

TRABAJO FINAL DE GRADO

EVALUACIÓN DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA EL DESPACHO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS TERMOSENSIBLES.

Presentado ante la Ilustre
Universidad Central de Venezuela
por los Bachilleres
María José Rondón Funes
Jhofer David López Morgado
para optar al Título de
Ingeniero en Procesos Industriales.

Cagua, octubre de 2023.

TRABAJO FINAL DE GRADO

EVALUACIÓN DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA EL DESPACHO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS TERMOSENSIBLES.

Tutor Académico: Ing. M. Sc. Luis Alexander Díaz M.

Tutor Industrial: Ing. Jorge Mendoza.

Autores:

María José Rondón Funes

Jhofer David López Morgado

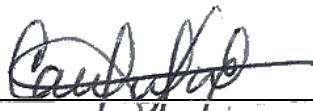
Cagua, octubre de 2023.

ACTA DE APROBACIÓN

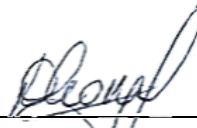
Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador designado por el Consejo de Escuela de Ingeniería de Procesos Industriales, Facultad de Ingeniería de la Universidad Central de Venezuela, para evaluar el Trabajo Final de Grado presentado por los bachilleres **María José Rondón Funes, C.I 26.125.671** y **Jhofer David López Morgado, C.I 26.336.159**, titulado “**Evaluación de las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles**”, consideran que el mismo cumple con los requisitos exigidos por el plan de estudio conducente al Título de Ingeniero en Procesos Industriales, por lo que lo declaran dicho trabajo **APROBADO**, sin que ello signifique que se hacen solidarios con las ideas expuestas por el autor.

El jurado de manera unánime otorgó a los Bachilleres Rondón y López, la **MENCIÓN HONORÍFICA**, dado el aporte significativo que deja el trabajo de grado tanto para la carrera como para la organización donde se desarrolló la investigación, pues de manera específica se brindó una solución efectiva en tiempo real al problema planteado. Adicional a lo anterior, los bachilleres adquirieron nuevos conocimientos en las áreas de farmacéutica y estadística, en temas no impartidos formalmente en su formación académica de pregrado.

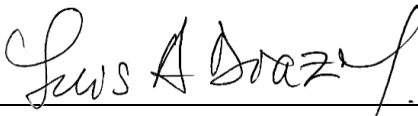
Acta firmada en Cagua, estado Aragua, a los seis (06) días del mes de octubre de 2023.



Prof^{ra}. Carmen Virginia Liendo B.
CI.:14.182.600.
Jurado Principal.



Prof^{ra}. Dhoryvel Milagro Cabrera S.
CI.: 7.273.915
Jurado Principal.



Prof. Luis Alexander Díaz M.
C.I.: 14.730.037.
Tutor Académico
Coordinador del Jurado.

DEDICATORIA

A mis padres, quienes han sido mi apoyo, y mi ejemplo a seguir. Ustedes son mi puerto seguro y más grande amor.

A mis amados abuelos, que me acompañan desde el cielo. Este logro es de ustedes.

A mí compañero de tesis Jhofer López, vivir este proceso juntos ha sido increíble.

A mí, por ser constante y continuar sin importar las adversidades.

María José

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por brindarme el despertar de cada día, porque su luz me ha guiado en todo momento. Gracias Padre, porque vives en mí, impregnas mi espíritu de alegría, de gratitud. Gracias, porque en los momentos más oscuros me hiciste ver con claridad, has abierto mi camino. Porque los obstáculos simplemente han sido para hacerme más fuerte, mejor persona y redireccionar, manteniendo los objetivos.

A mis padres Gabriela Funes, José Rondón y José Mariño, la vida me ha bendecido con ustedes, quienes me guían, me apoyan, y me acompañan en este trayecto llamado “vida”, gracias por la comprensión e incondicionalidad, por inspirarme a ser mejor persona.

A mis hermanos José Martín Rondón y Anna Paula Mariño, transitar la vida acompañada de ustedes es una constante aventura. Gracias por tanto amor, los tres nos hemos cuidado, nos hemos amado y hemos sido el soporte del otro.

A mi amado compañero de tesis Jhofer López, eres luz, eres alegría, eres un corazón noble, eres ese amigo que todo el mundo quisiera tener, y yo tengo la bendición de decir que eres mi mejor amigo y el más inteligente. Gracias, por todas las madrugadas estudiando juntos, por las carcajadas y hasta por las lágrimas, ¡te amo mucho!

A la Universidad Central de Venezuela, la casa que vence la sombra; entre tus aulas me formaste, llegue siendo una niña, con muchas ilusiones, con sed de aprender, y hoy después de varios años, salgo siendo una mujer, viendo el mundo diferente, con más ilusiones que el primer día, y con una mochila de herramientas que pude obtener gracias a esta institución y sus maravillosos docentes, los cuales me inspiraron a continuar y esforzarme cada vez más.

Gracias a mi increíble tutor Luis *Alexander* Díaz, por esa noble labor que haces de instruirnos, de compartir tu valioso conocimiento, por recibirnos en tu casa y formarnos. Por tu entrega y dedicación. Querido Luis, nunca voy a olvidar esta experiencia, ni el compromiso que le imprimes a tu trabajo. Nuestro éxito viene con tu sello, con tu paciencia, con esas divertidas conversaciones en nuestras pausas activas. Gracias Luis, por darnos tu mejor versión y gracias a Manchas, nuestra fiel compañera.

Al jurado evaluador, Profesoras Carmen Virginia Liendo, Dhoryvel Cabrera e Isabel Díaz, gracias por la excelente disposición, por sus observaciones y consejos. Llegar hasta este punto también es gracias a ustedes, quienes nos brindaron sus conocimientos semestre a semestre. Enseñar es un arte, es una labor muy noble, en la educación hay transformación y

crecimiento. A las Profesores Jenny Bengochea y Ligia Hernández por su gran apoyo en esta fase de nuestra formación.

A mis amigos Dair Rojas, Laura Quintana, Bryan Colmenares y Jhofer López; la universidad ha sido una aventura, llena de momentos felices, y otros momentos en los que veíamos esto muy lejano, donde sentíamos que no lo íbamos a lograr. Ha sido fundamental contar con ustedes, mantenernos unidos y ser un equipo. Recuerdo con mucho amor aquellos días donde nuestro presupuesto era solamente el pasaje para ir a estudiar, ese extra iba dirigido a las ganas de superarnos. Me llena de profunda felicidad y orgullo finalizar esta etapa con mis mejores amigos. A Vicente Silva, por su buena disposición en compartir sus valiosos conocimientos y por su amistad.

A la Doctora María Lozada, por su inagotable conocimiento, amor y sabiduría, usted creyó en mí, y me ha formado. Me inspira, me hace querer ser una mejor profesional y persona, gracias por ser mi jefa, mi respaldo, mi consejera e incluso me atrevo a decir “gracias por ser mi amiga”, este trabajo y maravilloso resultado tiene mucho de usted.

Al Ingeniero Jorge Mendoza, por la confianza brindada, por todas las facilidades para realizar este Trabajo Final de Grado, por acompañarnos en este proceso, y por creer en nosotros. El camino se veía largo y con obstáculos, pero acompañados de personas gratas, ha sido maravilloso.

A la Organización 3PL Panamericana, C. A., que nos dio nuestra primera oportunidad profesional, nos transmitió conocimientos valiosos, y permitió la realización de este trabajo con sus recursos, confiando en nuestras capacidades.

María José

DEDICATORIA

A mis padres Cándida Morgado y José López que siempre me ayudaron y animaron a seguir, pese a cualquier situación de angustia, estuvieron conmigo compartiendo alegrías, tristezas, cansancios y estrés. Me inspiraron en todo momento con todo el apoyo y amor que me dieron, me formaron creyendo siempre que los sueños se hacen realidad. Esto es para ustedes mis viejos amados, **¡son los mejores!**

A mi compañera de tesis y mejor amiga María José, que en todo momento estuvo conmigo dándome apoyo incondicional, guiándome y alegrando mis días.

A mi hermano David y mi abuela Aura, quienes son mis ángeles desde el cielo, que creyeron en mí en todo momento e inspiraron ser mejor cada día, vivirán eternamente en mi corazón.

A los docentes del Núcleo Armando Mendoza de la Universidad Central de Venezuela, por compartir sus conocimientos a pesar de todas las dificultades que se presentaron.

Para mi familia y amigos, una muestra que puedes lograr lo que te propongas en la vida, con constancia y amor por lo que se hace.

Hofer David

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme salud, amor y alegría en mi corazón, por darme la disciplina necesaria para culminar esta etapa y por colocarme en el camino a personas maravillosas que han hecho de este transitar una experiencia increíble.

A mis padres Cándida Morgado y José López, por siempre darme lo mejor, por criarme con tantos valores y amor, gracias por inspirarme y guiarme en cada momento de mi vida, gracias por hacerme tan feliz, cada vez que llegaba a casa cansado mis energías se recargaban al solo verlos y abrazarlos. Los amo, son mi mayor tesoro.

A mi amiga María José Rondón, por acompañarme en toda esta etapa, gracias por tu paciencia, por tus consejos, pero sobre todo por tu amor, por regalarme días increíbles y por inspirarme en cada momento con tu energía maravillosa, por todos esos días que estudiábamos hasta amanecer, hemos reído, llorado y crecido, pero todo siempre juntos, que dicha es vivir cada experiencia a tu lado. Te amo mucho.

A mi querido tutor Luis Alexander Díaz, que nos ayudó en todo este proceso, guiándonos siempre e impulsándonos a mejorar en cada momento, gracias por brindarnos todos esos conocimientos y por corregirnos siempre con amor y regaños, gracias por preocuparte por nuestro bienestar y encaminarnos, lo hemos logrado Luisillo.

A nuestro jurado profesoras Carmen Virginia Liendo, Dhoryvel Cabrera e Isabel Díaz, gracias por hacer cada corrección de manera tan asertiva que lo que hacían era inspirarnos y motivarnos, gracias por compartir sus conocimientos y por acompañarnos en esta etapa tan importante para nosotros. A las profesoras Ligia Hernández y Jenny Bengochea, por su apoyo incondicional.

A mi hermana Jhojeisa, mi tía Zulay, mi tío Juan y mi prima Karilin, gracias por siempre estar presentes y darme esas palabras de aliento cuando más las necesitaba, por creer firmemente en mí y por brindarme su apoyo incondicional, son parte fundamental de este logro.

A otra madre que me regalo la vida Gabriela Funes, gracias por abrirme las puertas de su hogar y hacerme un hijo más, gracias por los consejos cada día, gracias por esos abrazos y ese amor tan puro que me da en cada momento, cuando estuve lejos de mis padres ustedes me hicieron sentir en casa e hicieron que todo fuera más fácil.

A mi amiga Jesysmar Pedra, gracias por ayudarme aquel día a elegir esta carrera tan maravillosa, gracias por ser esa amiga incondicional, por creer siempre en mí, por cada risa y

lágrima que derramamos mientras estudiábamos, gracias por ser parte de todos mis triunfos y estar conmigo en todo momento, fue hermoso tenerte en todo este proceso te amo.

A mis amigos, Bryan Colmenares, María José Rondón, Laura Quintana y Dair Rojas, gracias por ser ese equipo que inspira a cada momento, por cada día de estudio, por ayudarnos de forma tan desinteresada unos con otros, son los mejores amigos que cualquier persona quisiera tener, lo que un día veíamos como un sueño lejano, hoy se nos está haciendo realidad, que bueno fue vivir cada experiencia junto a ustedes, los amo.

A mi amiga Kemberlys, gracias por trasnocharte conmigo acompañándome mientras yo estudiaba, gracias por tanto apoyo y por siempre recibirme con tanto cariño en tu casa, lo logramos kem.

A mis antiguos jefes la Dra. María Lozada y Sulandar Ramírez, gracias por creer en mí y darme la oportunidad de seguir formándome, por cada permiso para estudiar y por compartir cada conocimiento conmigo, gracias por inspirarme siempre.

A toda mi familia gracias por apoyarme, por darme tanto amor y por enseñarme siempre que todos los sueños que deseamos de corazón se cumplen con esfuerzo y dedicación, gracias a todos por alegrarse tanto por mis logros.

Jhofer David

María José Rondón Funes, Jhofer David López Morgado

**EVALUACIÓN DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA EL
DESPACHO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS TERMOSENSIBLES.**

**Tutor Académico: Ing. M. Sc. Luis Alexander Díaz. Trabajo Final de Grado. Cagua. U.C.V
Facultad de Ingeniería. Escuela de Procesos Industriales. Año 2023, 71 páginas.**

RESUMEN

El transporte de medicamentos es un componente fundamental en el suministro de productos farmacéuticos termosensibles, en especial cuando estos deben ser despachados bajo ciertas condiciones de temperatura. En este sentido, los medios isotérmicos pasivos juegan un papel clave en el mantenimiento de las cadenas de frío. En este trabajo, se planteó la necesidad de estudiar los kits *Kool Temp Excel GTS®* para recrear temperaturas de (14 ± 6) °C por al menos 48 horas durante el despacho. A tales fines, se realizó una investigación evaluativa, con enfoque explicativo y de diseño mixto. Se realizó un diagnóstico de la situación actual, para posteriormente desarrollar tres experimentos, basados en estudios estadísticos específicos, que permitieron desarrollar los Procedimientos Operativos Estándar para la nueva configuración de geles. Como parte del diagnóstico, se logró determinar que la organización trabaja con altos estándares de planificación y que basa sus procesos de control de temperatura en el uso de equipos electrónicos apropiados para la naturaleza de la actividad. De los experimentos se logró identificar y comprobar cuál es la mejor configuración espacial de geles en el medio y como ello influencia la temperatura del medio. También se logró determinar estadísticamente que el tratamiento seleccionado funciona correctamente de acuerdo con los requerimientos del cliente, sin importar la fecha de envío o el lugar geográfico, sin que se hallan determinado ningún tipo de interacción entre los factores analizados. Finalmente, se logró desarrollar el Procedimiento Operativo Estándar según los requisitos de la empresa, y que el mismo ya está siendo empleado en la organización.

Palabras claves: farmacéutica, termosensible, temperatura, procedimiento, logística.

EVALUATION OF THE STORAGE CONDITIONS FOR THE SHIPMENT OF THERMOSENSITIVE PHARMACEUTICAL PRODUCTS

ABSTRACT

The transportation of medicines is a fundamental component in the supply of thermosensitive pharmaceutical products, especially when these must be shipped under certain temperature conditions. In this respect, passive isothermic means play a key role in the maintenance of cold chains. For this work, the need to study the Kool Temp Excel GTS kits was raised in order to recreate temperatures of $(14 \pm 6) ^\circ\text{C}$ for at least 48 hours during shipping. For this purpose, an evaluative research was carried out, with an explanatory approach and a mixed design. A diagnosis of the current situation was carried out, in order to later develop three experiments, based on specific statistical studies, which allowed the development of the standard operating procedures for the new configuration of gels. As part of the diagnosis, it was possible to determine that the organization works with high planning standards and that it bases its temperature control processes on the use of appropriate electronic equipment for the nature of the activity. From the experiments, it was possible to identify and verify which is the best spatial configuration of gels and how it influences the temperature around. It was also possible to statistically determine that the selected treatment works correctly according to the client's requirements, regardless of the shipping date or geographic location, without any type of interaction between the analyzed factors being determined. Finally, it was possible to develop the standard operating procedure according to the company's requirements, and it is already being used in the organization.

Keywords: pharmaceutical, thermosensitive, temperature, procedure, logistics.

ÍNDICE

PORTADA.....	i
CONTRAPORTADA.....	ii
ACTA DE APROBACIÓN.....	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
DEDICATORIA	vii
AGRADECIMIENTOS	viii
RESUMEN	x
ABSTRACT.....	xi
ÍNDICE	xii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xiv
ÍNDICE DE TABLAS.....	xv
INTRODUCCION.....	1
CAPÍTULO I	3
EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
Planteamiento del Problema	3
Objetivos	7
General.....	7
Específicos.....	7
MARCO DE REFERENCIA.....	8
Antecedentes	8
Marco teórico.....	10
CAPITULO III	24
MARCO METODOLÓGICO	24
Tipo de investigación	24
Nivel de la investigación	24
Diseño de la investigación.....	25
Unidad de análisis y de observación.....	26
Población y muestra	26

Fase I	26
Fase II	27
Fase III	29
Fase IV	30
CAPÍTULO IV	32
PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	32
Fase I	32
Fase III	43
Fase IV	47
Titulo	47
Objetivo.....	48
Alcance.....	48
Definiciones.....	48
Consideraciones generales	50
Responsabilidades	53
Descripción de la calificación	55
Parámetros críticos por evaluar.....	55
Objeto de la prueba	55
Actividades por ejecutar	55
Criterio de aceptación.....	59
Resultados de las pruebas	60
Conclusión.....	63
CONCLUSIONES.....	65
RECOMENDACIONES.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Pág.
1	Registrador electrónico (<i>datalogger</i>).	13
2	Termómetro infrarrojo	14
3	Medio isotérmico pasivo, modelo <i>Kool Temp Excel GTS</i> .	15
4	Gel de espuma refrigerante fabricado por la empresa <i>Koolit Refrigerants®</i> .	16
5	Variables de un proceso.	18
6	Proceso interactivo de una investigación.	19
7	Configuraciones espaciales aplicadas en el diseño de experimento.	27
8	Registrador electrónico con sonda (<i>datalogger</i>) ubicado en el cuarto cava refrigerado.	33
9	Congelador de geles con registrador electrónico (<i>datalogger</i>) y sonda para registrar.	33
10	Proceso de atemperamiento de geles.	34
11	Medio isotérmico pasivo.	35
12	Registrador electrónico ingresado en el medio isotérmico pasivo.	35
13	Gráfico de cajas de los cuarenta y ocho (48) tratamientos utilizados en el diseño completamente aleatorizado.	38
14	Ubicación de los geles en el medio isotérmico pasivo del grupo D, derivado de la prueba de medias DGC.	42
15	Grafica de cajas de la temperatura media considerando la fecha de envío, la localidad y los tratamientos.	46
16	Grafica de efectos principales para localidad, tratamiento y su interacción para julio y agosto 2023.	47
17	Contraste de la temperatura interna de los arreglos seleccionados para el viaje a Maracaibo incluyendo las tendencias de la temperatura externa. Julio 2023.	60
18	Contraste de la temperatura interna de los arreglos seleccionados para el viaje a Maturín incluyendo las tendencias de la temperatura externa. Julio 2023.	61
19	Contraste de la temperatura interna de los arreglos seleccionados para el viaje a Maracaibo incluyendo las tendencias de la temperatura externa. Agosto 2023.	62
20	Contraste de la temperatura interna de los arreglos seleccionados para el viaje a Maturín incluyendo las tendencias de la temperatura externa. Agosto 2023.	62
21	Ubicación de los geles en el medio isotérmico pasivo seleccionado.	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Pág.
1	Análisis de la varianza proveniente del estudio de las temperaturas, en los medios isotérmicos pasivos	39
2	Prueba de medias de DGC proveniente del estudio de las temperaturas, en los medios isotérmicos pasivos	41
3	Análisis de la varianza de la temperatura media (°C) considerando la localidad (Maracaibo y Maturín), Tratamientos (23 y 42) y su interacción para julio 2023	43
4	Análisis de la varianza de la temperatura media (°C) considerando la localidad (Maracaibo y Maturín), Tratamientos (23 y 42) y su interacción para julio 2023	43
5	Análisis de la varianza de la temperatura media (°C) considerando la fecha de envío (julio y agosto de 2023), la localidad (Maracaibo y Maturín), Tratamientos (23 y 42) y sus interacciones	46
6	Localidades a donde fueron enviados los medios isotérmicos pasivos	51
7	Datos estadísticos de las temperaturas promedio del primer viaje con destino a la localidad de Maracaibo, contrastando los arreglos 23 y 42. Julio 2023.	60
8	Datos estadísticos de las temperaturas promedio del primer viaje con destino a la localidad de Maturín, contrastando los arreglos 23 y 42. Agosto 2023.	60
9	Datos estadísticos de las temperaturas promedio del segundo viaje con destino a la localidad de Maracaibo, contrastando los arreglos 23 y 42. Julio 2023.	61
10	Datos estadísticos de las temperaturas promedio del segundo viaje con destino a la localidad de Maturín, contrastando los arreglos 23 y 42. Agosto 2023.	61

INTRODUCCION

La calidad de los medicamentos está relacionada con su eficacia terapéutica, así como por su integridad física y química. Fluctuaciones de temperatura pueden dar lugar a la degradación de los ingredientes activos, lo que puede poner en riesgo la salud de los consumidores (Desai et al., 2020). En este sentido, dentro de la gestión de la cadena de frío de medicamentos los medios isotérmicos pasivos son una innovación que redefine la forma en que los productos farmacéuticos son transportados y distribuidos, ya que el principio de estos reside en el uso de geles refrigerantes de espuma, que absorben o liberan energía para mantener la temperatura dentro de los rangos establecidos por el fabricante del producto (Gallardo et al, 2004).

La capacidad de transportar medicamentos de manera segura y efectiva es un componente crítico de la cadena de suministro farmacéutico, ya que existe la necesidad de mantener temperaturas controladas durante el transporte, especialmente cuando se trata de medicamentos termosensibles que pueden perder su eficacia o seguridad a temperaturas inapropiadas (Ashok, 2017). En este sentido, los medios isotérmicos pasivos, son la alternativa que permite mantener un rango de temperatura constante, ofreciendo una solución prometedora tanto para fabricantes, así como para el cliente (Kumar y Jha, 2017; García, 2020).

En este trabajo final de grado, se estudia como estos medios se han convertido en una pieza central en la infraestructura para el transporte de medicamentos, brindando una entrega segura y eficiente de productos en diversas situaciones y ubicaciones geográficas, asegurando la integridad y calidad del producto final. En el mismo, se hace una disertación de cómo debe ser el arreglo espacial de los geles empleados, los cuales permiten un control térmico preciso durante el despacho, específicamente para condiciones tropicales.

Para el correcto funcionamiento de las cadenas de frío es fundamental implementar Procedimientos Operativos Estándar (POE) que establezcan las directrices y controles necesarios en cada etapa del ciclo de vida de los medicamentos. Estos POE incluyen desde la correcta manipulación y almacenamiento en las instalaciones, hasta el transporte y distribución en

condiciones controladas. En tal sentido, los autores realizaron pruebas con diferentes configuraciones espaciales de geles en el medio, con la finalidad de conocer el arreglo que mejor se adapta a las condiciones requeridas por el cliente, teniendo como objetivo minimizar los costos de envíos.

Esta investigación está vinculada con la carrera de Ingeniería en Procesos Industriales, específicamente con el módulo de Aseguramiento de la Calidad, ya que el fin era crear una configuración de geles que permitiera distribuir productos termosensibles cuidando la cadena de frío, lo que garantiza la conservación de las propiedades fisicoquímicas. También, está relacionada con el módulo Productividad y Logística de Procesos Industriales, debido a que consideraron aspectos como las condiciones de almacenamiento, preparación y despacho afectan a la calidad del producto. Finalmente, se relaciona con el módulo de Ambiente, Seguridad e Higiene, por considerar la manipulación, equipos y utensilios, para que tanto el operador como el producto, no sufran cambios en su integridad.

En el presente documento, se da inicio con la presentación del Capítulo I, donde se detalla la problemática, también, se presenta la pregunta de investigación y se finaliza con los objetivos del estudio. En el Capítulo II, se describen los antecedentes y las bases teóricas. En el Capítulo III, se abarcan los aspectos metodológicos. En el Capítulo IV, se presentan los resultados y su respectiva discusión. El documento finaliza con las conclusiones y recomendaciones para futuros proyectos.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

Planteamiento del Problema

La industria farmacéutica es una importante unidad que hace frente a las diferentes situaciones de salud y emergencias sanitarias de la población; esta se compone de instituciones, organizaciones públicas y privadas que se enfocan en el estudio, desarrollo, fabricación y comercialización de los productos farmacéuticos, de tal manera que puedan ser consumidos de forma segura por humanos y animales (Gennaro, 1990).

Dicha industria, también se ocupa del estudio de la estructura de los fármacos, sus propiedades fisicoquímicas, la biotecnología, los métodos de preparación, incluida la síntesis, los efectos en el cuerpo humano, así como la evaluación química cualitativa y cuantitativa, estabilidad y resistencia a factores fisicoquímicos y biológicos, de forma innovadora (Swarbick y Boylan, 1996).

En líneas generales, el proceso de elaboración de un medicamento se realiza en la casa matriz, posteriormente el producto es adquirido por una casa de representación (de ser el caso), pasando luego a almacenarse en un centro de distribución, el cual se encarga de abastecer a las diferentes droguerías, que por consiguiente suministran el producto terminado a las farmacias, hasta ser adquiridos por el consumidor final (Gaceta Oficial N° 37966-23.0, 2004).

Por lo general en la industria farmacéutica, existen agentes intermediarios entre el productor principal y el cliente, las cuales se denominan almacenadoras y/o distribuidoras. Las empresas que almacenan productos farmacéuticos realizan diversas actividades tales como la recepción de productos terminados, almacenamiento, acondicionamiento y preparación de pedidos, despacho, distribución, transporte y devolución, así como todas las actividades conexas a ellas (en caso de que esto aplique) (Gaceta Oficial N° 37966-23.0, 2004).

Como es bien conocido, los medicamentos deben almacenarse a temperaturas controladas, con la finalidad de mantener sus características de calidad, entre las que destacan sus propiedades químicas, físicas y biológicas (Conferencia Internacional sobre Armonización, 2003). En este sentido, el manejo postproducción, juega un papel fundamental para lograr la efectividad del producto terminado (Red Parf, 2008).

Las exigencias para garantizar la estabilidad de los medicamentos, están reglamentados por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Usos Humanos (OPS, 2013), siendo este el órgano rector encargado de desarrollar normas y procedimientos regulatorios en diferentes ámbitos de la materia, pero deja suficiente flexibilidad para abarcar la variedad de situaciones que pueden surgir debido a consideraciones científicas específicas de los materiales que se evalúan en un momento y bajo unas condiciones determinadas (Beaus, 2003).

De manera específica, los países que son parte de esta organización deben desarrollar sus documentos legales relacionados con las garantías para la conservación de productos terminados, materias primas, insumos para el acondicionamiento, productos intermedios, a granel, mientras se espera su uso en las áreas de producción y distribución, por lo que Venezuela cuenta con la Gaceta Oficial N° 37966-23.0 del 23 de junio de 2004 y la Gaceta Oficial N° 41.545 del 13 de diciembre de 2018.

Los instrumentos jurídicos antes indicados describen los procedimientos para asegurar el correcto almacenamiento y distribución de los medicamentos, en donde se consideran elementos de importancia, tales como las especificaciones de almacenamiento, manejo, transporte y distribución de los productos que deben ser conservado en condiciones especiales de humedad, temperatura, protección de la luz, almacenamiento bajo nitrógeno, cadena de frío u otras según sea el caso. También, se centra en puntos críticos tales como el aseguramiento de la calidad, el personal asociado con la ejecución de las operaciones que se realizan desde la recepción de los fármacos, así como de establecer las calificaciones de desempeño, de diseño y

de operatividad en el almacenamiento, hasta el despacho y la comercialización (Resa, 2004; Gaceta Oficial N° 37966-23.0 del 23 de junio de 2004).

En tal sentido, la gaceta oficial antes mencionada, señala que deben desarrollarse los Procedimientos Operativos Estándares (POE) para el mantenimiento de la cadena de frío, para lo cual los centros de distribución que forman parte de la cadena farmacéutica, deberán disponer de cuartos fríos, así como de equipos de refrigeración adecuados para el almacenamiento de medicamentos, con el fin de garantizar las condiciones de desempeño, de diseño y de operatividad en el almacenamiento y el despacho, siendo fundamental el monitoreo de la temperatura, ya que la misma debe ser adecuada, controlada y registrada periódicamente, por la persona responsable designada para tal fin. Por lo tanto, las organizaciones deben garantizar las acciones que permitan mantener a los medicamentos en las condiciones apropiadas, para que estos mantengan sus propiedades originales y se cumplan con los requisitos de calidad requeridos por el consumidor final (Rivera, 2007).

De acuerdo con las ideas antes indicadas, la Organización 3PL Panamericana C. A., es una empresa del ámbito farmacéutico, que ofrece servicios de almacenamiento, distribución y transporte de medicamentos y cosméticos. Este centro, acopia productos originarios de varios puntos de manufactura, para posteriormente hacer un solo envío a sus clientes, en este caso con destino a farmacias, droguerías, laboratorios y centros de salud privados. Este centro de distribución está destinado a la gestión de operaciones para empresas del sector farmacéutico, cosmético, nutricional, de insumos y equipos médicos.

Las empresas contratantes de los servicios de 3PL Panamericana C. A. están conformadas por laboratorios nacionales e internacionales, y casas de representaciones farmacéuticas. De acuerdo con la naturaleza de los productos es imperioso garantizar los requisitos normativos de almacenamiento y distribución, debido a que el cumplimiento de estos va a permitir que los medicamentos lleguen al consumidor final en las condiciones establecidas por su fabricante.

De manera específica, la organización cuenta con cinco cavas que almacenan productos a (5 ± 3) °C, y un cuarto climatizado de (14 ± 6) °C, siendo estas las condiciones operativas estándares que la empresa tiene aprobadas y calificadas por los laboratorios fabricantes y las casas de representaciones, de acuerdo con los requisitos señalados y exigidos por la reglamentación nacional.

La empresa cuenta con dos (02) opciones para realizar el despacho de los medicamentos, uno de ellos son los *thermoking*, y el otro son los medios isotérmicos pasivos (caso de estudio). Este último, son un tipo de embalaje que mantiene unos valores predeterminados que se describen *a posteriori*. De manera específica, la empresa posee un modelo pasivo conocido como *Kool Temp Excel GTS®*, fabricado por la empresa *Cold Chain Technologies, C. A.* Dichos medios, se componen por una caja corrugada de (63 x 63 x 55,5) cm, dentro de ella se encuentra una cava de poliestireno expandido, en la que se fijan ocho (08) geles fabricados por la empresa *Koolit® C. A.*, los cuales son unos ladrillos de espuma de poliestireno refrigerante.

Estos geles de espuma están sellados dentro de una película de plástico resistente que mantiene los productos farmacéuticos bajo las siguientes condiciones: capacidad útil de cincuenta y dos (52) L, calificado para transportar medicamentos a temperaturas de (5 ± 3) °C con duración al menos de sesenta (60) horas y con refrigerantes intercambiables. Entre sus ventajas, se tiene que aumentan la capacidad de carga útil al mismo tiempo que reduce el costo, el tamaño y la masa; estos kits tienen un valor aproximado de 300 US\$. Los ocho (08) geles de espuma ya tienen una forma predeterminada de ubicarlos físicamente en el medio *Kool Temp Excel GTS®* según el fabricante. Todo ese proceso tiene sus debidas calificaciones de desempeño, de diseño y de operatividad.

Cabe destacar que la organización tiene nuevos clientes, presentándose una oportunidad de crecimiento para distribuir otros productos, la desventaja está en que se requieren de nuevas condiciones estándares de operación para realizar el despacho, por lo que surge la necesidad de

mejorar y actualizar los procedimientos validados de acuerdo con lo señalado con la norma, para garantizar la cadena de frío durante su distribución.

El nuevo producto, requiere ser despachado a una temperatura de (14 ± 6) °C, al menos durante cuarenta y ocho (48) horas. Por lo tanto, la organización, pretende establecer nuevos POE de desempeño, de diseño y de operatividad para los kits individuales que ya dispone la empresa, de modo tal que se logren recrear las condiciones antes descritas. En este sentido, resulta pertinente ajustar la configuración física de los geles en el medio isotérmico pasivo, teniendo en cuenta los POE para el almacenamiento, atemperamiento, así como las Buenas Prácticas de Distribución para realizar el despacho de los medicamentos de los nuevos clientes, basado en los argumentos descrito en la Gaceta Oficial N° 37966-23.0 del 23 de junio de 2004.

De acuerdo con la problemática antes expuesta, se formula la siguiente interrogante de investigación: ¿Cuáles son los criterios analíticos para calificar el desempeño, el diseño y la operatividad de la nueva configuración de geles en los kits individuales *Kool Temp Excel GTS®* para recrear las temperaturas de (14 ± 6) °C por al menos cuarenta y ocho (48) horas durante el despacho?

Objetivos

General

- Evaluar las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles en una industria farmacéutica ubicada en el estado Aragua.

Específicos

- Diagnosticar las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.
- Reconocer las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.
- Comprobar las relaciones entre los factores asociados con las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.
- Calificar el desempeño, el diseño y la operatividad de la nueva configuración de geles en los kits de despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

CAPÍTULO II

MARCO DE REFERENCIA

Antecedentes

Sanabria *et al* (2022) **Diseño de un embalaje pasivo de refrigeración para transporte de productos farmacéuticos en la empresa Solística.** El presente proyecto tuvo como objetivo el diseño e implementación de un embalaje pasivo tipo nevera, haciendo uso de materiales refrigerantes, materiales aislantes y protectores con el fin de establecer modelo de transferencia de calor que permita garantizar las condiciones de temperatura durante la distribución de productos farmacéuticos y de consumo. Adicionalmente definir la metodología de alistamiento garantizando que la metodología, materiales, maquinarias, mano de obra y medio ambiente interactúan de forma congruente para tener un embalaje que cumple con condiciones de reproducibilidad en el tiempo, lo suficientemente robusto y con un alto grado de confianza de obtener resultados contantes.

Es importante destacar que en dicho trabajo se diseñó un embalaje pasivo, donde hacen uso de la transferencia de calor, garantizando la temperatura, cumpliendo con condiciones de reproducibilidad en el tiempo. Esta información es de gran valor para la presente investigación, ya que el hecho de diseñar un embalaje pasivo, teniendo en cuenta factores como el tiempo y la temperatura, además de la reproducibilidad, hacen que se asemejen, y brinda una guía en medio del proceso de estudio.

Almonacid (2019) **Calificación de un sistema de embalaje isotérmico para transporte de productos refrigerados de droguería Seven Pharma Chile S.P.A. como herramienta para la validación del proceso de cadena de frío.** Este trabajo permitió la calificación de un sistema de embalaje cuya finalidad es la de distribuir productos farmacéuticos que requieran el mantenimiento y el aseguramiento de la cadena de frío. Para esto fue necesario la comprensión de las buenas prácticas de distribución (BPD), los Procedimientos Operativos Estándar (POE)

internos de la empresa y la familiarización con los conceptos de cadena de frío, cadena de distribución y los embalajes a validar. Procedieron a la elaboración y desarrollo de protocolos e informes para la calificación de desempeño del congelador donde se almacenan específicamente los contenedores de frío o “gel packs”.

Realizaron pruebas de distribución piloto a diferentes partes del país, de manera de asegurar que, en una situación real de transporte, la configuración definida mantendrá la temperatura dentro del rango óptimo de temperatura para los productos transportados. Se elaboraron instructivos de descarga de información de los *dataloggers* al computador y se evaluaron los datos obtenidos de cada una de las pruebas realizadas como parte del protocolo de calificación y se determinó de acuerdo con los resultados si este cumplió o no con la calificación.

Este trabajo se consideró valioso para la presente investigación ya que, se realizó una calificación a un sistema de embalaje isotérmico. Es decir, se evaluaron 3 viajes teniendo en cuenta la distancia, fijándose un punto geográfico, estudiando la temperatura en °C y el tiempo en horas, analizando los factores que podrían incidir en las temperaturas, durante el despacho.

Castaño y Cadavid (2012) **Propuesta de mejoramiento para la gestión de la cadena de frío de medicamentos en la empresa EVE Distribuciones S.A.S.** La presente investigación se desarrolló en una de las principales empresas de medicamentos del eje cafetero llamada EVE Distribuciones S.A.S que maneja cadena de frío dentro de sus tres canales de distribución, pero por falta de conocimiento o recursos no existen equipos adecuados para el control de la cadena de frío en operaciones tan críticas como el transporte.

Para desarrollar la propuesta de mejoramiento analizaron cuatro (04) distribuidoras de medicamentos que operan con cadena de frío (Dromayor, Locatel, Super Tiendas Olímpica, CAFAM), con el fin de observar las fortalezas y debilidades de sus procesos de distribución, deduciendo los factores críticos que deben integrar un modelo logístico de cadena de frío pensado en altos estándares de calidad. De esta manera la investigación permitió diseñar y proponer un modelo que contempla cada uno de los puntos críticos de control que se deben tener en cuenta a la hora del almacenamiento y transporte de los medicamentos refrigerados, las

temperaturas adecuadas, demás componentes y características organolépticas de los fármacos que cuidan y mejoran la salud de las personas.

Este trabajo se consideró de suma importancia ya que, para su realización se analizó qué factores podían ser críticos en la cadena de frío, y de tal manera desarrollar un modelo logístico pensado en estándares de calidad, donde los investigadores y propusieron un modelo que vislumbra el control que se deben tener al momento de almacenar y transportar los medicamentos refrigerados.

Marco teórico

Un laboratorio farmacéutico es un establecimiento donde se efectúa la producción, control de calidad, importación, exportación, comercialización, investigación, desarrollo, tenencia y almacenamiento de los medicamentos. Estas empresas son autorizadas por la administración competente del país, en este caso el Ministerio del Poder Popular para la Salud, quien establece el sistema de aseguramiento que garantice la calidad de los medicamentos, ya sean nacionales o importados, en sus etapas de fabricación, distribución, tendencia, dispensación y expendio en todo el territorio nacional (Gaceta Oficial N° 37966-23.0, del 23 de junio de 2004).

Las organizaciones farmacéuticas nacionales han de establecer las normas requeridas para las buenas prácticas en farmacia, las buenas prácticas de almacenamiento y distribución, que incluyan un marco de gestión de la calidad y un plan estratégico para desarrollar estos servicios, prestando atención a las necesidades de los usuarios de los servicios y a la capacidad de los sistemas nacionales para satisfacer las necesidades y demandas, además de garantizar que todos los medicamentos, incluidas las muestras de los mismos, se manejen y distribuyan de manera fiable y segura (Federación Internacional Farmacéutica/Organización Mundial para la Salud, 1992)

Las condiciones ambientales, incluyendo iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad y presión de aire, tienen que ser apropiadas para las funciones y operaciones que se efectúen en la fabricación. El laboratorio debe asegurar que las condiciones sean revisadas, controladas y documentadas, y que no invaliden los resultados o afecten en forma adversa la calidad de las mediciones. Las existencias de reactivos deben mantenerse en un almacén bajo condiciones apropiadas (temperatura ambiente, bajo refrigeración o congelamiento) (Gaceta Oficial N° 37.006, del 3 agosto de 2000).

Entre los entes autorizados para la distribución y comercialización de medicamentos, se encuentran las droguerías, los cuales son establecimientos que comercializan medicamentos al mayor; funcionando como intermediarios entre los laboratorios fabricantes, las casas de representación y las farmacias e instituciones dispensadoras de salud. Dichos intermediarios no podrán realizar operaciones farmacéuticas ni dispensar medicamentos al público (Gaceta Oficial N° 37966-23.0, del 23 de junio de 2004).

No obstante, las almacenadoras son espacios que como su nombre lo indica, se dedican a almacenar y/o distribuir medicamentos provenientes de laboratorios farmacéuticos o casas de representación instalados en el país, debidamente registrados y autorizados por el Ministerio del Poder Popular para la Salud. Teniendo como objetivo principal servir de lugar de tránsito para los productos, es decir, almacenar, pero, no de forma perpetua, sino momentáneamente mientras se realizan los acuerdos pertinentes para su distribución y comercialización. De esta manera, se logra surtir a las droguerías, farmacias, centros hospitalarios y laboratorios con rapidez y eficacia (Gaceta Oficial N° 37966-23.0, del del 23 de junio de 2004).

Por otro lado, las casas de representación, sólo podrán almacenar, importar, exportar, promocionar, comercializar y distribuir a los demás establecimientos farmacéuticos los medicamentos por ellos representados, haciendo énfasis en que los laboratorios matrices tienen la potestad sobre los fármacos, y son quienes establecen las condiciones de los mismos, obligando a terceros a adaptarse a las especificaciones establecidas para conservar la efectividad del producto (Gaceta Oficial N° 37966-23.0, del del 23 de junio de 2004).

Cuando se hace referencia a la almacenadora, es necesario acotar que puede funcionar también como un centro de distribución, siendo este recinto un espacio diseñado para recibir, almacenar, consolidar y distribuir productos a los clientes. Estos centros son esenciales en la cadena de suministro, ya que permiten que los medicamentos, o productos termosensibles, teniendo en cuenta la naturaleza de la investigación, lleguen de manera eficiente y efectiva al consumidor final, es decir, son almacenes de postproducción para bienes finales, considerados “el último paso en la orden de un cliente”, puesto que allí es donde se genera la orden, se procesa, se embala, se documenta, se notifica y se despacha (Martínez, 2009).

Las almacenadoras y centros de distribución deben apearse a las especificaciones que indiquen los laboratorios fabricantes, ya que ellas dictaminan las condiciones en las que deben ser almacenados los productos farmacéuticos. En tal sentido, la responsabilidad de 3PL Panamericana, consiste en garantizar las condiciones de almacenamiento que han sido detalladas por los fabricantes, para evitar alteraciones en los medicamentos, conservando su estructura química, la cadena de frío, y por consiguiente la efectividad de los productos.

Teniendo en cuenta las ideas planteadas, resulta pertinente definir que son las pruebas de estabilidad de los productos farmacéuticos terminados. En tal sentido, la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP, 2018), la define como una serie de estudios y análisis que son aplicados a un material con la finalidad de evaluar la calidad y el comportamiento de un producto farmacéutico a lo largo del tiempo, bajo diferentes condiciones de almacenamiento.

Estas pruebas, son esenciales, para garantizar que los medicamentos mantengan su calidad, seguridad y eficacia durante su vida útil, y para determinar la fecha de vencimiento del producto. Tales estudios, suelen incluir, la evaluación de la identidad, pureza, potencia, solubilidad, pH, esterilidad, entre otros aspectos que pueden afectar la calidad del medicamento. Por otra parte, toman en consideración, las condiciones de almacenamiento, incluyendo exposición a diferentes niveles de humedad, temperatura, luz y oxidación y sus posibles

variaciones de diseño a las cuales podría estar expuesto el medicamento durante el almacenamiento y uso en la vida real.

Los equipos, instrumentos y otros dispositivos que se empleen para realizar las pruebas de estabilidad deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados, y mantenidos según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo en el ambiente de trabajo. El usuario debe adquirir los equipos de un agente capaz de suministrar pleno apoyo técnico y mantenimiento según sea necesario (Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, 2010).

Al mencionar los equipos, es necesario hacer referencia de los registradores electrónicos o *datalogger*, estos son dispositivos electrónicos programables, utilizados para recopilar, registrar y almacenar datos ambientales, o de otro tipo de forma autónoma, estos dispositivos almacenan datos relacionados a parámetros físicos o eléctricos dentro de un intervalo de tiempo (Fonseca, 2016) (Figura 1).



Figura 1. Registrador electrónico (*datalogger*).

Los *datalogger* son indicadores de tiempo-temperatura que muestran un resumen visual de la historia de temperatura y tiempo transcurrido del producto al que está adherido, garantizando calidad y confiabilidad en los clientes, ya que por medio de estas prácticas tecnológicas de vanguardia se asegura toda la operación de la cadena de frío desde su producción en los laboratorios hasta la entrega final al cliente (Villafuerte, 2017).

De esta manera, también se emplea el termómetro infrarrojo, este es un instrumento que mide la temperatura a distancia, de la superficie de un cuerpo mediante la detección de la radiación térmica emitida; permiten a los usuarios medir la temperatura en aplicaciones en las que no se pueden usar sensores convencionales, (MB Metrología, 2020) (Figura 2).



Figura 2. Termómetro infrarrojo

Se debe ubicar lo más cerca posible (preferiblemente a menos de 2 cm), con el termómetro perpendicular a la parte del objeto que se desea conocer la temperatura. Una variación de algunos centímetros provoca cambios de temperatura en la lectura del instrumento. A mayor distancia del objeto más grande es el área de medición y también más interferencias en la medición se pueden materializar (MB Metrología, 2020).

Es necesario mencionar que los medicamentos deben ser almacenados y transportados en un intervalo específico de temperaturas, para mantener la estabilidad fisicoquímicas, microbiológicas y organolépticas del producto, para así conservar sus propiedades terapéuticas (Ricote et al., 2014). Todo lo anterior se denomina cadena de frío, siendo esta el conjunto de operaciones que intervienen en el proceso de almacenamiento, conservación, manejo, transporte y distribución, para mantener a una determinada temperatura los medicamentos que puedan sufrir transformaciones con la variación de esta, desde que salen del fabricante hasta que llegan hasta su destino final (OPS, 1977).

Existen fármacos que requieren ser almacenados y transportados bajo condiciones de temperaturas controladas y de forma estandarizada, ya que, de no hacerlo presentan variación en

su estructura debido a los cambios en el entorno. Estos medicamentos reciben el nombre de termosensibles o termolábiles; lo que significa que es de una o más formas sensibles al calor. Las condiciones de almacenamiento y conservación establecidas por el fabricante y descritas en la ficha técnica garantizan tanto la estabilidad como el mantenimiento de la eficacia y la seguridad de estos fármacos hasta la fecha de caducidad (Lovera *et al.*, 2014).

Generalmente los productos termosensibles para la salud, a pesar de su pequeño volumen (frascos, ampollas), pueden tener un valor considerable. Es por ello que la cadena de frío de los medicamentos representa un reto mayor, tanto sanitario como económico. Del laboratorio farmacéutico al paciente, los circuitos de distribución son complejos: ya que, de la casa matriz, se direcciona el producto terminado a la almacenadora o centro de distribución; de ser el caso, este puede ser adquirido por una casa de representación, y posterior a ello, se distribuyen a nivel nacional a droguerías, farmacias, hospitales, clínicas y laboratorios. Motivado a las ideas expuestas, luego de ser producidos, se realiza un proceso de farmacovigilancia, el cual consiste en evaluar, investigar, vigilar y recopilar información sobre los efectos de los fármacos una vez que han sido almacenados y comercializados, todo ello de forma controlada para evitar daños en la salud de los consumidores finales (Organización Mundial de la Salud – OMS – 1968).

En este proceso, se emplean medios isotérmicos pasivos, los cuales son un sistema de enfriamiento o calentamiento que no requieren una fuente de energía activa para mantener una temperatura constante. Esto significa que no necesitan electricidad ni combustibles para funcionar, sino que utilizan materiales o dispositivos que son capaces de mantener una temperatura constante durante un período prolongado de tiempo sin la necesidad de una fuente de energía externa. Se utilizan comúnmente para el transporte y almacenamiento de productos que requieren una temperatura constante, como alimentos, medicamentos y productos biológicos. Tiene por objeto generar una zona uniforme y estable de temperatura, medida con un patrón o definida teóricamente (Terol, 2005) (Figura 3).



Figura 3. Medio isotérmico pasivo, modelo *Kool Temp Excel GTS®*.

Entre los materiales que son capaces de mantener la temperatura dentro del medio isotérmico pasivo, se tienen los geles refrigerantes, hechos a base de polímeros de alta densidad, permitiendo mantener un sistema de cadena de frío acorde al producto que lo requiera (medicamentos, alimentos, bebidas, entre otros), garantizando la calidad de los productos cuando estos son almacenados o transportados durante recorridos de grandes distancias. Dichos geles, ofrecen un mejor rendimiento que el hielo convencional, pues gracias a sus componentes posee un descongelamiento retardado que permite lograr cadenas de frío por más de 48 horas dependiendo del tipo y tamaño del medio donde sea usado (Bernal y Capera, 2021). Es decir, estos geles están diseñados para absorber y liberar calor durante un cambio de fase, lo que les permite mantener una temperatura constante durante un tiempo prolongado (Figura 4).



Figura 4. Gel de espuma refrigerante, fabricado por la empresa *Koolit Refrigerants®*.

Los Procedimientos Operativos Estándar (POE), son una serie de pasos claramente definidos, que permiten trabajar correctamente disminuyendo la probabilidad de error, omisión o de accidente; es decir, el modo de ejecutar determinadas actividades que suelen realizarse de la

misma manera (Prieto, 1997). Los POE, incluyen las actividades, tareas, responsables y los recursos utilizados para llevar a cabo las actividades que garantizan las cadenas de frío.

Para elaborar los POE, es necesario llevar a cabo una serie de pruebas que permitan evaluar el objeto, dichas evaluaciones se utilizan para determinar su calidad, capacidad, aptitud o rendimiento en relación con un conjunto de criterios o estándares previamente establecidos. Calificar, es la acción de comprobar y documentar que cualquier sistema, medio y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente, conduciendo a los resultados esperados, dados por las especificaciones de este (Almonacid, 2019).

La importancia de los POE radica en que establecen un marco estructurado para el desempeño de tareas y actividades, lo que ayuda a garantizar la consistencia y la calidad de los resultados. A través de la documentación y el seguimiento de los procedimientos operativos estándares, se pueden identificar oportunidades de mejora y desarrollar programas de capacitación y desarrollo profesional para aumentar la eficacia y eficiencia de los empleados. Los despachos de los productos deberán realizarse en las condiciones que garanticen su conservación, y en el caso de los que requieran cadena de frío, corresponderá realizar un registro escrito de las temperaturas alcanzadas durante el tiempo de entrega al cliente. Dicho proceso debe estar regido por un Procedimiento Operativo Estándar, aprobado y vigente, (Gaceta Oficial N° 37966-23.0, del 23 de junio de 2004).

Los POE incluyen una serie de elementos importantes, como la secuencia de operaciones y la frecuencia de ejecución, el responsable de la ejecución y lista de los equipos, las piezas y materiales utilizados en la realización de la tarea, la descripción de los procedimientos que se deben realizar en las actividades críticas (modo de operación y posibles restricciones de ejecución, qué se puede o no hacer) y la ruta de inspecciones periódicas de los equipos de producción (Gaceta Oficial N° 37966-23.0, del 23 de junio de 2004).

Es evidente que, los POE son una herramienta fundamental para cualquier organización, ya que proporcionan una guía detallada sobre cómo llevar a cabo tareas y actividades de manera

consistente y eficiente, garantizando la calidad y la seguridad en los procesos. Además, los POE son importantes para la gestión del conocimiento y el desarrollo de habilidades en la organización. El Sistema de Gestión de la Calidad implantado en 3PL Panamericana, ordena que toda información que la organización considere necesaria para los procesos debe estar documentada para mantener la estandarización y la eficacia de estos (ISO 9001, 2015).

La Organización Internacional de Normalización (ISO), por sus siglas en inglés, es una federación mundial que se encarga de establecer normas internacionales a través de los comités técnicos ISO. Esta es una organización no gubernamental, independiente que se dedica a desarrollar y publicar normas internacionales en distintas áreas, con el objetivo de mejorar la calidad, la seguridad y la eficiencia de los productos y servicios que se ofrecen en el mercado, (ISO 9001, 2015).

Para el desarrollo de este trabajo, los investigadores harán uso del Diseño de Experimento (DOE), es una técnica estadística que consiste en realizar una serie de experimentos en los que se inducen cambios deliberados en las variables de un proceso, de manera que es posible observar e identificar las causas de los cambios en la variable respuesta, a través de esta(s) variable(s) se conoce el efecto o los resultados de cada prueba experimental, (Pulido *et al.*, 2008). Con esta técnica se puede conseguir, por ejemplo, mejorar el rendimiento de un proceso y reducir su variabilidad o los costos de producción. Su aplicación en la industria comprende campos como la Química, la Mecánica, los materiales, la Ingeniería Industrial o la Electrónica (Izquierdo *et al* 2007) (Figura 5).

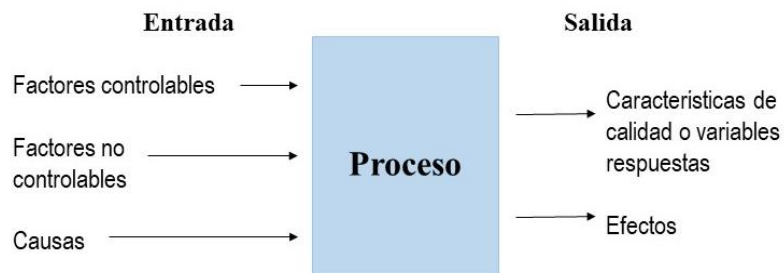


Figura 5. Variables de un proceso.

Los DOE, se basan en planear y realizar un conjunto de pruebas con el objetivo de generar datos que, al ser analizados estadísticamente, proporcionen evidencias objetivas que permitan responder las interrogantes planteadas por el experimentador sobre determinada situación, (Pulido *et al.*, 2008). El objetivo de los métodos estadísticos es lograr que el proceso de generar conocimiento y aprendizaje sea lo más eficiente posible. En este transcurso, interactúan dos polos; por un lado, se tiene la teoría, los modelos, las hipótesis, las conjeturas y los supuestos; por el otro, están la realidad, los hechos, los fenómenos, la evidencia y los datos (Box., *et al.* 1978) (Figura 6).

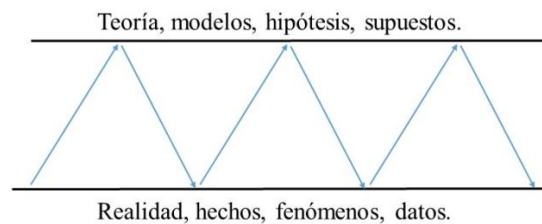


Figura 6. Proceso interactivo de una investigación.

Cuando se menciona la estadística, se refiere a la ciencia que se ocupa de los métodos científicos que se utilizan para recolectar, organizar, resumir, presentar y analizar datos, así como para obtener conclusiones válidas y tomar decisiones razonables con base en este análisis. El término estadística también se usa para denotar los datos o los números que se obtienen de esos datos; por ejemplo, los promedios. Así, se habla de estadísticas de empleo, estadísticas de accidentes, etcétera. (Spiegel y Stephens, 2009). También se puede decir que son un conjunto de métodos para manejar la obtención, presentación y análisis de observaciones numéricas. Sus objetivos son describir el conjunto de datos obtenidos y tomar decisiones o realizar generalizaciones acerca de las características de todas las posibles observaciones bajo consideración, (Porras, 2017).

Siguiendo con el orden de ideas, un término usado constantemente en los estudios estadísticos es el de “Población” el cual se define como un conjunto de todas las posibles unidades de observación que son objeto del problema a considerar. Es el objeto real de interés del cual la muestra escogida constituye un subconjunto particular, (Porras, 2017). De este modo,

la muestra, es un subconjunto de medidas u observaciones de una población, tomadas a partir de una población dada (Porras, 2017).

Al momento de realizar un estudio, es necesario delimitar la información a estudiar y establecer parámetros, haciendo énfasis en que estas son las características medibles de una población y a los valores verdaderos que las describen (Porras, 2017), es decir, un valor, un número, que resume y permite interpretar los datos extraídos en el estudio de una muestra estadística. En este sentido, es imperioso definir el significado de la variable, ya que esta viene siendo una característica que cambia o varía con el tiempo y/o para diferentes personas u objetos bajo consideración (Mendenhall., *et al* 2010).

Toda actividad de investigación conlleva una recopilación de datos, los cuales son los valores que se obtienen para cada variable, su estructura se compone por tres elementos: unidades de análisis, variables y valores (Galtung, 1966). Teniendo en cuenta lo expresado en líneas anteriores, las variables pueden ser clasificadas según su naturaleza. Cabe destacar que una variable es una herramienta o instrumento matemático importante que representa una característica de estudio, de un objeto observable que puede ser sometido a cambios. Estas pueden ser cualitativas, lo que se traduce en que miden una cualidad o característica en cada unidad experimental, o cuantitativas, haciendo referencia de que miden una cantidad numérica en cada unidad experimental (Mendenhall., *et al* 2010).

Otro término que hace parte del día a día de las investigaciones experimentales, y estudios estadísticos, son los factores, estos vienen siendo las variables que se investigan en el experimento para observar cómo afectan o influyen en la variable de respuesta. Cualquier factor, sea controlable o no, puede tener alguna influencia en la variable, que se refleja en su media o en su variabilidad. Así como los niveles, son los diferentes valores que se asignan a cada factor estudiado en un diseño experimental, a su vez, los tratamientos son una combinación de niveles de todos los factores estudiados (Pulido *et al.*, 2008).

El diseño de experimentos trata de fenómenos que son observables y repetibles. Por lo tanto, el pensamiento estadístico, la capacidad de observar y la repetibilidad terminan siendo inherentemente contradictorios. Cualquier cosa observada se aprecia con variabilidad; ya que nada ocurre exactamente de la misma forma dos veces. De esta manera, se tienen diseños que son aleatorizados, donde prima hacer las corridas experimentales en orden aleatorio (al azar) y con material también seleccionado aleatoriamente. Este principio aumenta la probabilidad de que el supuesto de independencia de los errores se cumpla, lo cual es un requisito para la validez de las pruebas de estadísticas que se realizan (Pulido *et al.*, 2008).

Previo a la aplicación de técnicas estadísticas avanzadas, resulta pertinente comprobar los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas u homocedasticidad. Para el primer caso se desarrolló la prueba de Kolmogorov Smirnov (1933), ya que es aplicable a variables cuantitativas continuas, es sensible a variaciones en los valores extremos de los datos, además se pueden estimar los parámetros de la distribución normal, siendo estos la media y la desviación estándar. Cuando se usan valores estimados, se postula el uso de la prueba de Lilliefors (1967), pues de manera específica se quiere demostrar la normalidad de los datos que provienen del experimento. La prueba de Lilliefors (1967), es igual a la prueba de Kolmogorov- Smirnov, pero con parámetros estimados, tal y como se indicó con anterioridad. Con respecto a la prueba de homogeneidad, de varianzas, se usó el método de Levene, la cual se aplica a experimentos con igual cantidad de observaciones por tratamientos.

Con respecto a los diseños, se usó el Diseño de Completamente Aleatorizado (DCA), donde todas las corridas experimentales se realizan en orden aleatorio completo. De esta manera, si durante el estudio se hacen en total N pruebas, éstas se corren al azar, de manera que los posibles efectos ambientales y temporales se vayan repartiendo equitativamente entre los tratamientos (Pulido *et al.*, 2008). De obtenerse diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos (lo cual quiere decir que se rechaza la hipótesis nula), resulta pertinente la aplicación de algunas pruebas de comparaciones múltiples, las cuales se define como aquellos métodos estadísticos que permite detectar diferencias entre las medias de los tratamientos, y que por tanto agrupa a elementos con comportamiento similar (Gutiérrez y De La Vara, 2008).

En otro orden de ideas, en el Capítulo IV se aplicó la prueba DGC, denominada con tales siglas gracias a sus desarrolladores, siendo esta un método estadístico de comparaciones múltiples basado en la distribución de la distancia al nodo raíz de un árbol binario, ampliamente utilizado en estudios de genética. Normalmente la prueba es aplicada en experimentos que se basan en el estudio de un diseño aleatorio, que permite crear agrupaciones cuando las diferencias entre medias no deberían ser mucho mayores del 40% en el peor de los casos (para al menos cinco observaciones por tratamiento). El método tiene la particularidad de basarse en el estudio de conglomerados o clúster, la cual permite agrupar elementos por su orden natural. Por tanto, agrupa observaciones similares en subconjuntos homogéneos, que pueden revelar patrones asociados con el fenómeno bajo estudio (Di Rienzo et al., 2002).

Otro de los diseños empleados, fue el de bloques completos, en el cual se estudia la variabilidad de los tratamientos, de los bloques y del error experimental. La palabra completo en el nombre del diseño se debe a que en cada bloque se prueban todos los tratamientos, o sea, los bloques están completos. La aleatorización se hace dentro de cada bloque; por lo tanto, no se realiza de manera total como en el diseño completamente al azar. El hecho de que existan bloques hace que no sea práctico o que incluso sea imposible aleatorizar en su totalidad (Gutiérrez y De La Vara, 2008).

Los factores de bloqueo que aparecen en la práctica son: turno, lote, día, tipo de material, línea de producción, operador, máquina, método, localidades, etc. La imposibilidad de aleatorizar de bloque a bloque se aprecia claramente cuando se bloquean factores como día o turno, ya que no tiene sentido pensar en seleccionar al azar el orden de los días o los turnos porque es imposible regresar el tiempo (Gutiérrez y De La Vara, 2008).

Cuando se decide utilizar un diseño de bloque completo, el experimentador piensa que cada medición será el resultado del efecto del tratamiento donde se encuentre, del efecto del bloque al que pertenece y de cierto error que se espera sea aleatorio (Gutiérrez y De La Vara, 2008).

Realizado el análisis de varianza para el diseño de bloque completo, si se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre bloques y/o tratamientos, resulta pertinente desarrollar una prueba de medias para conocer las diferencias estadísticas entre los factores que se están analizando en el estudio. Para el presente diseño, se aplicó la prueba de Tukey, que es método conservador que consiste en comparar las diferencias entre medias muestrales con un valor crítico dado, método ampliamente desarrollado en Gutiérrez y De La Vara (2008), así como en la bibliografía estadística especializada.

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Una vez definida la problemática, los investigadores describieron detalladamente los métodos y procedimientos que se utilizaron para indagar, explorar, recolectar y analizar los datos producto de su experiencia en la organización 3PL Panamericana, C. A. El marco metodológico es "el conjunto de técnicas, procedimientos y herramientas que se utilizan para llevar a cabo una investigación" (Hernández *et al.*, 2014). En otras palabras, es una guía que establece los pasos que se debían seguir para resolver el problema de investigación. En esta sección, se presenta una descripción detallada del nivel, tipo y diseño de investigación, población, muestra, unidad de análisis y de observación. Finalmente, se presentan las fases metodológicas, las cuales se constituyeron en un conjunto de acciones y procedimientos específicos que incluyeron las técnicas de observación y recolección de datos, determinando el “cómo” “cuándo” y “dónde” se realizó el estudio, para de esa manera responder al problema planteado (Bermúdez *et al.*, 2013).

Tipo de investigación

El presente estudio se adecuó a una investigación evaluativa, ya que se aplicaron procedimientos científicos con la finalidad de acumular evidencia válida y confiable sobre la manera y grado en que las condiciones operativas estándares produjeron los resultados o efectos esperados por los investigadores, bajo un contexto riguroso, controlado y sistemático desde el punto de vista metodológico (Rivas 2010). Esta investigación, fue fundamental para la organización, ya que se convirtió en un factor clave en la toma de decisiones al momento de establecer las condiciones de almacenamiento y despacho para el producto farmacéutico termosensible.

Nivel de la investigación

Teniendo en cuenta lo indicado en la sección anterior, este proyecto se contextualizó bajo un enfoque explicativo, por cuanto su propósito fue demostrar que los cambios en ciertas

variables dependientes están sujetos a modificaciones en las variables independientes, es decir, lo que se deseó fue establecer con precisión relaciones de causa-efecto en el evento de interés (Hurtado 2012; Arias 2016).

Diseño de la investigación

Este apartado se refiere a la estrategia que adoptaron los investigadores para responder al problema planteado (Arias, 2016). El diseño de la presente fue mixto, ya que recopiló, analizó e integró la investigación de campo y experimental; este enfoque se utiliza cuando se requiere una mejor comprensión del problema de investigación. Se sometió a un grupo de elementos a determinada condición (tratamientos) para observar los efectos que se produjeron en los mismos (Arias, 2016). Este tipo de investigación se caracteriza por la manipulación y control de las condiciones que ejercieron los investigadores durante el período de experimentación.

De tal manera, se usaron una serie de recursos documentales como es el caso de libros, revistas especializadas, trabajos de grado, historiales de la organización, entre otros, para detectar, consultar y obtener bibliografías de estudios de los cuales se obtuvo información relevante para la investigación; aunado a la experiencia vivencial de los investigadores en la organización (Hurtado, 2012). La fase de campo se realizó en varias fases, en la primera, se hizo la recolección de los datos de forma directa y sin alterar las condiciones existentes en la realidad donde ocurrieron los hechos; ello permitió que los investigadores describieran las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles (Arias, 2016).

Posteriormente, se realizó un pre-experimento (precalificación), para establecer cuál es el mejor arreglo de geles en un intervalo de (14 ± 6) °C. Posteriormente se realizó un “experimento” (calificación) en donde se planeó controlar la configuración espacial de los geles de una manera específica, las rutas de transporte y las fechas para la entrega del producto.

Unidad de análisis y de observación

Se consideró como unidad de análisis al contexto físico, con las características requeridas para estudiar el evento de interés científico (Hurtado, 2012). Para el presente estudio, la unidad de análisis fue el área de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles en una industria farmacéutica.

En tanto a la unidad de observación, fue el ente físico sobre el cual se realizaron las mediciones para obtener los respectivos datos y ejecutar el análisis estadístico correspondiente (Hurtado, 2012). Para la investigación, fueron los medios isotérmicos pasivos del modelo Cold Chain Excel GTS®, con capacidad de 52 L.

Población y muestra

Se consideró población al conjunto de elementos con características similares, que se encontraban claramente delimitados en términos espaciales y temporales, y sobre las cuales realizaron las mediciones numéricas de interés para el estudio (Martínez, 2012). En este sentido, la población estuvo definida por todos los elementos que fueron parte de los diseños experimentales que se aplicaron, tomando en consideración las condiciones establecidas entre los investigadores y la organización.

Fase I: Diagnosticar las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

Los investigadores accedieron al almacén en donde se encuentra el producto farmacéutico termosensible en intervalos de temperatura de (14 ± 6) °C, para identificar, profundizar, describir y tomar anotaciones en detalle acerca de las condiciones de almacenamiento para el despacho de los productos objeto de estudio. Cabe destacar que este contexto operacional viene preestablecido por el laboratorio fabricante del medicamento y que la operadora logística debe cumplir fielmente.

Metodológicamente, se aplicó la observación directa no participativa (fuente primaria) y la revisión de la data histórica disponible en la organización (fuente secundaria), teniendo en cuenta que esta data fue recolectada por medio de registradores de datos electrónicos, los cuales van ingresados dentro de cada medio, permitiendo conocer el comportamiento de la temperatura a lo largo del tiempo. De manera enfocada y precisa se detallaron los aspectos relevantes que interactúan en la forma en cómo fueron los respectivos arreglos de los geles en las paredes de los medios isotérmicos pasivos para el transporte del material, entre los que destacan: la temperatura y el tiempo en que se encuentran almacenados los geles en el congelador y en la cava; además, el tiempo de atemperado de los geles. Todos los factores antes considerados fueron fundamentales para recrear los intervalos de temperatura idóneos declarados por el laboratorio fabricante del medicamento.

Para identificar estas condiciones, los investigadores emplearon registradores electrónicos para conocer de forma detallada la temperatura (°C) del espacio en la que el producto termosensible se encuentra almacenado, junto con el termómetro infrarrojo, que brindó datos puntuales referentes a las temperaturas de los geles en sus diferentes áreas de almacenamiento.

Fase II: Reconocer las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

Para distinguir, examinar, identificar y establecer las condiciones de almacenamiento para el despacho, se ejecutó un pre-experimento, en donde se consideró realizar la precalificación en las instalaciones de 3PL Panamericana, C. A., en la cual las condiciones experimentales son totalmente homogéneas y altamente controladas. Este, se desarrolló aplicando un Diseño Completamente Aleatorizado (DCA), balanceado, de efectos fijos, estudiando cuarenta y ocho (48) arreglos, donde se ingresaron ocho (08) geles de espuma refrigerante dentro del kit Kool Temp Excel GTS®, cinco (05) de ellos fueron refrigerados y tres (03) congelados. Todos los geles estaban previamente acondicionados en la cava refrigerada a (5 ± 3) °C durante setenta y dos (72) horas, una fracción se quedó en dicha cava (geles refrigerados), y la otra porción se

trasladaron al congelador con temperaturas de (-20 ± 3) °C, durante al menos setenta y dos (72) horas (geles congelados). Todas las observaciones fueron tomadas por triplicado.

Al momento de extraer los geles de la cava o del congelador, se chequeó la temperatura utilizando el termómetro infrarrojo marca *Extech*®, modelo 42510A, con error permisible de $(\pm 0,5)$ °C, apuntando directamente sobre los geles a una distancia menor o igual a 5 centímetros, con la finalidad de monitorear la temperatura que permite recrear los intervalos de (14 ± 6) °C. Posteriormente, los geles se atemperaron durante treinta y cinco (35) minutos hasta obtener temperaturas entre (-1.75 ± 0.75) °C para los geles congelados y de (10 ± 1) °C para los geles refrigerados. Por último, los geles se ordenaron en las paredes del medio isotérmico pasivo, aplicando todos los posibles arreglos que la espacialidad permitió, siendo estos los tratamientos de estudio (Figura 7).

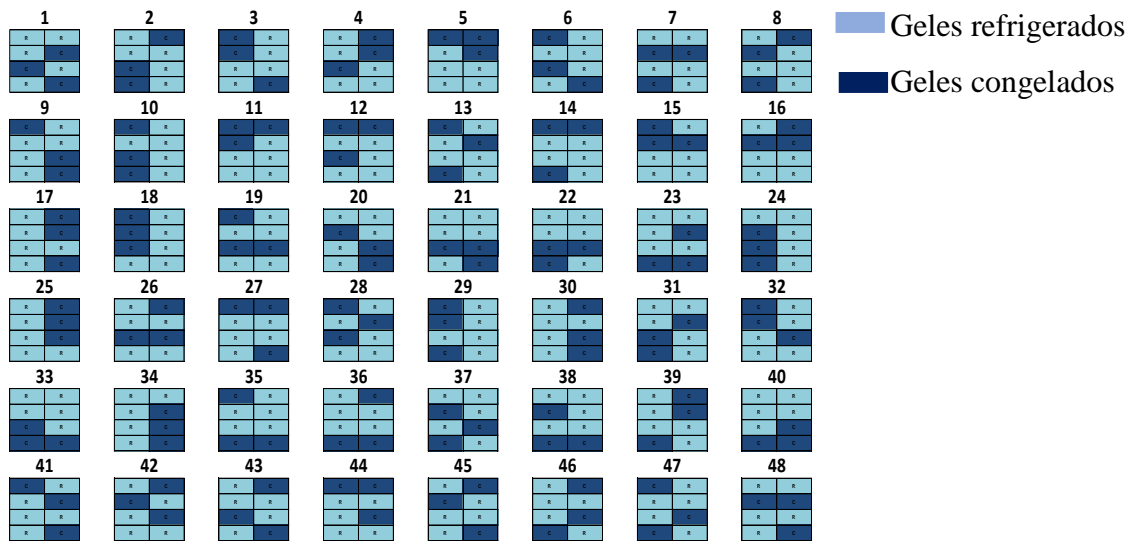


Figura 7. Configuraciones espaciales aplicadas en el diseño de experimento.

Posterior al ingreso de las unidades, se esperó de quince (15) a veinte (20) minutos, para que la temperatura generada por el arreglo alcanzara el intervalo de (12 ± 2) °C. Habiendo realizado las acciones anteriores, se ingresó un placebo (caja de medicamento vacía), y un registrador electrónico (*datalogger*) dentro del medio, el cual recolectó información cada treinta (30) minutos, una vez que fue cerrado. Los medios se colocaron en un almacén con temperaturas

de (31 ± 2) °C, por setenta y dos (72) horas, posterior a ellos, se abrieron para extraer los registradores electrónicos y descargar las datas de los cuarenta y ocho (48) arreglos en la computadora. Este procedimiento se hizo por triplicado, durante la primera semana de julio de 2023.

Para el desarrollo de las pruebas estadísticas, se realizó un diagrama de cajas. Posteriormente, se procedió a corroborar la normalidad de los datos, para lo cual se desarrolló la prueba de Kolmogorov – Smirnov (1933), según las modificaciones indicadas por Lilliefors (1967). Para este procedimiento se usó el paquete estadístico Infostat® v. 2020. Para la demostración del supuesto de homogeneidad, se aplicó la prueba de Levene. Esta prueba se hizo en Minitab® v.19.

Cumplidos los supuestos, se realizó el análisis de varianza, con el fin de determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los diferentes tratamientos, usando como nivel de significancia de 5%. Para finalizar, se aplicó el método de comparaciones múltiples denominada DGC, metodología explicada en detalle por Di Rienzo et al. (2002) para determinar que medias de tratamientos difieren significativamente de la media poblacional. En todos los casos se usó como regla de decisión que si el p valor de la prueba, es menor que el nivel de significancia, se rechaza la hipótesis nula.

La recolección de datos se hizo mediante la observación directa participativa, y las mediciones se reflejaron en planillas y formatos, usando los registradores electrónicos (*datalogger*). Dichos valores posteriormente fueron vaciados en tablas de Microsoft Excel®. Los análisis se ejecutaron aplicando los paquetes estadísticos Minitab® v. 19 e Infostat® v. 2020 (estudiantil). Para la presentación de resultados, se utilizaron gráficos de cajas y tablas de doble entrada.

Fase III: Comprobar las relaciones entre los factores asociados con las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

Para esta fase, se ejecutó un experimento en el cual se consideró como factor clave la localidad a donde se iba a despachar el producto farmacéutico. En tal sentido, la organización permitió la realización de dos viajes para dos rutas largas (Maracay – Maracaibo y Maracay - Maturín), por tanto, se obtuvieron dos grupos de comparación (lugares geográficos), a los cuales fueron despachados los productos farmacéuticos termosensibles, de manera aleatoria (de acuerdo como se iba ejecutando la planificación de despacho, a solicitud de los clientes). La primera serie de viajes fue enviada en el mes de julio, y la segunda serie de viajes fue enviada en el mes de agosto de 2023.

Para estos envíos, se emplearon dos (02) espacialidades, en cada uno de los viajes fueron enviados tres (03) medios isotérmicos pasivos de la mejor espacialidad y tres (03) medios de la espacialidad de contraste. Estadísticamente se aplicó un diseño de bloques completos, en el cual el factor principal fueron las espacialidades nombradas, y el factor secundario fueron las localidades a donde se enviaron los respectivos despachos (Maracaibo y Maturín), adicional a ello, se hizo un arreglo de tratamientos factorial 2^2 (dos factores: 1 espacialidad y 2 localidades), cada uno con dos niveles, y en cada caso se tomaron tres repeticiones, para un total 12 observaciones en cada viaje). Al hallarse diferencias estadísticamente significativas se aplicó una prueba de Tukey, este método trabaja con un error α muy cercano al declarado por el experimentador (Gutiérrez y De La Vara, 2008). También se aplicó arreglo de tratamiento factorial 2^3 , en el cual se estudió la fecha de despacho como tercer factor.

Para la recolección de datos, se empleó la técnica de la observación directa participativa, y las mediciones se reflejaron en planillas y formatos, usando los registradores electrónicos (*datalogger*). Dichos valores fueron vaciados en tablas de Microsoft Excel® para posteriormente analizarse con los respectivos programas computacionales. Los análisis se ejecutaron aplicando los paquetes estadísticos Minitab® v. 19 e Infostat® v. 2020 (estudiantil). Para la presentación de resultados, se utilizaron gráficos de cajas y tablas.

Fase IV: Calificar el desempeño, el diseño y la operatividad de la nueva configuración de geles en kits de despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

Para esta fase de cierre, se procedió a desarrollar y presentar la valoración cuantitativa de los procedimientos operativos estándar, teniendo en cuenta el arreglo espacial de los geles en el medio isotérmico pasivo que recrean las condiciones requeridas por el cliente. El registro que requirió la organización se denomina Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la temperatura de $(14 \pm 6) ^\circ \text{C}$, el cual posee los Procedimientos Operativos Estándar que permitirán al personal repetir y reproducir las condiciones para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles, garantizando unas temperaturas de $(14 \pm 6) ^\circ \text{C}$ por al menos 48 horas, durante el despacho.

CAPÍTULO IV

PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Fase I. Diagnosticar las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

En esta fase se identificaron las condiciones de almacenamiento para productos termosensibles. Es de destacar que el modelo de distribución comercial aplicado en la organización no es la típica forma de realizar la comercialización de cualquier producto (del lugar de producción al consumidor), sino que en este caso se requieren de instalaciones externas a la casa matriz, quienes son los responsables de realizar el almacenamiento y despacho necesarios para enviar el medicamento desde el operador logístico hasta el usuario final. Por tanto, es este último quien debe tomar las precauciones para minimizar los efectos de los entornos de envío y los procesos de transporte globales sobre la calidad y estabilidad del producto a entregar, aspectos ampliamente desarrollados por Desai *et. al.* (2020), para la distribución comercial de medicamentos biofarmacéuticos.

Para corroborar las condiciones de almacenamiento, los investigadores realizaron recorridos por las áreas donde se encuentran los fármacos a temperaturas controladas de (14 ± 6) °C, pudiendo constatar que las instalaciones son apropiadas para desarrollar las operaciones de almacenamiento y despacho. Es importante destacar que la infraestructura está planificada y diseñada para evitar errores en el almacenamiento, además de garantizarse una adecuada y rigurosa limpieza, orden y mantenimiento de los diferentes espacios del almacén. Tales condiciones coinciden con lo planteado por Castaño y Cadavid (2012), para una correcta gestión de la cadena de frío de medicamentos en una empresa del sector farmacéutico colombiano.

Las diferentes áreas destinadas al almacenamiento y despacho, están ubicadas, construidas, adaptadas y mantenidas de manera tal que garanticen las condiciones de limpieza requerida, entre las que destacan: están protegidas de la contaminación exterior (aves, roedores y otras plagas), son adecuadas en cuanto a espacio físico, delimitación y dotación de estanterías y

equipos, tienen baños y vestuarios separados de las áreas de trabajo, se mantienen las condiciones higiénicas y en general se conserva un buen estado de las zonas adyacentes pertenecientes a la empresa, cumpliendo con los lineamientos establecidos en la Gaceta Oficial N° 37.966-23.0 (2003).

Para identificar de manera específica las condiciones de almacenamiento, los investigadores constataron que el almacén posee un sistema de climatización, con temperaturas controladas de (20 ± 5) °C, que son monitoreadas por cuatro (04) registradores electrónicos (*datalogger*), que almacenan la información en intervalos de treinta (30) minutos, también determinaron que se mide la humedad relativa, la cual debe ser menor o igual a 70%. Tales dispositivos de registro están distribuidos estratégicamente en ciertos espacios del almacén, tal y como lo señalan Kumar y Jhai (2017) y Desai *et. al.* (2020).

Se pudo constatar que las condiciones ambientales están altamente controladas y automatizadas. Particularmente el control de las temperaturas del almacén se encuentra anclado al correo corporativo de la organización, y están establecidos que valores por debajo de quince (15) °C o superiores de treinta (30) °C, se activen alarmas para informar que el espacio salió de sus especificaciones; es importante destacar que esto se conoce como excursión de temperatura, siendo estos los valores que van más allá de las condiciones de almacenamiento rotuladas por el fabricante en el producto, en cualquier fase del proceso logístico (almacenamiento o transporte) (García, 2020). Por otra parte, es importante resaltar que las áreas de almacenamiento para productos termosensibles tienen equipos de climatización para evitar tales excursiones, tal y como ocurre en la organización objeto de estudio, y en concordancia por lo señalado por Apaza *et al.*, (2015).

El área de almacenamiento cuenta con dos (02) cuartos cavas refrigerados, los cuales están calificados para un intervalo (5 ± 3) °C, con unas dimensiones de 8,00 m de largo, 6,50 m de ancho y 4,00 m de alto. De igual forma, cuenta con diecisiete (17) congeladores con capacidad de 708 L cada uno, los mismos se califican en (-20 ± 3) °C. Las calificaciones tienen una vigencia de un (01) año. En las cavas refrigeradas se resguardan los geles a (5 ± 3) °C por setenta y dos

(72) horas, los cuales pueden ser usados para armar cualquier tipo de medio isotérmico pasivo. Es necesario mencionar que dentro de las cavas también se encuentran los dispositivos electrónicos (*datalogger*) que registran los datos en el software RTR-5W® (Figura 8).



Figura 8. Registrador electrónico con sonda (*datalogger*) ubicado en el cuarto cava refrigerado.

Cumplidas las setenta y dos (72) horas en la cava, hay geles que requieren un acondicionamiento con temperaturas de $(-20 \pm 3) ^\circ\text{C}$, por al menos setenta y dos (72) horas, por lo que son trasladados a los congeladores. Dentro del equipo se debe garantizar que exista un espacio aproximado de dos (02) centímetros entre geles con la finalidad de que la distribución del aire sea uniforme, asegurando que cada uno de ellos se encuentren en igualdad de condiciones. Esta actividad es monitoreada por un registrador electrónico (*datalogger*), cuya sonda de medición está dentro de la cava, y el resto del equipo se halla en la parte frontal del congelador (Figura 9).



Figura 9. Congelador de geles con registrador electrónico (*datalogger*) y sonda para recolectar temperatura de los geles congelados.

Antes de realizar las extracciones de los geles de sus espacios de almacenamiento (ya sea de las cavas o los congeladores), el Analista de Aseguramiento de la Calidad los apunta con un termómetro infrarrojo, a una distancia menor o igual a cinco (05) centímetros, con el fin de conocer las temperaturas en la que estos geles se encuentran, y contrastar esa información con la que ofrece el registrador electrónico de temperatura.

Posterior al almacenamiento, estos pasan por un proceso de atemperamiento a (20 ± 5) °C por treinta y cinco (35) minutos, con la finalidad de atenuar la condición de frío. Para ello, se extraen del congelador y de la cava refrigerada, la cantidad de geles a emplear. El personal operativo traslada los geles en una paleta plástica con un *transpalet*, hasta el espacio en el que serán atemperados. Una vez en ese lugar, se distribuyen en diferentes paletas y se ubican uno al lado del otro (Figura 10). Cabe destacar que el atemperamiento es crucial dentro de las cadenas de frío, ya que al colocar los geles de forma incorrecta o establecer diferentes tiempos, se generan excursiones de temperaturas (Apaza *et al.*, 2015).



Figura 10. Proceso de atemperamiento de geles.

Una vez finalizado el atemperamiento, el Analista de Aseguramiento de la Calidad apunta a los geles, empleando un termómetro infrarrojo, con el fin de conocer la temperatura luego de la exposición a las condiciones ambientales ya indicadas, en esta fase se debe lograr que los geles congelados estén entre (-1.75 ± 0.75) °C y los refrigerados (10 ± 1) ° C. Logrado el atemperamiento, se procede a ingresar los geles en el medio isotérmico pasivo (Figura 11). En este paso se ingresan cada uno de los geles en el medio siguiendo lo indicado en los

procedimientos operativos estándar. Finalizado el ingreso de los geles, se cierra el medio hasta que los materiales alcancen el equilibrio térmico requerido, lo que puede tardar aproximadamente de quince (15) a veinte (20) minutos. Posteriormente se comprueba la temperatura con un termómetro infrarrojo.



Figura 11. Medio isotérmico pasivo.

El Analista de Aseguramiento de la Calidad le indica al Almacenista que puede extraer el medio isotérmico pasivo del área de almacenamiento. Cabe destacar que previamente se ingresó un registrador electrónico (*datalogger*), con el fin de que el despacho sea monitoreado en todo el viaje, y poder obtener información confiable sobre la cadena de frío (Figura 12).



Figura 12. Registrador electrónico (*datalogger*) ingresado en el medio isotérmico pasivo.

Para finalizar el diagnóstico de las condiciones de almacenamiento para el despacho, se destaca que el personal ha sido capacitado y evaluado en Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución, tal como lo establece el Artículo 5 de la Gaceta Oficial N° 37966-23.0 (2004), en donde se indica que el personal debe estar calificado y tener experiencia de acuerdo al tipo de trabajo que va a realizar, recibir entrenamiento antes del inicio de sus actividades y ser evaluado después de los entrenamientos, labores que se cumplen a cabalidad en la organización.

Fase II. Reconocer las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

Teniendo como base los resultados de la fase anterior, se recolectó información donde se distinguieron e identificaron las condiciones de almacenamiento necesarias para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles aplicando diferentes combinaciones de geles en los medios isotérmicos para recrear las temperaturas de (14 ± 6) °C durante al menos setenta y dos (72) horas. En esta sección, se presentan los resultados del pre – experimento para determinar el mejor tratamiento que permite obtener las mejores temperaturas para almacenar y despachar productos farmacéuticos termosensibles de acuerdo con los requerimientos antes indicados.

Uno de los factores más influyentes en la estabilidad de una sustancia es la temperatura. Un mismo producto presenta diferentes comportamientos dependiendo de las condiciones ambientales del lugar donde se almacene. Por lo tanto, para emprender un estudio para reconocer las condiciones de almacenamiento, se deben conocer las condiciones ambientales particulares del lugar donde se realiza el despacho y la distribución del producto, para posteriormente definir las temperaturas de almacenamiento, tal y como lo describen en detalle Gallardo *et. al.* (2004).

La calidad de un producto farmacéutico depende en gran medida de los controles ambientales durante su almacenamiento y manipulación. Cada producto farmacéutico debe tratarse y acopiarse según las condiciones especificadas en la etiqueta de la hoja de datos de información del producto o en su empaque. Por lo tanto, las variaciones de temperatura durante

la recepción de materias primas, la fabricación y la distribución deben gestionarse durante todo el ciclo de vida del producto con un enfoque holístico (Kumar y Jha, 2017).

En tal sentido, las organizaciones que trabajan con logística de medicamentos centran su atención en la calidad de diseño, o sea en la adecuación del producto a las necesidades especificadas por el cliente. Es por ello, que la organización ha instaurado muchas medidas de control que permitan encontrar o disminuir las disconformidades durante el proceso de almacenamiento y despacho (Kumar y Jha, 2017; García, 2020). En tal sentido, una vez que fueron descritas y verificadas las condiciones ejecutadas en la organización objeto de estudio, se procedió a realizar el experimento que permitió establecer las condiciones para desarrollar el despacho de acuerdo con los nuevos requerimientos de (14 ± 6) °C.

Durante el desarrollo del experimento, se pudo constatar que las áreas de almacenamiento para productos farmacéuticos termosensibles tienen equipos de climatización que mantienen las condiciones de cadena de frío, además el espacio posee las dimensiones que permiten que los productos estén organizados y ubicados de tal forma que faciliten la distribución uniforme del aire y temperatura, por lo que se puede indicar que las condiciones de almacenamiento son homogéneas.

Una vez que los medios isotérmicos superaron las setenta y dos (72) horas, a (31 ± 2) °C, se procedió a abrirlos para extraer los registradores electrónicos y descargar las datas de las cuarenta y ocho (48) espacialidades en la computadora, tal actividad se hizo por triplicado. Extraída la data, se puede indicar que el promedio general de temperatura del experimento fue de 12,20 °C con desviación estándar de 2,18 °C. Por otra parte, En la Figura 13, se puede apreciar que hubo una tendencia de crecimiento en la temperatura, de acuerdo con la forma aleatoria en las cuales fueron arregladas las espacialidades en los medios isotérmicos.

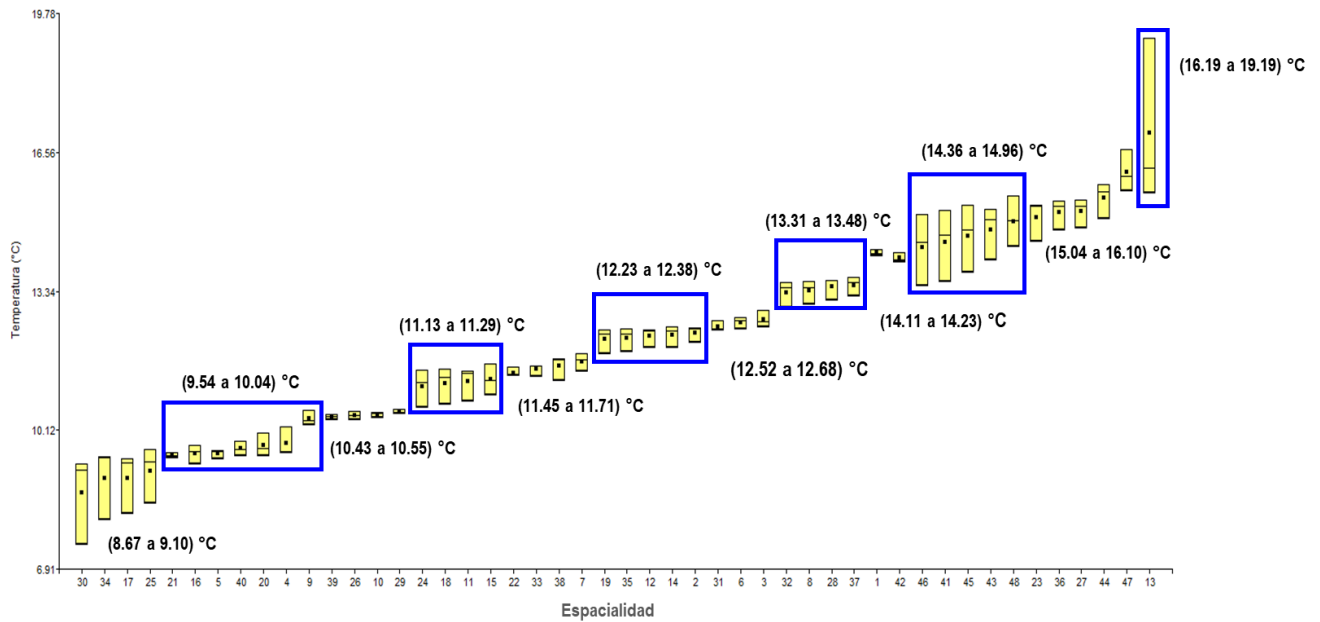


Figura 13. Gráfico de cajas de las cuarenta y ocho (48) espacialidades utilizados en el diseño completamente aleatorizado.

Las temperaturas más bajas se presentaron en las espacialidades 30, 34, 17 y 25 con valores de 8,67 ° C, 9,01 ° C, 9,01 ° C y 9,10 ° C respectivamente; por otra parte, las espacialidades de temperaturas más altas fueron el 27, 44, 47 y 13 con valores de 15,19 ° C, 15,49 ° C, 16,10 ° C y 17,00 ° C respectivamente. De realizarse el despacho de los productos termosensibles usando esas configuraciones espaciales, se generarán excursiones, por tanto, si hay exposición del producto más allá de los límites ambientales especificados durante un tiempo considerable, se generarán impurezas como resultado de la degradación del producto. Estos productos de degradación no sólo se consideran indeseables, sino que posiblemente tendrán una reacción adversa para la salud del paciente (Kumar y Jha, 2017; García, 2020).

Con respecto a la variabilidad de los datos, se observan tres secciones con grandes variaciones, en el primer grupo se encuentran las espacialidades 30, 34, 17 y 25 donde las temperaturas oscilaron entre 8,67 ° C y 9,10 ° C. El segundo conjunto se situó en las espacialidades 46, 41, 45, 43 y 48, con temperaturas entre 14,36 ° C y 14,96 ° C. Para finalizar, la última espacialidad con amplia variabilidad fue la 13, con temperaturas entre 16,19 ° C y 19,19 ° C. En el resto de las espacialidades, las variaciones en los valores de temperatura fueron

similares entre sí. Los fenómenos de variación de temperatura pueden provocar cambios cualitativos significativos en los medicamentos, como degradación, descomposición, polimerización y aumento del nivel de impurezas, de allí la importancia de controlar las condiciones para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles (Ashok *et. al.*, 2017).

Con respecto a las pruebas de los supuestos para la aplicación del análisis de la varianza (ANAVAR), se puede decir con un nivel de significancia del 5% que se cumple el supuesto de normalidad, dado que el p valor de la prueba Kolmogorov-Smirnov fue de 0,2870. Con respecto a la prueba de homogeneidad de varianzas se obtuvo un p valor de Levene de 0,7740, por lo que se cumple dicho supuesto.

Con respecto al análisis de la varianza, se puede indicar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las espacialidades aplicadas en los medios isotérmicos pasivos (p-valor < 0,0001), con un nivel de significancia de 5% (Tabla 1), resultado que es lógico, ya que se hicieron cambios deliberado para que así ocurriera. En concordancia con la idea anterior, es importante destacar que controlar las variaciones de temperatura en campo, suele ser complicado porque no hay forma de predecir las condiciones a las que estará expuesto el producto. La gestión de la variación de temperatura se vuelve más importante particularmente para los productos farmacéuticos termosensibles. Por tanto, es obligatorio tener el debido cuidado contra posibles desviaciones durante el curso de la fabricación de medicamentos, así como durante el despacho y la distribución (Ashok *et. al.*, 2017).

Tabla 1. Análisis de la varianza proveniente del estudio de las temperaturas en los medios isotérmicos pasivos.

Fuente de variación	GL	SC	CM	F	p-valor
Tratamiento	47	660,52	14,05	57,26	<0,0001
Error	96	23,56	0,25		
Total	143	684,08			

En el caso de productos de cadena de frío, el desafío de las variaciones de temperatura es mayor, porque existe la tarea de preservar las condiciones adecuadas de almacenamiento y temperatura durante todo el ciclo de vida del producto. El Analista de Aseguramiento de la Calidad debe asegurarse de que se respeten las condiciones de almacenamiento en cualquier momento durante la fabricación, transporte y distribución, motivo por el cual es importante definir los controles de cambio, detallando las estrategias y el compromiso de la organización hacia las validaciones de procesos y la calificación de equipos (Ashok *et. al.*, 2017; García, 2020).

Con la prueba desarrollada, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la forma de mantener los medicamentos en los medios isotérmicos pasivos, razón por la cual resultó pertinente definir cuál es la mejor espacialidad para asegurar la calidad de la cadena de frío, tal y como lo señalan las Directrices para el almacenamiento de los medicamentos esenciales y otros insumos básicos sanitarios (John Snow, Inc, 2003). Dado que se hallaron tales diferencias entre los tratamientos, se debió determinar el mejor arreglo espacial que garantice las temperaturas de (14 ± 6) °C por al menos cuarenta y ocho (48) horas.

De acuerdo con la aplicación de la prueba de medias DGC, se puede indicar que se formaron cinco (05) grupos ordenados estadísticamente de la siguiente manera, el A se conformó por diez (10) espacialidades con temperaturas entre 8,67 °C y 9,81 °C; el B se compuso por trece (13) espacialidades con temperaturas de 10,40 °C y 11,71 °C; en el C se obtuvieron doce (12) espacialidades con valores que oscilaron entre 12,23 °C y 13,48 °C; el D se integró de once (11) espacialidades de 14,11 °C y 15,49 °C; por último, se obtuvo el grupo E con dos (02) espacialidades con datos entre 16,1 °C y 17,00 °C (Tabla 2).

Tabla 2. Prueba de medias de DGC proveniente del estudio de las temperaturas en los medios isotérmicos pasivos.

Espacialidad	Medias	n	Clasificación	Espacialidad	Medias	n	Clasificación	Espacialidad	Medias	n	Clasificación
30	8,67	3	A	18	11,20	3	B	8	13,35	3	C
17	9,01	3	A	11	11,24	3	B	28	13,44	3	C
34	9,01	3	A	15	11,29	3	B	37	13,48	3	C
25	9,17	3	A	22	11,45	3	B	42	14,11	3	D*
21	9,54	3	A	33	11,53	3	B	1	14,23	3	D*
16	9,58	3	A	38	11,60	3	B	46	14,36	3	D*
5	9,58	3	A	7	11,71	3	B	41	14,48	3	D*
40	9,69	3	A	19	12,23	3	C	45	14,62	3	D*
20	9,77	3	A	35	12,25	3	C	43	14,77	3	D*
4	9,81	3	A	12	12,3	3	C	48	14,96	3	D*
9	10,4	3	B	14	12,33	3	C	23	15,04	3	D*
39	10,43	3	B	2	12,38	3	C	36	15,17	3	D*
26	10,47	3	B	31	12,52	3	C	27	15,19	3	D*
10	10,48	3	B	6	12,62	3	C	44	15,49	3	D*
29	10,55	3	B	3	12,68	3	C	47	16,10	3	E
24	11,13	3	B	32	13,31	3	C	13	17,00	3	E

Medias con letras diferentes, son estadísticamente significativas ($\alpha = 0.05$)

Estadísticamente, el grupo D constituido por las espacialidades 1, 23, 27, 36, 41, 42, 43, 44, 45, 46 y 48 presentaron mejor adecuación a los arreglos espaciales de los geles en los medios isotérmicos pasivos. De manera operativa, las espacialidades 1, 41, 42, 43, 45, 46, 48 se adaptaron al valor promedio establecido por el cliente, en estos tratamientos los intervalos de temperatura son de $(14,50 \pm 0,60)$ °C, lo cual demuestra la estabilidad en la prueba desarrollada. De forma operativa, los mejores tratamientos para desarrollar el despacho del producto de acuerdo con las exigencias del cliente son el 42, 1 y 46, con valores medios de 14,11 °C, 14,23 °C y 14,36 °C, respectivamente (Figura 14).

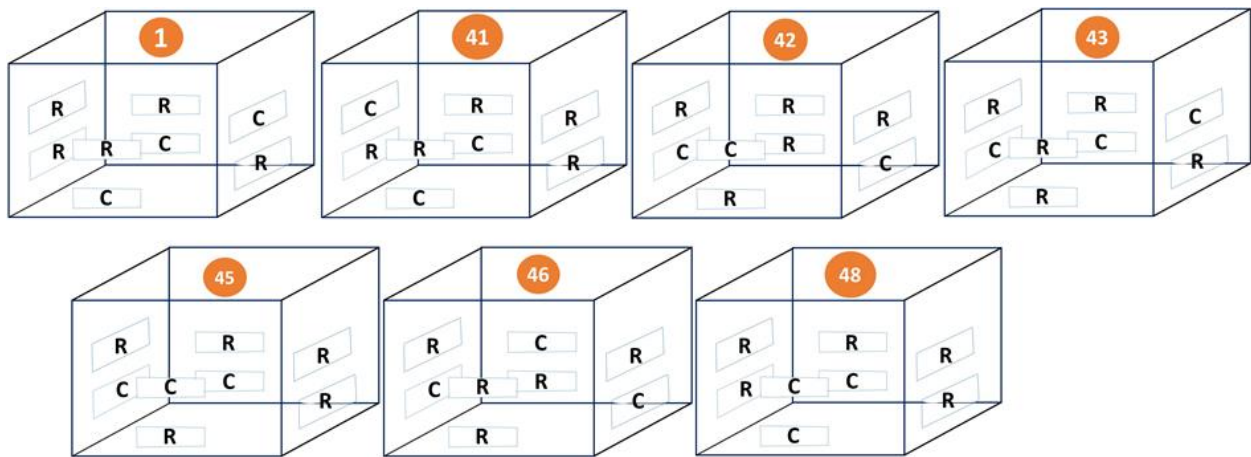


Figura 14. Ubicación de los geles en el medio isotérmico pasivo del grupo D, derivado de la prueba de medias DGC.

Los resultados obtenidos son lógicos, dado que los espacios físicos donde se ejecutaron las pruebas están altamente tecnificados para controlar y monitorear las temperaturas ambientales; además de ello se desarrollaron una serie de procedimientos basados en evidencia objetiva para de esta manera obtener consistencia en los resultados dentro de los criterios de aceptación predeterminados por el cliente.

Fase III: Comprobar las relaciones entre los factores asociados con las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

Previo a la ejecución del análisis de la varianza se pudo comprobar que, se cumplían los supuestos de normalidad (p valor de 0,173 para la prueba de julio, 0,205 para la prueba de agosto y 0,177 para la prueba de la triple interacción) y homocedasticidad (p valor 0,957 para la prueba de julio, 0,203 para la prueba de agosto y 0,455 para la prueba de triple interacción).

Por su parte, en el análisis de la varianza, se pudo detectar que existe efecto de espacialidad (p valor 0,000), que no hay efecto de localidad (p valor 0,439) ni de la interacción localidad x espacialidad (p valor 0,955) para el mes de julio de 2023. Respecto al mes de agosto, se evidenció que si hay efecto de espacialidad (p valor 0,000), a su vez, en la localidad, no hay efectos (p valor 0,061), ni de la interacción localidad x espacialidad (p valor 0,176), comportándose de forma similar que el mes anteriormente estudiado, ambos con un nivel de significancia del 95%. (Tabla 3) (Tabla 4).

Tabla 3. Análisis de la varianza de la temperatura media en °C, considerando la localidad (Maracaibo y Maturín), las espacialidades 23 y 42 y su interacción para julio 2023.

Fuente	GL	SC Ajust.	CM Ajust.	Valor F	Valor p
Localidad	1	0,01	0,00	0,66	0,44
Espacialidad	1	4,56	4,56	462,89	0,00
Localidad*Espacialidad	1	0,00	0,00	0,00	0,96
Error	8	0,07	0,01		
Total	11	4,64			

Tabla 4. Análisis de la varianza de la temperatura media en °C, considerando la localidad (Maracaibo y Maturín), las espacialidades 23 y 42 y su interacción para agosto 2023.

Fuente	GL	SC Ajust.	CM Ajust.	Valor F	Valor p
Localidad	1	0,03	0,03	4,73	0,06
Espacialidad	1	3,11	3,11	444,43	0,00
Localidad*Espacialidad	1	0,01	0,01	2,20	0,17
Error	8	0,05	0,01		
Total	11	3,21			

Los resultados anteriormente expuestos concuerdan con lo indicado por García (2020), quien señala que los fabricantes farmacéuticos son responsables por la calidad, eficacia y seguridad de los productos hasta el momento de su administración al paciente, en el caso de emplear operadores logísticos, la casa matriz extiende estas responsabilidades para ser garantes del aseguramiento, del almacenamiento y despacho de los productos.

Al hacer el análisis de la varianza considerando el efecto de la fecha de envío se pudieron corroborar los resultados antes indicados, es decir, existe efecto de espacialidad (p valor de 0,000), pero no se evidencia efecto de localidad (p valor 0,267), ni en la fecha de envío (p valor 1,000). De tal manera, en el estudio realizado para fecha x localidad (p valor 1,000), fecha x espacialidad (p valor 1,000), localidad x espacialidad (p valor 0,935) y fecha x localidad x espacialidad (p valor 1,000), se constató que independientemente del lugar geográfico, y la fecha, el tratamiento 42 cumple con los requisitos establecidos por el cliente de mantener las temperaturas en un intervalo de (14 ± 6) °C en el despacho de producto farmacéuticos termosensibles por al menos cuarenta y ocho (48) horas (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis de la varianza de la temperatura media en °C, considerando la fecha de envío (julio y agosto de 2023), la localidad (Maracaibo y Maturín), espacialidad (42 y 23) y sus interacciones.

Fuente	GL	SC Ajust.	CM Ajust.	Valor F	Valor p
Fecha	1	0,00	0,00	0,00	1,00
Localidad	1	0,01	0,01	1,33	0,26
Espacialidad	1	9,12	9,12	925,78	0,00
Fecha*Localidad	1	0,00	0,00	0,00	1,00
Fecha*Espacialidad	1	0,00	0,00	0,00	1,00
Localidad*Espacialidad	1	0,00	0,00	0,01	0,93
Fecha*Localidad*Espacialidad	1	0,00	0,00	0,00	1,00
Error	16	0,01			
Total	23	9,29			

Con estos resultados se pone en evidencia que la organización ha comprendido de forma clara el concepto de variaciones de temperatura, sus motivos, consecuencias, así como los mecanismos de manejo para garantizar los esfuerzos concertados bajo los auspicios del Sistema de Gestión de Calidad implementado en la empresa. A través de este estudio se ha previsto un

sistema de aseguramiento de la calidad para manejar las variaciones de temperatura. Es evidente que este estudio será útil tanto para la industria farmacéutica como para los distribuidores (Kumar y Jha, 2017).

En la Figura 15, se presentan los valores medios por localidad, por espacialidad y por grupo, con su respectiva clasificación de la prueba de Tukey, a un nivel de confianza del 95%, y se puede observar que las espacialidades 23 y 42 tuvieron el comportamiento esperado, donde se destaca que la espacialidad 42 presentó pocas variaciones independientemente del lugar al cual fue enviada dicha configuración espacial, con medias de $(14,04 \pm 0,01)$ y $(14,08 \pm 0,01)$ °C para Maracaibo y Maturín en el envío realizado en julio de 2023 y de $(14,03 \pm 0,01)$ °C y $(14,08 \pm 0,01)$ °C para las mismas localidades, pero en agosto de 2023. Caso contrario ocurrió con la espacialidad 23, en la cual tuvo el comportamiento esperado, cuyas medias fueron de $(14,99 \pm 0,02)$ °C $(15,19 \pm 0,13)$ °C, $(15,26 \pm 0,11)$ °C $(15,31 \pm 0,12)$ °C, pero con mayores variaciones en los intervalos de temperatura.

Con respecto a las medias entre grupos, se indica que no se evidenciaron efectos entre grupos por viaje, siendo no significativas en la prueba de Tukey, y cuyos valores fueron $(14,52 \pm 0,47)$ °C, $(14,62 \pm 0,55)$ °C, $(14,65 \pm 0,62)$ °C y $(14,69 \pm 0,62)$ °C, respectivamente. Es importante destacar que el efecto de la espacialidad es lo que prevalece sobre la temperatura media del medio, sin importar a donde se enviaron los medios isotérmicos pasivos.

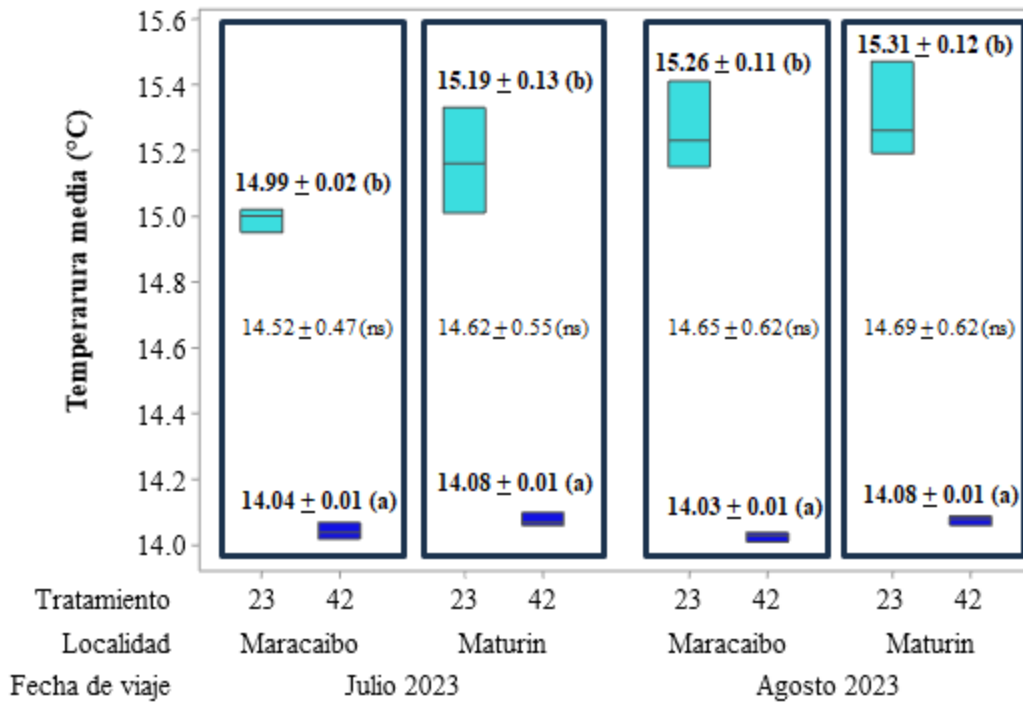


Figura 15. Grafica de cajas de la temperatura media considerando la fecha de envío, la localidad y las espacialidades (tratamientos).

En relación con las gráficas de efectos principales, se corroboran estadísticamente los comportamientos antes explicados, ello quiere decir que no hay ningún tipo de interacción entre los factores analizados, lo cual se evidencia al observar que las diferencias entre las medias no afectan la respuesta de manera diferente. La configuración espacial de los geles, influyen la temperatura del medio isotérmico pasivo, donde la pendiente demuestra que la magnitud de la respuesta (la temperatura media) si se ve influenciada por el arreglo espacial. Caso contrario, ocurre para la localidad, fecha y las interacciones localidad x espacialidad, fecha x espacialidad y fecha x localidad, donde no hay efecto principal, lo cual quiere decir que para cada nivel del factor la respuesta se ve afectada de la misma manera y la media de respuesta es la misma para todos los niveles de los factores. (Figura 16).

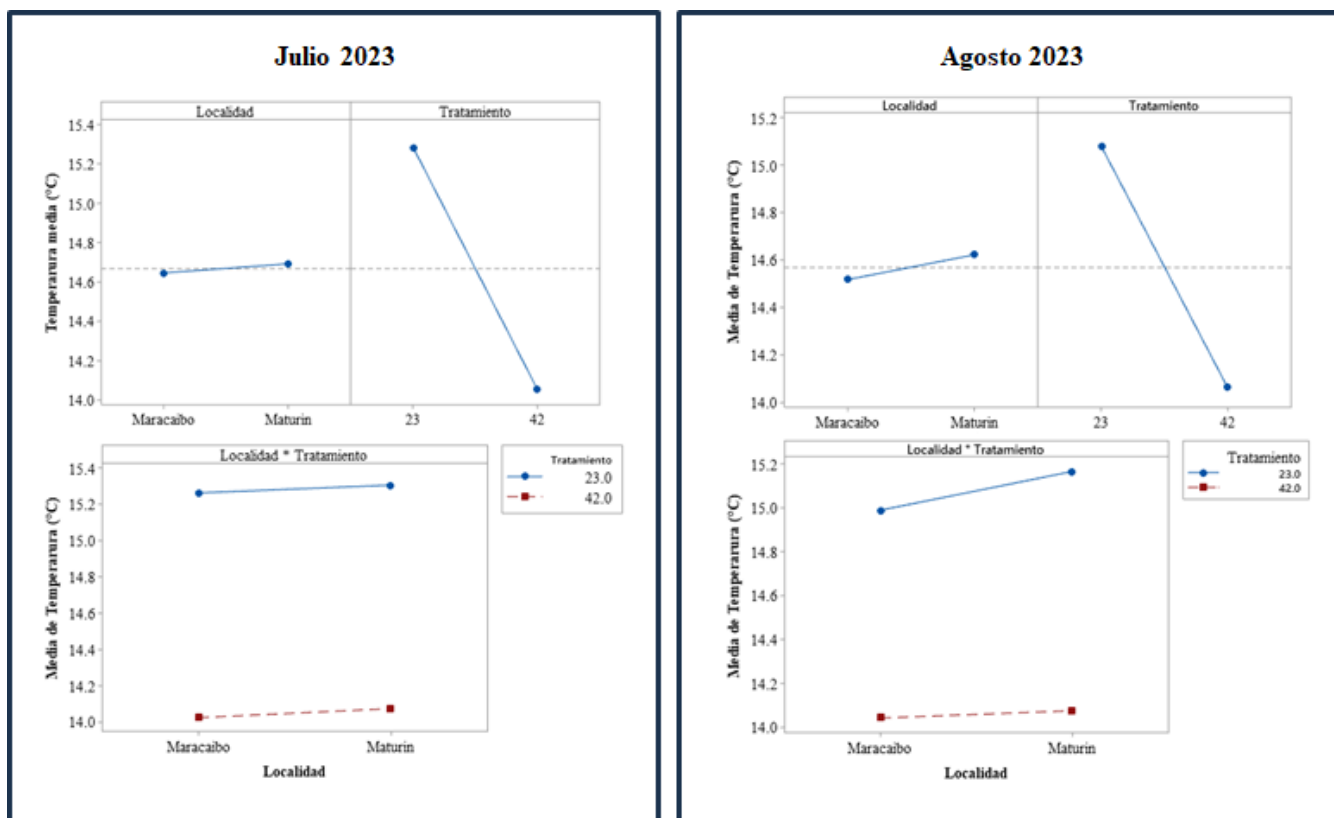


Figura 16. Gráfica de efectos principales para localidad, espacialidad y su interacción, para julio y agosto de 2023.

Fase IV: Calificar el desempeño, el diseño y la operatividad de la nueva configuración de geles en kits de despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

En esta fase, se desarrolló el Procedimiento Operativo Estándar calificando el diseño, el desempeño y la operatividad del medio isotérmico pasivo para las especificaciones ya mencionadas, por lo que el documento recibe el siguiente título.

Título

Procedimiento Operativo Estándar para el desempeño, diseño y operatividad de la nueva configuración de geles en kits de despacho de productos farmacéuticos termosensibles.
Informe de calificación de desempeño.

Objetivo

Monitorear y registrar el comportamiento de la temperatura al ejecutar el protocolo bajo condiciones de operación normal de despachos de productos en vehículos de carga seca en las rutas más largas y con mayor temperatura del territorio venezolano; a fin de asegurar y verificar, que la temperatura a la cual el producto es despachado utilizando el medio isotérmico pasivo, se mantiene dentro del rango de (14 ± 6) °C durante el recorrido.

Alcance

Abarca desde las instrucciones para preparar del medio isotérmico pasivo, despacho del producto en vehículos de carga seca, hasta la devolución del medio al almacén.

Definiciones

- 1.1. Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA):** Son las operaciones que tienen por finalidad la conservación de materias primas, artículos de acondicionamiento, materiales médico-quirúrgicos, productos intermedios a granel y productos terminados, mientras se espera su utilización en las áreas de producción y/o para ser despachados al consumidor.
- 1.2. Buenas Prácticas de Distribución:** Constituyen el conjunto de normas mínimas aplicadas a la distribución de manera organizada y sistemática para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, confusiones y/o mezclas durante las fases involucradas en los procesos de: recepción, almacenamiento, transporte y distribución de los medicamentos.
- 1.3. Calificación de Desempeño (PQ):** Busca retar al equipo o sistema para verificar que es capaz de responder a los parámetros de operación que controlan los procesos en los cuales interviene. Examina el comportamiento del equipo con el producto, en condiciones normales del proceso y en condiciones extremas (desafío).
- 1.4. Calificación:** Acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y se obtienen los resultados esperados. La calificación es a menudo una parte (etapa inicial) de la

validación, pero los pasos individuales de calificación por sí solos no constituyen el proceso de validación.

- 1.5. Cavas de anime:** Son medios isotérmicos de Poliestireno expandido que son empleados para la conservación de la temperatura de productos refrigerados.
- 1.6. Cuarto Cava Refrigerado:** Cuarto de almacenamiento con características tales que garantice un intervalo de temperatura preestablecido (5 ± 3) °C.
- 1.7. Monitor de temperatura (Datalogger):** Dispositivo que registra la temperatura periódicamente, con un banco de memoria que puede ser vaciado en un computador por medio de un programa especial.
- 1.8. Estabilidad:** Este parámetro demuestra la fluctuación u oscilación de la temperatura a lo largo del período de tiempo establecido para el estudio, mantiene la temperatura dentro de un rango en período de tiempo. Se cuantifica mediante la obtención de la desviación estándar de todas las mediciones para cada uno de los sensores durante todo el período de tiempo y la temperatura de control.
- 1.9. Geles refrigerantes:** Es un polímero artificial que funciona como sustituto práctico del hielo. Contiene un gel refrigerante, diseñado para mantener la temperatura fría por más tiempo en comparación que el hielo, sin el problema de este. Ofreciendo ventajas sobre otros tipos de refrigerante como el hielo y el hielo seco, logrando para ello una adecuada cadena de frío.
- 1.10. Medio isotérmico pasivo:** Es un sistema de empaquetado isotérmico con aislamiento para el envío de productos farmacéuticos sensibles a altas temperaturas, para el cual se usan acumuladores de fríos o geles refrigerantes en conjunto con una cava de poliestireno expandido.
- 1.11. Productos termosensibles:** Son aquellos que por sus componentes deben ser almacenados y transportados dentro de un rango específico de temperaturas, para mantener su estabilidad y así conservar sus propiedades terapéuticas.
- 1.12. Placebo:** Es una sustancia que no tiene actividad farmacológica, el mismo puede encontrarse como producto terminado.
- 1.13. Temperatura:** Es una medida del calor o energía térmica de las partículas en una sustancia.

1.14. Temperatura media: Es la temperatura promedio registrada cada minuto por cada uno de los sensores durante el período de tiempo definido.

Consideraciones generales.

1.1. Se realizarán pruebas despachando algún medio que simule productos el cual puede ser: estuches con algún elemento o algún tipo placebo.

1.2. Las pruebas se realizarán en un sistema isotérmico pasivo siendo este el *Kit Kool Temp Excel GTS®* el cual es una unidad de envío a temperatura controlada que tiene las siguientes características:

1.2.1. Una (01) Caja de cartón externa. (1) dimensiones: largo 63 cm, ancho 63 cm, alto 55.5 cm.

1.2.2. Una (01) cava de poliestireno expandido “EPS” (*Expanded Polystyrene Insulation*).

1.2.3. Una (1) tapa de EPS, correspondiente a la cava de “EPS”: largo 41,2 cm, ancho 1,2 cm, alto 41,2cm.

1.2.4. Una (1) base de “EPS”: largo 62 cm, ancho 5,4 cm, 62 cm.

1.2.5. Ocho (8) geles koolit de 1,56 kg, que permiten mantener la temperatura refrigerada o la temperatura del producto. El acondicionamiento del gel garantiza que el producto no se congele o pierda la cadena de frío:

1.2.5.1. Beneficios:

- Mantenimiento de la temperatura.
- No tóxico
- No mancha
- Protege el producto de golpes y vibraciones
- Sencillo uso y manipulación.
- Aseguramiento de la cadena de frío.

1.2.5.2. Características:

1.2.5.2.1. Ladrillos de espuma de poliestireno.

1.2.5.2.2. Dimensiones:

- Geles de 1,56 kg: recubierto por una película plástica.
- 1.2.6.** Agarraderas plásticas ubicadas lateralmente en la caja externa.
 - 1.2.7.** Peso: 17,5 kg
 - 1.2.8.** Capacidad interna del Kit: 52 L
- 1.3.** Las actividades realizadas en el proceso de calificación, cumple con los siguientes procedimientos e instructivos:
- 1.3.1.** ASC-PR019 Calificación de equipos y sistemas. Validación de Procesos.
 - 1.3.2.** ASC-PR009 Manejo y Control de Productos Refrigerados.
 - 1.3.3.** ASC-IT005 Acondicionamiento de Geles y Preparación de producto para su despacho.
 - 1.3.4.** ASC-IT006 Preparación del kit *Kool Temp Excel GTS®*
 - 1.3.5.** ASC-IT003 Descarga de Temperatura.
 - 1.3.6.** Las instrucciones para el acondicionamiento de los geles, preparación del medio isotérmico pasivo y del producto se basará en las indicadas en el presente documento.
- 1.4.** Se establece un cronograma de las actividades a ejecutar correspondientes al protocolo.
- 1.5.** Metodología:
- 1.5.1.** Las pruebas se realizarán en las rutas más críticas en función del tiempo de recorrido en las cuales se despacha en el territorio nacional, seleccionándose para esta calificación las rutas hacia Occidente (Maracaibo) y Oriente (Maturín).
 - 1.5.2.** Para cada ruta se realizará un total de tres (03) recorridos ida y retorno del medio isotérmico pasivo para evaluar la robustez del sistema en el mayor tiempo.
 - 1.5.3.** Dichas pruebas se realizarán en las condiciones normales de despacho en vehículos de carga seca.
 - 1.5.4.** La codificación del medio isotérmico pasivo para el despacho se realizará como lo indicado en la Tabla 6.

Tabla 6. Localidades a los que fueron enviados los medios isotérmicos pasivos.

Destino	Recorrido	Código
Maracaibo	Primero	MBO-1
		MBO-2
		MBO-3
Maturín	Segundo	BCN-1 o MTN-1
		BCN-2 o MTN-2
		BCN-2 o MTN-2

1.5.5. La identificación del kit se realizará colocando el código según el destino en el formato ASC-FO056 “Identificación del Medio Isotérmico Pasivo”.

1.5.6. Los cuartos cavas refrigerados de (5 ± 3) °C, a ser usados en la aplicación del presente protocolo de calificación deben contar con su calificación de desempeño vigente.

1.5.7. El monitoreo de las temperaturas de los cuartos cavas refrigerados de (5 ± 3) °C, y del área de (20 ± 5) °C se realizará con equipos marca TANDD Modelos 52A y 53A. Las pruebas se realizarán con los monitores de temperatura marca TANDD: 51A en el interior del corrugado y 51A o 52A en el exterior del medio isotérmico pasivo, con registro cada 30 minutos.

1.5.7.1. Los equipos deben estar debidamente identificados por código y serial.

1.5.7.2. Calibración vigente.

1.5.8. La verificación de las temperaturas de los geles y producto se realizará con termómetro infrarrojo marca *Extech*, modelo 42510A.

1.5.8.1. Los equipos deben estar debidamente identificados por código y serial.

1.5.8.2. Calibración Vigente.

1.6. La realización de las pruebas se llevará a cabo por los Analistas de Aseguramiento de la Calidad, los cuales deben estar entrenados en los procedimientos relacionados y en la aplicación de este protocolo.

1.7. Las fotos, documentación y temperaturas descargadas deben ser archivadas y clasificadas como información confidencial de la organización.

Responsabilidades.

1.8. Farmacéutico Regente.

- 1.8.1.** Entrenamiento al Coordinador de Aseguramiento de la Calidad y a los Analistas de Aseguramiento de la Calidad en la aplicación del Protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del medio Isotérmico Pasivo a la temperatura de (14 ± 6) °C”, el control de asistencia y la evaluación del entrenamiento formaran parte de la documentación que se anexara a este protocolo.
- 1.8.2.** Verificar el cumplimiento del cronograma de aplicación del Protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del medio Isotérmico Pasivo a la temperatura de (14 ± 6) °C”.
- 1.8.3.** Verificar el correcto registro en los formatos correspondientes a la aplicación del protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la Temperatura de (14 ± 6) °C”.
- 1.8.4.** Realizar seguimiento de los avances y ejecución del protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la Temperatura de (14 ± 6) °C”.
- 1.8.5.** Verificar la data registrada por los monitores de temperatura de las pruebas realizadas.
- 1.8.6.** Verificar los cálculos estadísticos realizados de los datos del monitoreo de temperatura y el informe final.
- 1.8.7.** Garantizar que la documentación correspondiente a la aplicación del protocolo sea archivada y resguardada en formato digital y física.

1.9. Coordinador de Aseguramiento de la Calidad

- 1.9.1.** Garantizar y verificar el cumplimiento del cronograma de aplicación del Protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la temperatura de (14 ± 6) °C”.
- 1.9.2.** Verificar el correcto registro de los formatos correspondientes a la aplicación del protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la temperatura de (14 ± 6) °C”.

- 1.9.3. Apoyar a los Analistas de Aseguramiento de la Calidad en los diferentes procesos a seguir en la aplicación del protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la temperatura de (14 ± 6) °C”.
- 1.9.4. Verificar que la data almacenada durante cada prueba sea descargada, archivada electrónica y físicamente.
- 1.9.5. Revisar los datos del monitoreo de temperatura de las pruebas realizadas.
- 1.9.6. Mantener informado constantemente al Farmacéutico Regente en los avances y ejecución del protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la temperatura de (14 ± 6) °C”.
- 1.9.7. Realizar estudio estadístico de los datos del monitoreo de temperatura de las pruebas realizadas y el informe final.
- 1.9.8. Archivar y resguardar la documentación correspondiente a la aplicación del protocolo.

1.10. Analista de Aseguramiento de la Calidad.

- 1.10.1. Aplicar el protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la temperatura de (14 ± 6) °C”, siguiendo lo establecido por los requerimientos específicos del presente protocolo.
- 1.10.2. Realizar la descarga de las lecturas de los monitores de temperatura usados para la calificación; así como, la evaluación de los datos de las temperaturas recolectadas por los diferentes dispositivos siguiendo lo indicado en el instructivo ASC-IT003 Descarga de Temperatura.
- 1.10.3. Cumplir con el cronograma de envío de los medios isotérmicos pasivos a las diferentes rutas.
- 1.10.4. Realizar el seguimiento del retorno los medios isotérmicos pasivos, con sus monitores de temperatura y los documentos requeridos según lo establecido en este protocolo.
- 1.10.5. Mantener informado constantemente al Coordinador de Aseguramiento de la Calidad y al Farmacéutico Regente en los avances y ejecución del protocolo de calificación.

Descripción de la calificación.

Parámetros críticos por evaluar.

1.10.6. Temperatura y tiempo de refrigeración de los geles

1.10.7. Temperatura Media registrada durante el recorrido

1.10.8. Temperatura máxima registrada, durante el recorrido.

1.10.9. Temperatura mínima registrada. durante el recorrido.

1.10.10. Tiempo durante el cual la temperatura del sistema se mantiene dentro de rango de aceptación (14±6) °C”.

Objeto de la prueba.

Verificar que el Medio Isotérmico Pasivo cumple con la calificación del desempeño definida por los parámetros de temperatura media, temperatura máxima, temperatura mínima, uniformidad y estabilidad al ser mantenidos durante todo el tiempo en recorrido en las rutas, dentro del rango de temperatura de (14±6) °C”.

Actividades por ejecutar.

Responsable	Paso	Acciones
Analista de Aseguramiento de la Calidad	1	Le indica al personal operativo que extraiga de la cava refrigerada y del congelador los geles a emplear.
	2	Apunta con el termómetro infrarrojo a una distancia menor o igual a cinco (05) centímetros
Almacenista	3	Tomar del cuarto cava refrigerado en un rango de (5±3) °C cinco (05) geles <i>Koolit</i> ®, a utilizar en el medio isotérmico pasivo y tres (03) geles congelados de la marca mencionada.
Analista de Aseguramiento de la Calidad	4	Le indica al personal operativo que ubique los geles de forma ordenada en una paleta de plástico para iniciar el atemperamiento.
	5	Coloca los geles en una paleta de plástico, uno al lado del otro, en un área con temperatura de (20±5) °C durante treinta y cinco (35) minutos antes de la preparación del Kit Kool Temp Excel GTS.
Analista de Aseguramiento	6	Los registros de los datos correspondientes al atemperamiento y uso de los geles se realizarán

de la Calidad		en el formato ASC-FO055 “Control de Despacho y Devolución Medio Isotérmico Pasivo” en el cual indicara la hora de salida de los geles del cuarto cava refrigerado, del congelador y la temperatura de estos, al igual que la hora de ingreso al medio isotérmico pasivo, luego de los treinta y cinco (35) minutos de atemperamiento, junto con la temperatura de los mismos.
	7	Prepara un corrugado con producto placebo simulando la carga del pedido y coloca un (01) monitor de temperatura en el interior de esta y procede a sellarla
Almacenista	8	Introduce la caja de cartón dentro del medio isotérmico pasivo, coloca la tapa, sella las solapas del corrugado externo.
	9	Coloca un (01) monitor de temperatura, asegurándolo con cinta adhesiva, para el registro de la temperatura ambiente durante el recorrido.
Analista de Aseguramiento de la Calidad	10	Una vez colocados los monitores de temperatura, registra los datos referentes a estos en el formato ASC-FO055 “Control de Despacho y Devolución Medio Isotérmico Pasivo”.
	11	Registra en el hablador ASC-FO056 “Identificación del Medio Isotérmico Pasivo”, los datos correspondientes al código de la cava, destino/ruta, fecha y hora de envío.
Almacenista	12	Traslada al área de Despacho el Medio Isotérmico Pasivo preparado según los anteriores puntos.
	13	Explica al Transportista el motivo de las pruebas, y registra los datos en el formato ASC-FO055 “Control de Despacho y Devolución del Medio Isotérmico Pasivo
Analista de Aseguramiento de la Calidad	14	Solicita al transportista que firme, feche e indique la hora en que se le está entregando el Medio Isotérmico Pasivo.
	15	Entrega al transportista el Medio Isotérmico Pasivo a ser evaluado junto al original del formato ASC-FO055 “Control de Despacho y Devolución del Medio Isotérmico Pasivo”.
Transportista	16	Recibe el Medio Isotérmico Pasivo y la documentación correspondiente.
	17	Coloca el Medio Isotérmico Pasivo en el

		transporte sobre una paleta de plástico.
	18	Realiza el recorrido establecido. Retorna el medio isotérmico pasivo al área de despacho, junto con la documentación.
Despacho	19	Recibe el medio isotérmico pasivo y la documentación.
	20	Notifica al Analista de Aseguramiento de la Calidad, Coordinador de Aseguramiento de la Calidad y/o Farmacéutico Regente.
Analista de Aseguramiento de la Calidad	21	Recibe notificación de despacho y procede a retirar el medio isotérmico pasivo en el área de Despacho, junto con la documentación.
	22	Completa la información en el registro ASC-FO055 “Control de Despacho y Devolución del Medio Isotérmico Pasivo”.
Almacenista	23	Procede a desarmar el kit y retirar los monitores de temperatura tanto externo como interno, y se los entrega al Analista de Aseguramiento de la Calidad.
Analista de Aseguramiento de la Calidad.	24	Resguarda los equipos para descargar el registro de temperatura recolectado durante el recorrido.
Almacenista	25	Coloca el Medio Isotérmico Pasivo sin el corrugado interno y los geles en el área asignada para tal fin dependiendo de su condición.
	26	Guarda el placebo y el corrugado interno dependiendo de su condición.
Analista de Aseguramiento de la Calidad.	27	Descargar las datas recolectadas en los monitores de temperatura, archiva electrónica y físicamente una vez evaluado los resultados, siguiendo lo indicado en el instructivo ASC-IT003 Descarga de Temperatura.
	28	Si se presenta alguna desviación de los aspectos críticos a evaluar indicados en el punto 6.1 notifica al Farmacéutico Regente y al Coordinador de Aseguramiento de la Calidad.
	29	Envía la data descargada al Coordinador de Aseguramiento de la Calidad para la elaboración del informe final, junto con la documentación utilizada.
Coordinador de Aseguramiento de la Calidad	30	Recibe la documentación utilizada durante los traslados ejecutados.
	31	Revisa que toda la documentación requerida y utilizada se encuentre registrada, fechada y firmada.

	32	Recibe del Analista de Aseguramiento de la Calidad la data de la temperatura descargada.
	33	<p>Analiza los parámetros críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Temperatura y tiempo de refrigeración de los geles ✓ Tiempo de acondicionamiento de los geles congelados. ✓ Temperatura media registrada durante el recorrido. ✓ Temperatura máxima registrada, durante el recorrido. ✓ Temperatura mínima registrada durante el recorrido. ✓ Realiza cálculos estadísticos para obtener los parámetros de: ✓ Tiempo durante el cual la temperatura se mantiene dentro de rango de aceptación (14±6) °C.
	34	<p>Si cumple:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Archiva conjuntamente con toda la documentación. ✓ Archiva electrónicamente la información, las fotos y data de las temperaturas descargadas. ✓ De ser la última prueba, prepara informe y conclusiones.
	35	<p>Si no cumple:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Revisa cual parámetro critico no cumple. <p>Conjuntamente con el Farmacéutico Regente decide si: Se aplica nuevamente el protocolo para una nueva recolección de datos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Se realizan los ajustes, se corrige el protocolo y se aplica donde se presentó la discrepancia (vuelve al paso donde se origina la discrepancia). ✓ Se elabora un Informe de Discrepancias y resguarda para anexar al informe final. ✓ Elabora informe y conclusiones.
	36	Firma el Informe del Protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la Temperatura de (14±6) °C”; y Entrega al Farmacéutico Regente para su revisión y firma.
Farmacéutico	37	Recibe del Coordinador de Aseguramiento de la

Regente		Calidad el Informe del Protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la Temperatura de (14±6) °C”.
	38	Revisa y firma en señal de aprobación el documento, para ser devuelto al Coordinador de Aseguramiento de la Calidad.
	39	Recibe el Informe del Protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la Temperatura de (14±6) °C”.
Coordinador de Aseguramiento de la Calidad	40	Escanea y digitaliza los documentos recibidos para ser archivados en una carpeta debidamente identificada: Protocolo ASC-PQ001 “Calificación del Desempeño del Medio Isotérmico Pasivo a la Temperatura de (14±6) °C”.

Criterio de aceptación

Parámetro	Especificación	Criterio de Aceptación
1. Temperatura y tiempo de refrigeración de los geles.	(5 ± 3) °C por 72 horas	Mantenerse dentro de este rango por el tiempo establecido.
2. Temperatura y tiempo de congelación de los geles.	(-20 ± 3) °C por 72 horas	Mantenerse dentro de este rango por el tiempo establecido.
3. Temperatura y tiempo de atemperamiento de los geles refrigerados	(20± 5) °C por 35 minutos	Mantenerse dentro de este rango por el tiempo establecido.
4. Temperatura Media	14,52 °C	Debe mantenerse estable durante el tiempo de recorrido de ida.
5. Temperatura máxima registrada, durante el recorrido.	20,52 °C	No debe exceder durante el tiempo de ida.
6. Temperatura mínima registrada durante el recorrido	8,52°C	No debe ser inferior durante el tiempo de ida.
7. Tiempo durante el cual la temperatura del sistema se mantiene dentro del rango de aceptación (14 ± 6) °C	48 horas	Debe mantenerse dentro del rango durante las horas establecidas.

Resultados de las pruebas

1.10.10. Cronograma de ejecución:

Actividad para realizar	Fecha de ejecución de la prueba
Viaje 1	17-08-2023
Viaje 2	14-08-2023

1.10.10.1. Primer viaje 17-07-2023: Consta del contraste de dos arreglos, realizados por triplicado cada uno, con el fin de evaluar el comportamiento de la temperatura interna de los medios isotérmicos pasivos, en las rutas de Maracaibo y Maturín (Tablas 7 y 8; Figuras 17 y 18).

Tabla 7. Datos estadísticos de las temperaturas promedios del primer viaje con destino a la localidad de Maracaibo, contrastando los arreglos 23 y 42 (producto placebo).

Parámetro	Temp. Interna Arreglo 23	Temp. Interna Arreglo 42	Temp. Externa
Temp. Media	15,96 °C	14,75 °C	29,93 °C
Temp. Máxima	24,25 °C	21,86 °C	33,00 °C
Temp. Mínima	7,87 °C	8,00 °C	26,80 °C

Tabla 8. Datos estadísticos de las temperaturas promedios del primer viaje con destino a la localidad de Maturín, contrastando las espacialidades 23 y 42 (producto placebo).

Parámetro	Temp. Interna Arreglo 23	Temp. Interna Arreglo 42	Temp. Externa
Temp. Media	15,93 °C	14,33 °C	29,90 °C
Temp. Máxima	23,91 °C	25,02 °C	33,90 °C
Temp. Mínima	8,49 °C	8,00 °C	26,8 °C

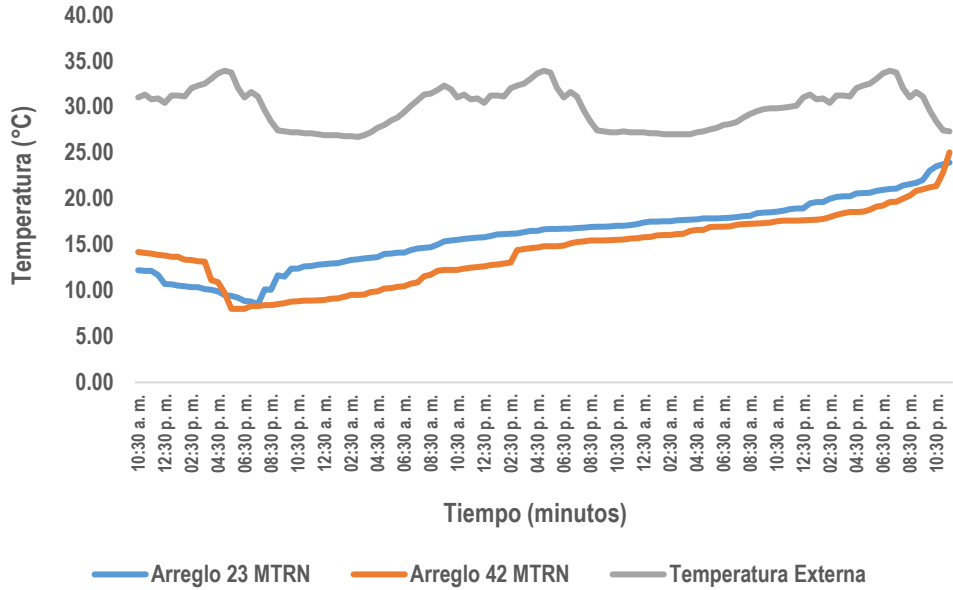


Figura 17. Contraste de la temperatura interna de los arreglos seleccionados para el viaje a Maracaibo incluyendo las tendencias de la temperatura externa. Julio 2023.

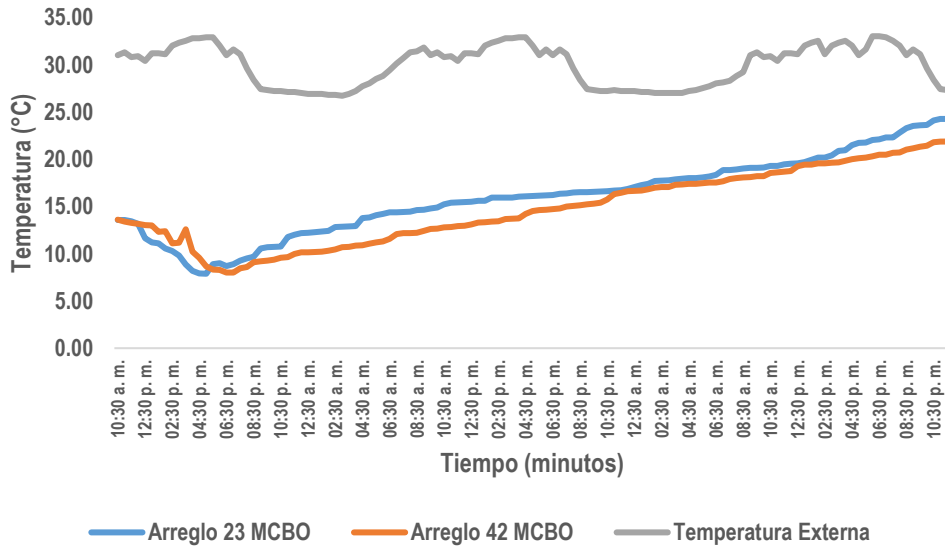


Figura 18. Contraste de la temperatura interna de las espacialidades seleccionadas para el viaje a Maturín incluyendo las tendencias de la temperatura externa. Julio 2023.

1.10.10.2. Segundo viaje 14-08-2023: Consta del contraste de dos espacialidades (mencionados anteriormente), realizados por triplicado cada uno, con el fin de evaluar el comportamiento de la temperatura interna de los MIP, en las rutas de Maracaibo y Maturín (Tablas 9 y 10; Figuras 19 y 20).

Tabla 9. Datos estadísticos de las temperaturas promedios del primer viaje con destino a la localidad de Maracaibo, contrastando las espacialidades 23 y 42 (producto placebo).

Parámetro	Temp. Interna Arreglo 23	Temp. Interna Arreglo 42	Temp. Externa
Temp. Media	15,90 °C	14,68 °C	29,93 °C
Temp. Máxima	24,10 °C	22,00 °C	33,50 °C
Temp. Mínima	8,19 °C	8,30 °C	26,00 °C

Tabla 10. Datos estadísticos de las temperaturas promedios del primer viaje con destino a la localidad de Maturín, contrastando las espacialidades 23 y 42 (producto placebo).

Parámetro	Temp. Interna Arreglo 23	Temp. Interna Arreglo 42	Temp. Externa
Temp. Media	15.75 °C	14.31 °C	29.89 °C
Temp. Máxima	24.00 °C	23.80 °C	33.70 °C
Temp. Mínima	8.32 °C	8.30 °C	27.30 °C

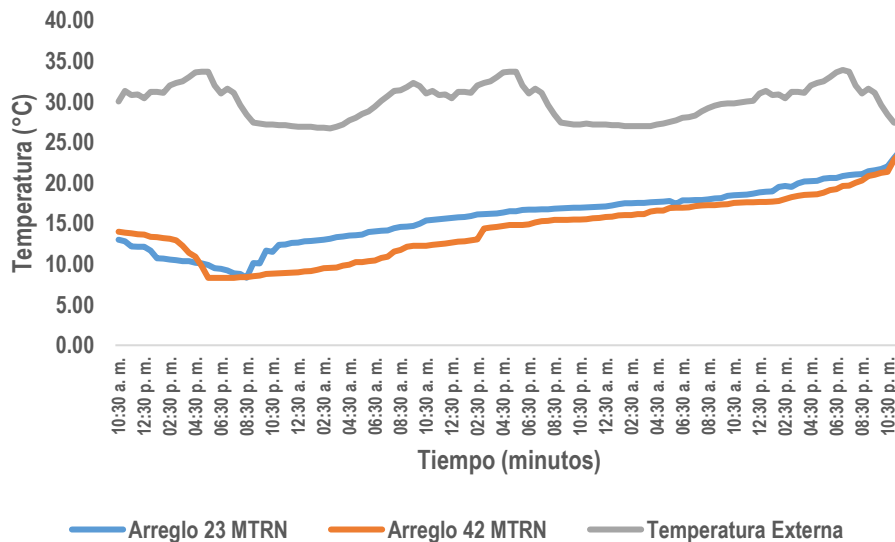


Figura 19. Contraste de la temperatura interna de las espacialidades seleccionados para el viaje a Maracaibo incluyendo las tendencias de la temperatura externa. Agosto 2023.

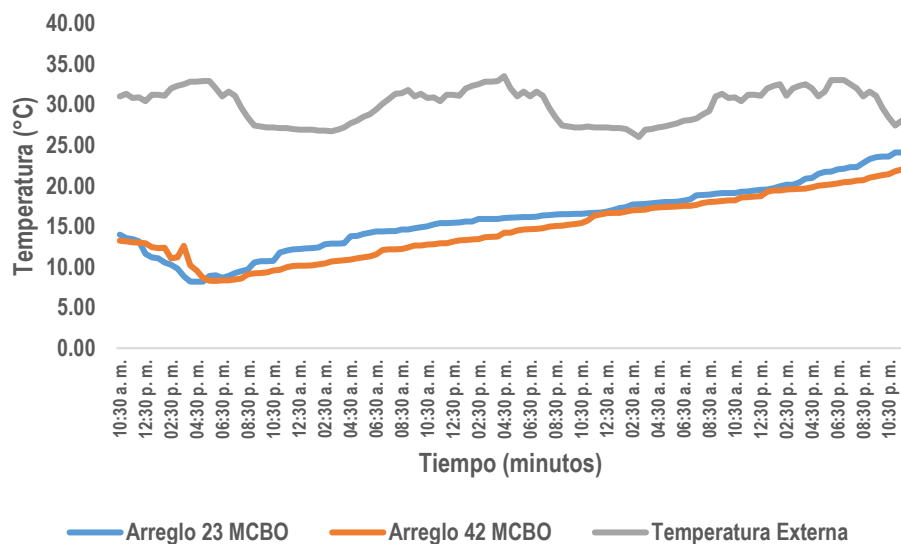


Figura 20. Contraste de la temperatura interna de las espacialidades seleccionados para el viaje a Maturín incluyendo las tendencias de la temperatura externa. Agosto 2023.

1.11. Mejor espacialidades de geles: como se refleja en la Figura 1, se emplearon ocho (08) geles de espuma refrigerante, de los cuales, cinco (05) geles son de temperaturas refrigeradas (5 ± 3) °C y tres (03) de temperaturas congeladas (-20 ± 3) °C, organizadas por camadas; en la camada inferior, se alternan los geles, entre congelados y refrigerados, y en la camada superior, se coloca el gel congelado restante, siendo ubicado sobre un gel refrigerado, ya que si se coloca sobre uno congelado, puede generar que en un lateral se acumule más el frío que en el resto del espacio. Los tres (03) geles restantes, son refrigerados, por lo que pueden ser colocados terminar de ocupar los espacios de la camada superior.

Conclusión

La Figura 21, es la representación gráfica de la espacialidad 42, ajustandose mejor a las especificaciones de (14 ± 6) °C por al menos cuarenta y ocho horas (48), en el despacho de productos farmacéuticos termosensibles.

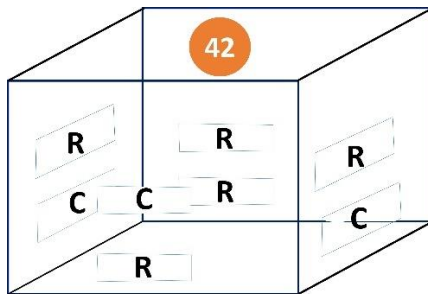


Figura 21. Ubicación de los geles en el medio isotérmico pasivo seleccionado.

CONCLUSIONES

De acuerdo con el diagnóstico y la descripción de las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles, se comprobó que la uniformidad y la estabilidad son factores claves en el proceso logístico de despacho y transporte.

Se pudo determinar que el almacén posee temperaturas controladas de $(20 \pm 5) ^\circ\text{C}$ y humedad relativa de 70% o menos, las cuales son monitoreadas por registradores electrónicos. Así mismo, las cavas y congeladores poseen sus respectivos registradores de temperatura, anclados a un sistema de seguridad centralizado.

Las cavas refrigeradas garantizan intervalos de temperatura de $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$, donde se almacenan geles por al menos setenta y dos (72) horas, mientras que los congeladores almacenan los geles a $(-20 \pm 3) ^\circ\text{C}$, por el período ya indicado. Para usarse, los geles deben pasar un atemperamiento a $(20 \pm 5) ^\circ\text{C}$ por treinta y cinco (35) minutos.

Los geles congelados deben tener una temperatura entre $(-1,75 \pm 0,75) ^\circ\text{C}$, mientras que los geles refrigerados deberán estar entre $(10 \pm 1) ^\circ\text{C}$, pudiendo así usarse en los medios isotérmicos pasivos.

Para el correcto funcionamiento de los medios isotérmicos, estos deben armarse, cerrarse y dejarse de quince (15) a veinte (20) minutos para lograr el equilibrio térmico apropiado. Luego, se ingresa un registrador electrónico junto con el producto, se cierra el medio y se entrega al área de despacho.

Se identificaron y reconocieron cinco (05) grupos de espacialidades estadísticamente diferenciadas, lo que permitió elegir como mejor combinación espacial, la espacialidad que se caracterizó por presentar en la parte inferior dos geles refrigerados y dos congelados de manera alterna y en la parte superior tres geles refrigerados y un congelado, sin que coincidan geles congelados en una misma pared del medio.

No se encontraron interacciones entre localidad y fecha de envío, lo que quiere decir que se puede realizar el despacho considerando como factor principal la configuración espacial de los geles descrita con anterioridad.

Se lograron desarrollar los Procedimientos Operativos Estándar, para el desempeño, diseño y operatividad de la nueva configuración de los geles en el medio isotérmico pasivo, documento que abarcó desde los objetivos hasta la explicación detallada de la forma estandarizada para armar y despachar los medios isotérmicos pasivos.

Finalmente, se entregó a la organización un documento sólido, con amplio respaldo analítico y científico sobre las condiciones de almacenamiento para el despacho de productos farmacéuticos termosensibles, tal y como fue requerido por el nuevo cliente.

RECOMENDACIONES

Revisar constantemente los Procedimientos Operativos Estándar desarrollados.

Ejecutar una mejor gestión y planificación de los despachos de los productos farmacéuticos termosensibles.

Capacitar a los transportistas en el correcto manejo de los medios isotérmicos pasivos.

BIBLIOGRAFÍA

Almonacid, S. (2019). Calificación de un Sistema de Embalaje Isotérmico para Transporte De Productos Refrigerados De Droguería Seven Pharma Chile S.P.A. Como Herramienta Para La Validación Del Proceso De Cadena De Frío, [Tesis de pregrado] Universidad De Chile P 4-47.

Apaza, J., Chávez, G., y Herrera, V. (2015). Logística de almacenamiento de materia prima en la industria farmacéutica. Revista Con-ciencia. 3 (1): pp. 101 – 114.

Arias, F. (2006). El Proyecto de Investigación. Editorial Episteme. Caracas, Venezuela.68p.

Ashok, A., Brison, M. y LeTallec, Y. (2017). Improving cold chain systems: challenges and solutions. Vaccine. 35 (2017): pp. 2217 – 2223.

Beaus, R. (2003). La calidad en la Producción de Materias Primas Farmacéuticas.

Bermúdez, L. Rodríguez, L. (2013). Investigación en la gestión empresarial. Primera edición Bogotá DC.

Bernal, A. y Capera, D. (2021). Propuesta para la Implementación de Reutilización de Geles Refrigerantes para Almacenamiento y Transporte de Medicamentos en Audifarma S. A. Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Bogota. P 22-114.

Box, G., Hunter W. y Hunter, J. (1978). Statistics for experimenters. Wiley, Nueva York.

Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, (2010)

Buenas Prácticas en Farmacia, (1992). Estándares de la Calidad para los Servicios Farmacéuticos.

Castaño, G. y Cadavid, J. (2012). Propuesta de mejoramiento para la gestión de la cadena de frío de medicamentos en la empresa EVE Distribuciones S.A.S., [Tesis de pregrado] Universidad Católica Popular Del Risaralda. P 7-106.

Conferencia Internacional sobre Armonización. (2003).

Desai, K., Colandene, J. y Adams, M. (2020). Comprehensive Temperature Excursion Management Program for the Commercial Distribution of Biopharmaceutical Drug Products.

Di Rienzo, J., Guzmán, A. y Casanoves, F. (2002). Un método de comparaciones múltiples basado en la distribución de la distancia al nodo raíz de un Árbol binario. Revista de estadísticas agrícolas, biológicas y ambientales, vol. 7, núm. 2. P 129-142. Sociedad Biométrica Internacional. DOI: [10.1080/01621459.1967.10482916](https://doi.org/10.1080/01621459.1967.10482916)

Fonseca, L. (2016). Desarrollo y Diseño de un Data Logger Inalámbrico Usando la Plataforma Android para la Interpretación de Datos [Tesis De Pregrado] Fundación Universitaria Los Libertadores P 12-69.

Gaceta Oficial N° 37966-23.0 del 23 de junio 2004. Normas de Buenas Prácticas de Distribución.
http://www.inhrr.gob.ve/pdf/pdf_jr/normas_de_buenas_practicas_de_distribucion.pdf

Gaceta Oficial N° 41.545 del 13 de diciembre de 2018. Normas de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos.

Gaceta Oficial N° 37.006, del 3 agosto de 2000. Ley de Medicamentos.
http://www.inhrr.gob.ve/pdf/pdf_jr/ley_de_medicamentos.pdf

Gaceta Oficial N° 37966-23.0, 2004. Normas de Buenas Prácticas de Distribución.

Gallardo C., Rojas C., Jhon J., Flórez A., Oscar A. (2004). La Temperatura Cinética Media en los Estudios de Estabilidad a Largo Plazo y Almacenamiento de los Medicamentos.

Galtung, (1966). Teoría y métodos de la investigación social. Tomo I. Eudeba. Buenos Aires.

García, D. 2020. Manejo de excursiones de temperatura en la distribución de productos farmacéuticos termosensibles. Revista Cubana de Farmacia. 53(1) e396: pp. 1 – 12.

Gennaro, A. (1990), citado por Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (1998). Enciclopedia de salud y seguridad En el trabajo. Industrias químicas Cap. 79.

Gutiérrez, H y De La Vara, R. (2008). Análisis y Diseños de Experimentos. 2da edición. MCWraw-Hill Interamericana. México P-545

Hernández, R.; Fernández, C.; Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación. Mc Graw Hill Education. 6ta Edición. México. 589p.

- Hurtado, J.** (2012). Metodología de la investigación guía para la comprensión holística de la ciencia. Cuarta edición. Ediciones Quirón, CIEA-Sypal, Caracas.
- John Snow, Inc./DELIVER (2003).** En colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Directrices para el almacenamiento de los medicamentos esenciales y otros insumos básicos sanitarios. 2003. Arlington, Va.: John Snow, Inc./DELIVER, para la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional.
- Kolmogorov, A. (1933).** On the empirical determination of a distribution law. Newspaper of Italian Institute of Actuaries, 4, 83–91.
- Kumar, N. y Jha, A. (2017).** Gestión de excursiones de temperatura: un enfoque novedoso del sistema de calidad en la industria farmacéutica. Revista farmacéutica saudita: Volumen 25, Número 2, febrero 2017, páginas 176-183
- Liliefors, H. (1967).** Sobre la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov con media y varianza desconocida, Revista de la Asociación Estadounidense de Estadística, 62:318, 399-402.
- Lobera, I., Martín, B., Gil, S., Mena, B., Correas, F., Díaz, B., (2014).** Estabilidad de los Medicamentos Termolábiles ante una Interrupción Accidental de la Cadena de Frío. Farmacia Hospitalaria, vol. 38, núm. 3. Madrid, España.
- Martínez, C.** (2012). Estadística y muestreo. Eco Ediciones. Bogotá. Colombia. 900p.
- Martínez, W. (2009).** Planificación e Implementación de un Modelo Logístico para Optimizar la Distribución de Productos Publicitarios en la Empresa Letreros Universales. Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador. P-132.
- MB Metrología, (2020).** Termómetros Infrarrojos. Guía de Selección, Uso Recomendaciones. Medellín, Antioquia, Colombia.
- Mendenhall, W., Beaver, R., y Beaver, E. (2010).** Introducción a la probabilidad y estadística. 13a Edición.
- Organización Mundial de la Salud. (1968).** Informe Anual del Director General a la Asamblea Mundial de la Salud y a las Naciones Unidas, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95264>

Organización Panamericana de la Salud (2013). Requisitos para el Registro de Medicamentos en las Américas. Washington, DC. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Red-PARF-10-2013.pdf>

Organización Panamericana de la Salud. (1977). Informe Bienal del Director General a la Asamblea Mundial de la Salud y a las Naciones Unidas, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95350>

Porras, A. (2017). Conceptos básicos de estadística.

Prieto, J. (1997) citado por Rengifo A., Estrada J., Valderrama W., (2018). Manual de Procedimientos para Vitamarket SAS. Tesis Lic. Cr. Univ. Adventista de Venezuela. Fac. Cs. Administrativas y Contables. 50 p.

RED PARF, 2008. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento Técnico No. 5. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51553/9789275331606_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Resa, S. (2004) citado por Castro, J. Castro, O., Suspes, E. Operadores y Plataformas Logísticas Tecnura (2005), vol. 8 núm. 16. Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Bogotá, Colombia., pp. 115-127

Rivas, H. (2010). La Investigación Evaluativa una Alternativa para la Valoración de Proyectos Educativos: Caso Círculos de Aprendizaje. Colombia.

Sanabria, M., Sierra, A., Sierra, O. y Suarez, I. (2022). Diseño de un embalaje pasivo de refrigeración para transporte de productos farmacéuticos en la empresa Solística. [Tesis de pregrado] Universidad piloto de Colombia P-161

Sistema de Gestión de la Calidad (ISO) 9001:2015

Spiegel, M. y Stephens, L. (2009). Estadística. Cuarta edición, Editorial: McGraw Hill México.

Swarbick y Boylan, 1996. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Volume 14 - Self-Medication to Technology Transfer Considerations for Pharmaceuticals.

Terol, R. (2005). Sistema de Calibración de Equipos de Medida de Temperatura, [Tesis de pregrado] Univerditat Rovira I Virgili. P 12-82.

Villafuerte, M. (2017). Influencia Del Nivel De Conocimientos Acerca De La Cadena De Frío Y Data Logger Sobre Su Manejo Por Profesionales De Enfermería Que Laboran En La Estrategia Local De Inmunizaciones, Red De Salud Collao [Tesis de PostGrado] Universidad Nacional De San Agustín De Arequipa, P 8-69.