



ORIGINALES

Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral

Federico Tuan, Virginia Perone, Rocío Verdini, María Betina Pell y María Luz Traverso

Laboratorio LATIV, SA. Presidente Roca 1902, (2000) Rosario. Argentina

Resumen

Objetivo: el presente estudio tiene la finalidad de demostrar la aptitud del proceso empleado para acondicionar las mezclas de nutrición parenteral extemporáneas para su distribución, considerando el objetivo de conservar la cadena de frío durante el traslado hasta que llega al paciente, necesario para asegurar la estabilidad, efectividad y seguridad de estas mezclas.

Método: validación concurrente; diseño e implementación de un protocolo de evaluación del proceso de acondicionamiento y distribución de MNPE elaboradas por un laboratorio farmacéutico. Ejecución de test, según criterios de aceptación predefinidos. Se efectúa en dos oportunidades, en verano y en las rutas que requieren un tiempo de traslado más prolongado. Evaluación de la conservación de la temperatura mediante supervisión de los valores de temperatura interna de cada tipo de empaquetado, registrados por equipos *data loggers* calibrados. **Resultados:** los diferentes test cumplen con los criterios preestablecidos. Los valores obtenidos permiten asegurar el mantenimiento de la cadena de frío durante un tiempo superior al traslado hasta los puntos más distantes.

Conclusiones: este estudio permite mostrar la aptitud del proceso de acondicionamiento de MNPE para su distribución, manteniendo la cadena de frío durante todo el traslado desde el Laboratorio farmacéutico hasta el paciente. Considerando que la rotura de la cadena de frío puede ocasionar alteraciones de la compatibilidad y estabilidad de las nutriciones parenterales, así como fallas en el soporte nutricional, este estudio contribuye a la seguridad del paciente, una de las dimensiones relevantes de la calidad de la atención de la salud.

PALABRAS CLAVE

Nutrición parenteral; Cadena de frío; Estudios de validación; Provisión y distribución

Validation of cold chain during distribution of parenteral nutrition

Abstract

Objective: this study aims to demonstrate the suitability of the process used to condition the extemporaneous mixtures of parenteral nutrition for distribution, considering the objective of preserving the cold chain during transport until it reaches the patient, necessary to ensure stability, effectiveness and safety of these mixtures.

Method: concurrent validation, design and implementation of a protocol for evaluating the process of packaging and distribution of MNPE developed by a pharmaceutical laboratory. Running tests, according to predefined acceptance criteria. It is performed twice, in summer and on routes that require longer transfer time. Evaluation of conservation of temperature by monitoring the internal temperature values of each type of packaging, recorded by data loggers calibrated equipment.

Results: the different tests meet the established criteria. The collected data ensure the maintenance of the cold chain for longer than the transfer time to the most distant points.

Conclusions: this study establishes the suitability of the processes to maintaining the cold chain for transfer from the laboratory to the patient pharmacist. Whereas the breaking of cold chain can cause changes of compatibility and stability of parenteral nutrition and failures nutritional support, this study contributes to patient safety, one of the relevant dimensions of quality of care the health.

KEYWORDS

Parenteral nutrition; Refrigeration (cold chain); Validation studies; Supply and distribution

Farm Hosp. 2015;39(5):269-274

Farm Hosp. 2015;39(5):269-274

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aseg.calidad@lativsa.com.ar (Tuan Federico).

Introducción:

Las mezclas de nutrición parenteral extemporáneas (MNPE) son especialidades medicinales elaboradas en forma magistral, adecuadas a las necesidades diarias de cada paciente, con una compleja mezcla de entidades químicas (hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, electrolitos, minerales, vitaminas), en un envase único final, que le confiere condiciones de estabilidad y compatibilidad limitadas. Estas condiciones deben ser protegidas durante todo el proceso de elaboración, almacenamiento y transporte para que el producto que se administra al paciente sea seguro^{1,2}.

Las MNPE son productos termolábiles, es decir que las temperaturas elevadas alteran su estabilidad, por tal razón una vez elaboradas debe asegurarse la cadena de frío, en un rango recomendado de 2 a 8°C, hasta que las mismas sean administradas al paciente³⁻⁸.

Se denomina cadena de frío al conjunto de eslabones de tipo logístico 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 la misma, desde que son elaborados hasta que llegan a su destino⁹.

Las MNPE tienen un reducido tiempo de vida útil, generalmente no mayor a 7 días, que incluye el tiempo de traslado desde el laboratorio productor hasta la institución de salud o al domicilio del paciente y también el tiempo requerido para su infusión^{6,10}.

Siendo una especialidad medicinal, la gestión de calidad de las MNPE debe incluir no sólo los procesos relacionados con la elaboración, sino también los de distribución de las mismas, considerando en este último caso la conservación de la cadena de frío. Para tal fin es necesario implementar una validación de dicho proceso, cuyo propósito es establecer pruebas documentales que aporten un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados¹¹. Uno de los conceptos más actuales de validación la define como la recolección y evaluación de datos que establece evidencia científica de que un proceso tiene la capacidad de generar consistentemente productos de calidad¹².

El presente estudio tiene la finalidad de demostrar la aptitud del proceso empleado para acondicionar las MNPE para su distribución, considerando el objetivo de conservar la cadena de frío durante el traslado hasta que llega al paciente, necesario para asegurar la estabilidad, efectividad y seguridad de estas mezclas.

Método

Se implementa un método de validación concurrente, mediante el diseño e implementación de un protocolo de evaluación del proceso de acondicionamiento y

distribución de MNPE elaboradas por un Laboratorio farmacéutico¹¹. Este laboratorio está ubicado en la ciudad de Rosario (Argentina), habilitado por la autoridad sanitaria nacional (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y certificado con Normas ISO 9001-2008 para todos sus procesos, elabora MNPE con entrega diaria a diferentes instituciones de las regiones centro y norte del país, en su mayoría para pacientes internados en unidades de cuidados intensivos de neonatología.

Uno de los objetivos del proceso de acondicionamiento para su posterior distribución es asegurar que las MNPE sean conservadas debidamente dentro de los rangos de temperatura establecidos, en este caso entre 2 y 8 °C. El proceso incluye empaque individual de cada MNPE, manejo de geles refrigerantes, acondicionamiento de las MNPE en recipientes para el traslado y transporte, con posterior identificación y rotulado como medicamento con traslado con cadena de frío. El proceso está normatizado mediante Procedimientos Operativos Estándar (POE) propios del Laboratorio y cumple con recomendaciones de referencia y Buenas Prácticas de Elaboración y Distribución¹³⁻²¹.

El Protocolo de validación se basa en la ejecución de tests que permiten verificar que el método empleado es apto y consistente, según criterios de aceptación predefinidos, incluyendo registro y tratamiento de no conformidades.

Para este estudio se implementa el Protocolo de validación en dos oportunidades. Se busca "desafiar" al sistema, por lo cual se realizan en verano (temperatura máxima promedio en la ciudad es de 30°C), y en las rutas que requieren tiempo de traslado, vía terrestre, más prolongado, considerando: distancias desde la ciudad de Rosario a Mendoza 895 km, y a Tucumán 953 km.

La evaluación de la conservación de la temperatura requerida durante el transporte se efectúa mediante monitoreo de los valores de temperatura registrados por los equipos data loggers ubicados dentro de los recipientes de transporte. Estos equipos permiten medir la temperatura durante el almacenamiento y/o transporte con una frecuencia programable de hasta un minuto, durante más de 24 horas. Poseen una memoria para almacenamiento de datos, los que son extraídos y analizados mediante la utilización de un software específico diseñado para tal fin.

Para cada test se desarrollan los siguientes ítems:

- *Propósito*: declara la finalidad de la ejecución del test.
- *Equipamiento utilizado*: define los equipos necesarios para la ejecución del test.
- *Operatoria*: explica el procedimiento a seguir en la ejecución del test.
- *Criterio de aceptación*: describe cuáles son los resultados satisfactorios para declarar el cumplimiento del test.

Se ejecutan cuatro tests en forma consecutiva. Se describe con más detalle el Test N° 4, por ser el núcleo de esta validación.

- Test N° 1: Verificación de documentos, Procedimientos Operativos Estándar (POEs), y personal capacitado y entrenado para llevar adelante el proceso a validar.
- POE de Acondicionamiento y Distribución de producto terminado
- POE de Capacitación del personal
- POE de Calibración de equipos
- POE de Verificación interna de dataloggers de temperatura.
- POE de Registro de temperatura y humedad en áreas de almacenamiento.
- POE de Contingencia.
- Plan Maestro de Validación.
- Test N° 2: Verificación de que los equipos que se utilizan durante el desarrollo de la validación se encuentran calibrados/calificados.
- Refrigeradores y freezers: calificación externa
- Termómetros digitales y uno de los datalogger: calibración externa
- Dataloggers: verificación interna utilizando un datalogger calibrado por tercerización.
- Test N° 3: Verificación de la temperatura de los equipos donde se congelan los materiales de acondicionamiento (geles refrigerantes) para mantener cadena de frío durante el transporte. Registros de monitoreos de temperatura del último mes de los freezers utilizados (equipos calificados y termómetros calibrados, verificado en el Test anterior)
- Test N° 4: Validación de conservación de cadena de frío durante transporte MNPE:
 - *Propósito:* Demostrar que la temperatura dentro de las cajas donde se transportan las MNPE cumple con los requisitos establecidos para cadena de frío (2 a 8 °C).
 - *Equipamiento utilizado:* Data loggers de temperatura marca ESCORT®, modelo MiniIntelligent, rango de medición -40 a +65°C, resolución 0,5°C, precisión $\pm 0,5^\circ\text{C}$, con software Escort Console, calibrados (verificación en el Test 2).
 - *Operatoria:*
 - Dos tipos de cajas, representativas de los envíos diarios, son recipientes de material aislante (poliestireno de 3 cm de grosor), con distribución de geles y bolsas de MNPE según Procedimiento Operativo Estándar de Distribución de productos terminados:
 - Caja 1: Chica (volumen interno: 10.400 cm³), con cuatro MNPE de entre 250 y 500 ml, y 3 geles refrigerantes de 500 cm³.
 - Caja 2: Grande (volumen interno: 21.900 cm³), con dos MNPE de entre 2000 y 3000 ml y 6 MNPE de entre 250 y 500 ml, y 6 geles refrigerantes de 500 cm³.
 - Ubicación de sensores de temperatura, dataloggers, en las diferentes cajas: Se utilizan 2 equipos datalogger en la Caja chica, y 4 equipos en la Caja grande, distribuidos en forma preestablecida para permitir medir temperatura en diferentes puntos del interior de las cajas, en base a una codificación e identifica-

ción prefijada para recuperar luego la información de monitoreo de temperatura. Los equipos se programan para la toma de lecturas durante 24 horas, con una frecuencia de muestreo de 5 minutos.

- Traslado ruta crítica: por transporte terrestre habitual, monitoreo de temperatura durante 24 horas.
- Reproducibilidad: se realiza por triplicado, para cada tipo de caja, en un período que no supera las tres semanas.
- *Registro de datos:* Descarga de los registros de los dataloggers utilizando el software Escort Console. Análisis estadístico de los valores de temperatura máxima, mínima y media para cada sensor, gráfico con curvas que muestran temperaturas durante todo el traslado.
- *Criterios de aceptación:* Mantenimiento de la temperatura en el interior de las cajas dentro del rango requerido por cadena de frío: 2 a 8°C. El valor promedio de temperatura de los sensores, durante todo el envío, debe encontrarse entre 2 y 8 °C.

Resultados

Se llevan a cabo los tests propuestos para la validación del mantenimiento de cadena de frío durante el traslado de MNPE en dos oportunidades diferentes, considerando las dos rutas más extensas. Se obtienen los siguientes resultados:

- Test N° 1: los documentos y POEs relacionados se encuentran vigentes y con entrenamiento de personal correspondiente. El Test N° 1 cumple con los criterios de aceptación establecidos.
- Test N° 2: los equipos e instrumentos que se utilizan tanto para mantener la cadena de frío como para desarrollar la validación se encuentran calificados, calibrados y/o verificados según corresponda. El Test N° 2 cumple con los criterios establecidos.
- Test N° 3: las temperaturas de los equipos / freezers donde se congelan los geles refrigerantes, que se utilizan para mantener temperatura dentro de los recipientes de material aislante para traslado, cumplen con lo requerido. El test N° 3 cumple con los criterios establecidos.
- Test N° 4: la calificación del desempeño de la conservación de la cadena de frío durante el traslado, realizado para los dos tipos de cajas, y por triplicado para cada una de las rutas críticas, fue acorde a lo establecido.

Los Gráficos 1 y 2 muestran las temperaturas promedio, para la caja chica y la grande, respectivamente, de los traslados de las dos rutas (ruta 01: Rosario – Mendoza, ruta 02: Rosario- Tucumán), que fueron realizados por triplicado (viajes 1, 2 y 3). El tiempo “0” es el del momento de activación de los dataloggers, antes de cerrar la caja para el envío.

Se observa que durante la primera hora de los diferentes traslados las temperaturas escapan del rango es-

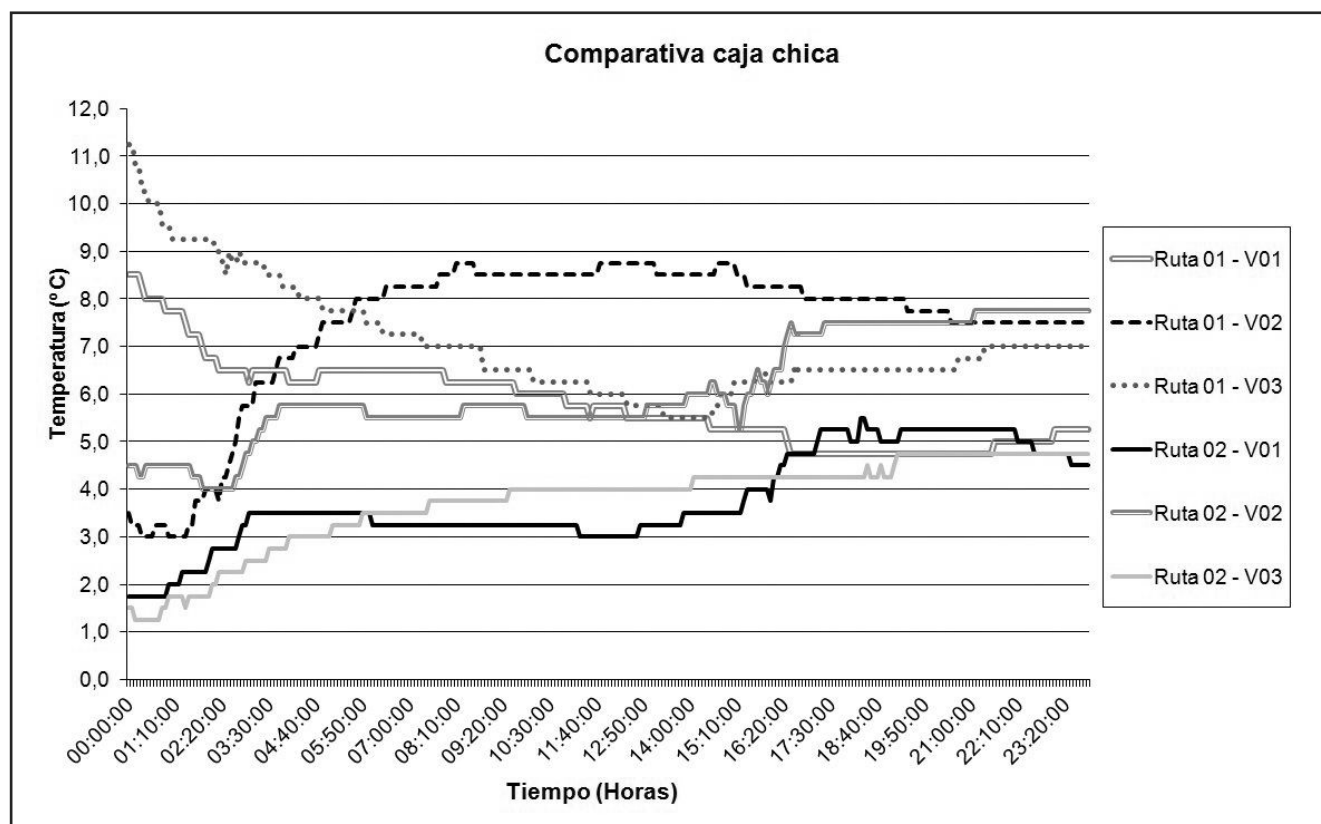


Gráfico 1. Temperaturas promedio de traslados Caja chica.

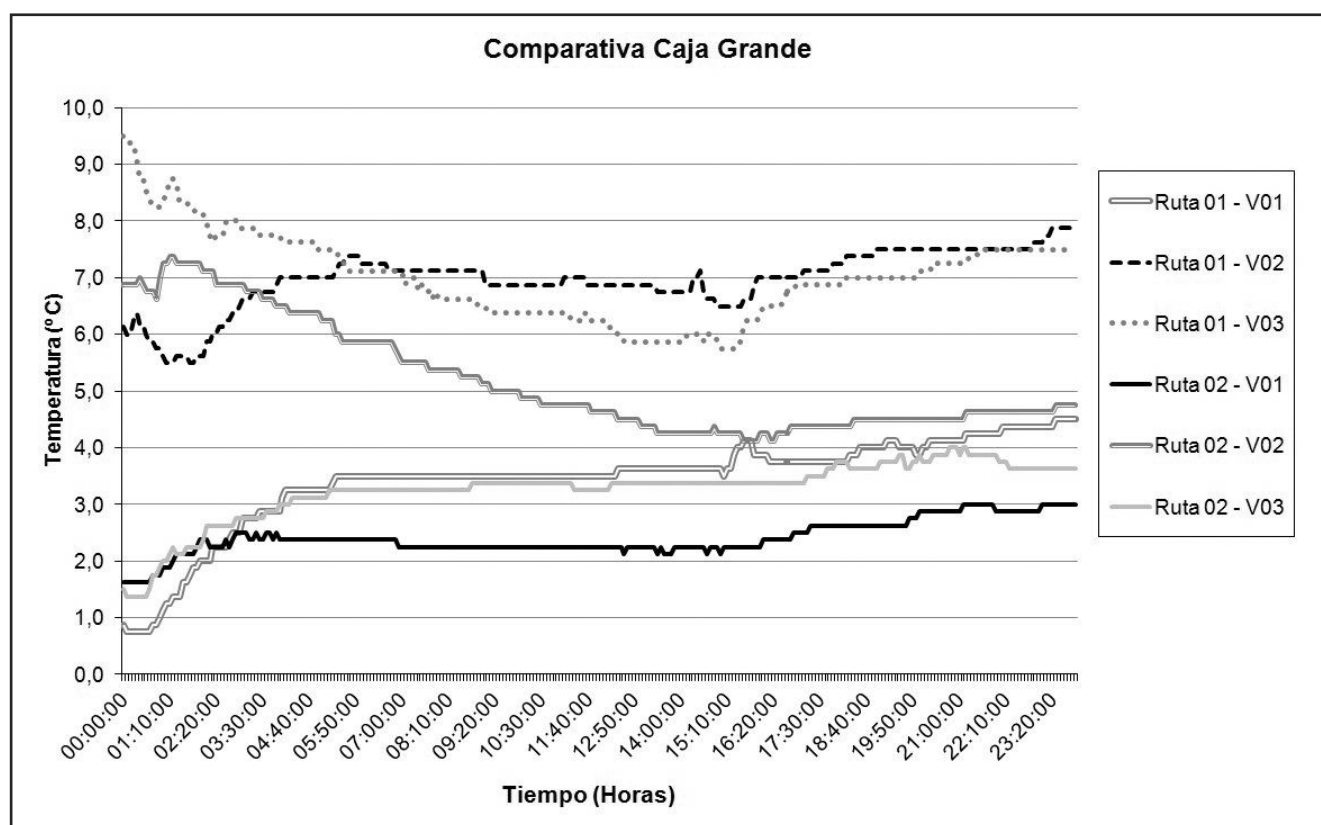


Gráfico 2. Temperatura promedio de traslados Caja grande.

tablecido para cadena de frío. Se debe considerar que las bolsas de MNPE han sido elaboradas, en un área limpia calificada y con temperatura entre 20 y 22°C, aproximadamente una hora antes del cierre del empaque, y que si bien luego han estado almacenadas en refrigeradores entre 2 y 8°C, las mismas aún no han logrado tener una temperatura interna de entre 2 y 8°C. Los valores registrados como fuera del rango preestablecido no superan los 12°C y 0°C, y responden al período inicial, posterior al cerrado de la caja, hasta tanto se logra homogeneidad y estabilidad de la interacción de las diferentes temperaturas de los geles refrigerantes congelados y las bolsas de MNPE. Luego de dicho período las temperaturas registradas en las diferentes cajas, por triplicado, y en las dos rutas, han estado dentro del rango requerido por cadena de frío. Por lo anterior se considera que el test N° 4 cumple con los criterios de aceptación establecidos.

Discusión

Las MNPE son consideradas medicamentos termolábiles, requiriendo un proceso de acondicionamiento y distribución validado, que permita asegurar la cadena de frío durante el traslado hasta ser administradas al paciente, para asegurar la estabilidad, efectividad y seguridad de las mismas. Los valores obtenidos muestran el mantenimiento de la cadena de frío durante un tiempo superior al traslado hasta los puntos más distantes, ya que se mantienen hasta las 24 horas registradas por los equipos dataloggers, siendo que los tiempos hasta la entrega en las instituciones de salud nunca superan las 16 horas. De existir algún inconveniente en el traslado, esas horas darían margen para una entrega bajo condiciones de cadena de frío. Los resultados de este estudio permiten demostrar la aptitud del proceso para acondicionar las MNPE para su distribución para cumplir con el mantenimiento de la cadena de frío.

Las validaciones de los procesos permiten mejorar constantemente los mismos, en este caso particular en base a la primera validación se modificó la distribución de los geles refrigerantes, con posterior modificación del Procedimiento Operativo Estándar (Acondicionamiento y Distribución de producto terminado).

En la bibliografía consultada no se encontraron estudios específicos de validación de cadena de frío para la distribución de mezclas de nutrición parenteral extemporáneas, tal vez debido a que son pocos los laboratorios farmacéuticos elaboradores de estas especialidades medicinales. Un estudio de Tesis muestra un método de validación similar al de nuestro estudio, para transporte de medicamentos termolábiles entre 2 y 8°C, donde ajustan las condiciones del empaque para lograr sostener dicho rango de temperatura durante transporte terrestre a distintos puntos de Perú.²² Existen diversas publicaciones enfocadas a la distribución de medicamentos termolábiles, en general vacunas, destacándose

que en los estudios llevados a cabo en diferentes países se han documentado problemas que muestran rotura de la cadena de frío en un alto porcentaje de los proveedores evaluados, así como la importancia de reemplazar los termómetros por equipos tipo data loggers para el control de la temperaturas. Los autores recomiendan que esta compleja cadena de distribución requiere uso de geles como refrigerantes en el empaque, monitoreo de temperatura y controles periódicos de procesos, así como generar y difundir información respecto a la estabilidad de estos insumos durante el traslado para concientizar y desarrollar una distribución más segura.²³⁻²⁶ La información generada por estos estudios publicados son útiles para comparar los métodos implementados en el proceso que buscamos validar, no así los resultados particulares, debido a las diferencias entre los productos que están siendo distribuidos.

Se debe destacar que un Sistema de Gestión de Calidad involucra la implementación de procesos validados, con sus respectivas normativas internas, dentro de un Plan Maestro de Validación. Esto requiere considerar la aplicación de Buenas Prácticas de Distribución, estas Guías reconocen la importancia del control de la temperatura en la cadena de suministro de medicamentos, y cómo su transporte, manipulación y almacenamiento debe minimizar el riesgo de exposición a temperaturas que pueden impactar en la seguridad, efectividad y calidad de los medicamentos.¹⁴⁻²⁰

En el caso de medicamentos termolábiles, se establece que los mismos deben acondicionarse y transportarse de forma tal de asegurar la conservación de cadena de frío, entre 2 y 8° C, hasta el momento de su administración.²¹ Los laboratorios productores y las empresas distribuidoras deben realizar tanto calificaciones de equipos como validaciones de aquellos procesos considerados críticos, en forma planificada y documentada.¹⁹ Esto permite dar respuesta a los requerimientos de calidad en la gestión de medicamentos termolábiles por parte de los Servicios de Farmacia de las instituciones de salud.⁸

Una limitación de este estudio es que si bien las cajas armadas para los traslados evaluados son representativas de los envíos diarios, debe considerarse que existe variabilidad en relación a la composición y volúmenes de las MNPE, que responden a las necesidades diarias y específicas de los distintos pacientes.

Este estudio de validación permite mostrar la aptitud del proceso de acondicionamiento de MNPE para su distribución, manteniendo la cadena de frío durante todo el traslado desde el Laboratorio farmacéutico hasta el paciente. Considerando que la rotura de la cadena de frío puede ocasionar alteraciones de la compatibilidad y estabilidad de las MNPE, así como fallas en el soporte nutricional, este estudio contribuye a la seguridad del paciente, una de las dimensiones relevantes de la calidad de la atención de la salud.

Bibliografía

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ministerio de Salud. Disposición 2592/03. Actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. Buenos Aires (Argentina); 2003.
2. Albert A, Jiménez Torres V. Formulación de unidades nutrientes parenterales. En: Mezclas IV y nutrición artificial. 4ª Edición. Editorial Nau Llibres. Valencia. 1999: 469-501.
3. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner P, Pérez-Portabella Maristany C et al. Documento de consenso SENPE /SEGHNP /SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Nutr Hosp. 2007;22:710-19.
4. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M. Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñeiro Corrales G et al. En representación del Grupo Nutrición de Farmacia de SENPE-SEFH. Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008. [Citado 12/08/2013] Disponible en: http://www.senpe.com/grupos/senpe_publicaciones_farmacia/ConsensoPreparacion2008.pdf
5. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Dack G et al. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN. 2004;28:S39-S70.
6. Schoder A M. Total parenteral nutrition problems in compatibility and stability. EJHP Practice. 2008; 14:65-7.
7. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Compounding Sterile Preparations. 2013. [Citado 21/06/2014] Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/PrepGdlCSP.aspx>
8. Ricote Lobera I, Santos Mena B, Fraile Gil S, Ortiz Martín B, Hidalgo Correias FJ, García Díaz B. Medicamentos termolábiles: intervención farmacéutica como garantía del mantenimiento de la cadena del frío. Farm Hosp. 2014;38:211-215.
9. Bovaira García MJ, Llorente Fernández L, Rubia Nieto MA, San Miguel Zamora MT. Conservación de medicamentos termolábiles. 2004. Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia: 2004. [Citado 21/06/2014] Disponible en: <http://sefh.es/pdfs/ConservacionDeMedicamentos.pdf>
10. Tuan F, Montalto M, Pell MB, Bianchi M, Pendica S, Traverso ML. Estudio de estabilidad de mezclas de nutrición parenteral extemporáneas neonatológicas con lípidos. Nutr Hosp. 2011;26:522-527.
11. Chaloner Larsson G, Anderson R, Egan A. Guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF). Segunda parte: Validación. Organización Mundial de la Salud. Ginebra; 1998.
12. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. Current Good Manufacturing Practices (CGMP). 2011.
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ministerio de Salud. Disposición 2819/04. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Buenos Aires (Argentina);2004.
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ministerio de Salud. Disposición 7439/99, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte. Buenos Aires (Argentina);1999.
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ministerio de Salud. Disposición 3475/05, Reglamento Técnico MERCOSUR sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos. Buenos Aires (Argentina); 2005.
16. World Health Organization. Annex 5: Good distribution practices for pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations. WHO Technical Report Series No. 937, 2006. 179-204.
17. World Health Organization. Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time and temperature-sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series. 2011;961:324-72.
18. United States Pharmacopeial Convention. USP 31. Chapter <1079> Good Storage and Shipping Practices. Rockville (USA);2007.
19. European Commission. Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Union 2013;C68:1-14.
20. Health Canada; Health Products and Food Branch Inspectorate. Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation. 2011. [Citado 21/06/2014] Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0069-eng.php>
21. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Estandarización del soporte nutricional especializado. Grupo de Trabajo de Nutrición. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado: desarrollo y criterios de evaluación. Farm Hosp.2009;33 Supl 1:1-105.
22. Rivera Rivera L G. Validación del sistema de cadena de frío en la logística de medicamentos y reactivos de 2°C a 8°C. Tesis Doctoral. Universidad Mayor de San Marcos. Lima (Perú): 2007. [Citado 22/04/2015] Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1274/1/rivera_rl.pdf
23. Tuells J. El frágil inicio de la cadena de frío vacunal en España. Gac Sanit.2010;24:354-357.
24. Periañez Parraga L, Gómez Lobón A, Gamón Runnenberg I, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O, Puigventós-Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. Farm Hosp. 2011;35:190.e1-190.e28.
25. Kaufmann JR, Miller R, Cheyne J. Vaccine supply chains need to be better funded and strengthened, or lives will be at risk. Health Affairs. 2011;30:1113-1121.
26. Kartoglu U, Milstien J. Tools and approaches to ensure quality of vaccines throughout the cold chain. Expert Rev Vaccines. 2014;13:843-54.