depende que el medicamento biotecnológico llegue de manera óptima al consumidor final. La ejecución de esta red fría debe realizarse por un profesional capacitado en el uso de equipo de refrigeración, en manejo del empaque de los productos biológicos previamente a su embarque, en su disposición a la recepción, en la técnica de almacenamiento, en el estricto control de la temperatura durante el almacenamiento, en el manejo de inventarios y en todas las

actividades logísticas involucradas bajo el estricto apego del marco normativo sanitario que regula la actividad.

Es importante que dicho personal también participe activamente en la dispensación de los medicamentos educando a los pacientes con respecto al almacenamiento adecuado de estos para asegurar la integridad del producto en su propio beneficio.

Un elevado porcentaje de pacientes no mantiene una correcta conservación de los medicamentos termolábiles en su domicilio, y la antigüedad del refrigerador supone un factor de riesgo para que esto ocurra, por lo que es fundamental informar y sensibilizar al paciente para que vigile las condiciones de conservación de estos medicamentos y ampliar el seguimiento de la cadena de frío al ámbito domiciliario para asegurar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Los sistemas de registro continuo ayudan en la toma de decisiones ante problemas de eficacia, seguridad, económicos (minimizan en la medida de lo posible las pérdidas en caso de devolución), e incluso de tipo ético, en cuanto a la dispensación de medicamentos termolábiles, para períodos más o menos prolongados, con la consiguiente comodidad para el paciente.(7)

Cabe mencionar que los laboratorios productores son buena fuente de información y capacitación sobre el manejo de la cadena de frío debido a que estos deben asegurar todos los controles involucrados en la cadena de suministro hasta que su producto es entregado a los pacientes.

## **IMPORTANCIA DE LA RED FRÍA**

La red fría se refiere al manejo de productos sensibles a la temperatura y que se mueven a través de una cadena de suministro. Es especialmente importante para la industria farmacéutica y está ganando cada vez más atención ya que si la calidad del medicamento se ve comprometida por exposición a condiciones inapropiadas durante su transporte y almacenamiento, los consumidores de dicho medicamento pueden sufrir consecuencias adversas.

Cada día se están desarrollando más medicamentos biotecnológicos, los cuales son más sensibles a las condiciones ambientales y por lo tanto requieren más cuidado al moverse a través de la cadena de suministro. Dos sectores de la biotecnología constituyen la principal actividad por valor: las vacunas y los medicamentos biotecnológicos. Las vacunas constituyen sin duda el mayor esfuerzo de investigación asociado a la biotecnología en el mundo y en el campo de la medicina actualmente se desarrollan anticuerpos monoclonales específicos para tratamiento del cáncer.

La industria mexicana ha tenido éxitos en la producción de interferones, útiles en el tratamiento de enfermedades virales y de pacientes inmunodeprimidos, un ejemplo de ello es la empresa farmacéutica PROBIOMED. (5)

Para entender a la red fría, se requiere la comprensión de los procesos químicos y biológicos de los productos sensibles a la temperatura, cuáles son los elementos físicos necesarios para asegurar la temperatura adecuada a lo largo de la cadena de suministro, además es recomendable conocer qué serie de pasos se

requieren para preparar, almacenar, transportar y monitorear la temperatura de los productos sensibles a la temperatura.

## **EQUIPOS EMPLEADOS EN EL MANEJO DE LA RED FRIA**

De acuerdo al volumen de almacenamiento y a la temperatura de conservación, existen diferentes cámaras y precámaras, refrigeradores y cajas térmicas o termos.

**Cámaras de refrigeración o congelación:** son utilizadas para el almacenaje de grandes volúmenes. Estas pueden o no tener una precámara, la cual es un área destinada para la realización de los registros necesarios para el control, recepción y distribución de salida del registro de los medicamentos biotecnológicos.

Para el almacenaje de volúmenes medianos se utilizan los refrigeradores y congeladores.

**Refrigeradores:** manejan una temperatura de almacenamiento de 2 a 8°C y están divididos en compartimentos o estantes con sus respectivas charolas perforadas. La temperatura del congelador se mantiene por debajo de los 0°C. Para que estos equipos funcionen eficientemente, es necesario que se encuentren colocados en un ambiente fresco, bien ventilado, a la sombra y alejado de toda fuente de calor; separados 15 cm de la pared y como mínimo 45 cm del techo; colocados sobre una superficie horizontal y pareja.

En el caso de volúmenes pequeños se utilizan cajas térmicas conocidas como termos.

**Termos:** están hechos de material aislante de poliestireno o poliuretano. Estos dispositivos pueden mantener y conservar una temperatura de entre 2 y 8°C hasta por 36 horas dependiendo de las características de diseño, del uso y de la temperatura ambiental a la que estén expuestos. Según su capacidad y tiempo de conservación se emplean para transporte local.

Para que los termos logren conservar la temperatura deseada se emplean paquetes fríos que pueden ser de agua o de solución eutéctica (20).

**Paquetes fríos:** Los paquetes fríos de agua debidamente congelada, constituyen el mejor medio refrigerante para mantener la temperatura interna de los termos y de las cajas frías. Los paquetes con solución eutéctica brindan un tiempo de conservación de la temperatura 10% mayor que la de los que contienen agua pero su costo es mayor, además estos paquetes pueden presentar temperaturas bajo cero en estado líquido y se corre el riesgo de congelar los medicamentos biotecnológicos. También se emplean paquetes de gel que a lo largo del proceso de transporte, se derriten y se convierten en líquido, al mismo tiempo que capturan la energía que se escapa y mantienen la temperatura interna de los productos transportados.

Para el monitoreo continuo de la temperatura se utilizan termómetros y termógrafos.

**Termógrafos:** pueden ser mecánicos o digitales y son los más usados para las cámaras de refrigeración y de congelación de gran capacidad de almacenamiento. Estos instrumentos registran la temperatura de forma continua en gráficos, permitiendo conocer con exactitud las oscilaciones de temperatura que se han presentado dentro del equipo de refrigeración.

**Termómetros:** en los refrigeradores se utilizan comúnmente el termómetro de máximas y mínimas o el termómetro digital. Los termómetros de máxima/mínima temperatura permiten conocer en el intervalo de tiempo registrado transcurrido desde el ajuste anterior, la temperatura mínima a la que se ha conservado el medicamento de red fría así como la máxima alcanzada. (20)

**“Data Loggers”:** son dispositivos que pueden leer varios tipos de señales eléctricas y registrar los datos en una memoria interna para su posterior descarga a una terminal, así estos equipos electrónicos reconocen y almacenan con fecha y hora las mediciones de temperatura durante lapsos de tiempo continuo, y a través de una interfaz con el usuario se puede programar o leer el dispositivo de una manera sencilla y rápida a través de una computadora, lo que permite que se exporten o muestren los datos en una hoja de cálculo y se generen o impriman los mismos en una gráfica de temperatura contra tiempo. Existen otros “Data Loggers” más complejos que pueden medir temperatura, humedad, vibración, si el contenedor ha sido abierto, si se cayó, si salió del rango de temperatura, si fue expuesto a la luz, entre otros parámetros. Cuentan con capacidad GPS y por lo tanto la capacidad de reportar en tiempo real. Hay también propietarios de software que diseñan sus propios Data Loggers para capturar y descargar la información obtenida que proporciona el histórico durante la duración del transporte.

**Indicadores químicos de un solo uso:** son productos más modernos y que son muy utilizados; si se trata de un indicador de congelación, muestran si los medicamentos de red fría han sido expuestos a temperaturas excesivamente bajas; los indicadores de control de temperatura son etiquetas adhesivas que fijadas sobre el producto, alertan por el cambio de coloración sobre la exposición de los

medicamentos de red fría a una temperatura superior a la permitida; un indicador de tiempo/temperatura es una etiqueta que se fija a un producto, permite un registro sencillo de exposición a determinadas temperaturas durante cierto tiempo, este indicador registra de forma combinada el factor tiempo y el factor temperatura en una sola lectura. (1)

La NOM 059 menciona que los equipos e instrumentos deberán ser incluidos en programas de mantenimiento, calibración y calificación, y que se debe contar con la evidencia documental del uso cronológico de áreas, equipos, instrumentos, métodos, calibraciones, mantenimiento, limpieza y cualquier actividad que impacte la calidad del producto y que requiera de un registro; estos registros deben contener la fecha e identificar quién realizó la actividad. Los instrumentos para monitoreo de temperatura deben calibrarse por lo menos una vez al año y se deberá realizar por una unidad verificadora acreditada de forma nacional por la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA). (13)

## **EL TRANSPORTE EN LA RED FRÍA DE MEDICAMENTOS**

El transporte es un elemento clave en la red de frío, ya que se presenta el mayor riesgo debido a la exposición de dicho servicio (descompostura del camión, mal funcionamiento del termo o simplemente mala operación del vehículo). La distribución de un producto de refrigeración implica el doble de gasto de un producto seco y un gasto aún mayor para distribuir un producto congelado. Debido a esto, las

empresas buscan establecer caminos eficientes de distribución a través de logística propia o a través de terceros. Las líneas de transporte especializadas en frío son pocas en la actualidad y existe una gran oportunidad de desarrollo de este servicio para los próximos años. (10)

Existen proveedores de logística que pueden ser pequeñas empresas que ofrecen control y monitoreo ambiental organizando la cadena de suministro, utilizando una gran variedad de recursos como sea necesario y que cumplen con todas las regulaciones aplicables; o grandes compañías con fuertes inversiones para proveer una cadena de suministro global que pueden trazar rutas de transportación, proveen del transporte adecuado y áreas de almacenamiento necesarias.

Los estudios de estabilidad de los medicamentos son de gran importancia en el transporte de medicamentos de red fría, ya que pueden asegurar ante entidades regulatorias de los sitios de envío y recepción que las excursiones de temperatura por encima o debajo de lo establecido por el fabricante durante el transporte, no afectan adversamente la calidad del producto. Estos estudios se pueden realizar en el extranjero o localmente y se pueden basar en Guías Internacionales (OMS<sup>4</sup>, ICH<sup>5</sup>, y FDA<sup>6</sup>). En México existe la NOM-073-SSA1-2005 de Estabilidad de fármacos y medicamentos. (2)

Una vez que los productos se han suministrado por los laboratorios fabricantes, los medicamentos de red fría se transportan en vehículos con las siguientes características:

---

<sup>4</sup> Organización Mundial de la Salud

<sup>5</sup> International Conference on Harmonisation

<sup>6</sup> Food and Drug Administration

**Vehículo isoterma:** posee una unidad de frío, la cual permite reducir la temperatura del interior de la unidad de transporte y mantenerla incluso a una temperatura ambiental exterior media de 30°C. Las partes interiores de la unidad de transporte incluyendo techo y piso deben ser herméticas, así como los dispositivos de cierre de los vehículos y de ventilación y de circulación interna de aire. Los medios de transporte que se utilicen para el acarreo y distribución de la materia prima o producto terminado, estarán contruidos con materiales resistentes a la corrosión, lisos, impermeables, no tóxicos y que puedan ser limpiados con facilidad. Todos los vehículos se mantendrán siempre limpios y en buen estado de conservación. El equipo que sea instalado en ellos asegurará la conservación de los productos e impedirá la entrada y proliferación de plagas o su contaminación. Las superficies deben permitir una adecuada circulación de aire, la unidad de transporte debe tener aislamiento térmico revestido en su totalidad para reducir la absorción de calor. Las puertas deben ser herméticas de modo que una vez dentro, la carga quede aislada del exterior.

Los vehículos deben estar equipados con artículos de monitoreo de temperatura calibrados y localizados en los puntos críticos del contenedor. Deben contar con alarmas para alertar al conductor si se presentan excursiones de temperatura o si falla el sistema de refrigeración, este sistema debe ser capaz de mantener continuamente la temperatura en un volumen de almacenamiento validado.

Las puertas deben estar ajustadas con sellos o seguros que protejan contra el acceso no autorizado durante el tránsito.

Todas las prácticas de transporte deben cumplir con las legislaciones locales.

Las características del equipo de transporte varían en función de la cantidad y tipo de medicamento de red fría, la duración prevista de la movilización y las circunstancias climatológicas. Los vehículos refrigerados se utilizan para movilizar solo grandes cantidades de medicamentos, desde el laboratorio de fabricación a un centro de distribución o cuando existen grandes distancias hasta el centro de distribución. (1)

### **Transporte marítimo**

Es raro que se utilice transporte marítimo a causa de la duración de los viajes, por lo que se considera una forma de almacenamiento refrigerado.

**Barcos frigoríficos:** Totalmente equipados para la refrigeración, tienen sistemas eficientes para la circulación del aire y control de la velocidad de intercambio del aire. Los barcos frigoríficos generalmente son de gran capacidad (4000 toneladas y más). Los factores que limitan su uso, son la duración de los viajes y la considerable manipulación que se requiere para cargar y descargar.

El transporte mediante barcos frigoríficos usualmente se usa para la exportación de grandes volúmenes de productos frescos, lo que requiere la contratación de personal de jornada completa por los grandes productores. En los países en desarrollo usualmente también está involucrada una compañía multinacional o una cooperativa muy fuerte, ya que de otro modo los volúmenes exportados no permiten alquilar un barco frigorífico (charter).

Si se quiere que tenga éxito el arriendo de barcos, es necesario organizar el abastecimiento regular de productos por períodos largos, ya que de otra manera los barcos que se quieran arrendar podrían no estar disponibles.

**Contenedores Frigorizados:** Son una forma especializada de transporte marítimo que está ganando rápidamente popularidad internacional. Cada contenedor puede tener su propio sistema de refrigeración independiente el cual se conecta a la red de electricidad del barco, o puede tener en un extremo ductos especiales para el aire, que están alineados con relación a los ductos del barco de modo que la refrigeración es proporcionada enteramente por el propio sistema del barco (Sistema "Con-Air"). Los contenedores refrigerados tienen dimensiones estándares, todos son de 8 x 8 pies de ancho, pero pueden tener 10, 20, 30 o 40 pies de largo. Las dimensiones más usadas son la de 40 pies y después las de 20 pies. El contenedor puede ser comprado o arrendado; su costo puede ser muy alto y puede variar muchísimo en calidad y rendimiento.

Sus principales ventajas son:

- permiten el uso compartido del barco para contenedores frigorizados, por muchos productores de diferentes productos, siempre y cuando tengan acceso al uso de contenedores y que estén exportando por la misma ruta.
- reducen en gran medida los daños por manejo, ya que se cargan en la bodega de empaque y no se descargan hasta que llegan a la bodega del cliente en el país de destino

- en forma independiente se fija y vigila la temperatura;
- capaces de pro-enfriar rápidamente el producto bajo condiciones ambientales tropicales.

Sus desventajas son:

- la compra o el arriendo son muy caros;
- son grandes y pesados y requieren de equipo especial para su manejo;
- se necesita contratar más contenedores que los que se usan debido al tiempo que tardan para retornar y por descompostura;
- no todos los países tienen facilidades para manejar los contenedores, lo que limita los puertos de embarque y desembarque, aunque algunos barcos se cargan y descargan con sus equipos.

### **Transporte aéreo**

El transporte aéreo es muy costoso y sólo se justifica para productos de exportación de alto valor. Para tener éxito se necesita incorporar dentro de la infraestructura una facilidad de pro-enfriamiento, camiones refrigerados y posiblemente instalaciones refrigeradas en el aeropuerto. Los costos de la carga aérea varían con la distancia y la forma en que se contrate el servicio, ya sea en un vuelo regular o arrendado (Charter).

**Manejo en el aeropuerto:** Los aeropuertos están diseñados para mantener a las personas alejadas de las zonas de carga, pero es esencial que el personal tenga acceso para supervisar la carga del producto en el avión. Los productos deben llegar

al aeropuerto con bastante anticipación a la hora de partida del vuelo. Como las demoras son comunes, se requieren ciertas facilidades en el aeropuerto mientras el producto permanece allá, las cuales deben contar con áreas refrigeradas o por lo menos con sombra.

**Contenedores aéreos:** Los productos de red fría se pueden enviar en un avión de carga o en la zona disponible para la carga de un avión de pasajeros. La cantidad que puede enviarse varía según el avión y espacio disponible, pudiendo ser hasta 45 toneladas. Muchos aviones usan unidades de carga a base de contenedores que se adaptan a los contornos de la bodega, pero también el transporte de mercancías en paquetes individuales. A menudo se usan palets (tarimas) delgadas de aluminio que son trasladados sobre rodillos. Estos se pueden arrendar para mantener una cierta cantidad en la bodega de empaque, cubiertos con redes de seguridad. Estibando los productos en estos palets en la bodega de empaque y usando camiones refrigerados, el manejo del producto se reduce considerablemente al igual que los tiempos de carga del avión.

**Temperatura y presión:** las bodegas de carga frecuentemente se mantienen a la misma temperatura y presión que el área de pasajeros, pero en los vuelos de carga arrendados puede que esto no suceda. A grandes altitudes las bajas temperaturas y presiones pueden causar daño irreversible al producto por congelamiento, por lo que siempre debe comprobarse con la línea aérea las condiciones de vuelo. Muchos aviones de carga modernos tienen un sistema para el control de la temperatura que puede ajustarse a las necesidades particulares y generalmente una simple petición al piloto en el momento de cargar es suficiente para estos fines.

El cambio del producto de red fría de un vuelo a otro en el aeropuerto de un país intermedio, puede ocasionar la pérdida del embarque a menos que se tenga personal de supervisión en ese aeropuerto. Siempre deben preferirse los vuelos directos para evitar demoras, deterioro y pérdidas económicas. (24)

Cuando hablamos de productos sensibles a las condiciones de transporte, usualmente pensamos en productos sensibles a la temperatura, pero se deben considerar otras condiciones ambientales como la humedad, luz, oxígeno, turbulencias, presión, vibraciones y rayos X encontrados durante el transporte en camión, tren, barco o avión. (2)

No existen guías para determinar la idoneidad de las condiciones de transporte para productos sensibles pero se puede encontrar información importante en publicaciones de autoridades regulatorias y asociaciones farmacéuticas. Es importante seguir esas guías, estándares y regulaciones para asegurar la calidad del producto y una defensa exitosa de los procedimientos si es que se es auditado por un cuerpo regulatorio.

El fabricante determina las condiciones de transporte basadas en datos disponibles y su experiencia. Habiendo realizado un análisis de riesgo, él define las condiciones de transporte garantizando la entrega del medicamento prescrito al paciente. Para elegir la temperatura de transporte, debe ser necesario conducir pruebas a temperaturas controladas que pueden presentarse en una situación tan sencilla como transportar desde el sitio de fabricación hasta el sitio de distribución, simulando condiciones de transporte en un tiempo conocido y rutas de transporte utilizando locaciones con condiciones meteorológicas extremas. Los estudios

clásicos usan dos perfiles, uno simulando condiciones invernales y otro simulando condiciones de verano; el producto es colocado en el contenedor del transporte elegido durante el periodo de tiempo correspondiente a la duración del transporte. La temperatura también se ajusta simulando las temperaturas externas del día y la noche que se han obtenido en previos transportes o en datos históricos de diversas condiciones meteorológicas. (25)

## **IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS DE RED FRÍA**

Todas las mercancías que ingresen o que salen de México deben destinarse a un régimen aduanero, establecido por el contribuyente, de acuerdo con la función que se le va a dar en territorio nacional o en el extranjero.

La importación es la operación mediante la cual se somete a una mercancía extranjera a la regulación y fiscalización tributaria, y a la regulación sanitaria para poderla después libremente destinar a una función económica de uso, producción o consumo. Según su destino o función, se distinguen las importaciones definitivas y las temporales;

- La importación definitiva es la entrada de mercancía de procedencia extranjera para permanecer en el territorio nacional por tiempo ilimitado.
- La importación temporal es la entrada al país de mercancías para permanecer en él por tiempo limitado y con una finalidad específica, pudiendo destinarse a la elaboración, transformación o reparación en programas de maquila o de exportación, siempre que retornen al

extranjero después de cumplir con su finalidad y dentro del plazo determinado al momento de efectuar la importación. (6)

La COFEPRIS establece los lineamientos para realizar la importación y exportación de medicamentos. A continuación se presenta a grandes rasgos el proceso involucrado en el tránsito de un medicamento de red fría por la aduana:

Una vez que el producto llega a territorio nacional, el agente aduanal en el aeropuerto realizará los trámites necesarios para poder liberar el embarque de la cámara fría del aeropuerto; tanto ante las autoridades aduanales como ante las de la oficina de la Secretaría de Salud, instalada en el mismo aeropuerto quienes después de la inspección visual enfajillan el embarque. Las fajillas son etiquetas de aseguramiento debidamente selladas, foliadas y firmadas por personal responsable de la Dirección General de Vigilancia Sanitaria que impiden abrir el embarque.

Una vez que el medicamento ha sido despachado en aduana se transporta al almacén, en donde debe ser clasificado y almacenado en la zona previamente asignada para producto de reciente ingreso. El responsable sanitario de la empresa a través de un oficio, notifica a la COFEPRIS las cantidades y lotes que ingresaron para que se programe la fecha de muestreo.

El verificador sanitario asignado se presenta en el almacén en el día y hora convenida y da las indicaciones de retirar las fajillas de acuerdo al oficio de retiro de mercancías que fueron colocadas en la aduana del aeropuerto de la Ciudad de México después de haber verificado los números de folio y revisar que no fueron violadas. El Jefe de Almacén en presencia del verificador sanitario y el responsable sanitario de la empresa procederá a abrir las cajas y entregar muestra de producto

(revisión de marbetes), indicadores químicos y monitores electrónicos de todas las cajas que conforman el embarque total, los cuales quedaran relacionados y deben ser entregados al responsable sanitario para leer la información de temperatura de transportación y almacenaje en el software correspondiente. (9)

Los registros de temperatura durante el transporte son la evidencia de que el producto no ha tenido excursiones de temperatura, para descartar la posibilidad de que se han afectado sus atributos; en caso contrario se deben ingresar también los reportes del estudio de estabilidad. (9)

Aplica a todos los productos sin distinción de temperatura de conservación.

Deben ser legibles y continuos.

Cuando el software lo permita las gráficas deberán tener una escala apropiada para apreciar el tiempo y la temperatura (no mayor a 5°C, o bien resaltar la zona de temperatura autorizada para su transporte o conservación), en caso de que no permita la manipulación de la escala, deberá acompañarse con la versión en tablas de los registros de temperatura señalando, número de punto de lectura, temperatura, fecha y hora. (8)

El tamaño de la muestra debe ser representativo del lote que va a ser examinado, por lo que la cantidad a muestrear depende del número de dosis por cada lote. Todos los productos asegurados deben ser muestreados por triplicado, cada muestra se identificará con una etiqueta, la que se colocará de forma tal que garantice la inviolabilidad del producto. Se hará constar en el acta que se toma muestra por triplicado, muestra para el Laboratorio Nacional CCAYAC<sup>7</sup>, contra

---

<sup>7</sup> Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura

muestra para el interesado para su análisis particular y tercería en poder del interesado pero a disposición de la Secretaría de Salud.

En la cuarentena se realiza una retención temporal de los productos, las materias primas o los materiales de empaque y envase, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones y regulaciones establecidas. Se colocan los productos biológicos en el área de cuarentena cuando:

- se ingrese al almacén por primera vez y no esté liberado por la Secretaría de Salud.

- si ha sufrido daño el envase secundario y deba ser sustituido

- cuando el Jefe de Almacén y el responsable sanitario consideren que ha existido un daño en la calidad del producto que requiera verificación, para asegurar que cumpla con las especificaciones y regulaciones sanitarias.

La liberación del producto se comunica a través del Oficio de liberación emitido por la Secretaría de Salud una vez que los análisis correspondientes en la CCAYAC hayan concluido y los resultados sean favorables. Los tiempos de liberación varían por tipo de producto, entre 2 y 6 meses. Una vez liberado en el almacén se prepararán las etiquetas necesarias para identificar el producto y se transfiere al área de almacenaje previamente aprobada para el producto libre para venta.

Cuando los productos cuentan con autorización para sujetarse al Procedimiento simplificado de liberación, los lotes que no deban sujetarse a análisis para su liberación, quedarán a la disponibilidad inmediata del propietario. COFEPRIS emitirá la resolución correspondiente considerando el historial sanitario del producto (16).

Sólo se podrán importar medicamentos cuya fecha de caducidad sea mayor a doce meses, contados a partir de la entrada de los medicamentos al país, salvo los medicamentos que por su naturaleza tengan una estabilidad reducida y así lo autorice la Secretaría. (9)

## **RECEPCIÓN Y ALMACENAMIENTO**

- Se debe verificar la temperatura del vehículo que llega al almacén y registrarlo en bitácora
- Se deben verificar las remisiones, lotes, fechas de caducidad y de expedición de los productos, así como su estado y temperatura
- El producto se debe llevar rápidamente a la cámara frigorífica
- Al almacenar se deben crear espacios entre los productos para que la distribución de aire sea uniforme.

Es recomendable contar con especificaciones que indiquen la exactitud con que deben ser almacenados los productos de manera que se asegure la conservación del rango de temperatura idóneo, se debe considerar que el acomodo también tendrá influencia en los tiempos de carga y descarga. También se minimiza el riesgo de daño mecánico.

- Se debe utilizar el método primeras entradas primeras salidas.
- Se debe verificar la estabilización térmica de los productos de almacenamiento

En el caso de farmacias, cuando el medicamento llega a estas, se debe comprobar que los productos fueron transferidos con las condiciones correctas de

temperatura y no deben pasar más de dos horas entre su recepción y su almacenaje en los refrigeradores de la farmacia. La temperatura interna de los refrigeradores debe registrarse por lo menos 3 veces al día. Para hacer entregas a domicilio generalmente se hace en vehículos ordinarios, por lo tanto se debe acondicionar correctamente el producto dentro de neveras o termos y además se debe incluir un termómetro mediante el cual se asegure que se mantiene la red fría y se pueda demostrar al paciente que recibe sus medicamentos en condiciones adecuadas. La manera en que se puede demostrar a las instancias regulatorias que se mantuvo en todo momento la red fría es mostrando el registro de la temperatura durante el tiempo de entrega al paciente y recabando la firma de conformidad de éste. (25)

Un reto para la cadena de frío en México, es el desarrollo de cajas refrigerantes ecológicas y la optimización del consumo energético. Los costos de la energía se han incrementado, por lo que en un futuro no muy lejano la constante en todos los equipos es que deberán ser sumamente eficientes con bajo consumo de energía eléctrica, otra tendencia aunado a esto es generar mejores aislamientos, mejores procesos para no perder frío y compresores eficientes. (21)

La parte de mantenimiento de los equipos de refrigeración es importante pero la mano de obra que opere esta red fría en muchos casos es difícil de encontrar, por lo que la actualización y capacitación constante es sustancial.

# CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

## VALIDACIÓN

Se define validación a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez. (13)

Forma parte del sistema de garantía de calidad y permite asegurar la fiabilidad y reproducibilidad de cualquier proceso, procedimiento, equipo y metodología empleados en la fabricación y control de un medicamento.

Calificación es la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos. (13)

La validación de cualquier proceso de producción debe cumplir 3 requisitos básicos: (26)

- Garantía de calidad. La validación contribuye a garantizar la calidad del equipo, procedimiento, material, actividad o sistema que intervenga en la fabricación de un producto) y asegurar el mantenimiento de las propiedades de calidad del producto final.
- Demostración. La validación de un proceso ha de permitir demostrar con un alto grado de seguridad la fiabilidad y la reproducibilidad del proceso y todo lo implicado en él.

- Documentación. La validación de un proceso debe estar debidamente documentada gracias a los datos obtenidos en las pruebas realizadas en función del protocolo de validación previamente establecido.

Un protocolo de validación tiene que adjuntar la documentación correspondiente a los siguientes apartados: (26)

- Proceso de validación (analítico, fabricación, instalaciones, etc.).
- Partes críticas del proceso.
- Parámetros que se van a comprobar.
- Número de pruebas que hay que realizar durante la validación.
- Fecha de inicio y final de la validación.
- Responsabilidad.

Para llevar a cabo la validación se deben desarrollar los siguientes puntos, de los cuales ha de quedar constancia en el protocolo de validación que se irá redactando a medida que se irá realizando el proceso: (26)

- Objetivo. Es asegurar que el proceso de fabricación, o la fase concreta que se esté validando, sea realizado de acuerdo a su correspondiente procedimiento de elaboración, que es capaz de cumplir de forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas. En el protocolo de validación se ofrecerá una breve descripción de la fase operativa y de su significado.
- Descripción del producto o proceso. Se indica la fórmula del producto para dar lugar al lote estándar, detallando el contenido de todos los productos que intervienen: materias primas, productos intermedios, productos terminados y materiales de acondicionamiento. Debe adjuntarse o hacerse referencia

además, al protocolo de fabricación propuesto, así como a las monografías analíticas utilizadas en la valoración de materias primas, productos a granel o intermedios, productos terminados y material de acondicionamiento.

- Equipos utilizados y calificación de los mismos. Se indican los equipos fundamentales necesarios para la ejecución de la fase operativa en examen, debiéndose adjuntar a esto, o haciéndose mención al expediente de validación de los equipos en el cual se habrá verificado el perfecto y reproducible funcionamiento de los mismos. Se deben detallar las variables operativas más significativas del proceso que se refieren tanto a los parámetros de funcionamiento de los equipos (calificación) como a las distintas modalidades de ejecución de las operaciones y a las condiciones adoptadas en la fase operativa. También se han de considerar los parámetros de control que se refieren a la medida de las características del producto en la fase operativa de que se trate y que pueden ser químicos, físicos y tecnológicos, además de microbiológicos.
- Ensayos. En el protocolo de validación se deberán describir los ensayos que hay que realizar tanto en lo que se refiere al proceso como al producto terminado. Dentro de cada uno de los ensayos deberá quedar perfectamente especificado su objetivo, el procedimiento de realización, en forma muy detallada, indicando el tipo de muestreo necesario, así como el tratamiento estadístico, si procede y los criterios de aceptación que se van a emplear y en función de los cuales se va a juzgar la idoneidad o no del resultado obtenido.

Por lo tanto el objetivo de la validación de la red fría debe ser cumplir con las buenas prácticas de almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos que requieran temperatura controlada de refrigeración.

Debido a que la validación se realiza en condiciones altamente controladas que demuestra que un proceso produce un resultado que da cumplimiento a los criterios de aceptación previamente determinados; el proceso de transportación ha de ser calificado en vez de validado ya que en la realidad no es un proceso posible de controlar debido a todos los parámetros que lo pueden afectar (clima, tráfico, aduanas, fallas mecánicas, etc.). (16)

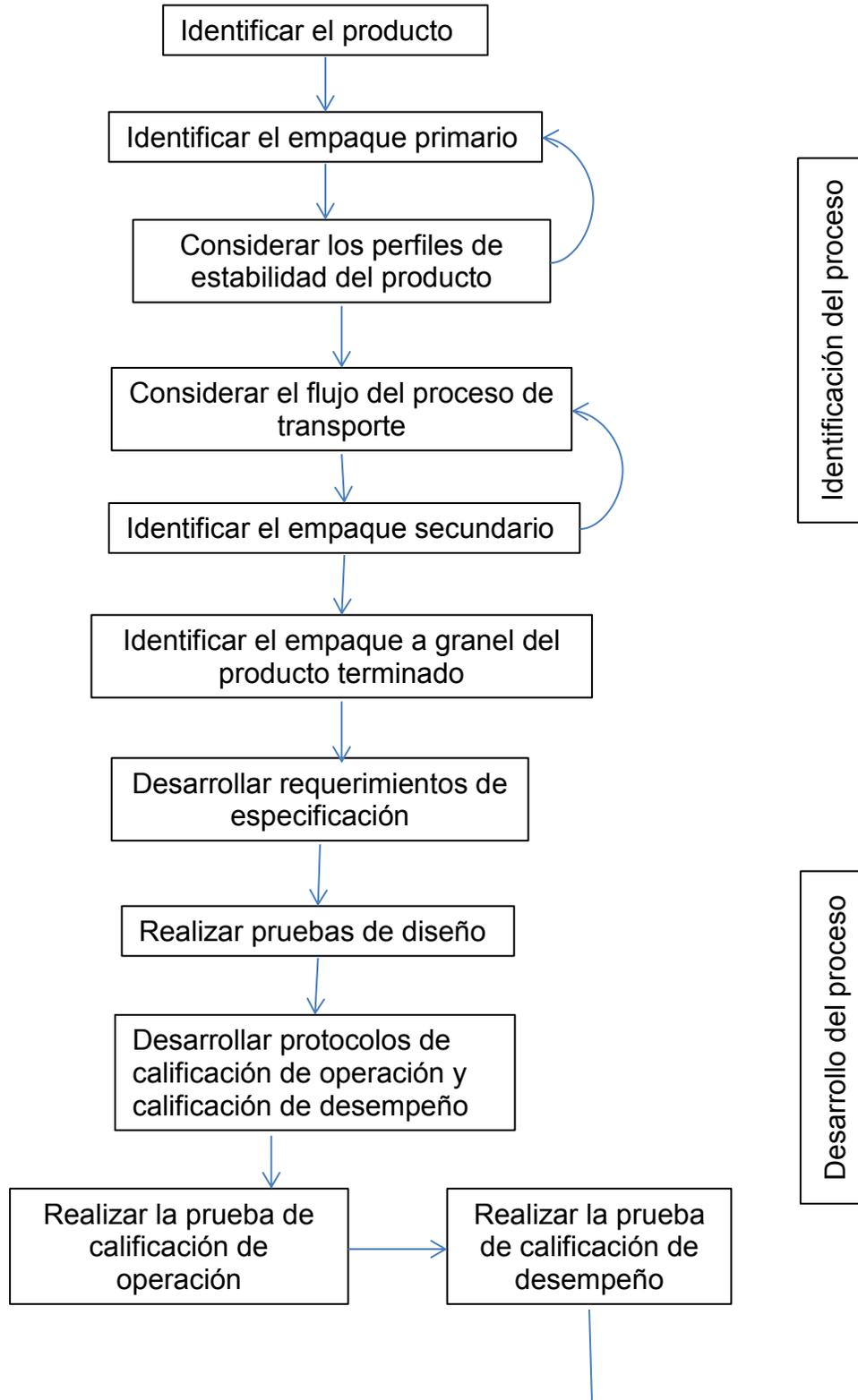
En la figura 1 se muestra un diagrama de flujo general del manejo de la cadena de frío para calificar el proceso de transportación. (16)

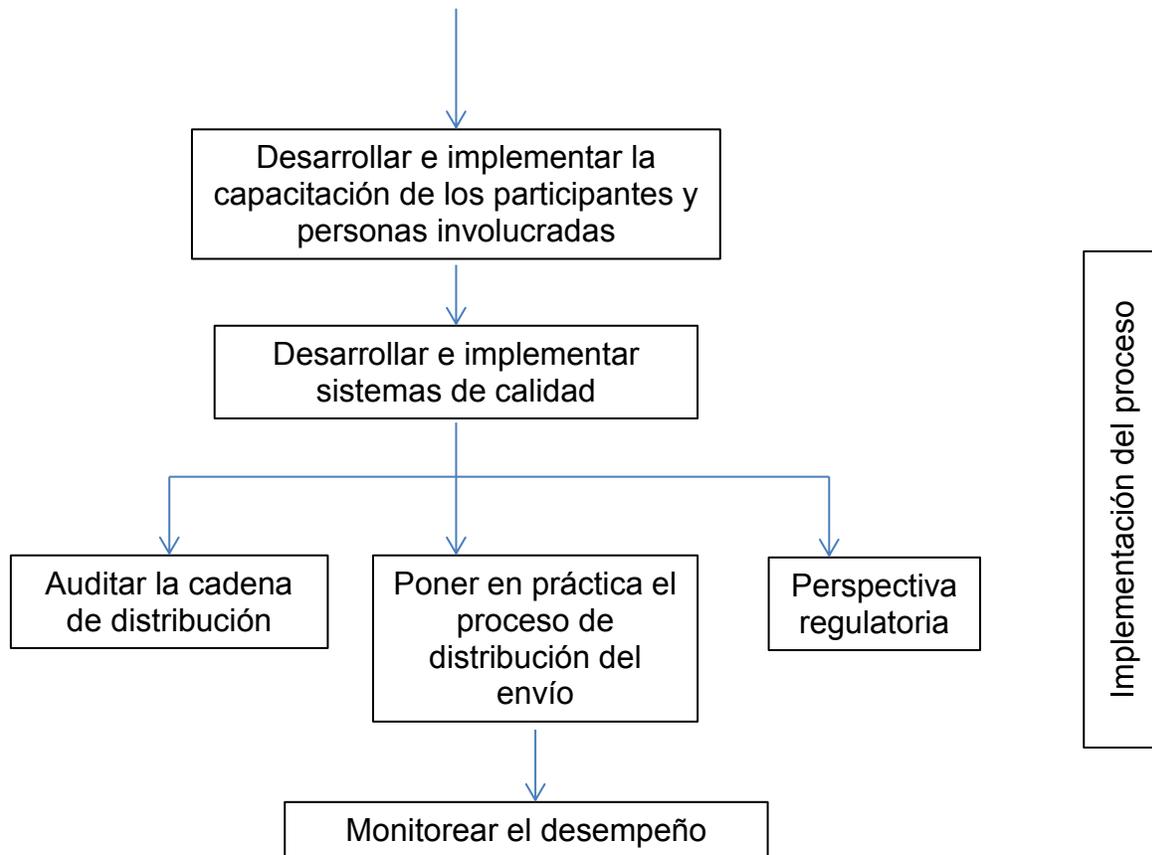
Es importante conocer el sistema del empaque porque es la entidad que debe controlar la temperatura durante el proceso de transporte, este debe ser identificado para determinar la cantidad de masa térmica. Cuanto mayor es la masa térmica, es menos reactiva a las variaciones de temperatura ambiental.(16)

El envase secundario debe ser identificado para determinar la carga mínima y máxima de producto que pueda ser colocada en el contenedor del transporte.

Rivera propone un proceso de validación adecuado a determinado laboratorio farmacéutico en el que se cuenta con una cámara fría, un congelador y los termos; los resultados obtenidos demostraron cumplir con los rangos de aceptación establecidos y al obtener datos consistentes y repetitivos se consideró tener un sistema validado.

### Diagrama de flujo del proceso de transporte





**FIGURA 1.** Diagrama de flujo de la visión general del manejo de la cadena de frío para calificar el proceso de transportación. (16)

Por lo tanto se pueden proponer diversos procedimientos de validación en función del tipo y tamaño de empresa con sus especificaciones correspondientes.

. En la figura 2 se muestra dicha propuesta para un sistema de temperatura controlada de 2-8°C, en la que los equipos con que se cuentan son una cámara fría, un congelador y los termos. (19)

## CALIFICACIÓN

Para calificar un vehículo de transporte refrigerado, se emplean artículos de monitoreo de temperatura en diferentes áreas del contenedor del transporte, para

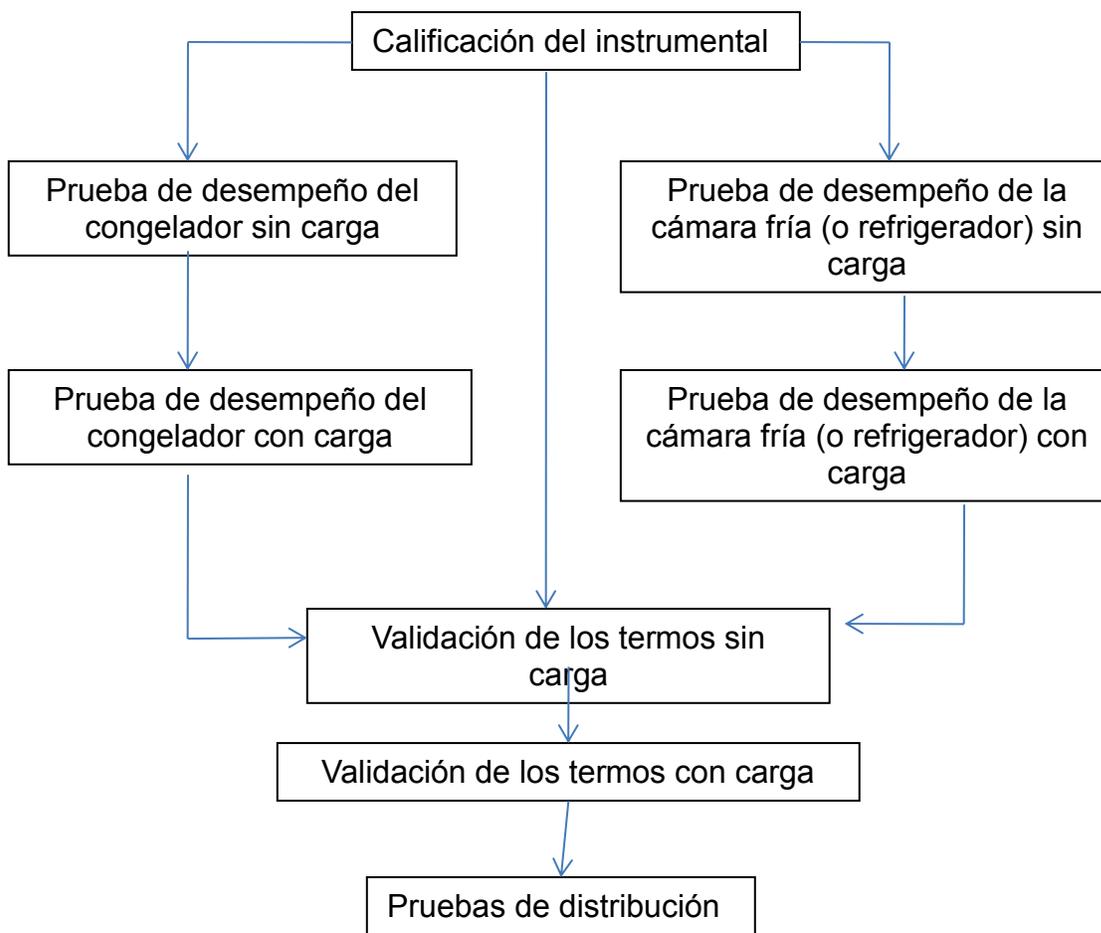
establecer un perfil de temperatura en un periodo de 24 horas durante un día cálido de verano con la temperatura más alta y un día frío de invierno con la temperatura más baja. Las temperaturas derivadas de las diferentes partes del contenedor pueden ser usadas para determinar el acomodo del producto para el transporte. El personal que participa en las operaciones de transporte y acomodo debe recibir un entrenamiento apropiado para asegurar el procedimiento correcto a seguir para mantener los productos a la temperatura adecuada, deben contar con sus procedimientos y además pueden tener el conocimiento de los perfiles de temperatura del vehículo para asegurar el acomodo de los productos en el vehículo.

Así mismo se debe garantizar que la persona que va a recibir los productos cuente con las especificaciones de manejo y almacenaje para que los productos sean inmediatamente transferidos al sitio de almacenaje.

Para realizar los estudios de calificación de sistemas de transporte de temperatura controlada, es necesario utilizar perfiles de temperatura que se espera sean típicos para el tipo de empaque basado en varios factores como son: (25)

- Condiciones de temperatura del origen y destino,
- Temperatura estacional (invierno contra verano)
- Distribución de la carga
- Modos y rutas de transporte (vuelo nocturno, por tierra, internacional, etc.)
- Duración total del transporte
- Duración y locación de la ruta, así como los puntos de parada
- Manejo del producto

## Proceso para validar una cadena de frío



**FIGURA 2.** Diagrama de flujo de un proceso de validación de la red fría (19).

Al estudiar estas variables en múltiples combinaciones, una organización es capaz de ganar un nivel de confianza en todos los procesos de los servicios que provee o que contrata.

En el caso de las cámaras, una vez que el diseño contemple las necesidades de operación, el proveedor debe entregar el perfil térmico de distribución de temperatura con el cual permanecerá en operación la cámara. Las calificaciones de

diseño, instalación, operación y desempeño, se recomienda que sean realizadas por una unidad verificadora acreditada de forma nacional por la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA), o su equivalente internacional que proporcione la verificación de la determinación del perfil térmico de distribución de operación de la cámara; debe presentar los protocolos de prueba: IQ o instalación, PQ o desempeño, y OQ u operación conforme a las normas de metrología o sus análogos internacionales. Además de estas pruebas se deben evaluar las instalaciones eléctricas por la Unidad Verificadora de Instalaciones Eléctricas (UVIE) o su equivalente, quien otorga el certificado de instalación eléctrica que respalda que este cumple con la normatividad vigente para la interconexión eléctrica. (25)

Los termos también deben ser calificados incluyendo todo lo necesario para empacar los medicamentos como los medios estabilizadores de temperatura (hielo seco, hielo, paquetes de gel, paquetes de agua, etc.), divisiones, plástico burbuja, termómetros, etc., esto para asegurar que el sistema de empaque es capaz de mantener la estabilidad del producto dentro del rango de temperatura necesario establecido por el fabricante. La calificación del contenedor puede incluir detalles completos del ensamblaje del paquete, el régimen de condiciones de temperatura y el volumen máximo y mínimo de producto que se puede empacar, peso y volumen que se pueden acomodar con seguridad dentro del termo. También se incluye el correcto acomodo de los registradores de temperatura. Se debe de tomar en cuenta la ruta del transporte y el perfil de temperatura del ambiente durante la duración del transporte, medidos desde el punto de salida hasta el punto de entrega al sitio de almacenamiento.

En el caso de los paquetes refrigerantes, debe haber procedimientos que describan su preparación e incluyan el rango específico de temperatura al cual se deben almacenar dichos refrigerantes, así como el periodo de tiempo que deben ser almacenados previo a su uso en un embarque. (4)

### **Aseguramiento de la calidad**

Un sistema internacional de aseguramiento de la calidad enfocado a cadena de frío es el CCQI<sup>8</sup>, creada por Germanischer Lloyd (una de las sociedades de certificación líder a nivel mundial) junto con la CCA<sup>9</sup>. Este CCQI es un sistema de evaluación comparativa que accede a la capacidad de operaciones logísticas de una cadena de frío para mantener una determinada temperatura durante el transporte y la manipulación de productos sensibles a la temperatura. (1)

La certificación CE<sup>10</sup> es la que garantiza la aceptación de uso en la Unión Europea. Los criterios de certificación CE obligan a las empresas a demostrar que sus productos cumplen las disposiciones de salud y seguridad obligatorias en virtud de las directivas vigentes en la Unión Europea. Los productos que no cumplen la normativa CE pueden inmovilizarse en las fronteras de los estados miembros de la Unión Europea, lo que supone la posibilidad de que no puedan introducirse en el país de destino.

El sistema de calidad puede incluir lo siguiente cuando sea aplicable: (16)

- Procedimientos y especificaciones aprobados por escrito
- Programa de calibración

---

<sup>8</sup> Cool Chain Quality Indicator

<sup>9</sup> Cool Chain Association

<sup>10</sup> Conformidad Europea

- Programa de estabilidad
- Programa de calificación
- Programa de investigación de desviaciones
- Programa de acciones preventivas y correctivas (CAPA<sup>11</sup>)
- Programa de entrenamiento
- Programa de auditoría
- Evaluación periódica del proceso de la red fría
- Programa de control de cambios

## **SITUACIONES DE EMERGENCIA**

En la práctica diaria se pueden producir situaciones inesperadas (fallo eléctrico, avería de las cámaras frigoríficas, transporte inadecuado, error en las condiciones de conservación, etc.) que rompen la cadena de frío. Estas incidencias pueden afectar a unas pocas unidades de un medicamento o al inventario completo por avería en un refrigerador. Las consecuencias potenciales sobre el paciente de la administración de un medicamento cuyas condiciones de conservación no han sido las adecuadas, pueden ser muy variables; en algunos casos puede presentarse desde una ligera pérdida de eficacia sin relevancia clínica a una pérdida total de actividad o incluso toxicidad. Por otro lado, la pérdida de la cadena de frío representa un fuerte impacto económico para productor y distribuidores si los medicamentos deben destruirse al no tener garantía completa de actividad y no se han establecido condiciones de

---

<sup>11</sup> Corrective Action/Preventive Action

devolución al laboratorio farmacéutico que los suministra. Por lo anterior, es necesario tener un protocolo de actuación para el mantenimiento de la cadena de frío en caso de que esta se rompa; esto incluye un listado de estabilidad de los medicamentos en función del tiempo y la temperatura a la que han sido expuestos. Además hay que adelantarse al suceso ya que se origina la inmovilización de los lotes afectados y es urgente saber si se pueden utilizar o no. (17)

Para garantizar la óptima operación del equipo y la seguridad de los medicamentos biotecnológicos y los usuarios, las cámaras de refrigeración y congelación requieren contar en su implementación con sistemas de seguridad mínimos como son:

- Sistema de alarmas visual y auditiva que indique cuando la temperatura está en el límite y fuera del margen de la operación, o falla en el funcionamiento del sistema de refrigeración, falla en el suministro eléctrico y puerta abierta. Cuando la luz permanezca encendida en el interior por más tiempo del programado o falla en el sistema de graficación o registro de temperatura.
- Que el sistema de refrigeración (condensador, evaporador, compresor y difusor) sea doble y que trabajen de manera alterna por tiempos definidos, de tal forma que si se descompone uno, no se pare la operación de la cámara y se garantice la temperatura en el interior de la cámara mientras se repara el sistema dañado.
- Tener un sistema de emergencia eléctrica o planta de emergencia interconectado a los sistemas de refrigeración y alumbrado que garantice la operación del o de los equipos durante un lapso mínimo de 12 horas, el cual

deberá iniciar su funcionamiento en forma automática en casos de presentarse fallas eléctricas o problemas durante la operación.

- Un sistema de regulación de suministro eléctrico que suprima las variaciones del voltaje del suministro eléctrico.

En caso de que algún producto deba ser devuelto al laboratorio, se debe procurar que el transporte se realice en las mismas condiciones en que fue entregado al almacén, es decir, manteniendo siempre las condiciones de la red fría. (25)

## V. DISCUSIÓN

Antes de que apareciera la definición de red o cadena de frío en la Norma Oficial Mexicana 059, ya se había estado trabajado con esta en el ramo farmacéutico, generalmente con un enfoque a vacunas porque no se había considerado el creciente desarrollo de los medicamentos biotecnológicos.

Aunque existan diferentes organizaciones internacionales que establecen sus propios documentos para el manejo de la red fría, el principio es el mismo; demostrar que no se rompa la cadena al proveer un proceso validado y equipos calificados.

En el caso de la guía técnica 42, se puede notar que existe un interés por parte de organismos gubernamentales para normar y homologar lo relacionado a la red fría, sin embargo no se ha tenido cuidado en actualizar la información, esto es importante porque el manejo de la red fría está estrechamente ligado a los avances en la tecnología y ya no solo se pueden enfocar a vacunas.

Es útil contar con especificaciones técnicas de los equipos pero considerando la importancia de los recursos financieros, podemos encontrar que una empresa dedicada a la logística de la red fría, va a invertir en aquellos que cuenten con la tecnología más innovadora, la cual posiblemente no se mencionen en esta guía y dado que la NOM 059 no da especificaciones de equipos ni procedimientos, la tendencia que observaremos en varias empresas es el apego al enfoque que más les convenga.

El país Argentina, como ya se mencionó, es un buen ejemplo de cómo se puede asegurar al paciente o consumidor final que el producto que adquirió para el cuidado de su salud se encuentra en condiciones óptimas y no fue expuesto a factores que afecten su efectividad. El manejo de un testigo de temperatura sería de mucha ayuda para la industria, ya que con ello se evitarían devoluciones por duda de los pacientes o de los clientes e incluso pondría en evidencia la habilidad del personal para el manejo de la red de frío.

No existen guías para determinar la idoneidad de las condiciones de transporte, pero las autoridades regulatorias dan la pauta a seguir en el comercio y distribución de los medicamentos de red fría en cualquier país; además las asociaciones farmacéuticas proporcionan guías y estándares para el manejo óptimo de sus productos.

También se sabe que el conocimiento de los requerimientos regulatorios de cualquier lugar a donde se extienda el proceso de distribución, así como un manejo óptimo de la documentación, serán decisivos en una pronta liberación de los embarques en una aduana, a menos que el historial sanitario de determinado producto le permita sujetarse al procedimiento simplificado de liberación.

Analizando el proceso de la elaboración de un medicamento biotecnológico, se observa que hay momentos en que es difícil mantener la red fría, como es el paso de los procesos de envasado o acondicionamiento. Sin embargo el estado actual de conocimiento nos impide profundizar en estas etapas de la producción dentro del laboratorio

A lo largo la de la red de frío, se observa que participa una cantidad considerable de individuos, por ello el contar con personal profesional será un factor determinante para una correcta y cuidadosa ejecución de dicho proceso.

Otro aspecto importante en que el personal profesional destaca por su importancia, es su participación en la capacitación y concientización del personal de la empresa donde trabajan, para el correcto empleo de los equipos, el registro oportuno de la temperatura y el correcto acomodo de los medicamentos.

En cuanto a la confiabilidad del almacenamiento se ha encontrado que hay empresas que cuentan con áreas especiales para alistamiento y despacho de sus productos para transportarlos o almacenarlos, aunque hay empresas que no cuentan con estas precámaras y tienen que mover su carga lo más rápido posible. En este último caso se estaría rompiendo la red de frío, sin embargo es necesario preguntarnos ¿qué tan pertinente es hacerlo de este modo si los estudios de estabilidad demuestran que las propiedades del medicamento solo se ven afectadas en condiciones extremas?. Lo mismo ocurre cuando se descarga la mercancía de los aviones para depositarla en los almacenes pues se corre el riesgo de que se rompa la cadena de frío, por esto también es importante conocer las instalaciones del aeropuerto a donde se entregará la mercancía, o se debe preparar un embalaje acondicionado con la cantidad suficiente de geles congelados.

Los almacenes temporales de aduana garantizan la permanencia en condiciones óptimas de los medicamentos de red fría importados porque estos lugares cuentan con certificados de calidad para poder prestar sus servicios, además

cuando se liberan las fajillas de los embarques, la COFEPRIS revisa que se haya cumplido con la integridad de la cadena de frío.

La recepción y almacenamiento de los medicamentos de red fría debe ser rápida, ordenada y cumpliendo con exactitud las especificaciones de acomodo, por ello el manejo de bitácoras de los equipos es imprescindible.

Como se mencionó anteriormente, existe un auge en las empresas dedicadas a la logística de la red de frío o empresas distribuidoras que poseen sus propios medios para transportar sus mercancías refrigeradas en una zona determinada que puede ser desde camiones, contenedores refrigerados, o vehículos pequeños como una motocicleta acondicionada con un termo para entregas a domicilio, según sea el servicio que presta la empresa.

Es interesante ver cómo es que existe la logística de la red de frío que puede trazar rutas de transporte a toda la República Mexicana, lo más común es que se empleen los camiones refrigerados pero es posible que en un momento dado los contenedores refrigerados puedan moverse en ferrocarril. El transporte por avión es más caro pero se debe considerar que una descompostura en el camión durante el traslado de un lugar a otro puede representar un riesgo a la cadena de frío.

Cuando se mueven productos de red fría a otro país frecuentemente se elige el transporte aéreo ya que el transporte en barco debido a su duración se considera un almacén temporal y no asegura la conservación de la cadena fría del producto.

Como se ha constatado en este estudio, los eslabones más débiles se encuentran al final de la cadena, en los consumidores finales. En México es común

observar personas que se mueven de un estado a otro para recibir atención médica y que reciben o compran medicamentos de red fría, muchas veces muy caros para ellos y que la única manera de asegurar su cadena de frío es improvisando su conservación y transportación sin medir los riesgos para llevar su medicamento. Durante su viaje posiblemente la temperatura dentro de su vehículo supere los 30°C; ante esta situación vale la pena preguntarse si la conservación de la red fría en manos de los pacientes es la adecuada. Por otra parte si una farmacia adquiere el compromiso de enviar un medicamento de red fría dentro de un estado donde existen condiciones ambientales extremas, se debe poder asegurar que el acondicionamiento del producto es tal que no se caiga en el extremo de que el medicamento alcance temperaturas de congelación.

El hallazgo que se hizo acerca de la calificación y validación que debe aplicarse a la red fría de medicamentos es que no hay una información disponible sobre cómo llevar a cabo estos procedimientos. Se pueden encontrar algunos artículos donde se demuestra cómo se hizo la calificación de compartimentos con características específicas; y en cuanto a la validación, algunas propuestas que se desarrollaron para su aplicación en alguna empresa en particular.

La validación se debe realizar en condiciones altamente controladas que demuestren que un proceso produce un resultado que da cumplimiento a los criterios de aceptación previamente determinados y también debe cumplir con las buenas prácticas de almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos que requieran temperatura controlada de refrigeración. El que cada empresa proponga sus procedimientos de validación también genera diversas especificaciones y

criterios de aceptación que al ser verificados por entidades regulatorias pueden generar controversia y atrasar los tiempos de dictaminación por ejemplo para la liberación de un producto innovador. .

Al calificar los medios de transporte para la red fría, la USP<sup>12</sup> establece una guía sobre cómo hacerlo, esta información no se encuentra en la FEUM<sup>13</sup> o en algún otro documento en nuestro país, ya que otorgan la libertad del método. Se pueden usar como apoyo guías y estándares de otras empresas farmacéuticas de acuerdo a las necesidades y considerando las exigencias regulatorias para la comercialización en otros países si es que así se desea.

Este trabajo tiene un enfoque a la red de frío, pero sería interesante analizar toda la estructura de transporte incluyendo factores tales como humedad, luz, oxígeno, turbulencias, presión, vibraciones y rayos X, e incluso los factores sociales que hoy en día pueden afectar a la logística de transporte.

Los equipos de red fría consumen energía y generan contaminantes al ambiente, por lo que el reto del desarrollo de cajas refrigerantes ecológicas y la optimización del consumo energético seguramente son un reto a nivel global. Desde un punto de vista personal, no es algo imposible con los avances hoy en día de la ciencia y la tecnología y sí es muy importante que se logre.

Un aspecto final de gran importancia es que en el manejo de la red de frío se debe ser muy previsor y anticiparnos a la peor de las situaciones implementando sistemas de apoyo como alarmas, plantas de energía o termos grandes y suficientes

---

<sup>12</sup> United States Pharmacopeia

<sup>13</sup> Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

paquetes fríos para almacenar temporalmente los productos. Los listados de estabilidad de los medicamentos son muy importantes para demostrar que no se vio afectada la eficacia de los medicamentos.

## VI. CONCLUSIONES

1. En el marco regulatorio se identificaron áreas de oportunidad que ayudarían a mejorar el manejo de la red fría de medicamentos, pues no existen guías o documentos que instruyan sobre el establecimiento de una red de frío y su validación, así como su control durante el transporte. Por lo que es deseable que el CIPAM<sup>14</sup> participe precisando los requerimientos del marco regulatorio y elaborando una guía de validación y recomendaciones para su aplicación en México.
2. El transporte es un aspecto dinámico de la red fría de medicamentos pues se emplean diversos medios en función de la cantidad, tipo de medicamento y región a través de la cual se van a mover. No es un proceso que se pueda controlar debido a los parámetros que lo pueden afectar; sin embargo es deseable trabajar en aspectos de mejora en el proceso de carga y descarga en terminales como los aeropuertos. Nuevamente es recomendable que el CIPAM participe en la elaboración de guías para calificar los diversos vehículos que se emplean en México para el manejo de la red fría.
3. Contar con estudios de estabilidad es de gran importancia para asegurar que las excursiones de temperatura no afectan adversamente la calidad de los

---

<sup>14</sup> Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación.

medicamentos durante su transporte o almacenamiento. También es importante contar con un protocolo de actuación para el mantenimiento de la cadena de frío en caso de que esta se rompa.

4. Las etapas críticas de la red fría se encuentran en el transporte, almacenamiento y dispensación, por lo que contar con personal profesional para dar soporte a la operación, es un factor determinante para su correcta ejecución, del correcto manejo de los registros, de los equipos y de una dispensación adecuada.
5. El aprovechamiento del espacio en los almacenes obedece a especificaciones de acomodo de acuerdo al tipo de producto, por lo que también es necesario contar con guías en México para la calificación de estas áreas y para el correcto acomodo de los medicamentos.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1.-*ACAIRE* [en línea]. No. 52. Bogotá, Colombia. Julio-Agosto 2008. [fecha de consulta: 17 de enero del 2014]. Publicación bimestral. Disponible en: <<http://www.acaire.org/revistaAcaire.php>>.

2.-Ammann, Claude. Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. *American Association of Pharmaceutical Scientist* [en línea]. Diciembre 2011. Vol. 12, No. 4. [fecha de consulta: 12 de diciembre del 2013]. Disponible en <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225534/pdf/12249\\_2011\\_Article\\_9684.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225534/pdf/12249_2011_Article_9684.pdf)>.

3.-Bishara, R.H.. Qualification Versus Validation and Good Cold Chain Management Practices. *Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer* [en línea]. Otoño 2005. [Fecha de consulta: 26 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.coldchain.com.tw/download/Qualification%20versus%20validation%20and%20good%20cold%20chain%20management%20practices.pdf>

4.-Castiaux E. Introduction to Cold Chain management-Part II. *GXP Journal* [en línea]. Vol. 15, No. 1, Feb. 2011. [Fecha de consulta: 5 de marzo del 2014]. Disponible en: <http://www.ivtnetwork.com/gxp-journal/journal-of-gxp-compliance-2699>

5.- Centro de Investigación en Biotecnología aplicada del IPN. *La biotecnología en México: situación de la biotecnología en el mundo y situación de la biotecnología en México y su factibilidad de desarrollo* [en línea]. 10 de Agosto del 2010. Centro de educación continua, unidad Allende del IPN. [Fecha de consulta: 9 de marzo del 2014]. Disponible en:

<[http://www.gbcbiotech.com/en/imagenes/biotecnologia/33BioTecnologia\\_mexico.pdf](http://www.gbcbiotech.com/en/imagenes/biotecnologia/33BioTecnologia_mexico.pdf)>.

**6.-**Chanamé Braulio, et. al. *Análisis estratégico y rediseño de la cadena de suministro de la empresa farmacéutica mexicana FEMABRED* [en línea]. México 2011 [fecha de consulta: 8 mayo 2014]. Disponible en:

<http://www.eoi.es/blogs/edgarorlandomonsalve/files/2012/04/PROYECTO-REDISE%C3%91O-CADENA-DE-SUMINISTROS-FARMACEUTICA-FEMABRED.pdf>

**7.-**Cuéllar, M.J., et al. Calidad en la conservación de los medicamentos termolábiles en el ámbito domiciliario. *Revista de Calidad Asistencial* [en línea]. Vol. 25, No. 2, España 2010. [Fecha de consulta: 27 de marzo del 2014]. Disponible en:

<[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13148448&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=256&ty=87&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=256v25n02a13148448pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13148448&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=256&ty=87&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=256v25n02a13148448pdf001.pdf)>

**8.-**Decreto por el que se reforma el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud. (s.f.). Recuperado el 18 de julio del 2014, de <http://sitio.farmacopea.org.mx/legisla/DecretoRIS13ene11.pdf><http://sitio.farmacopea.org.mx/legisla/DecretoRIS13ene11.pdf>

**9.-**Guía de apoyo para el trámite COFEPRIS-05-015-A. Recuperado el 12 de mayo del 2014, de <http://www.cofepris.gob.mx>

**10.-**Instituto de investigaciones Jurídicas de la UNAM. *Importación y exportación en México* [en línea]. Biblioteca Jurídica Virtual del Instituto de Investigaciones Jurídicas de la UNAM. [Fecha de consulta 8 mayo 2014]. Capítulo VII. Disponible en: <<http://biblio.juridicas.unam.mx/libros/1/179/10.pdf>>.

**11.-**Lorenzana Castro, Luis Carlos. Manejo de biológicos: cadena fría. *Virbac al día* [en línea]. No. 18. [Fecha de consulta: 17 de enero del 2014]. Disponible en: <<http://www.virbac.mx/index.php/especiesanimales/animalescompania/publicaciones?start=18>>.

**12.-**Medina Ramirez, Salvador. Las cadenas de frío y el transporte refrigerado en México. *Revista Claridades Agropecuarias* [en línea]. Junio 2011, No. 214. [Fecha de consulta: 12 de diciembre del 2013]. Disponible en <<http://www.infoaserca.gob.mx/claridades/revistas/214/ca214-21.pdf>>.

**13.-***NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.* (s.f.). Recuperado el 12 de diciembre del 2013, de <http://www.cofepris.gob.mx>

**14.-***OFICIO CIRCULAR No. CAS/1/1833/2013.* (s.f.). Recuperado el 12 de diciembre del 2013, de <http://www.cofepris.gob.mx>

**15.-***OFICIO S00/190/2011, Lineamientos que establecen los requisitos que deberán cumplir los interesados en el reconocimiento de los estudios de estabilidad realizados en el extranjero, para los medicamentos biotecnológicos y biológicos de importación.* (s.f.). Recuperado el 24 de enero del 2014, de <http://www.cofepris.gob.mx>

**16.-**Parenteral Drug Association. Cold Chain Guidance for Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature - Sensitive Medicinal Products Through the Transportation Environment. Technical Report No. 39 ,Suplement Vol. 59, No. S-3. 2005.

**17.-**PeriáñezParraga, L. , et al. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. *Farmacia hospitalaria* [en línea]. Vol. 35, No. 4, 2011. [Fecha de consulta: 12 de diciembre del 2013]. Disponible en: <[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pidet\\_articulo=90024808&pidet](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=90024808&pidet)>

nt\_usuario=0&pcontactid=&pident\_revista=121&ty=148&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=121v35n04a90024808pdf001.pdf>.

**18.-**Ramírez Regalado, Karina, et al. Cadena de frío en vacunación. Vacunación hoy [en línea]. Vol. 13, No. 77, 2006. [Fecha de consulta: 10 de enero del 2014]. Disponible en: <[http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_revista=143&id\\_seccion=2362&id\\_ejemplar=3882&id\\_articulo=37638](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=143&id_seccion=2362&id_ejemplar=3882&id_articulo=37638)>.

**19.-**Rivera Rivera L.G., Validación del sistema de cadena de frío en la logística de medicamentos y reactivos de 2°C a 8°C [en línea]. Lima, Perú. Universidad Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2007 [fecha de consulta: 26 junio 2014]. Disponible en: <[http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1274/1/rivera\\_rl.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1274/1/rivera_rl.pdf)>.

**20.-**Secretaría de salud, Centro nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. *Guía Tecnológica No. 42: Equipamiento para la cadena de frío* [en línea]. Enero 2011, México. [Fecha de consulta: 16 de noviembre del 2013]. Disponible en: <[www.cenetec.salud.gob.mx/...guias/guias.../GT\\_42\\_Cadena\\_de\\_Frio.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/...guias/guias.../GT_42_Cadena_de_Frio.pdf)>.

**21.-**Solís I. *Todo lo que debe saber sobre la cadena de frío* [en línea]. Énfasis logística, México y Centroamérica. 3 de agosto del 2012, México. [Fecha de consulta: 9 de marzo del 2014]. Disponible en: <<http://www.logisticamx.enfasis.com/notas/64710-todo-lo-que-debe-saber-la-cadena-frio>>.

**22.-**Tennerman, Jim. *Cold Chain for Beginners* [en línea]. 20 de junio del 2012. [Fecha de consulta: 10 de enero del 2014]. Pharmaceutical Processing. Disponible en: <<http://www.pharmpro.com/articles/2012/06/cold-chain-beginners>>.

**23.-**The College of Information Sciences and Technology. *Vaccine Storage and Handling* [en línea].The Pennsylvania State University, 2007-2013. [fecha de consulta: 14 de febrero del 2014]. Disponible en: <<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.295.2229&rep=rep1&type=pdf>>.

**24.-**Tomás Zavaleta. *Logística de suministro en la cadena de frío* [en línea]. Miebach, Argentina. [Fecha de consulta: 13 abril 2014]. Disponible en: <<http://www.miebach.com/ar/noticias/?news=38907cab03540bf6483f1465c454a63b>>

**25.-**USP. [en línea]. 35 ed., USA, 2012. [fecha de consulta: 27 de febrero del 2014]. <1079>Good Storage and Shipping Practices. Disponible en: <<https://mc.usp.org/sites/default/files/documents/GeneralChapterPDFs/1079GoodStorageShip.pdf>>.

**26.-**Vila Jato J.L., Tecnología Farmacéutica, Vol.II. Ed. Síntesis. España, 2001.Págs. 566-571

**27.-**World Health Organization. *Annex 9, Model Guidance for the storage and transport of time- and temperature- sensitive pharmaceutical products* [en línea]. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. [Fecha de consulta: 6 de marzo del 2014]. 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)>.

**28.-** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9ª ed., vol I. Secretaría de salud. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México, 2008

**29.-** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11<sup>a</sup> ed., vol I. Secretaría de salud. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México, 2014

**30.-** ProMéxico, Secretaría de Economía, Industria Farmacéutica [en línea]. Primera edición, Secretaría de Economía. Ciudad de México, 2013. [fecha de consulta: 2 de agosto del 2014]. Disponible en:  
<[http://mim.promexico.gob.mx/work/sites/mim/resources/LocalContent/368/2/130820\\_DS\\_Farmaceutica\\_ESP.pdf](http://mim.promexico.gob.mx/work/sites/mim/resources/LocalContent/368/2/130820_DS_Farmaceutica_ESP.pdf)>

## VIII. ANEXO 1

### DEFINICIONES

En base a la Ley General de Salud

#### **Art. 221**

**I. Medicamentos:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

**II. Fármaco:** Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento;

**Art. 222 Bis.-** se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los

medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias.

**Artículo 229.-** Para los efectos de esta Ley, los productos de origen biológico o sustancias análogas semisintéticas, se clasifican en:

- I. Toxoides, vacuna y preparaciones bacterianas de uso parenteral;
- II. Vacunas virales de uso oral o parenteral;
- III. Sueros y antitoxinas de origen animal;
- IV. Hemoderivados;
- V. Vacunas y preparaciones microbianas para uso oral;
- VI. Materiales biológicos para diagnóstico que se administran al paciente;
- VII. Antibióticos;
- VIII. Hormonas macromoleculares y enzimas, y
- IX. Las demás que determine la Secretaría de Salud.

**Artículo 282 bis.-** Para los efectos de esta Ley, se consideran productos biotecnológicos, aquellos alimentos, ingredientes, aditivos, materias primas, insumos para la salud, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas, y sus desechos, en cuyo proceso intervengan organismos vivos o parte de ellos, modificados por técnica tradicional o ingeniería genética.

**NOM-036-SSA2-2002**

Vacuna, suspensión de microorganismos vivos atenuados, inactivados o sus fracciones, que son aplicados a individuos con el objeto de inducir inmunidad activa protectora contra la enfermedad infecciosa correspondiente