

Revista SAFYBI

Volumen 60

Nº 167
Octubre de 2020

ISSN: 0558/1265

Uruguay 469, piso 2º B
C1015ABI Buenos Aires,
Argentina

Tel: (54-11) 4373-0462 / 8900

(54-11) 4372-7389

Fax: (54-11) 4374-3630

www.safybi.org

REVISTA
SAFYBI
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL



Visite nuestra
revista
online en

www.safybi.org



Dr. M. Limeres : La ANMAT frente al Covid 19

**Creación de Comité de Expertos de
Ingeniería Farmacéutica**



EN ROEMMERS, LO APOYAMOS EN LA DIFÍCIL TAREA DE PRESCRIBIR

- + Brindando medicamentos de calidad.
- + Ofreciendo presentaciones que cubren tratamientos completos.
- + Respetando el uso racional de medicamentos con drogas aprobadas por las guías nacionales e internacionales de manejo clínico.



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

Línea Solar

la más alta tecnología aplicada en aerosol



Sistema B.O.V Aerosol - Bag on Valve

Asistencia integral en Argentina

- Maquinaria
- Proceso
- Producto
- Formulación
- Packaging

Ventajas:

Continuous spray

Spray 360°

Conservative Free

Airless System



Coster Group

Coster Packaging S.A.

Ruta 8, Km.60. Calle 14 y 9 | B1629MXA | Pque. Ind. Pilar | Pcia. Buenos Aires | Argentina
Tel. (+54 230) 446-6206 | Fax (+54 230) 449-6664 | e-mail: christian.trapaglia@coster.com

www.coster.com



Comisión Directiva

Presidente:

Dr. Federico E. Montes de Oca

Vicepresidente:

Dr. Alejandro A. Meneghini

Secretaria:

Dra. Viviana Boaglio

Prosecretaria:

Dra. Susana B. Muñoz

Tesorero:

Dr. Jorge Ferrari

Protesorero:

Dr. Elías B. Gutman

Vocales Titulares:

Dra. Erundina Marta Fasanella

Dra. Vanesa Andrea Martinez

Dr. Víctor Eduardo Morando

Dr. Luis Alberto Moyano

Dra. María Eugenia Provenzano

Dr. Norberto Claudio Vilariño

Vocales Suplentes:

Dra. Laura Andrea Botta

Dra. Mirta Beatriz Fariña

Dra. Nora Matilde Vizioli

Comités de Expertos

Ver información actualizada en la página 12

Uruguay 469 2º B
C1015ABI Bs. As., Argentina
Tel.: (54-11) 4373-0462 / 8900
Tel.: (54-11) 4372-7389
Fax: (54-11) 4374-3630
info@safybi.org / www.safybi.org

Revista SAFYBI

COMITÉ EDITOR

Director:

Lic. Rodolfo Rubio-García

Consejo Asesor:

Dr. Federico Montes de Oca

Dr. Alejandro Meneghini

Dra. Viviana Boaglio

Dr. Germán Fernández Otero

Corresponsal de Asuntos Universitarios:

Dra. Susana B. Muñoz

Diseño gráfico:

Virginia Gallino

Comercialización:

DKsiclo Group

Cel: (011) 15-4474-2426

dkaplan@dksiclo.com

Coordinación General:

Lic. Doris Kaplán

Foto de tapa: Virus Counter® 3100 lleva la cuantificación de virus a nuevos niveles de precisión, velocidad y simplicidad.



ISSN 0558-7265

Inscripta en el Registro Nacional de Propiedad
Intelectual N° 5278505

Propietario y Publicación Trimestral de la Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial,
Uruguay 469 2º B, Buenos Aires, Argentina.

Está incorporada al servicio de información bibliográfica internacional Pharmaceutical Abstracts Service.

SAFYBI es publicada en Buenos Aires. Circula sin cargo entre profesionales y empresas asociadas a SAFYBI.

Las opiniones vertidas en artículos y traducciones son exclusiva responsabilidad de los Señores Autores.

Producción integral: **DKsiclo Group**

E-mail: info@dksiclo.com

Impreso en Galt S.A.: Ayolas 494- CABA
Tel.: 4303-3723 - www.galtprinting.com

Cambios de domicilio, teléfono y correo electrónico

Se ruega a los socios que notifiquen inmediatamente a la Secretaría todo cambio de domicilio, número telefónico o e-mail con el objeto de que no se interrumpan las comunicaciones de la Institución ni se envíen publicaciones a direcciones no vigentes.



Recuerde que puede abonar la cuota societaria por medio de la adhesión
a débito automático de tarjetas

VISA





Claramente el favorito del mundo

Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar Pharma.

El líder mundial en dispositivos oftálmicos multidosis libre de conservantes.

Toda persona que busca un dispositivo multidosis aprobado para el cuidado de la vista, que sea seguro, estable y no tenga conservantes, llega a la misma solución: Aptar Pharma.

Nuestro Ophthalmic Squeeze Dispenser (OSD) es el dispositivo líder de los medicamentos recetados y no recetados que no utilizan conservantes. Ofrece una seguridad microbiológica inigualable, está aceptado por las autoridades regulatorias de todo el mundo y cuenta con un historial demostrado, con casi 250 referencias de mercado en todo el mundo, por lo que no encontrará nada parecido.

Observe las características inigualables del Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar:

- El primer y único dosificador multidosis sin conservantes aprobado por la FDA
- Una plataforma tecnológica versátil que ofrece una gran variedad de configuraciones personalizadas para adaptarse a cada una de sus formulaciones
- Una gama de servicios diseñada para acelerar y eliminar los riesgos en el proceso desde el desarrollo hasta la comercialización del producto. No busque más, la respuesta está ante tus ojos.

Realice su próxima oportunidad para el cuidado de los ojos con nuestro Ophthalmic Squeeze Dispenser. Póngase en contacto con Ariel Alvarez Novoa, Product Manager para Aptar Pharma Latinoamérica: ariel.novoa@aptar.com.

Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar Pharma.

Líder mundial en dispositivos multidosis sin conservantes para el cuidado de los ojos.



Delivering solutions, shaping the future.

Aptar 
pharma

SAFYBI

- 8 Carta del director
La capacitación en el marco del COVID19
- 10 Palabras de la Presidencia
SAFYBI: un paradigma de resiliencia

- 13 Comités de Expertos
- 14 Cursos

ARTÍCULOS

ANMAT

- 16 ANMAT frente a COVID-19
Por Dr. Manuel Limeres, Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

CONICET

- 18 Desarrollan herramienta para el monitoreo cuantitativo de la carga viral del COVID-19

USP

- 20 Componentes Elastoméricos para Sistemas de Administración y Envases de Productos Inhalables. *Estímulo al proceso de revisión*
Michael N. Eakins, Desmond G. Hunt, Leslie Furr

Aseguramiento de la calidad

- 28 La Gestión de Riesgos de Calidad (QRM)
Prof. Farm. y Bioq. Martin Dobovšek
- 29 Calificación de embalaje para productos farmacéuticos en cadena de frío

Biotecnología

- 32 Un test de diagnóstico innovador para el testeo masivo de casos en nuestro país
Por María Teles y Augusto Pich Otero, Comité de Expertos en Biotecnología
- 34 Entrevista a Adrian Vojnov, Director del ICT Cesar Milstein (CONICET – Fundación Pablo Cassará) por el desarrollo del NEOKIT COVID-19
Por María Teles y Augusto Pich Otero, Comité de Expertos en Biotecnología

Asuntos regulatorios

- 36 Patentes de productos farmacéuticos: el "Informe de libertad de acción" (*Freedom To Operate*) en el mercado farmacéutico argentino
Licenciado Fabían Biali

Ingeniería farmacéutica

- 40 World Class Manufacturing
Ing. Roberto Freijomil miembro del comité de expertos de Ingeniería Farmacéutica
- 48 Comité de Expertos de Ingeniería Farmacéutica

Material de empaque

- 50 Capacitaciones
- 51 Encuentro Técnico con el Comité de Expertos en Materiales de Empaque Farmacéutico
Ing. Guillermo Sessa con revisión del Ing. Alberto Esteban Alvarez
- 53 Programa de Especialización de Packaging Farmacéutico – 2021
- 56 El desconocido uso del análisis de fractura y los ensayos de resistencia mecánica para la evaluación de envases de vidrio en la industria farmacéutica
Ing. Edgardo Sambrano

Microbiología

- 59 Suero equipo hiperinmune anti SARS-CoV-2
- 62 Endotoxinas: El Impacto de los Riesgos en la Cadena Logística y de la Dependencia del LAL
Kevin L. Williams y Brendan Tindall

Recursos Humanos

- 66 Expatriados, Relocalizados, lo cierto es que el profesional argentino es muy apreciado
Lic. Claudia Roitman

Nuestros anunciantes

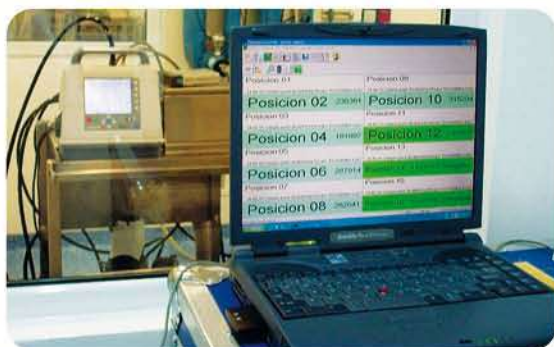
- 67 **Vaisala**
GMP para el mapeo de un almacén: guía paso a paso para validar las instalaciones de almacenamiento de la industria de ciencias de la vida
- 74 **Hixwer**
Hixwer Company SA y Hixwer Argentina SA anuncian el relanzamiento de su División Bioprocesos para América Latina
- 76 **Sartorius**
Cómo evitar la contaminación en el pipeteo
- 78 **Webinars On Demand**
- 80 **Westric**
Unidades de filtrado y esterilización Westric

Ferretti Validaciones



2000-2020 • 20 años de Excelencia y Servicio

- Ensayos de fuga en filtros HEPA
- Determinaciones de velocidad y caudal de aire
 - Determinación de patrones de flujo de aire
 - Determinación de presiones diferenciales
 - Conteo de partículas en áreas limpias y equipos de flujo laminar, incluyendo equipos de seguridad biológica
- Conteo de partículas en línea de aire comprimido
 - Mediciones de iluminación y nivel sonoro



Contamos con instrumentos
necesarios y calibrados,
personal calificado por Eagleson
Inst. (USA), Barcelona (España) y
certificados por normas
ISO 9001-2015

Ponemos nuestro Departamento Técnico
a su disposición para resolver dudas
sobre Normativas y Reglamentaciones
vigentes a cumplir en el ámbito
Provincial y Nacional



Management
System
ISO 9001:2015

www.tuv.com
ID 9105064757

Ferretti
Validaciones



Capdevila 144 • (1828) Banfield • Buenos Aires • Argentina
Tel/Fax: (54 11) 4242 4261 / 4242 0694
www.validaciones.net • info@validaciones.net

Carta del director

La capacitación en el marco del COVID19

Por Lic. Rodolfo Rubio-García



En un ambiente de restricciones la Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial ha redoblado esfuerzos para mantener la capacitación e información a sus asociados y a toda la gente



de la industria. Quienes hacemos la revista nos hemos trazado como objetivo la misma dirección de las autoridades de SAFyBI: llevar al público profesional-lector las novedades de los temas que están en vigencia y aquellos por venir, y COVID 19 es lo más trascendente en estos momentos. Por ese motivo, en la lectura de estas páginas observarán varios temas en esa problemática que nos acucia a todos.

ANMAT a través de su administrador, Dr. Manuel Limeres, nos muestra cuáles son los desafíos que debieron enfrentar por la pandemia y los retos que afrontan día a día, lo que nos explica por qué la ANMAT puede mostrar resultados satisfactorios, gracias a la madurez alcanzada luego de 28 años de trayectoria desde la creación del organismo que él preside.

Siguiendo con el COVID 19, el Comité de Expertos de Biotecnología nos comparte dos entrevistas muy interesantes: una al Dr. Adrián Vojnov -director del ICT César Milstein-, sobre el desarrollo del NEOKIT, y la otra al Dr. Daniel Ghiringhelli -investigador principal CONICET y Co-fundador de Productos Biológicos S.A.-, sobre el desarrollo del kit ELA CHEMSTRIP.

En línea con los temas relacionados con el COVID 19 el Comité de Expertos de Microbiología realizó una entrevista al Dr. Juan Carlos López y a la Bioq. Valeria Higa -del grupo BIOL- sobre la producción del suero equino anti SARS-CoV-2, que nos da información muy completa, didáctica e interesante que vale la pena leer.

Por supuesto, en la columna del CONICET también hay una nota sobre el desarrollo de una herramienta para el monitoreo cuantitativo de la carga viral del COVID-19.

La generación de herramientas para detectar y tratar el COVID-19 ha disparado consultas sobre el interés de patentamiento de los mismos, por lo que nos pareció oportuno solicitarle una nota al experto en patentes Lic. Fabián Biali, el cual escribió sobre la necesidad de presentar el Informe de Libertad de Acción para aquellos que deseen exportar o fabricar un producto que puede estar protegido por un tercero.

Nos complace presentar el trabajo del Comité de Expertos de Material de Empaque donde realizan un resumen de su actividad pasada, y nos informan el programa de Especialización de Packaging Farmacéutico a dictarse el próximo año, con una duración de más de 90 h.

Además publicamos un método nuevo de análisis y control del material de vidrio, a cargo del Ing. Edgardo Sambrano.

En línea con lo anterior el Comité de Expertos de Aseguramiento de la calidad nos presenta una nota sobre cómo se califican los embalajes para productos en cadena de frío.

Un tema de actualidad sobre la emigración de profesionales a empresas en el extranjero está escrito por la Lic. Claudia Roitman, donde detalla algunas de las situaciones a enfrentar en la relocalización del profesional y su familia.

Tenemos una excelente noticia que es la creación de un nuevo Comité de Expertos en temas de Ingeniería Farmacéutica, que se abocará a los contenidos sobre los aspectos tecnológicos aplicados a la producción farmacéutica, con distintos ejes temáticos sobre diseño, sistemas y servicios, o automatizaciones en plantas, sin dejar de lado temas de actualidad como la consideración de la industria en farma 4.0. Todos los detalles y objetivos del nuevo comité podrá verlos en estas páginas. Este comité debuta en la revista con el excelente artículo del Ing. Roberto Freijomil sobre Word Class Manufacturing.

Como es habitual la USP nos envía un material en etapa de discusión de los "Componentes Elastoméricos para Productos Inhalables" que luego de un período de revisión se publicará en su farmacopea; su lectura es muy necesaria porque nos anticipa las próximas novedades sobre la materia.

Agradecemos el aporte del Dr. Martín Dobovšek sobre un tema siempre de actualidad como es la "Gestión de Riesgos de Calidad", que en su artículo da un enfoque por demás interesante propio del excelente docente reconocido en el ambiente universitario.

Por último, una muy buena noticia para todos los colegas de la industria que se informan con la revista: desde el número anterior que lo hemos puesto a prueba y desde ahora, podrán ir directamente a los artículos de interés marcando sobre el título en el sumario, y volviendo al mismo marcando en el pie de página sobre el texto REVISTA SAFYBI. Este fue un pedido muy reiterado que nuestra diseñadora Virginia Gallino ha podido concretar, y le estamos muy agradecidos por ello. Sin embargo, mi recomendación es la lectura completa de la revista dado los artículos de alta calidad.

Mi agradecimiento como siempre a los coordinadores de los Comités de Expertos que hacen realidad el interés demostrado por parte de los colegas por la revista.

Hasta la próxima.



Colaboramos con nuestros clientes **para que desarrollen más y mejores productos**

- Análisis de patentes
- Validación de proceso
- Ensayos de estabilidad
- Elaboración de dossier
- Desarrollo de formulaciones complejas
- Escalado y transferencia de tecnología
- Desarrollo y validación de métodos analíticos
- Producción de lotes comerciales

SAFYBI: un paradigma de resiliencia

Por Dr. Federico Montes de Oca, presidente de SAFYBI

El cierre de este número nos encuentra a casi 8 meses de aislamiento social debido a la pandemia de COVID-19. A pesar de la incertidumbre inicial, este año ha sido para SAFYBI uno de los más innovadores y prolíficos de su historia. El hecho de que ya hacía varios años que todas nuestras actividades fueran transmitidas en forma sincrónica a través de internet nos facilitó la adaptación al nuevo escenario. Fuimos capaces de reorganizarnos rápidamente para brindar el servicio de siempre con el 100% del equipo de SAFYBI en sus hogares. Los comités de expertos comenzaron a realizar sus reuniones también a través de nuestra plataforma virtual logrando un nivel de propuestas excepcional.

No solamente ha sido el año en el que mayor cantidad de actividades hemos organizado sino también en el que las propuestas no aranceladas exclusivas para socios han constituido un programa en sí mismas que ha cubierto un amplio espectro del ejercicio profesional industrial.

En referencia a las actividades anuales, el Programa de Especialización en Asuntos Regulatorios cursó su 8va edición con un número récord de inscriptos y de participación de funcionarios de ANMAT-INAME que compartieron su visión de un escenario altamente complejo debido a la pandemia. En agosto comenzó la 4ta cohorte de la Carrera de Especialista en Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos dictada en convenio con la Universidad Kennedy que se encuentra aprobada por CONEAU y cuyo título se encuentra reconocido por el Ministerio de Educación de la Nación. Es importante recordar que la carrera permite obtener la matrícula de especialista en farmacia industrial del Ministerio de Salud de la Nación. Finalmente, este año inauguramos con alrededor de 50 participantes la primera edición de la Diplomatura en Farmacia Industrial que impulsó el Comité de Expertos en Tecnología Farmacéutica de Productos No Estériles. Una propuesta innovadora en su formato de cursada los sábados por la mañana cada 15 días que ha tenido excelente aceptación. El recorrido por las diferentes áreas de la fabricación y control industrial de medicamentos a través de expertos en cada tema ha resultado en una propuesta muy valorada por los participantes al punto de querer seguir participando el año entrante otra propuesta similar complementaria. Para el 2021 se han definido al momento 6 programas anuales, duplicando así las propuestas de formación anuales. Durante el mes de noviembre y diciembre, estaremos comunicando los programas.

Un párrafo aparte, literalmente, debe ser dedicado a otra iniciativa que si bien se venía gestionando con anterioridad, vio la luz por primer vez este año: la publicación de los Documentos Técnicos de Referencia (DTR) y las Guías de Orientación (GO) cuyos autores forman parte de los diferentes Comités de Expertos. Los DTR describen en profundidad un tema particular mientras que las GO son docu-

mentos más breves que tratan de temas que requieren una posición más inmediata. En estos 8 meses se han publicado los siguientes DTR: "Lineamientos para asegurar la capacitación técnica y continua del personal en la Industria Farmacéutica", "Utilización de herramientas estadísticas en la Industria Farmacéutica", "Gráficos de control estadístico" y "Gráficos de Shewhart". Dentro de las Guías de Orientación podremos encontrar los siguientes títulos: "Cubre nariz, boca y mentón COVID-19", "Recomendación en el uso de oxígeno medicinal durante COVID-19", "Recomendaciones higiénico ambientales para la fabricación de productos médicos en el contexto de la reconversión de industrias generada por la pandemia COVID-19" y "Recomendaciones para el mantenimiento de las BPF en contexto de COVID-19". Mis más sinceras felicitaciones a todos aquellos autores y revisores que han volcado su conocimiento para compartirlo en forma libre y gratuita a través esta propuesta. La comunidad toda valora enormemente esa generosidad!

Otro aspecto importante en el que hemos avanzado este año es el de estrechar vínculos con organizaciones similares de la región con el objetivo de aunar esfuerzos en compartir conocimientos y realidades que son propias de este espacio geográfico. En esta iniciativa liderada por nuestro Vicepresidente, Alejandro Meneghini, se firmaron convenios marco de cooperación con la Asociación de Químicos Farmacéuticos del Uruguay (AQFU) y con la Asociación Paraguaya de Químicos de la Industria Farmacéutica (APAQUINFA). Asimismo, nos encontramos trabajando con SINDUSFARMA de Brasil, CIFABOL de Bolivia, el Colegio de Farmacéuticos en Perú, la Academia Nacional de Farmacia de México entre otros. El desafío comienza con los acuerdos pero nuestro objetivo es lograr una fluida interacción entre las organizaciones que permita a nuestra comunidad interactuar en actividades conjuntas, participar en la redacción de documentos conjuntos, pensar temas de interés mutuo, entre otros. En ese camino de regionalización estamos convencidos de que SAFYBI tiene mucho para aportar y compartir, como así también mucho para aprender y conocer. Seguiremos construyendo puentes con la región y con el mundo.

Uno de esos puentes, en este caso con la USP, permitirá a los socios activos, adherentes y estudiantes acceder a partir de diciembre, a través de SAFYBI, a realizar consultas a la versión online vigente de la Farmacopea mencionada. ¡Seguimos sumando beneficios para nuestros socios!

La Revista SAFYBI dirigida por el Lic. Rodolfo Rubio García sigue creciendo. Mis felicitaciones por este excelente número que refleja el talento y el potencial que tiene la industria farmacéutica argentina.

Sin duda, SAFYBI ha demostrado una enorme resiliencia. ¡Gracias a todos por hacerlo posible! Quienes hacemos SAFYBI pero también a toda la comunidad que participa en las actividades que generamos. GRACIAS!



LA FORMULACIÓN DEL PRODUCTO ES CIENCIA. EL DISEÑO DEL PRODUCTO ES ARTE.

Los productos más exitosos para la Salud del Consumidor son aquellos desarrollados sobre la base de la ciencia de la nutrición humana y con un moderno diseño de su forma de dosificación.

La pasión y la experiencia de Catalent en miles de lanzamientos exitosos y de miles de millones de dosis suministradas puede ayudar a crecer su marca. **Catalent, donde la ciencia se encuentra con el arte.**

Catalent
CONSUMER HEALTH

presentamos
nueva
identidad



akribis

Monitoreo de Procesos Críticos

Conocimiento y tecnología para sus procesos críticos

- › Data loggers para monitoreo de temperatura y humedad: Multi uso, descartables, USB directo.
- › Dispositivos para monitoreo de cadena de frío.
- › Data Loggers de alta temperatura para procesos de esterilización y pasteurización.
- › Data Loggers con transmisión de datos por Wi Fi con mails como sistema de reporte y alertas.
- › Sistemas de monitoreo de múltiples variables, por web con sistemas de alerta via mail y telefónica.
- › Etiquetas integradoras tiempo temperatura.
- › Contadores de partículas para áreas limpias.



www.akribis.info

Tel: 54.11. 4633.9550 /Rotativas
info@akribis.info | www.akribis.info
Bacacay 2180, Piso 1° Oficina B | C1406GDL
Buenos Aires . Argentina



SAFYBI - Comités de Expertos

ALMACENAMIENTO, TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS PARA LA SALUD

COORD.: Dra. Norma Amaya
CO-COORD.: Dr. Luis Moyano

Dr. Pablo Álvarez
Dra. Nélida Camussa
Dra. Cecilia Di Toro
Dr. Marcelo Claudio Feijoo
Dra. Liliana Kuharo
Dra. Marcela Mastandrea
Dra. Julieta Morán
Dra. Susana Muñoz
Dr. Juan Rolandi
Dra. Adriana Saisi
Dra. Estela Torres

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

COORD.: Dra. Cecilia Sobrero
CO-COORD.: Dr. Hugo Calandriello

CO-COORD.: Dr. Ronaldo Mayer
Dr. Gustavo Hernán Aguirre
Dr. Sebastian Bence
Dra. Laura Botta
Dra. Yael Cobresi
Dr. Martín Dobovsek
Dr. Guillermo Alberto Duda
Dra. Jimena García
Dra. Sabrina Lozano
Dra. Mariela Mendoza
Dr. Alejandro Meneghini
Dr. Sergio Oviedo
Lic. Pablo Ponziani
Dra. Sonia Rodríguez
Dra. Sandra Rumiano
Dr. Julio Salvadori

ASUNTOS REGULATORIOS

COORD.: Dra. Yanina Mariela Chinuri
CO-COORD.: Dra. Laura García del Busto

CO-COORD.: Dra. Lorena Andrea Torrents

Dra. Silvia Boni
Dr. Ricardo Díaz
Dra. Carla Di Verniero
Dra. Rosana Hilal
Dra. Verónica Ibarra
Dr. Roberto Kuktosky
Dra. Anabela Martínez
Dra. Virginia Peluffo
Dr. Jorge Ariel Pousa
Dra. Carina Rismondo
Dra. Carolina Sian
Dra. Andrea Simanski
Dra. Cintia Stefano

BIOTECNOLOGÍA

COORD.: Dra. María Marta Teles
CO-COORD.: Dr. Augusto Pich Otero

CO-COORD.: Dr. Esteban Fuentes
Dr. Fabian Nigro
Dra. María Eugenia Provenzano
Dr. Baltar Serrano
Dra. Elena Yeyati

GASES MEDICINALES

COORD.: Dr. Mauricio González
CO-COORD.: Dra. Marcela Arce

Dr. Miguel Baduy
Dra. Amalia Barboza
Dra. Andrea Desideri
Dr. Rubén Orselli
Dr. Mariano Pascualini
Dra. Daniela Saravia
Dr. Carlos Suárez Rodríguez

HIGIENE, SEGURIDAD Y GESTIÓN AMBIENTAL

COORD.: Ing. Jorge Vicente Fernández

CO-COORD.: Lic. Alberto Santos Capra

Lic. Miguel Bucci
Lic. Carlos Eduardo Campi
Lic. Hernán Cardozo
Lic. Pablo Ponziani
Lic. Rubén Douglas Zeliz

INGENIERÍA FARMACÉUTICA

COORD.: Farm. Germán Fernández Otero

CO-COORD.: Farm. José María Pendas

Ing. Esteban Álvarez
Ing. Luis Arcidiacone
Ing. Roberto Arias
Ing. Mario De Luca
Ing. Rodolfo Díaz
Ing. Roberto Freijomil
Ing. Nestor Lacquaniti
Ing. Cristian Muzzio
Ing. Carlos Russo

MATERIAL DE EMPAQUE

COORD.: Dra. María Gisela Bologna
CO-COORD.: Ing. Guillermo Javier Sessa

Ing. Alberto Esteban Álvarez
Ing. Jorge Avellaneda
Ing. Gustavo Grobe
Ing. Pablo Andrés Maiorana
Farm. Matías Monaco
Ing. Horacio Nieco
Ing. Roxana Palazzo
Lic. Diego Alexis Szkvarka

MATERIAS PRIMAS FARMACÉUTICAS

COORD.: Dr. Martín Alejandro Miceli
CO-COORD.: Dra. Viviana Marcela Boaglio

Dr. Ricardo Cattolica
Dr. Carlos Valentín Fernández
Dra. Cintia Stefano
Dr. Vicente Tarsia
Dr. Sebastián Vitale

MICROBIOLOGÍA

COORD.: Dra. Herminia Telli
CO-COORD.: Dr. Sergio Ricardo Iglesias

Dr. Joaquín Ayarza
Dr. Martín Domínguez
Dra. Marta Fasanello
Dr. Walter Horacio Mazzini
Dra. Stella Maris Stagnaro

PRODUCTOS MÉDICOS Y ESTERILIZACIÓN

COORD.: Dra. Romina Rodoni
CO-COORD.: Dra. Verónica Gerber

Dra. Rosana Albrecht
Dra. Cecilia Arnaboldi
Dr. Walter Butkus
Dra. Mónica Cameo
Dra. Paula Cameo
Dr. Pablo Carbonell
Dra. María Celeste González
Dra. María del Carmen Graziano
Dra. Liliana Iervasi
Dra. Laura Lava
Dra. Amira Majdalani
Dra. Paula Marotta
Dra. Vanesa Martínez

QUÍMICA ANALÍTICA

COORD.: Dra. Nora Vizioli
CO-COORD.: Dra. Mariana Osorio

Dra. Silvia Chiarelli
Dra. María Emilia Giménez
Dr. Bernardo Gutman

Lic. Hernán Invenenato
Lic. Andrés Jiménez del Pino
Dra. Marcia Cecilia Rusjan
Dra. Adriana Segall
Dra. Magali Sáenz
Dr. Sebastián Pérez

SISTEMAS INFORMÁTICOS Y AUTOMATIZACIÓN INDUSTRIAL

COORD.: Dr. Gustavo Lago
CO-COORD.: Dra. María Laura Borzone

Sr. Néstor Bonacina

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PARA DESARROLLO Y PRODUCCIÓN DE FORMULACIONES ESTÉRILES

COORD.: Farm. Eduardo Frydman
Bioing. Jessica Analía Royón
Farm. Hugo Salto

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PARA DESARROLLO Y PRODUCCIÓN DE FORMULACIONES NO ESTÉRILES

COORD.: Dr. Víctor Morando
CO-COORD.: Dra. María Laura Maurizio

Dr. Javier Sebastián Barber
Dr. Gustavo Barzola
Dr. Jorge Budzicky
Dr. Fabián de Bonis
Dr. Jorge Ferrari
Dr. Arturo Hoya
Dr. Gabriel Monsalvo
Dra. Fabiana Nieto
Dr. Carlos Luis Scoccia Cestac



LACTOSE MONOHYDRATE

Sieved and Milled Lactose



EXCIPRESS™

Lactose for Direct Compression



EXCIPURE™

Lactose for Dry Powder Inhalation (DPI)



TREND CHEMICAL GROUP

Tel. +54 11 4723 2700 - info@trendchemical.com

CONTAMOS TAMBIÉN CON LAS SIGUIENTES ESPECIALIDADES:

EXCIPIENTES, CUBIERTAS, INGREDIENTES ACTIVOS, PUNZONERÍA Y TUBERÍAS DE SILICONA, EMULSIFICANTES, FILTROS UV, ELASTÓMEROS DE SILICONA, CONSERVANTES, MODIFICADORES SENSORIALES Y REOLÓGICOS, PIGMENTOS DE EFECTO Y METÁLICOS

Próximos cursos a dictarse en noviembre y diciembre 2020 modalidad on-line

Programa de Habilidades Gerenciales para Mandos Medios

Código: 0730

Fecha y horario: 10, 17 y 24 de noviembre y 1º de diciembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Tecnología Farmacéutica para Desarrollo y Producción de Formulaciones No Estériles

Objetivos: Incorporar habilidades y competencias que permitan liderar y gestionar la concreción de objetivos en entornos organizacionales adversos.

Envases de vidrio de aplicación farmacéutica

Código: 0732

Fecha y horario: 10 y 17 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Material de Empaque

Objetivos: Los viales, ampollas de vidrio se usan comúnmente en el embalaje de productos medicinales. Las buenas prácticas de manipulación del vidrio son esenciales para asegurar el rendimiento de los envases.

Se presentará información sobre los fundamentos del vidrio y sus propiedades, se expondrán los principios básicos de inspección del vidrio, información adicional sobre la rotura de vidrios, incluyendo una descripción general del análisis de fracturas.

Además, se expondrán las etapas de proceso en la fabricación de envases de vidrios, sus características técnicas, sus controles y los diferentes tipos de envases utilizados en el mercado farmacéutico.

Validación de un CDS (Sistema de Datos Cromatográficos) en el laboratorio analítico – caso de estudio

Código: 0743

Fecha y horario: 10 y 12 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Química Analítica / Sistemas Informáticos y Automatización Industrial

Objetivos: Brindar Las Herramientas Necesarias para validar CDSs y aplicarlas en forma práctica.

Integración de los principios y actividades de la GESTIÓN DE RIESGO en un sistema de calidad

Código: 0683

Fecha y horario: 13 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Aseguramiento de la Calidad

Objetivos: Este curso proporciona una introducción al concepto del riesgo y su gestión en la industria farmacéutica, de dispositivos médicos y dispositivos de diagnóstico In vitro (DIV).

Explicita conceptos para su integración con un sistema de gestión de calidad (SGC) así como aspectos significativos para aplicar eficientemente los recursos durante esa integración. Se abordan conceptos de gestión de riesgos tanto nivel local como internacional.

Introducción a los Asuntos Regulatorios de Cosméticos y Cosmetovigilancia

Código: 0678

Fecha y horario: 17 y 24 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Asuntos Regulatorios

Objetivos: Capacitar a estudiantes, profesionales no experimentados, técnicos y personal de Asuntos Regulatorios en la comprensión del trabajo realizado en el área de Cosméticos. Introducir a los participantes en la forma de llevar a cabo las tareas relacionadas con el mantenimiento del sector de Asuntos Regulatorios de Cosméticos.

Claves para llevar adelante una reunión digital

Código: 0734

Fecha y horario: 18 de noviembre 2020 | 18:30 - 20:30

Área: Aseguramiento de la Calidad

Objetivos:

- Adquirir conocimientos sobre los aspectos clave a tener en cuenta en una Formación virtual.
- Conocer los elementos que conforman la organización de una reunión digital
- Conocer aquellas prácticas que asegurar el éxito de una reunión digital.

Gestión de Mantenimiento en la Industria farmacéutica

Código: 0719

Fecha y horario: 19 y 20 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Ingeniería Farmacéutica

Objetivos: Introducir las metodologías y prácticas de mantenimiento industrial de clase mundial aplicadas a la industria farmacéutica presentando las tendencias actuales. El curso se orientará especialmente a los aspectos técnicos y a la gestión de los programas de mantenimiento y los costos asociados. Se abordará la utilización de indicadores de gestión de mantenimiento.

Odisea 2021: de la Calificación de embalaje a la Validación de transporte

Código: 0726

Fecha y horario: 24 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Aseguramiento de la Calidad

Objetivos: Establecer estrategias de Selección de material de embalaje de acuerdo a los principios de las normativas ICH y recomendaciones de PDA. Definir Parámetros Críticos para la Configuración de embalaje apropiada al producto de transporte

Crear una estrategia de Calificación de la Configuración seleccionada bajo condiciones controladas.

Conocer las variables críticas para Validar el proceso de transporte.

Salud y Seguridad en el Teletrabajo en Tiempos de COVID

ACTIVIDAD GRATUITA Y EXCLUSIVA PARA SOCIOS

Código: 0735

Fecha y horario: 26 de noviembre 2020 | 17:00 - 18:30

Área: Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental

Objetivos: La pandemia del COVID-19 generó cambios obligados en el desarrollo de las actividades, llevando a implementar el Teletrabajo en varios sectores de la Industria Farmacéutica, Cosmética y Afines. El objetivo del Webinar es enunciar los principios básicos de esta forma de trabajo y evaluar los riesgos asociados no siempre tenidos en cuenta.

Automatización en tiempos de Industria Farmacéutica 4.0

Código: 0718

Fecha y horario: 26 de noviembre y 3 de diciembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Ingeniería Farmacéutica

Objetivos: Se trata de un curso básico que tiene la finalidad de introducir los conceptos más relevantes y actuales de los sistemas de automatización aplicados a la industria farmacéutica. Los ejemplos que se desarrollarán estarán basados en casos prácticos de aplicación a las necesidades de nuestra industria, tanto local como internacional.

La comprensión de estos conceptos resulta esencial para avanzar en proyectos de Automatización de Equipos y Procesos y una correcta definición de URS de sistemas automatizados

Este curso es el primero de una serie de tres que se complementará con los módulos intermedio y avanzado de forma de poder brindar una capacitación gradual e integradora en el complejo tema de la automatización industrial.

Avances en Nanotecnología Farmacéutica

ACTIVIDAD GRATUITA Y EXCLUSIVA PARA SOCIOS

Código: 0739

Fecha y horario: 26 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Tecnología Farmacéutica para Desarrollo y Producción de Formulaciones No Estériles

Objetivos: La Nanotecnología es una ciencia que avanza constantemente. Particularmente la nanotecnología farmacéutica es un campo

de interés creciente. Con cerca de 250 productos aprobados o en fases clínicas y un mercado de 150 mil millones de dólares en 2019, entender los avances de este segmento de la industria farmacéutica se vuelve una herramienta fundamental para el desarrollo profesional de los diferentes actores. En este curso profundizaremos sobre los más novedosos métodos de manufactura y los desafíos asociados con el scaling-up de este tipo de productos.

Autoprotección para mejorar la prevención y respuestas ante emergencias y catástrofes

Código: 0744

Fecha y horario: 30 de noviembre 2020 | 17:00 - 18:30

Área: Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental

Objetivos: Presentar Los Lineamientos De Los Planes De Evacuación Y Respuesta Ante Emergencias Y Catástrofes, Siguiendo Los Lineamientos Requeridos Por La Autoridad Regulatoria En El Ámbito De La Ciudad De Buenos Aires.

Sistema de sellado plano vs. rotativo de blisteras farmacéuticas

Código: 0747

Fecha y horario: 1 y 2 de diciembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Material de Empaque

Objetivos: Otorgar a los asistentes las herramientas técnicas y el conocimiento necesario que lo ayuden a comprender ambos procesos de sellado plano y rotativo, desde el punto de vista de los materiales de empaque, aluminio y polímeros formables, y desde el punto de vista de los equipos de envasamiento máquinas blisteras.

Así como también generar criterio que asistan en la toma de decisión de cuál sistema podría adaptarse mejor a las necesidades propias.

Residuos Químicos Peligrosos

Código: 0745

Fecha y horario: 3 de diciembre 2020 | 17:00 - 19:00

Área: Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental

Objetivos: Revisión de la legislación vigente en la materia tanto Nacional como de CABA. Conocer los requisitos para la solicitud del Certificado de Aptitud Ambiental; y para realizar la inscripción como generador de residuos peligrosos/patogénicos.

Lineamientos para Auditores Internos de Sistemas de Gestión de la Calidad

Código: 0721

Fecha y horario: 10 de diciembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Aseguramiento de la Calidad

Objetivos: Capacitar para desempeñar la función de Auditor Interno de Sistemas de Gestión de Calidad y Ambiental en la Industria Farmacéutica y otras similares con entornos regulados bajo lineamientos norma IRAM-ISO 9001 y norma IRAM-ISO 19011.

Brindar herramientas al Auditor para que cumpla correctamente su función según las BPF Disposición ANMAT 3602/2018.

ANMAT frente a COVID-19

La agencia reguladora en tiempos de pandemia: el desafío de reinventarse ante la emergencia sanitaria epidemiológica

Por Dr. Manuel Limeres

Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).



Al igual que cualquier otro sector de nuestro país y del mundo, la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) se encontró inmersa en el desafío de transformarse frente al escenario de la pandemia global por COVID-19. Esta transformación implicó, principalmente, el traspaso de la mayoría de las actividades diarias a un formato de trabajo remoto y la virtualización de todos los canales de comunicación (tanto interna como externa).

Si bien esta transformación fue inesperada, arribó en un momento de madurez de la Administración, ya que en agosto cumplió 28 años de trayectoria y camino recorrido en pos de la vigilancia de los productos para la salud.

Nuevas modalidades conllevan nuevas capacidades

Ser capaces de responder rápidamente a la demanda de soluciones a distancia y simplificadas fue uno de los factores primordiales a resolver por la Agencia Sanitaria. A través de la digitalización de las Mesas de Entradas (se recibe toda la documentación vía casillas de email) y el diligenciamiento electrónico de los oficios, se buscó no sólo **no discontinuar el flujo de actividades y trámites, sino dar celeridad a procesos vitales** como inscripción y registro de productos sanitarios esenciales.

Trámites de las categorías más utilizadas y solicitadas por la emergencia sanitaria fueron sometidos a mecanismos de simplificación, digitalización y/o excepción temporal de intervención para facilitar el acceso. **Plataformas digitales** como TAD (Trámites a distancia), Sistema Helena, GDE (gestión documental electrónica) y casillas de correo específicas se pusieron a disposición del trabajo conectado.

La inminencia del uso de ciertos productos médicos y los nuevos mecanismos simplificados que la ANMAT estableció para su registro, vinieron acompañados de la necesidad de capacitar al sector regulado en el nuevo formato, por eso, se realizan **ciclos de seminarios en línea**.

Las grandes preguntas que generó el SARS-CoV-2 para las comunidades científicas, también llegaron a la ciudadanía y a las empresas locales, por ello el **espacio de contención y de respuesta** más dinámico que maneja la Administración Nacional, *ANMAT Responde*, se rediseñó con el

fin de poder atender cada consulta telefónica o electrónica eficazmente y a tiempo.

Los medios de comunicación así como las redes sociales, en el apremio de difundir las últimas noticias y temas tendencia, sumaron a la **necesidad de información científica y veraz**, es por eso que en el portal se publican periódicamente documentos con información clarificadora sobre tópicos críticos como así también recomendaciones en el contexto de la emergencia sanitaria, tales son las guías para las actividades de farmacovigilancia y para los estudios de farmacología clínica durante la pandemia.

De la misma manera, la **publicación actualizada y accesible de información** se tornó indispensable, como es el caso de los listados de reactivos de diagnóstico para COVID-19, vacunas antigripales y estudios clínicos autorizados para SARS-COV-2.

Los retos del trabajo conectado

A excepción de las tareas esenciales que continúan realizándose en las sedes, la mayoría de las funciones descriptas se desarrollan actualmente **a distancia**.

Los nuevos desafíos del teletrabajo implicaron nuevos esfuerzos y el diseño de herramientas de comunicación entre los equipos: videollamadas frecuentes, uso de plataformas de conferencias, espacios de trabajo colaborativo en línea. Estos retos son realizables gracias al compromiso y a los valores de pertenencia de cada persona que conforma la ANMAT.

Todas estas funciones se proyectan y realizan en conjunto con las provincias con el fin de afianzar un escenario nacional sólido de **contención federal** frente a la pandemia.

Asimismo, el Organismo cumple con su agenda internacional, participando activamente del diálogo regulatorio bilateral y multilateral en el marco de la Organización Panamericana de la Salud (OPS); la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Red de Autoridades de Medicamentos de Iberoamericana (Red EAMI), entre otros.

En la situación epidemiológica actual, la Administración se compromete día a día a una auditoría participativa inevitable: la revisión de los procesos que hasta ahora resultaron útiles y cuáles merecen ser transformados para seguir construyendo una agencia sanitaria líder en el mundo. ■



HÖGNER

STERILIZATION SOLUTIONS



Esterilizadores por vapor de agua

Estufas de despirogenado Clase 100

Esterilizadores por óxido de etileno

Esterilizadores por lluvia de agua

Secadores de granulados

Destiladores de agua (WFI)

Generadores de vapor puro

Servicio integral de validación

Servicio técnico



División Representadas:



**Soluciones integrales
para la producción de estériles**



INDUSTRIAS HÖGNER S.A.

Pablo Areguati 5000, Área de promoción "El Triángulo", Grand Bourg,
Ptdo. Malvinas Argentinas - Pcia. Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54+11) 5650 6200 - Servicio Técnico: (54-11) 4753-1300
industrias@hogner.com - www.hogner.com

Nueva Planta Productiva de 6000 m² cubiertos



Desarrollan herramienta para el monitoreo cuantitativo de la carga viral del COVID-19

Fuente: MINCYT

Unidad Coronavirus

Este proyecto, seleccionado en la convocatoria lanzada por el MINCYT y Agencia I+D+i en el marco de la Unidad Coronavirus, permite analizar cómo es la dinámica en la carga viral y estrategias terapéuticas en pacientes infectados.

El objetivo de este proyecto, desarrollado por la investigadora del CONICET y jefa de la Unidad de Virología y Epidemiología Molecular del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", la Dra. Andrea Mangano, y su equipo, es la cuantificación de la carga viral del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19.

Esta herramienta tiene distintas aplicaciones, como por ejemplo, el análisis de la variación de la carga viral en un paciente que se encuentre bajo tratamiento farmacológico con alguna droga o biológico como plasma de pacientes convalecientes.

El proyecto denominado "Desarrollo de metodologías moleculares rápidas para el diagnóstico y monitoreo de la infección por SARS-CoV-2" recibirá un financiamiento de \$3.528.000 por parte del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación.

"En los primeros dos meses del proyecto hemos logrado desarrollar un ensayo cuantitativo para el monitoreo de la carga viral del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias ya sean a partir de hisopados nasofaríngeos o aspirados traqueales de pacientes infectados", indicó Mangano. "El ensayo se basa en la metodología de PCR en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-qPCR) y pudimos obtener un límite de detección de 10 copias por reacción con un rango que va hasta las 100.000.000 de copias por reacción". Además, cuenta con un estándar de cuantificación de diseño y desarrollo propio que consiste en moléculas de ARN de una región de uno de los genes del coronavirus y se validó para su uso como diagnóstico cuantitativo in vitro de acuerdo a las guías internacionales.

"Los métodos más utilizados hoy estiman la carga viral por métodos cualitativos, no así de cuantificación absoluta. Con esta herramienta es posible saber cuántas copias del virus hay y estimar que a mayor carga viral, mayor riesgo de infección", explica Mangano. Contar con una herramienta estandarizada y validada clínicamente permitirá hacer evaluaciones mucho más objetivas de cómo es la dinámica de la carga viral en los pacientes y poder evaluar su



Equipo de científicos y científicas a cargo del desarrollo.

correlación con la evolución clínica de los pacientes sintomáticos, y sobre todo para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos en estudio.

En cuanto al procedimiento, se hace el hisopado o el aspirado traqueal, se toma una fracción y se hace una extracción del ARN, genoma del virus. Luego, se realiza el ensayo propiamente dicho de la carga viral que es una PCR cuantitativa en tiempo real para el gen viral y un gen

celular para calcular la relación entre la cantidad de material viral y celular. El valor obtenido se extrapola directamente en una base de datos previamente validada que da un resultado final en copias por reacción o por mililitro de muestra (por ej, 100, 1000, 100 millones de copias de SARS-CoV-2/ml).

Actualmente, el prototipo de este proyecto se encuentra finalizado y en período de transferencia tecnológica para luego ser comercializado por un laboratorio nacional.

Participaron también del proyecto: Dr. Matías Moragas, Dra. Florencia Fernández, Dr. Marcelo Golemba y la bioquímica, Daniela Borgnia.

Acerca de la convocatoria

Este proyecto denominado "Desarrollo de metodologías moleculares rápidas para el diagnóstico y monitoreo de la infección por SARS-CoV-2" fue uno de los seleccionados a partir de la convocatoria lanzada por la Agencia de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i) en el marco de la Unidad Coronavirus -la cual conforma junto al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)- en abril frente al avance del coronavirus, destinada a beneficiarios que ya tuviesen proyectos adjudicados por la Agencia I+D+i o financiamiento de otras instituciones del Sistema de Ciencia y Tecnología.

A través de esta, se llamó a la presentación de Ideas-Proyecto (IP) con el objetivo de seleccionar a aquellos orientados a mejorar la capacidad de respuesta a la pandemia en la Argentina ya sea del diagnóstico, el control, la prevención, el tratamiento, el monitoreo y/u otros aspectos relacionados. Finalmente, fueron 64 las iniciativas seleccionadas por la comisión evaluadora de entre más de 900 presentadas, a las que se sumaron cinco más por reconsideración. La suma total destinada por la Agencia I+D+i para el conjunto de los proyectos seleccionados equivale a US\$ 5.000.000. ■

“La ionización es el método de esterilización más efectivo e inocuo”

La ionización gamma es un método de esterilización limpio, seguro y totalmente inocuo que evita el uso de agentes químicos perjudiciales.

El proceso, por su naturaleza, no deja residuos de ningún tipo, no requiere cuarentena y una vez finalizado el tratamiento los productos quedan listos para su uso.

■ **Farmacéuticos**

En la industria farmacéutica se utiliza la ionización para esterilizar o descontaminar, por su penetración y eficacia. Se pueden tratar productos finales, elaborados o semi-elaborados, farmoquímicos, y materias primas, componentes de una formulación o envases.

■ **Dispositivos Médicos**

Los biomédicos requieren altos estándares en las condiciones de esterilización e inocuidad, ampliamente cumplimentadas por el tratamiento de ionización gamma, siendo éste prácticamente el único método viable para la esterilización de productos médicos, como suturas, prótesis, implantes, paños, guantes, campos quirúrgicos etc.

■ **Capacidad y respuesta en término**

Ionics cuenta con dos unidades radiantes con una capacidad conjunta de 2.7000.000 curies, lo que le permite responder en tiempo y forma a la creciente demanda.

■ **Certificación de planta y procesos**

ANMAT, IRAM
ISO 9001:2015
IQNet 9001: 2015

IONICS S.A.

José Ingenieros 2475,
(B1610ESC) B° Ricardo Rojas,
Tigre - Prov. de Buenos Aires
Tel. (54 11) 2150-6670 al 74
E-mail: comercial@ionics.com.ar

www.ionics.com.ar



ionics
Ionización Gamma

Componentes Elastoméricos para Sistemas de Administración y Envases de Productos Inhalables

Estímulo al proceso de revisión

Los artículos de Estímulo no necesariamente reflejan las políticas de la USPC o del Consejo de Expertos de la USP.

Michael N. Eakins^{a,b}, Desmond G. Hunt^c, Leslie Furr^c

Dirección de correspondencia: Desmond G. Hunt, Principal Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790; tel.: +1.301.816.8341; email: dgh@usp.org.

Resumen

Este artículo de *Estímulo* resume el pensamiento y enfoque actuales del Comité de Expertos para Capítulos Generales sobre Envases y Distribución sobre el hecho de incluir los componentes elastoméricos para sistemas de administración y envases de productos inhalables en el capítulo *Tapones Elastoméricos para Inyectables* (381) [título vigente: Componentes elastoméricos en sistemas de administración y envases de productos farmacéuticos inyectables]. La propuesta se basa en incluir pruebas para determinar las *N*-nitrosaminas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos en los componentes elastoméricos para sistemas de administración y envases de productos inhalables y establecer criterios de aceptación. Se anima a quienes lean este artículo a aportar comentarios sobre la posible inclusión de este tema en el capítulo (381) y sobre los métodos y criterios de aceptación indicados a continuación, así como cualquier otro comentario pertinente.

Introducción

El Comité de Expertos para Capítulos Generales sobre Envases y Distribución (GCPD, por sus siglas en inglés) es el encargado de desarrollar las nuevas normas para envases de la USP y revisar las actuales. Desde el principio del ciclo de revisión 2010–2015, el Comité de Expertos ha trabajado para definir un enfoque de análisis general basado en características químicas que permita establecer la aptitud de los materiales, componentes, y sistemas de envasado. El objetivo de este artículo es proporcionar información sobre la introducción de pruebas y criterios de aceptación específicos para componentes elastoméricos para sistemas de administración y envases de medicamentos nasales y de inhalación oral, así como sobre las razones para dicha introducción.

Los componentes elastoméricos utilizados en un sistema de administración y envase de medicamentos deben ser adecuados para el propósito previsto. El objetivo del capítulo (381) es proveer requisitos básicos de reactividad química y biológica para poder seleccionar los componentes de los sistemas de administración y envases de productos inyectables. El capítulo (381) está siendo revisado actualmente (1) y va acompañado por el borrador de un nuevo

capítulo informativo con datos y explicaciones adicionales que complementan el capítulo (381), titulado *Evaluación de Componentes Elastoméricos Usados en Sistemas de Administración y Envases de Productos Farmacéuticos Inyectables* (1381) (2).

Tanto el capítulo oficial como el borrador de la revisión del capítulo (381) tratan específicamente los elastómeros para sistemas de administración y envases de productos inyectables. Algunos ejemplos de este tipo de sistemas de administración y envases son los utilizados para viales, frascos, jeringas prellenadas (émbolos, cubierta protectora de agujas, y capuchones para jeringas), cartuchos (émbolos y recubrimientos de sellos), sitios de acceso para bolsas flexibles y sets de infusión, y recubrimientos internos de tapas para envases de soplado-llenado-sellado. Varias organizaciones han comentado que el capítulo (381) no cubre los elastómeros de los sistemas de administración y envases utilizados para otras vías de administración, en concreto los medicamentos nasales y para inhalación oral (OINDP, por sus siglas en inglés). Asimismo, las pruebas de funcionalidad expuestas en el capítulo (381) no son relevantes para los elastómeros utilizados en los sistemas de administración y envases de productos inhalables. Este artículo presenta antecedentes y un enfoque para responder a estas deficiencias proponiendo pruebas y criterios de aceptación adicionales para los elastómeros utilizados en sistemas de administración y envases de productos inhalables a incluir en el capítulo (381).

Inclusión de componentes elastoméricos para productos inhalables en el capítulo (381)

Ampliar el capítulo (381) para incluir los sistemas de administración y envases de OINDP, cambiando simplemente el alcance del capítulo no es factible. A pesar de que en el nuevo borrador del capítulo (381) se han trasladado las pruebas de funcionalidad a un nuevo borrador del capítulo *Aptitud Funcional de Componentes Elastoméricos en Sistemas de Administración y Envases de Productos Parenterales* (382) (3), eliminando así la objeción a incluir los componentes para OINDP en el capítulo (381), las pruebas fisicoquímicas actuales no cubren adecuadamente los requisitos para los OINDP.

Se considera que un componente elastomérico está caracterizado en el capítulo (381) para productos inyectables si se ha establecido su biocompatibilidad (reactividad biológica) y se han establecido las siguientes propiedades físicoquímicas generales, siguiendo los procedimientos de prueba y los criterios de aceptación resumidos en el capítulo (381):

- Apariencia (turbidez/opalescencia)
- Color
- Acidez o alcalinidad
- Absorbancia
- Sustancias reductoras
- Sulfuros volátiles
- Amonio

Una sección del capítulo *Medicamentos Nasales y para Inhalación Oral* (1664.1), *Consideraciones Adicionales, Compuestos que Representan Casos Especiales* (4), describe compuestos con preocupaciones de seguridad e históricas especiales que requieren una caracterización especial utilizando técnicas y métodos analíticos específicos. Estos compuestos son *N*-nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, también conocidos como hidrocarburos aromáticos polinucleares, (PAHs y PNAs respectivamente, por sus siglas en inglés), y 2-mercaptobenzotiozol (2-MBT) volátiles. El borrador de la guía de la FDA de 2018 sobre inhaladores de dosis fijas e inhaladores de polvo seco (5) hace referencia al capítulo (1664.1) para la consideración de sustancias lixiviables.

Las *N*-nitrosaminas son productos de la reacción entre moléculas precursoras orgánicas específicas, aminas secundarias (R_2NH), y un “agente nitrosante”. En la composición de la goma (caucho), es posible que las aminas secundarias estén formadas a partir de ciertos aceleradores de vulcanización tales como tiouramas y ditiocarbamatos.

Los PAHs son un amplio grupo de compuestos, entre los cuales varios han demostrado ser cancerígenos en animales y han sido relacionados con el material de relleno negro de carbón usado en muchos tipos de componentes elastoméricos en sistemas de administración y envases de productos farmacéuticos. El 2-MBT es un acelerador de la vulcanización que se utilizaba en ciertos elastómeros curados con azufre tales como el caucho seco (natural y sintético) y el látex. Este compuesto se ha dejado de utilizar para fabricar elastómeros para envases farmacéuticos.

Así pues, las pruebas y los criterios de aceptación de las *N*-nitrosaminas y los PAHs se deberían añadir a las pruebas físicoquímicas descritas en el capítulo (381) para apoyar la inclusión de los OINDP en el capítulo.

Métodos para determinar las n-nitrosaminas y los pahs en elastómeros

N-nitrosaminas

La detección de *N*-nitrosaminas en elastómeros fue publicada por primera vez en 1981 por Ireland *et al.* (6) y dio lugar a diversos estudios que demostraron la presencia de

30 AÑOS
1990-2020

Creciendo Juntos

DROMEX
ARGENTINA

The advertisement features a collage of hexagonal images representing various pharmaceutical and laboratory processes: a hand pouring liquid, a beaker with green liquid, a molecular model, a tray of blue capsules, a gloved hand operating machinery, and a single yellow capsule. The background is a light blue and white hexagonal pattern.

N-nitrosaminas en las tetinas de goma de mamaderas y chupetes y con la probabilidad de que estos compuestos migraran al cuerpo humano (7). En 1984, la FDA emitió una Guía sobre el Cumplimiento de Políticas (Compliance Policy Guide o CPG) sobre las tetinas de goma para mamaderas (8) que establecía las siguientes expectativas de la agencia:

1. El nivel de cualquier *N*-nitrosamina volátil individual en cada una de las 3 alícuotas de una mezcla compuesta de 12 tetinas de goma para mamaderas no debe exceder las 10 partes por millardo (ppb).

2. La identidad de la nitrosamina que supere el nivel de 10 ppb se confirma mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas.

En los últimos 20 años se han publicado diversos artículos para determinar las *N*-nitrosaminas en artículos de goma para uso personal (chupetes y juguetes) utilizando distintas técnicas de análisis. Los dos pasos clave en estos métodos son la extracción y el subsiguiente análisis. Los métodos utilizan un procedimiento de extracción exhaustiva de los elastómeros (no una extracción exagerada), que se define como repetir la extracción hasta que la cantidad total de sustancias extraíbles sea inferior al 10% de la cantidad obtenida durante la extracción inicial (9). Un enfoque habitual es cortar en trozos la muestra de elastómero, ponerlos en remojo en un disolvente orgánico para que se hinche la muestra y, a continuación, extraer las *N*-nitrosaminas que han pasado al disolvente utilizando un extractor Soxhlet. El extracto se procesa, concentra y analiza mediante cromatografía de gases con analizador de energía térmica o cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/TEA y CG/MS respectivamente, por sus siglas en inglés), con el límite de cuantificación entre 1 y 5 ppb, dependiendo de las nitrosaminas que se estén analizando (10).

El método propuesto para incluirlo en la *USP-NF* está basado en el método ASTM F1313 (11), el cual describe la determinación de las seis *N*-nitrosaminas volátiles siguientes. Estas seis nitrosaminas también se incluyen en el capítulo (1664.1):

- *N*-nitrosodibutilamina (NDBA)
- *N*-nitrosodietilamina (NDEA)
- *N*-nitrosodimetilamina (NDMA)
- *N*-nitrosomorfolina (NMOR)
- *N*-nitrosopiperidina (NPIP)
- *N*-nitrosopirrolidina (NPYR)

El procedimiento analítico se puede resumir del siguiente modo.

Extracción

Colocar $5,5 \pm 0,5$ g de componentes pesados sin cortar en un matraz de vidrio de borosilicato con cuello ancho de Tipo I adecuado. Cubrir los componentes con 200 mL de cloruro de metileno y mantener durante 12–18 horas a temperatura ambiente. Transferir cuantitativamente el extracto de cloruro de metileno y los componentes elastoméricos al cartucho de extracción del aparato Soxhlet y agregar 1,0 mL de solución estándar externa de nitrosamina en el Soxhlet. Calentar durante 1 hora para realizar la extracción.

Destilación

Al extracto de cloruro de metileno, agregar perlas de ebullición, 100 mL de hidróxido de sodio 5 N, y 2 g de hidróxido de bario. Destilar cuidadosamente el cloruro de metileno, y descartar el destilado de cloruro de metileno. Recoger 70 mL de destilado acuoso en un embudo de decantación de 250 mL calibrado.

Partición líquido-líquido

Añadir 300 mg de carbonato sódico anhidro al destilado. Agregar 50 mL de cloruro de metileno y agitar con fuerza durante 1 min. Separar la capa orgánica de la acuosa. Repetir dos veces la extracción de cloruro de metileno. Combinar los extractos de cloruro de metileno en un embudo de decantación de 250 mL. Introducir los extractos de cloruro de metileno en un concentrador Kuderna-Danish de 250 mL haciéndolos pasar por 30 g de sulfato de sodio anhidro (colocados en un embudo de filtración de vidrio sinterizado de 60 mL lavado previamente con 25 mL de cloruro de metileno). Lavar el sulfato de sodio con 15 mL de cloruro de metileno y agregar al concentrador Kuderna-Danish.

Concentración del extracto

Concentrar el extracto de cloruro de metileno, a una velocidad de 1 mL/min, hasta obtener 4 mL en un baño de agua a 60°. Retirar el concentrador Kuderna-Danish del baño de agua y dejarlo enfriar durante 15 min. Concentrar hasta obtener 1,0 mL bajo un chorro suave de nitrógeno. Colocar el tapón y guardar la solución para el análisis. [NOTA: Las *N*-nitrosaminas se degradan con la luz ultravioleta. Evitar exponer las muestras, extractos, o soluciones estándar a fuentes como la luz del sol o la luz de tubos fluorescentes.]

Análisis

Analizar utilizando GC/TEA. La columna de la GC separa las *N*-nitrosaminas extraídas que eluyen a un pirolizador, donde tiene lugar la pirólisis y liberan radicales nitrosilo ($\text{NO} \cdot$). A continuación, los radicales nitrosilo se oxidan con ozono en una reacción para generar (NO_2^*) excitado electrónicamente, decayendo al estado básico y liberando un fotón a una longitud de onda característica (quimioluminiscencia). El detector es altamente selectivo y muy sensible (12). Si no se dispone de un instrumento de GC/TEA, se puede utilizar un GC/MS validado en modo de monitoreo de iones seleccionados (SIM, por sus siglas en inglés).

Criterios de aceptación

Se realizó una revisión de los criterios de aceptación publicados para nitrosaminas para utilizarlos como guía para la propuesta de criterios de aceptación para elastómeros en sistemas de administración y envases de productos inhalables. La FDA estableció un nivel de acción de no más de 10 ppb por nitrosamina individual en las tetinas de goma, aplicable el 1 de enero de 1985 o a partir de esa fecha (8). En 2017 se publicó en Europa una versión actualizada de la norma BS EN 12868 sobre las *N*-nitrosaminas liberadas de tetinas y chupetes de goma o elastómeros en contacto con solución salina de saliva artificial (10). Los productos cum-

Be sure. **testo**



Medición, registro y emisión de alarmas **testo Saveris** for Life Sciences

- Integración de sondas de temperatura y humedad, así como transmisores de cualquier otra variable (ej. Presión diferencial en salas limpias - punto de rocío en aire comprimido).
- Combinación de sensores inalámbricos o Ethernet en un mismo sistema.
- Operación autónoma, segura y eficiente.
- Emisión de alarmas al superar valores límite, en forma sonora, óptica y/o e-mail.
- Opción de soft de cumplimiento CFR21 parte 11.



Nuestro laboratorio de calibración y servicio técnico ofrece y garantiza un soporte adecuado y permanente.

www.testo.com.ar

Yerbal 5266 - 4º Piso (C1407EBN) - Buenos Aires - Argentina
Tel.: (011) 4683-5050 - Fax: (011) 4683-2020 - info@testo.com.ar - www.testo.com.ar

plen con la Directiva Europea 93/11/CEE si la cantidad total de *N*-nitrosaminas liberadas es inferior a 0,01 mg/kg (10 ppb). Una presentación de Schroeder (FDA) expuesta en el Taller de Sustancias Lixiviables y Extraíbles del Instituto de Investigación de Calidad de Productos (Product Quality Research Institute o PQRI) en 2005 (13) declaraba lo siguiente:

- Los controles de nitrosaminas para los componentes elastoméricos de inhaladores de dosis fijas (MDI, por sus siglas en inglés) son más estrictos que para las tetinas de goma de mamaderas.
- Las nitrosaminas volátiles se controlan de forma individual y total.
- Los límites de seguridad dependen de las características del medicamento del inhalador de dosis fija (p. ej., diseño, contenido, dosis diaria total).

Teniendo en cuenta las declaraciones disponibles de la FDA, se presenta la siguiente propuesta inicial de criterios de aceptación para elastómeros en sistemas de administración y envases de productos inhalables:

- NDBA: No más de 1 ppb
- NDEA: No más de 1 ppb
- NDMA: No más de 1 ppb
- NMOR: No más de 5 ppb
- NPPI: No más de 1 ppb
- NPYP: No más de 1 ppb
- Total de *N*-nitrosaminas: No más de 10 ppb

Como se muestra en la *Tabla 1*, la concentración máxima de las distintas nitrosaminas se puede ilustrar con distintos ejemplos de inhaladores HFA de los que se conoce la cantidad total de accionamientos, el número máximo de accionamientos por día, y los criterios de aceptación propuestos para cada nitrosamina y el total de nitrosaminas. Los cálculos se basan en los siguientes supuestos: 1) total de material elastomérico por inhalador <1 g, en el peor caso; 2) los componentes analizados están al límite de los valores de cada nitrosamina individual; 3) el 100% de las sustancias extraídas durante las pruebas farmacopeicas migra a los medicamentos; y 4) la concentración de nitrosamina está distribuida uniformemente en todos los accionamientos.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Los PAHs, también conocidos como PNAs, se encuentran en el negro de carbón como material de relleno de refuerzo y colorante y se pueden encontrar como contaminantes

en aceites usados en las formulaciones elastoméricas. El Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer considera el negro de carbón un carcinógeno del Grupo 2B y los define como „posiblemente carcinógeno para el ser humano“ (14). Norwood *et al.* (15) evaluaron la presencia de PAHs en formulaciones de medicamentos inhalables de dosis fijas. Se encontraron ocho PAHs, incluyendo benzo[*a*]pireno (en dos inhaladores) en bajas concentraciones (<50 ng/inhalador); benzo[*a*]pireno y benzo[*ghi*]perileno en concentraciones de entre 30 y 80 ng/inhalador; y naftaleno, acenaftileno, fenantreno, fluoranteno, y pireno en concentraciones entre 530 y 2140 ng/inhalador. Una presentación de Schroeder (FDA) expuesta durante el Taller de Sustancias Lixiviables y Extraíbles del PQRI en 2005 (13) declaraba lo siguiente:

- Se deben minimizar los PNAs (p. ej., seleccionando componentes de goma apropiados, mediante un procesamiento apropiado).
- Los controles deben incluir límites de PNA totales e individuales.
- Los límites se deben basar en la seguridad y los datos.
- Se requiere de un método sensible y específico para cada PNA meta.

El método propuesto para incluirlo en la *USP-NF* está basado en el método Ausschuss für Produktsicherheit (AfPS) (16) y determina los 17 PAHs listados en el capítulo (1664.1) como se muestra a continuación:

- Naftaleno
- Acenaftileno
- Acenafteno
- Fluoreno
- Fenantreno
- Antraceno
- Fluoranteno
- Pireno
- Criseno
- Indeno[123-*cd*]pireno
- Benzo[*a*]antraceno
- Benzo[*b*]fluoranteno
- Benzo[*k*]fluoranteno
- Benzo[*a*]pireno
- Benzo[*e*]pireno
- Benzo[*ghi*]perileno
- Dibenzo[*a,h*]antraceno

Tabla 1. Ejemplos de nitrosaminas en productos

Producto	Total de Accionamientos	Máx. de Accionamientos/Día	Nitrosaminas (ng/día)						
			NDBA	NDEA	NDMA	NMOR	NPPI	NPYP	Total
A	200	8	0,04	0,04	0,04	0,20	0,04	0,04	0,40
B	112	8	0,07	0,07	0,07	0,35	0,07	0,07	0,70
C	200	12	0,06	0,06	0,06	0,30	0,06	0,06	0,60
	100	8	0,08	0,08	0,08	0,40	0,08	0,08	0,80
D	200	8	0,04	0,04	0,04	0,20	0,04	0,04	0,40

SOLUCIONES INTELIGENTES PARA EMPAQUE
CON GARANTÍA DE ESTERILIDAD DURADERA
ACORDE NORMAS DIN EN ISO 11607 Y EN 868

ETICOR

hawa

NUEVA GENERACIÓN DE SELLADORAS

hm 4000 DC-VI

NUEVO

Life Science 4.0

Diseñada para industria farmacéutica y clean room

Calidad de empaque conforme a GMP

hd 650 D/DE/DC EcoPak

NUEVO

Nueva clase Premium Economy

Operación intuitiva y fácil mantenimiento

hd 650 DC con impresora integrada



LÍNEA CLÁSICA

hm 850 DC-V

Selladora rotativa validable

Control automático de temperatura y presión

Impresora integrada

hd 260 MS

Óptima relación calidad-precio

Control automático de tiempo de sellado

Dispositivo de corte integrado

VP | steriCLIN

Pouches transparentes

En rollo

Con y sin fuelle



Pouches transparentes especiales

Para piezas grandes o pesadas

Film transparente con base de wrap

Pouches Línea Blanca

NUEVO

Material basado en polipropileno

Alta resistencia y permeabilidad

Libres de celulosa y SVHC



Wrap VP

3ra generación

Azul 59 g

Verde 52 g económico

Wrap Steriflex Super 77

3ra generación

No tejido

Azul 60 g



COVERIS

Test de control rutinario de selladora

hawa Seal Check

Stericlin Seal Test



Cinta adhesiva para control de esterilización

Autoclave standard

Autoclave azul de alta adherencia

Óxido de Etileno

Calor seco

Plasma



ETICOR S.A.

Avenida Córdoba 3515 9 C - C1188AAB

Ciudad de Buenos Aires - Argentina

Tel + 54 11 4961-7044

administracion@eticor.com.ar

www.eticor.com.ar

Extracción

Colocar $5,5 \pm 0,5$ g de componentes pesados sin cortar en un matraz de vidrio de borosilicato con cuello ancho de Tipo I adecuado. Cubrir los componentes con 200 mL de tolueno al que se le ha añadido un estándar interno. Calentar el matraz durante 1 hora a 60° en un baño ultrasónico con una potencia mínima de 200 vatios y un área de baño de 706 cm, correspondiente a 0,28 vatios/cm, sin canastilla, y con un termostato interno o externo. Retirar una alícuota del extracto una vez se haya enfriado a temperatura ambiente. Si surgen problemas con la matriz durante el análisis, realizar otro paso de purificación adicional utilizando cromatografía en columna.

Análisis

Analizar utilizando cromatografía de gases con detector selectivo de masa (GC/MSD, por sus siglas en inglés) utilizando el método SIM.

Criterios de aceptación

Se realizó una revisión de las especificaciones para PAH publicadas para utilizarlas como guía para la propuesta de criterios de aceptación para elastómeros en sistemas de administración y envases de productos inhalables. El negro de carbón „furnace“ de alta pureza contiene un total de PAH de no más de 0,5 ppm, y no más de 5,0 ppb de benzo[*a*]pireno [Título 21 del CFR §178.3297(e)] (17). En Eu-

ropa, el límite de concentración de los PAH en juguetes de actividad y artículos para el cuidado infantil es de 0,5 ppm (18).

Teniendo en cuenta la información disponible, se presenta la siguiente propuesta inicial de criterios de aceptación para elastómeros en sistemas de administración y envases de productos inhalables:

- Hidrocarburos aromáticos polinucleares individuales: No más de 50 ppb
- Benzo[*a*]pireno: No más de 5 ppb
- Total hidrocarburos aromáticos polinucleares: No más de 0,5 ppm

Comentarios sobre esta Propuesta

Se invita a quienes lean este documento a enviar sus comentarios sobre los métodos y criterios de aceptación para determinar las N-nitrosaminas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos sugeridos en este artículo de *estímulo*. Los comentarios recibidos se tendrán en cuenta para preparar la nueva sección sobre el control de elastómeros en los sistemas de administración y envases de productos inhalables que se añadirá a la futura revisión del capítulo (381).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés aparentes o verdaderos relacionados al tema que se trata en este artículo de *estímulo*. ■

Referencias

1. USP. *Elastomeric Closures for Injections* (381). En USP–NF. Rockville, MD: USP; 1 de septiembre, 2018. https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-F4A59725-7A27-4ED2-ADB8-6576F1FCA832_5_en-US.
2. *Assessment of Elastomeric Components Used in Injectable Pharmaceutical Product Packaging/Delivery Systems* (1381). *Pharm Forum*. 2019;45(4).
3. *Elastomeric Component Functional Suitability in Parenteral Product Packaging/Delivery Systems* (382). *Pharm Forum*. 2019;45(4).
4. USP. *Orally Inhaled and Nasal Drug Products* (1664.1). En USP–NF. Rockville, MD: USP; 1 de agosto, 2015. https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUIDD1C4D166-C281-45AA-893A-F324F3C79190_2_en-US.
5. Food and Drug Administration. Draft Guidance. Metered dose inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI) products - quality considerations; abril 2018.
6. Ireland CB, Hytrek FP, Lasoski BA. Aqueous extraction of N-nitrosamines from elastomers. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1980;41(12):895–900.
7. Sen NP, Seaman S, Clarkson S, Garrod F, Lalonde P. Volatile N-nitrosamines in baby bottle rubber nipples and pacifiers. Analysis, occurrence and migration. *IARC Sci Publ*. 1984;(57):51–57.
8. Food and Drug Administration. Compliance Policy Guide CPG Sec. 500.450 Volatile N-nitrosamines in rubber baby bottle nipples. Publicada el 1 de enero, 1984.
9. Organización Internacional para la Normalización. ISO 10993-12:2012. Biological evaluation of medical devices—Part 12: Sample preparation and reference materials; 2012.
10. British Standards Institution. *Child Use and Care Articles*. Method for determining the release of N-nitrosamines and N-nitrosatable substances from elastomer or rubber teats and soothers. BS EN 12868; 2017.
11. ASTM International. F1313-90(2011): Standard specification for volatile N-nitrosamine levels in rubber nipples on pacifiers. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2011.
12. Leachables and Extractables Handbook: Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products. Ball DJ, Norwood DL, Stults CLM, Nagao LM, eds. Wiley; 2012.
13. Schroeder, AC. Leachables and Extractables in OINDP: An FDA Perspective. PQRI Leachables and Extractables Workshop, Bethesda MD, 2005 Dec 5–6.
14. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2010), Vol. 93, 2006 Feb 1–14, Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc; Lyon, Francia. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono93.pdf>.

15. Norwood DL, Prime D, Downey BP, Creasey J, Sethi SK, Haywood P. Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in metered dose inhaler drug formulations by isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1995;13(13):293–304.
16. Ausschuss für Produktsicherheit (AfPS). GS Specification. Testing and assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the course of awarding the GS mark—Specification pursuant to article 21(1) no. 3 of the Product Safety Act (ProdSG)—AfPS GS 2014:01 PAK. 4 de agosto 2014.
17. Food and Drug Administration. Colorants for Polymers, (e) List of substances: high-purity furnace black, 21 CFR §178.3297, revisión del 1 de abril, 2018.
18. European Chemicals Agency. Guideline on the scope of restriction entry 50 of Annex XVII to REACH: Polycyclic aromatic hydrocarbons in articles supplied to the general public; 7 de marzo, 2018. https://echa.europa.eu/documents/10162/106086/guideline_entry_50_pahs_en.pdf/f12ac8e7-51b3-5cd3-b3a4-57bfc2405d04.

- a Especialista principal, Eakins & Associates, Princeton, NJ.
- b Comité de Expertos para Capítulos Generales sobre Envases y Distribución de la USP.
- c Convención de la Farmacopea de los EE. UU., Rockville, MD.

Información Auxiliar: Rogamos consultar posibles dudas en las FAQ antes de ponerse en contacto con la USP.

Tema/Pregunta

Componentes elastoméricos para sistemas de administración y envases de productos inhalables

Contacto

Desmond G. Hunt
Principal Scientific Liaison - +1 (301) 816-8341

Comité de expertos

GCPD2015 General Chapters-Packaging and Distribution



HIXWER[®]

DIVISIÓN BIOPROCESOS

SOMOS REPRESENTANTES EN AMÉRICA LATINA

*ENTENDEMOS QUE NINGUNA EMPRESA ES BUENA EN TODO,
PERO LOS CLIENTES MERECEMOS LO MEJOR*

ES POR ESO QUE NOS ASOCIAMOS CON EMPRESAS QUE COMPLETAN
NUESTRA OFERTA DE SOLUCIONES Y NOS ASEGURAMOS DE QUE SEAN
UNA DE LAS MEJORES EN ELLO.


SAINT-GOBAIN

AsahiKASEI
BIOPROCESS

HIXWER[®]
Filtration Technologies


QUATTROFLOW[™]
Fluid Systems

em-tec
FLOW TECHNOLOGY


ILC DOVER
BEYOND BOUNDARIES[™]

BUSCAMOS SER LA ÚNICA COMPAÑÍA QUE PUEDE OFRECER UNA GAMA
COMPLETA DE SOLUCIONES PARA BIOPROCESOS ASEGURANDO LA MEJOR
OPCIÓN Y CALIDAD PARA CADA ETAPA.

VISITE NUESTRA WEB

www.hixwer.com/bioprocessos

Asahi Kasei, ILC Dover: Representantes exclusivos en Latinoamérica habla hispana.
Quattro Flow y em-tec. Representantes exclusivos en Latinoamérica habla hispana excepto México.
Saint Gobain, Distribuidores en Latinoamérica habla hispana excepto México.

HIXWER ARGENTINA S.A.
HIXWER COMPANY S.A.

info@hixwer.com
www.hixwer.com
+5411 7078-6666

La Gestión de Riesgos de Calidad (QRM)

Prof. Farm. y Bioq. Martin Dobovšek

La Gestión de Riesgos de Calidad (QRM) se introdujo formalmente en la industria farmacéutica en 2005 con la publicación de la guía Q9 de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). Dicha guía define desde entonces los lineamientos que una Gestión de Riesgos debería contemplar y, si bien su publicación data de varios años, es en los últimos tiempos cuando se comienzan a delinear procedimientos y criterios para aplicar en los procesos farmacéuticos asociables.

En los años posteriores, la ICH Q9 ha sido tomada como referencia por las organizaciones científicas y regulatorias como modelo para seguir y aplicar. Esta guía brinda lineamientos y marcos conceptuales, sin embargo, existe muy poca información y conocimiento en cuanto a su implementación práctica, máxime en los procesos y operaciones preexistentes en toda organización farmacéutica. Por otra parte, uno de los pilares fundamentales de la Gestión de Riesgos, y muy asociado a ella, es la Gestión del Conocimiento (Knowledge Management), de la cual, aunque también se explicita su importancia en esas guías y en la literatura afín, se cuenta todavía con menos información y menos metodologías para su adecuada implementación.

En la Argentina la industria farmacéutica es de gran peso en el mercado total, con plantas y operaciones a cargo de profesionales farmacéuticos. Así como la década de los sesenta era el momento para el Analista de Control de Calidad y la de los noventa lo fue para el Analista de Validaciones, es ahora el momento del Analista de Riesgos de Calidad, a quien se le requerirá ser experto en técnicas que están aún en una etapa de incipiente diseño. Este profesional precisará formación específica para este dominio y es hacia allí que deben orientarse los esfuerzos: tanto a la instrucción disciplinaria sobre Gestión de Riesgos, como al manejo del conocimiento adquirido y a la tecnología necesaria para su implementación efectiva en las organizaciones.

Particularmente, en la FFyB-UBA se está incluyendo la enseñanza de este dominio, para luego desplegarlo en

formaciones de Posgrado, poniendo especial énfasis en la competencia para “evaluar” y “crear” por parte del profesional farmacéutico que asiste a esas formaciones. Esto implica utilizar metodologías educativas, didácticas y talleres particulares. No se trata de enseñar cómo aplicar un modelo de gestión determinado. Se trata de enseñar a “crear” modelos de Gestión de Riesgos para una organización determinada.

Carl Jung decía que el zapato que le va justo a una persona le aprieta a otra (1), que no hay receta para la vida que funcione en todos los casos. Lo mismo podríamos decir que sucede con la Gestión de Riesgos, su particular característica hace que su implementación no pueda ser estandarizable: requiere de expertos. Según la Taxonomía de Bloom, que se utiliza para establecer objetivos educativos, “evaluar” y “crear” son dimensiones cognoscitivas de alto nivel.

Estamos viviendo los prolegómenos de una nueva especialidad en la industria farmacéutica. Y, como para todo lo nuevo, se acercan tiempos y actividades apasionantes. ■

(1) Frase del libro *Modern man in search of a soul*, de C. G. Jung: “The shoe that fits one person pinches another; there is no recipe for living that suits all cases”.

Prof. Farm. y Bioq. Martin Dobovšek: Farmacéutico y Bioquímico (UBA), Posgrado en Administración de Empresas para Directivos (UCA); Master en Dirección de Empresas de la Universidad de Deusto (España)- Salvador (Argentina). En el ámbito académico es Profesor adjunto de la Cátedra de Tecnología Farmacéutica II de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Es profesor en la Maestría en Ciencia Reguladora de Productos para la Salud UBA-ANMAT, profesor invitado en el Curso de Posgrado en Quality Assurance de la UCES y en la Especialización en farmacia industrial en la Universidad Kennedy. Fue profesor de Planeamiento Estratégico del Master Internacional de Dirección de Empresas de la Universidad de Deusto-Salvador. Es miembro del Comité de Expertos de Garantía de Calidad de SAFYBI y disertante en varios congresos y cursos de distintas organizaciones y unidades académicas nacionales y del exterior. Desde hace 36 años desempeña su actividad profesional en la industria farmacéutica en laboratorios nacionales e internacionales.

Guías de orientación de SAFYBI

<https://www.safybi.info/go-safybi>

GO-SAFYBI-001

Cubre Nariz, Boca y Mentón-COVID-19

GO-SAFYBI-002

Recomendación en el uso de oxígeno medicinal durante COVID-19

GO-SAFYBI-003

Recomendaciones higiénico ambientales para la fabricación de productos médicos en el contexto de la reconversión de industrias generada por la pandemia COVID-19

GO-SAFYBI-004

Lineamientos sobre las BPF para prevenir la contaminación en contexto de COVID-19

Calificación de embalaje para productos farmacéuticos en cadena de frío

Biol. Sonia Edith Rodríguez

1. Introducción:

Existen formulaciones para las que, en función de sus estudios de estabilidad, se establecen condiciones de almacenamiento controladas, y como tal, deben mantenerse en condición refrigerada, o como comúnmente se denomina "cadena de frío", desde el momento de su elaboración, hasta el momento en el cual serán dispensadas al paciente.

En esta nota se hará referencia al término embalaje, como la suma de todos los componentes del empaque final de los medicamentos para su distribución, de modo que se logre proteger el producto de las condiciones ambientales externas (principalmente Temperatura/Humedad).

Internacionalmente, la organización Parenteral Drug Association (PDA), en el año 2005, publicó el reporte técnico N°39, Vol. 61, donde describe rasgos generales, lineamientos para el desarrollo de embalaje y su correspondiente calificación/validación para transporte.

En las últimas décadas, la tecnología para traslado de medicamentos consta de embalajes de diversos tamaños y configuraciones, que cuentan con sistemas de refrigeración que permiten alcanzar las condiciones establecidas y autorizadas para la comercialización y distribución. Por ejemplo, la utilización de geles refrigerantes isotérmicos, sólidos, semisólidos, en pack, etc. En todos los casos, se debe contar con una configuración pre-establecida pensada para el traslado, el tipo y la cantidad de producto involucrada.

Con lo cual, lo primero a considerar será el diseño de dicho embalaje.

2. Diseño para embalaje

Desarrollar un diseño customizado al producto y las necesidades de carga que se deben cumplir, es el primer paso para lograr una calificación/validación exitosa del embalaje.

Entre los aspectos a considerar al momento de adquirir los materiales para el diseño de embalaje, se recomienda:

- **Dimensiones de producto:** para seleccionar la altura del embalaje.
- **Cantidad de producto (unidades a transportar):** para seleccionar largo y ancho del embalaje.
- **Variación de Carga:** para evaluar si es necesario utilizar un solo tamaño de embalaje, o bien, utilizar variantes de diferentes dimensiones (evaluar volumen/carga).
- **Rango de temperatura del producto:** para diseñar el tipo de material, su espesor, características aislantes, etc.
- **Variabilidad de proveedores del material de embalaje:** para cotejar materiales, calidad y dimensiones. Este punto

Figura 1. Consideraciones para Diseño de Embalaje



to será muy útil al momento de crear la estrategia de calificación, a fin de generar la menor cantidad de ensayos posibles, representativos de la variedad de proveedores de los insumos a utilizar.

Al momento de pensar el diseño de una configuración de embalaje para carga (cantidad de refrigerantes, cantidad de producto, materiales aislantes y distribución física) es de suma importancia utilizar cargas de producto máximas, ya que, a mayor espacio vacío, el embalaje presentará mayor dificultad de reducción de la variabilidad térmica interna (mayor masa, representa mayor estabilidad térmica interna). Con lo cual, siempre que no sea comercialmente necesario, será conveniente pensar en distribuir productos con embalaje a carga máxima.

Otro ítem importante a considerar, estará relacionado al envase primario del producto a trasladar, ya que su fragilidad sirve de punto de partida para la elección del material de embalaje de protección a adquirir.

El recipiente que elijamos como packaging debe contar con resistencia mecánica suficiente, tal que evite la rotura de su contenido en el proceso de transporte. A modo de ejemplo, no será lo mismo generar un embalaje para producto líquido envasado en plástico o vidrio, vacunas, o reactivos de diagnóstico.

Asimismo, el tipo de refrigerante a utilizar, cantidad y distribución en el interior del embalaje, con respecto al producto. La transferencia de temperatura, no debe afectar al producto, por un efecto de transpiración de los materiales durante traslado.

El rango de temperatura a conservar impondrá el tipo de refrigerante. En sistemas pasivos por ejemplo a temperaturas inferiores de 0°C, es posible usar hielo seco, mientras que productos refrigerados, por ejemplo no mayores a 8°C, pueden emplear geles isotérmicos, geles eutécticos o geles sólidos (del tipo Iccatch)

3. Calificación de la configuración diseñada (DQ)

En esta etapa, DQ, se busca estandarizar la cantidad de configuraciones necesarias para satisfacer la demanda de envíos, con sus variantes, en la búsqueda de un formato estándar, reproducible, tal que pueda ser procedimentado, para luego calificarse con carga de transporte (OQ).

En este punto, la calificación de posibles proveedores de un mismo insumo, es fundamental, ya que asegura desde el primer momento que los insumos son los adecuados para el uso, y cumplen los requerimientos de usuario, desde todo punto de vista.

Una vez lista la instancia de DQ, se crean la especificación de compra y aprobación de cada componente que paso la etapa de DQ, de forma exitosa.

4. Calificación operativa de la configuración diseñada (OQ)

La calificación de Operación del embalaje tiene como objetivo ensayar en laboratorio la operatividad de los insumos elegidos (conservadora, refrigerantes, aislantes, etc.) y el contenido de producto (carga mínima, máxima, distribución física) en un ambiente de variabilidad controlada (cámara térmica/climática), con el fin de obtener un perfil de temperatura, que pueda demostrar si el producto se mantiene dentro del criterio de aceptación, o sufre excursiones que pudieran ser admisibles.

Se trata de un paso fundamental, para considerar de forma posterior una validación de transporte, ya que si el embalaje, tal como fue pensado, no logra ayudar a conservar el producto bajo criterio en condiciones climáticas controladas (cámara), no se esperaría que lo haga aumentando la variabilidad ambiente, en un proceso de transporte. Aquí, se aplican los procesos que involucran simulación del movimiento que sufre la carga.

A continuación, se describen los aspectos más importantes al momento de la confección del protocolo de calificación (OQ) del embalaje a utilizar:

- **Temperatura del transporte utilizado:** en este punto podremos definir si nuestra calificación deberá realizarse en 1 o más condiciones. Por ejemplo, si se utiliza un transporte que posee control de temperatura (ejemplo reefer: container refrigerado), es de considerar un OQ con temperaturas de invierno (ya que en verano no se verá afectado dentro del camión). Obviamente para implementar la estrategia, se debe contar con toda la documentación necesaria que permita evidencia un transporte calificado donde aseguremos el rango de temperatura.
- **Tiempo máximo de traslado:** el tiempo máximo de transporte en ruta, nos permitirá determinar la duración de la simulación en la cámara, durante el periodo de OQ.
- **Sensores a utilizar:** En este aspecto es importante con-

Figura 2. Consideraciones para Calificación Operativa del Embalaje

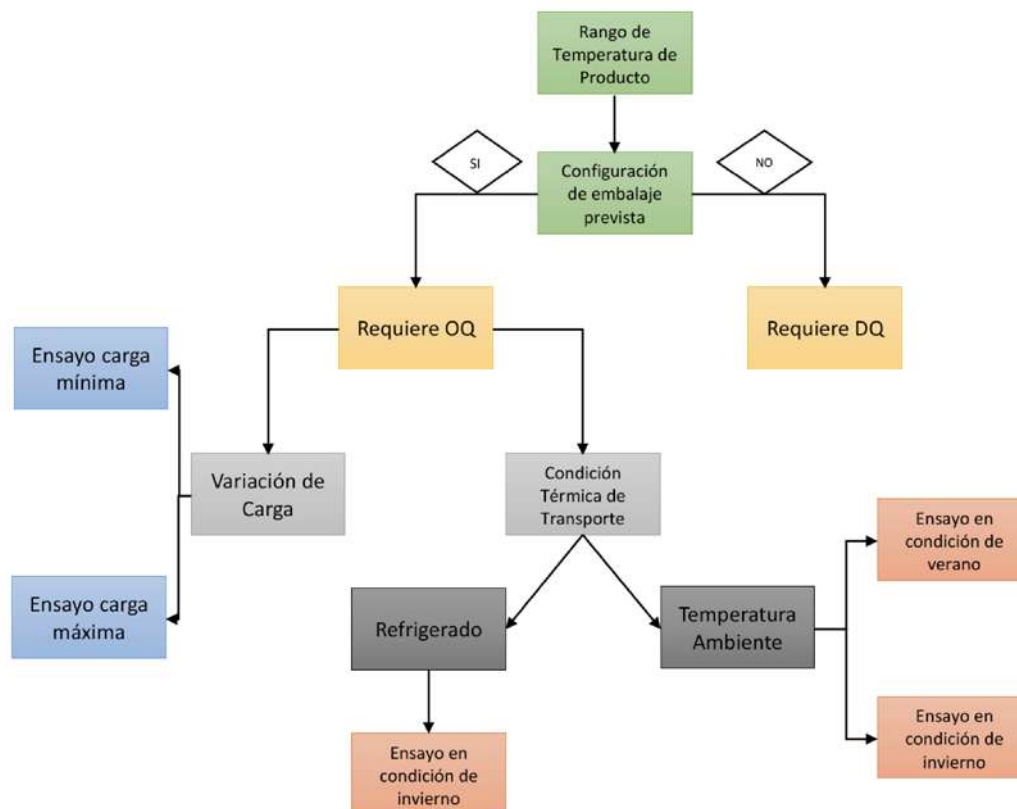


siderar el uso de sensores de temperatura que puedan tomar contacto directo con el envase primario. Para ello se recomienda utilizar dataloggers con sonda, ya que la sonda puede ser ubicada entre el embalaje primario y secundario del producto (ejemplo: frasco ampolla y estuche), de modo tal que la medición sea lo más representativa.

- **Estudios de estabilidad:** Estos estudios permiten evaluar el impacto que poseen las excursiones de temperatura y humedad en la estabilidad de cada producto, para luego generar un criterio de aceptación flexible, que permita acercarse a la realidad del traslado de cada medicamento, sin riesgo para el paciente. Es decir, este dato formara parte del criterio de aceptación del OQ.
- **Rutas de transporte:** Se trata de estudiar los trayectos posibles para definir aquel que represente un peor caso. Sea por extensión en km-tiempo o cambios de distribuidor; siempre es recomendable colocar en una matriz todas las variables y seleccionar la combinación que, en base a gestión de riesgo, resulte la más desafiante.
- **Condición climática de origen y destino:** Para distribución internacional habrá que considerar cambios de hemisferio, ya que el producto puede haber sido embalado en invierno y ser entregado en verano. En este sentido se tendrá que desafiar ambas condiciones, en laboratorio.
- **Variabilidad de carga:** En caso de variar la carga por cuestiones comerciales, es necesario evaluar los extremos. Cada carga (mínima y máxima) se toman como configuraciones diferentes, ya que la distribución de los refrigerantes físicamente puede variar en posición y cantidad. Cada carga deberá llevar sus ensayos de forma separada.

Para elegir la temperatura a la que se deben generar los ensayos (parametrización o seteo de cámara para simulación en laboratorio), se recomienda basar la decisión en la revisión histórica del comportamiento climático, de la ruta o zonas a representar (ejemplo: Buenos Aires 5°C para Invierno; 40°C para verano), y, tomar los valores históricos de

Gráfica 3.



la ruta, informados por agencias locales y/o internacionales de reporte de tiempo (en Argentina Instituto Meteorológico Nacional, en Brasil el INMED, Instituto Nacional de Meteorología, etc).

La cantidad de sensores a distribuir, deberá ser calculada en relación a cada embalaje, considerando la existencia de espacios vacíos, la cantidad de pisos de producto, y si existe contacto directo o indirecto con refrigerantes. Es aconsejable cubrir esquinas y centro de embalaje, por piso, o al menos en las zonas de mayor y menor contacto con refrigerantes (esto permite medir la variabilidad in situ). Habrá que considerar, que no solamente, las altas temperaturas afectan a los productos. Un embalaje que en invierno super-congele, puede ser igual de perjudicial para algunas formulaciones, ya que las formaciones de cristales rompen las moléculas de producto.

5. Consideraciones para tercerizar la calificación

Cuando se requiera un servicio de calificación de embalaje, se debe confeccionar un requerimiento de usuario (URS) donde se detalle claramente la información requerida para la generación del protocolo de ensayo en laboratorio y establecer las condiciones a futuro (contrato de partes). A modo orientativo, se muestra un flujo de decisiones en la gráfica 3.

En este punto, nuevamente resulta fundamental, previamente calificar al tercero con el cual se pretende trabajar, a fin de asegurar que las gestiones del proveedor elegido sean acordes a gestiones GMP, cumpliendo las normativas y/o lineamientos esperados, tanto en lo documental como en lo empírico.

6. Estrategia documental

La calificación nace desde un plan maestro de validación. Y desde allí, comenzar con una emisión de programa de calificación programada por etapas, según el grado de complejidad. A medida que se avance se deberá contar con la siguiente documentación:

- AR para selección de peor caso (ruta/tiempo/temperaturas)
- URS (en caso de tercerizar los estudios)
- Protocolo-Informe de DQ (en caso de diseñar una configuración de embalaje)
- Especificación de compra y aprobación de cada componente a utilizar
- Protocolo Informe de OQ (en cámara climática de laboratorio)

Estos documentos serán la base para pensar en la estrategia de validación del transporte.

Este tema nos ofrece un campo amplio para desarrollo de conocimiento, ya que aún hay mucho por experimentar y poca data histórica colectada. Para ampliar conceptos se sugiere consultar bibliografía de referencia:

- PDA TR 39, revisión 2007 (Vol. 61 Nro S-2)
- Disposición ANMAT 2069/2018
- USP capítulo 1079 Good Distribution Practices
- WHO Technical Report Series, No.961, 2011 Annex 9 Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products
- "Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral"- Farm. Hosp. 2015;39(5):269-274 ■

SAFYBI estará brindando cursos al respecto de este tema y otros relacionados. Para más información pueden ingresar a: <http://www.safybi.info/eventos/072601>

Desarrollo biotec en Argentina y COVID-19

Un test de diagnóstico innovador para el testeo masivo de casos en nuestro país

**Entrevista al Dr. Daniel Ghiringhelli, Investigador Principal CONICET
Cofundador Productos Bio-lógicos S.A.**

Por María Teles y Augusto Pich Otero, Comité de Expertos en Biotecnología



¿Cómo fue gestado el proyecto de kits para determinación de SARS-Cov-2 llamado también COVID-19?

Este proyecto inició como una colaboración con la Universidad de San Martín. Cuando en marzo comienzan en Argentina los primeros contagios realizamos un convenio cuatripartito entre la Universidad de Quilmes (UNQ), la Universidad de San Martín (UNSAM) y 2 Pymes biotecnológicas que surgieron como spin-off de ambas universidades, Chemtest de UNSAM y Productos Bio-lógicos de UNQ.

A mediados del mes de marzo participamos en la convocatoria del Ministerio de Ciencia y Técnica para proyectos relacionados al diagnóstico de SARS-Cov-2 y obtuvimos de esta manera apoyo económico transitorio para llegar a los primeros prototipos.

¿Cómo fue su primer acercamiento a la ANMAT?

Obtuvimos la aprobación de la ANMAT el 22 de mayo por procedimiento abreviado. Para probar el kit y validarlo recibimos apoyo del ANLIS Malbrán que nos proporcionó muestras de pacientes y también del soporte técnico para realizar su validación. Adicionalmente, contamos con el apoyo de otras instituciones en estos pasos, fue un trabajo en equipo entre diversas instituciones.

¿En qué consiste la tecnología empleada en este kit particular?

El kit se denomina ELA CHEMSTRIP en base a la tecnología

ELA (Easy Loop Amplification) modificada a fin de maximizar la especificidad del test. La muestra se obtiene por hisopado de la mucosa nasal del paciente, luego de lo cual el hisopo se introduce en una solución que cumple dos funciones: inactivar las partículas virales de modo de garantizar la seguridad del operador en las etapas subsiguientes y extraer el RNA viral. La siguiente etapa es una amplificación isotérmica a 60°C con un tiempo de incubación de 45 minutos utilizando oligonucleótidos doblemente marcados. El último paso es la detección inmunocromatográfica de los productos de amplificación obtenidos anteriormente y capturados por los anticuerpos específicos presentes en las tiras reactivas. Todo el test se realiza en 60 minutos, no requiere de termociclador ni de equipamiento sofisticado, y testea la presencia de RNA viral así como la de RNA humano a fines de garantizar la realización correcta de todo el procedimiento disminuyendo así el informe de falsos positivos.

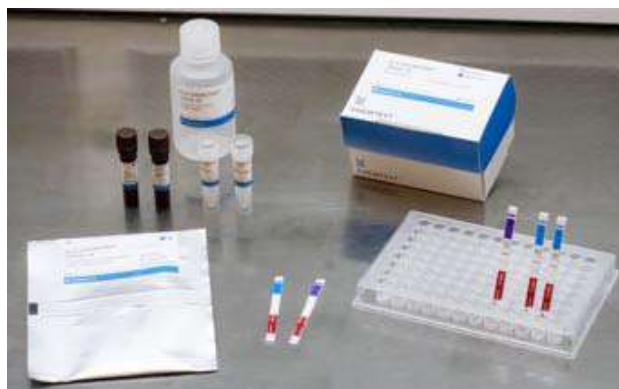
¿El kit se encuentra comercializado actualmente? ¿Cuáles son los próximos objetivos respecto a este desarrollo?

El kit se está comenzando a comercializar actualmente. Es de remarcar que la mayoría de los reactivos son producidos nacionalmente por lo cual el abastecimiento del kit se encuentra garantizado.

A partir de los resultados de la comercialización los próximos planes consisten en la reinversión del capital para escalar la producción según la demanda que se



Líderes de proyecto UNSAM-UNQ



El kit comercializado actualmente

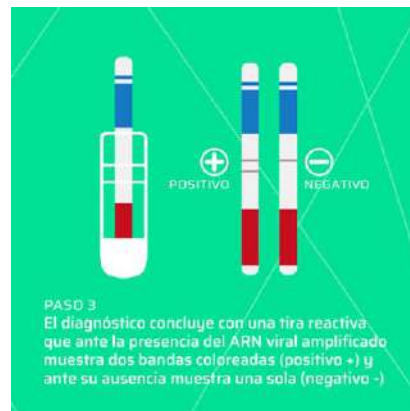
genere y conforme a la evolución de la pandemia. Desde el punto de vista del desarrollo del kit en sí, es trabajar en una segunda versión para reducir la cantidad de tubos y tiras empleadas a una sola a fines de optimizar los insumos y disminuir los costos productivos.

Para concluir, ¿puede compartir alguna reflexión sobre esta experiencia?

Esta experiencia nos demuestra que tenemos capacidad,

conocimiento y manejo de las tecnologías para emprender desarrollos biotecnológicos en Argentina. Para este desarrollo particular sólo importamos unos pocos insumos, la mayoría son de origen nacional y realizamos un kit con alto valor agregado, esto nos indica que es posible también la soberanía biotecnológica en nuestro país. Por otro lado, también estamos frente a un cambio donde es claro que la ciencia aplicada está al servicio de la sociedad y contribuye al desarrollo y bienestar de la misma. ■

Figura 1: El test en 3 simples pasos





PRODUCTOS DESTILADOS S.A. y C.

IMPORTACION Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS QUIMICOS DESDES 1961

Excipientes
FARMA
&
materias primas
para COSMÉTICA

DUPONT Nutrition & Biosciences

AC-DI-SOL® SD711 - SDW802
AVICEL® PH PH101 - PH102 - PH103
 PH105 - PH112 - PH113 - PH200 - PH301
 PH302 - PH200 LM - HFE102 - DG
AVICEL® RC/CL RC591 - CL611
AVICEL® CE15
CARRAGENATOS
ALGINATOS
PROTANAL® FM6130
Máscara Peel-Off
ALUBRA®
Estearil Fumarato de Sodio

VENATOR

DIÓXIDO DE TITANIO
HOMBITAN® AFDC101



DI-TAB™
Fosfato Dicalcico Dihidratado:



HPMC (Hidroxi Propil Metil Celulosa)
 E15 - E5 - K4M - E4M
 Ronas Chemicals



SAFIC-CARE T SP
Poliacrilato de sodio
 Agente texturizante.

Entrevista a Adrian Vojnov, Director del ICT Cesar Milstein (CONICET – Fundación Pablo Cassará) por el desarrollo del NEOKIT COVID-19

Por María Teles y Augusto Pich Otero, Comité de Expertos en Biotecnología

¿Cómo fue gestado el proyecto de kits para determinación de SARS- Cov-2 llamado también COVID-19?

Como director del Laboratorio de Fitopatología Molecular, he introducido la tecnología de Amplificación Isotérmica (LAMP) en el laboratorio en el año 2008 desarrollando la detección de dos diferentes patógenos que causan enfermedades en cítricos. En base a esta tecnología, y a partir del año 2013, en colaboración con la Dra. Carolina Carrillo, sumando a la Dra. Luciana Larocca y la Dra. Fabiana Stolicz, se nos dedicó a la investigación y desarrollo de diversos test de detección de enfermedades infecciosas, comenzando formalmente con el Proyecto FITS Chagas 2- 2011: “Desarrollo de un test competitivo y de alta performance para el diagnóstico molecular de Chagas” y posteriormente, a través de un proyecto para la formación de empresas de base tecnológica EBT, “Desarrollo de kits de diagnóstico molecular en neonatos” ambos proyectos subsidiados con fondos provenientes del Fondo Argentino Sectorial-Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONARSEC-ANPCyT). Los proyectos se desarrollaron en el Instituto de Ciencia y Tecnología «Dr. Cesar Milstein»-CONICET, Fundación Pablo Cassará, CABA. Como resultado de estas investigaciones, se logró desarrollar un kit para la detección de Chagas en neonatos que ha sido el primer test molecular argentino con registro ANMAT (2017).

Más recientemente, Santiago Werbajh, investigador de la Fundación Pablo Cassará, con amplia experiencia en Biología Molecular y Celular, Microbiología y Biotecnología, retomó otro de los proyectos comenzados en el año 2008,

cuyo objetivo fue diseñar un kit de detección de Dengue, Zika y Chicungunya, en este caso a través de un PICT Start up (2017) de la ANPCyT. Cuando estábamos comenzando, a principios de este año, la prueba de desempeño del mismo conjuntamente con el Hospital Gutierrez, surgió la pandemia y, un cambio en la especificidad de los reactivos, dio lugar al desarrollo del kit de detección del COVID-19. En colaboración Carolina Carrillo, Luciana Larocca y Fabiana Stolicz, se logró el registro del mismo ante el ente regulador ANMAT, siendo la empresa dueña de registro NEOKIT SAS, conformada por los investigadores y el Laboratorio Pablo Cassará, bajo la dirección técnica del Farm. Sergio Pallotto.

¿Cómo fue su primer acercamiento a la ANMAT?

El primer acercamiento al ANMAT fue, en realidad, a través del registro realizado del kit de Chagas. En cuanto al NEOKIT COVID-19, contamos con muestras provenientes del Instituto de referencia, Instituto Malbrán, para realizar las pruebas de desempeño y la dirección técnica del Farm. Sergio Pallotto y en el con la experiencia del Laboratorio Pablo Cassará S.R.L., que nos permitió el registro de la empresa NEOKIT y del kit desarrollado.

¿En qué consiste la tecnología empleada en este kit particular?

El producto desarrollado, se trata de test de base molecular rápida, sensible, de bajo costo y sencilla de operar para detectar el COVID-19, que no requiere de equipamiento complejo, por lo que puede ser utilizado en cualquier centro de atención primaria de la salud. El producto final es un kit que está permitiendo testear muestras de ARN purificado y obtener resultados en menos de 2 horas, con igual o mayor sensibilidad que las técnicas actuales de RT-PCR. El kit se basa en la detección molecular del virus mediante la reacción de Loop-mediated isothermal amplification (“LAMP”) (Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, Hase T. Nucleic Acids Res. 2000 Jun 15;28(12):E63), adaptada y simplificada mediante la Plataforma de Amplificación Molecular Isotérmica (AMI) (Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual, Argentina. Solicitud de Registro P190102073). El uso del kit es extremadamente simple, pues:

* la reacción sólo requiere de un tubo con la mezcla de reactivos y la muestra;



Adrian Vojnov, Luciana Larocca, Santiago Werbajh, Carolina Carrillo y la primera presentación del kit



Sergio Pallotto, Fabiana Stolowicz, Solange Cassará, Santiago Werbajh, Carolina Carrillo, Adrián Vojnov, Luciana Larocca



Resultados del Ensayo: azul positivo (a la izquierda) y violeta negativo (a la derecha)



NEOKIT COVID-19
(presentación actual)

- * el kit trae ya lista la mezcla de reactivos, que es estable a 4°C y evita la manipulación de reactivos por separado;
 - * la temperatura de reacción es constante (~64°C) y puede usarse cualquier tipo de dispositivo térmico, como estufa, baño de agua o bloque seco;
 - * la VISUALIZACIÓN ES POR VIRAJE DE COLOR ANTE UNA PRUEBA POSITIVA para COVID-19 (violeta: negativo - azul: positivo).
- Además, el kit es estable a 4-8°C (prescindiendo de freezer).

**¿El kit se encuentra comercializado actualmente?
¿Cuáles son los próximos objetivos respecto a este desarrollo?**

El kit NEOKIT COVID-19 se encuentra comercializado y, hasta el mes de agosto, el suministro del mismo superó los 2.000 kits (100 determinaciones/kit), entre el sector público y el sector privado, que incluye a la ciudad de Buenos Aires (400), a la provincia de Salta (38) y a la de Buenos Aires (800), además de otras provincias. Con anterioridad, NEOKIT SAS donó 100 kits al Ministerio de

Ciencia, Tecnología e Innovación (el MIN-CyT solventó los costos de estos kits) y 50 kits al Gobierno Nacional. En el mes de septiembre, tanto la producción como las ventas se han expandido siendo de 250 kit por día y abasteciendo a la Ciudad de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires, interior del país y, de manera creciente al sector privado. Como objetivo inmediato, nos planteamos alcanzar la producción de 10.000 kit mensuales que permita abaste-

cer las necesidades del sector público y privado nacional y exportar su remanente.

Para concluir, ¿puede compartir alguna reflexión sobre esta experiencia?

Como conclusión de esta experiencia podemos señalar que lo que está ocurriendo con la pandemia COVID-19 supera lo vivido hasta el momento, tanto para aquellos que estamos activos trabajando como los que se encuentran en aislamiento preventivo o cuarentena. El presente impuso un acortamiento fenomenal en los desarrollos, tanto como las vacunas, tratamiento o diagnóstico de COVID-19. En particular, nuestro producto debió ser desarrollado, validado y escalado de su producción prácticamente de manera simultánea. La experiencia nos indica lo importante de la asociación público-privada y lo acertado que fue las políticas del MINCyT tomadas oportunamente, que permite contar hoy con una empresa de base tecnológica, NEOKIT SAS, con capacidades instaladas para el desarrollo de nuevos productos. ■

Patentes de productos farmacéuticos: el “Informe de libertad de acción” (*Freedom To Operate*) en el mercado farmacéutico argentino

Informes de Libertad de Acción vs Informes de Patentabilidad

Licenciado Fabían Biali

Si bien es muy común que en el ámbito académico se solicite la realización de informes de patentabilidad para determinar si un desarrollo podría ser considerado patentable, resulta cada vez más necesario y frecuente que se requiera la preparación de informes de libertad de acción (en inglés “*Freedom to Operate Reports*”). Estos dos tipos de informes son muy diferentes, tanto en lo que refiere a sus conclusiones como en el análisis que debe llevarse a cabo.

El Informe de Patentabilidad consiste en una búsqueda de antecedentes (patentes, publicaciones científico-técnicas, presentaciones a congresos, etc.) para poder determinar si un desarrollo particular podría ser patentado. En otras palabras y de manera general, su objetivo principal sería analizar si un desarrollo determinado podría ser considerado como novedoso e inventivo respecto de lo ya divulgado.

En el ámbito industrial o comercial, en cambio, se requiere del “Informe de Libertad de Acción” (“*Freedom to Operate Report*”) el cual consiste en el asesoramiento prestado por un especialista en patentes de invención para analizar si la comercialización de un determinado producto infringiría patentes de terceros en un determinado territorio. Esto es así, ya que la infracción del derecho de patentes puede llevar a que quien importe, exporte, fabrique, use o comercialice un producto protegido por la patente de un tercero, sufra diversas contingencias legales y daños. De allí la importancia de estudiar este tema en profundidad y con precisión.

Este segundo tipo de informes resulta de importancia no sólo para el sector privado sino también, para el sector público. Esto se debe a que la existencia de patentes de terceros podría hacer que un desarrollo, aun cuando pudiera ser patentado, no sea comerciable o bien que la potencial implementación del invento se encuentre limitada en un determinado territorio.

Así, a partir de los resultados de un Informe de Libertad de Acción, se podría tomar la decisión de modificar el desarrollo del producto o procedimiento para evitar la infracción a una patente de un tercero, abandonar o modificar los objetivos de negocio y de investigación, acotar los territorios a donde comercializar, decidir la compra de derechos de licencia de patentes, negociar la concesión recíproca de licencias, desarrollar alrededor de la patente del tercero que potencialmente podría bloquear la comercialización del desarrollo, etc.

Por ello, este tipo de análisis debería realizarse tan pronto como sea posible en las etapas de planificación de la investigación y, dentro de lo posible, debería actualizarse de manera periódica.

Tabla I

Informes de Libertad de Acción	Informe de Patentabilidad
Búsqueda y análisis del alcance de las patentes vigentes en un territorio particular, para determinar si la comercialización de un producto podría infringir patentes de terceros en ese territorio.	Búsqueda y análisis exhaustivo de antecedentes (incluyendo todas las patentes, publicaciones científico-técnicas, presentaciones a congresos, divulgaciones en la web, etc.) para determinar si un desarrollo podría ser considerado como novedoso e inventivo respecto de lo ya divulgado y, por lo tanto, si este sería patentable.

Alcance temporal y territorial de las patentes

Para profundizar un poco más en este tema, vale la pena recordar algunos conceptos básicos acerca de las patentes de invención.

Una patente es un derecho exclusivo que concede el Estado para la protección de una invención y que proporciona derechos exclusivos que permitirán impedir que terceros la utilicen sin su consentimiento.

Este derecho excluyente en que consiste la patente se concede por un período limitado de tiempo y es válido únicamente en el país donde se ha pedido la protección (principio de territorialidad). Por ejemplo, en Argentina, las patentes se conceden con una vigencia de 20 años, contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud y se mantendrán vigentes durante este período, siempre que su titular pague las tasas anuales de mantenimiento.

Así, si se deseara analizar la comercialización de un medicamento en nuestro país, sin riesgo de infringir patentes de terceros, debería llevarse a cabo una búsqueda de patentes argentinas. Esto es, una patente concedida en el extranjero no podría impedir la comercialización de un medicamento en nuestro país. No obstante, si se deseara

analizar la posibilidad de comercializar en un segundo país un medicamento elaborado en Argentina, deberían analizarse tanto la publicación de documentos de patentes argentinos como la de documentos de patentes vigentes en el país a exportar.

PATENTES

SON TERRITORIALES, ÚNICAMENTE TIENEN VIGENCIA EN EL PAÍS EN EL QUE SE OTORGAN.

DURACIÓN LIMITADA: POR LO GENERAL 20 AÑOS A CONTAR DESDE LA FECHA DE SU SOLICITUD.

POR LO GENERAL, LAS SOLICITUDES EN TRÁMITE SE PUBLICAN A LOS 18 MESES DE HABER SIDO PRESENTADAS.



El documento de patente y la determinación del alcance del derecho del titular de la patente

De manera general, el documento de patente está compuesto, al menos, por una memoria descriptiva y una o varias reivindicaciones. La memoria descriptiva consiste en un texto detallado, el cual incorpora una descripción detallada, clara y completa de la invención. Además de la descripción, la memoria debería contener, al menos, ejemplos de realización que permitan llevar a cabo la invención. Por otro lado, las reivindicaciones son las que, de acuerdo con la Ley de Patentes Argentina, definen qué es lo que protege una patente.

De acuerdo con la Ley de Patentes Argentina, el derecho conferido por una patente estará determinado por la primera reivindicación aprobada, la cual define la invención y delimita el alcance del derecho. Así, la memoria descriptiva servirá para ayudar a poder interpretar las reivindicaciones.

Por consiguiente, para poder asegurar si un determinado producto podría infringir una patente particular, sin lu-

TODAS LAS MARCAS. UNA SOLA EMPRESA.



QUIMICA



Fenix s.a.

PROVISION INTEGRAL PARA LABORATORIOS

Autorizado por la Dirección de
Productos Veterinarios de la Red

CERTIFICADO ISO 9001



BUREAU VERITAS
Certification



REPRESENTANTE EXCLUSIVO



ALWSCI
Technologies

labfil



Viales Headspace y
HPLC, Membranas
filtrantes, Filtros para
Jeringa, accesorios
para cromatografía

NUEVO!

REPRESENTANTE OFICIAL

Kartell LABWARE



MATERIAL
VOLUMÉTRICO

MANEJO DE
LÍQUIDOS

DESCARTABLES DE
LABORATORIO

BOTELLAS
Y ACCESORIOS

PRODUCTOS IDÓNEOS AL CONTACTO CON ALIMENTOS ISO 9001/14001

DISTRIBUIDOR AUTORIZADO



MATERIAL DE VIDRIO



REACTIVOS Y
SOLVENTES

IMPORTADOR
DIRECTO > SOLICITE
CATÁLOGO

Leiva 4676 (1427) CABA • Tel./Fax: 011 4857-5418 / 011 4854-6620 (Lin. Rot.)
Tel.: 011 4856-7788 • e-mail: quimicafenix@quimicafenix.com.ar
www.quimicafenix.com.ar

gar a duda, sería imprescindible poder determinar el alcance de lo reivindicado en dicha patente. Sólo de esa manera, podría luego, llevando a cabo los estudios y análisis pertinentes sobre el producto potencialmente en infracción, determinar si este se encontraría dentro de su alcance.



Límites al derecho de patentes farmacéuticas en Argentina y las Pautas para el examen de su patentabilidad

En Argentina se encuentran plenamente vigentes las "Pautas para el examen de patentabilidad de solicitudes de patentes sobre invenciones químico-farmacéuticas" aprobadas en el año 2012 mediante una resolución conjunta del Ministerio de Industria, Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI). Estas pautas brindan instrucciones acerca de las consideraciones que debería tener en cuenta el INPI al examinar solicitudes de patentes pertenecientes al área químico-farmacéutica.

De acuerdo con estas pautas, en lo que refiere al examen de solicitudes de patentes de medicamentos, el INPI considera, por ejemplo, que:

- El patentamiento de nuevas formas cristalinas (polimorfos) de compuestos conocidos no resulta admisible.
- Los enantiómeros y los diastereoisómeros de compuestos conocidos no son patentables aun cuando en la solicitud se describan propiedades no divulgadas anteriormente.

- La protección de las así denominadas fórmulas "Markush"^{*} debe quedar limitada a aquello que, a partir de lo que se divulga en el documento de la solicitud de patente, puede ser efectivamente reproducido por un técnico en la materia y cuya aplicación industrial surge de manera indubitable de la descripción aportada.
- Nuevas sales de principios activos conocidos, ésteres de alcoholes conocidos, y otros derivados de sustancias conocidas (tales como amidas y complejos) se consideran como la misma sustancia ya conocida por el estado de la técnica y, en consecuencia, no son patentables.
- Los metabolitos no son patentables separadamente del principio activo del que derivan, aun cuando puedan tener perfiles de seguridad y eficacia distintos de los de la molécula madre.
- Por regla general, las nuevas formulaciones y composiciones de activos conocidos, como así también los procedimientos para su preparación, se consideran obvios teniendo en cuenta el arte previo, por lo que no serían patentables.
- Las reivindicaciones de combinaciones de principios activos previamente conocidos, en términos prácticos, equivalen a reivindicaciones sobre tratamientos médicos, cuya patentabilidad está excluida.
- Los procedimientos de síntesis o manufactura que no son por sí mismos novedosos e inventivos se deben considerar no patentables como tales, más allá de que los materiales de partida, los intermediarios o el producto final sean novedosos e inventivos.
- Las reivindicaciones de uso de un producto, incluyendo una segunda indicación médica (u otros usos médicos) de compuestos conocidos no son admisibles.

El "Informe de Libertad de Acción" (*Freedom to Operate*) en el mercado argentino

Cuando se analiza la posibilidad de comercializar un producto en un territorio determinado, siempre resulta recomendable llevar a cabo búsquedas de información acerca de las patentes concedidas o en trámite vigentes en dicho territorio, y analizar si cabe considerar que un producto o procedimiento infringe los derechos de otros titulares de patentes. Al respecto, podría considerarse equivocadamente que, si se tuvieran en cuenta la pautas de patentabilidad de patentes arriba mencionadas, el informe de libertad de acción de patentes argentinas podría restringirse a aquellos documentos de patentes en los que se pretenda proteger específicamente al activo, obviando la posibilidad que patentes secundarias se encuentren vigentes en Argentina. No obstante, esto no es así, ya que aun cuando las pautas de patentamiento podrían ser consideradas como muy restrictivas, el INPI ha concedido patentes para invenciones que, a primera vista, podrían ser consideradas como excluidas de patentamiento por las pautas de patentabilidad del 2012.

Por ejemplo, aun en vigencia de las pautas arriba mencionadas, el INPI ha concedido patentes para procedimientos de síntesis de activos farmacéuticos conocidos, aplica-

bles en escala industrial. También podría darse el caso de patentes argentinas que hubieran sido presentadas con anterioridad al año 2012, es decir concedidas antes de la aprobación de las pautas de patentamiento, que todavía se encuentren vigentes. Así, aun cuando desde el 2012, teniendo en cuenta las pautas de patentamiento arriba mencionadas, el INPI no debería haber concedido patentes argentinas en las que se reivindiquen formulaciones, polimorfos o enantiómeros de compuestos conocidos, es posible que todavía se encuentren vigentes patentes argentinas que fueron concedidas antes de esa fecha.

Notas

* Una fórmula o estructura de **Markush** es una representación de la estructura química que se utiliza para indicar un grupo de compuestos químicos relacionados. Se utilizan comúnmente en textos de química y, en particular, en las reivindicaciones de una patente. Las así denominadas "fórmulas Markush" podrían ser descritas como estructuras químicas genéricas, que pueden poseer múltiples sustituyentes químicos unidos a un núcleo central, cubriendo una gran variedad de compuestos con propiedades que, a pesar de no haber sido probadas para todos los compuestos reivindicados, pueden ser inferidas para todo el grupo. El nombre de las reivindicaciones de tipo Markush tuvo su origen en una solicitud de patente presentada en

los Estados Unidos por un químico húngaro llamado Eugene A. Markush. La importancia de las estructuras de tipo Markush en materia de patentes radica en que, en una única reivindicación de patente, se puede describir una enorme cantidad de compuestos químicos diferentes. ■

Referencias

- **Ley de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la República Argentina.** (Decreto Reglamentario 260/1996. Apruébese texto ordenado de la ley N° 24.481. (<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-260-1996-35001/texto>).
- **Apruébense las pautas para el examen de Patentabilidad de las solicitudes de Patentes sobre Invenciones Químico-Farmacéuticas.** (Resolución Conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012. Ministerio de Industria, Ministerio de Salud e Instituto Nacional de la Propiedad Industrial. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-118-2012-196991/texto>)



FABIAN BIALI es Licenciado en Ciencias Químicas (UBA) y Agente de la Propiedad Industrial y cuenta con más de 20 años de experiencia en el campo de la Propiedad Industrial. Como Experto en el área de Patentes Farmacéuticas ha trabajado en la redacción de solicitudes de patentes para el CONICET, la Universidad de Buenos Aires y la Universidad Nacional de Quilmes, como así también ha asesorado a prestigiosos Laboratorios Farmacéuticos, tanto nacionales como extranjeros. Al mismo tiempo, desde el año 2009, es profesor de la asignatura "Introducción a la Propiedad Industrial" en la Carrera de Especialización en Biotecnología Industrial de la Facultad de Ciencias Exactas/INTI, Universidad de Buenos Aires.

nuevos!



FRASCOS AMBAR GL 45

DISPONIBLES DESDE **SEPTIEMBRE** EN NUESTRO CATÁLOGO

- ⊕ Graduación de fácil lectura y campo para rotular de grandes dimensiones, para facilitar el marcado.
- ⊕ Serigrafiado vitrificado de permanente durabilidad.
- ⊕ Protección contra los rayos UV de hasta aprox. 500nm de longitud de onda.
- ⊕ Sin alteración de las características de DURAN® en el interior del frasco, porque el color está aplicado externamente.
- ⊕ Gracias a una tecnología innovadora se obtiene una coloración ámbar muy uniforme y además, muy duradera y con una buena resistencia química.

Con y sin tapa roscada y anillo de vertido en PP (azul)



IMPORTADORES
DIRECTOS



World Class Manufacturing

Ing. Roberto Freijomil miembro del comité de expertos de Ingeniería Farmacéutica

La industria farmacéutica posee características que, sin lugar a dudas, la hacen única, no solo por su misión empresarial y social, sino por las estrictas condiciones que rodean las distintas etapas de desarrollo y fabricación a las que debe ajustarse. Sin embargo, esta excepcionalidad impide en ocasiones que los que participamos en ella desafíemos los preconceptos arraigados en nuestra historia con el objetivo de mejorar nuestra operación y procesos internos. Cuando se presentan las herramientas de Manufactura de Clase Mundial (WCM), en general la respuesta que se obtiene es: "Nosotros somos diferentes, esa filosofía no va a funcionar en nuestra industria". A pesar de esta resistencia inicial, los conceptos básicos deberían ser considerados y aplicados en la industria farmacéutica. Este artículo trata de brindar una introducción a las técnicas de Manufactura Clase Mundial, y algunos ejemplos de su aplicación.

Dentro del amplio abanico de la WCM, encontramos distintas prácticas y metodologías que, aplicadas a nuestras operaciones, pueden ayudarnos a mejorar y optimizar los procesos productivos. La más conocida y de la cual vamos a hablar hoy es Lean Manufacturing. Solo por el hecho de nombrar algunas más, tenemos TOC –Teoría de las Restricciones–, que pone foco en los stocks intermedios y en la minimización de las colas y QRM –Manufactura de Respuesta Rápida–, que al igual que Lean Manufacturing pone prioridad en la optimización de los flujos de los procesos, pero haciendo más hincapié en el desarrollo de celdas de trabajo que incluyan la mayor parte de los procesos y de esa forma reducir el lead time.

Lean Manufacturing

Lean Manufacturing es la denominación que sintetiza una filosofía de trabajo, la cual engloba un conjunto de herramientas y conceptos utilizados durante muchos años en las industrias automotrices japonesas, principalmente Toyota, lo que permitió a las empresas de ese país ser unas de las referentes a nivel mundial en eficiencia y calidad, logrando competir y sobrepasar a cualquier otra empresa del mundo. Esta filosofía de organizar el trabajo data de varias décadas atrás, aunque el nombre Lean Manufacturing (LM) fue asignado a estas prácticas en los años 90 por académicos e ingenieros estadounidenses, como Liker, Juran y Deming, quienes se dedicaron a analizar y tipificar estos formatos de trabajo.



Figura 1

Las prácticas industriales del Sistema de Producción Toyota datan desde los años 30, cuando la industria japonesa comenzó su auge. Japón, al ser un país con recursos y espacios limitados para operar, y siendo en esa época todavía un país en vías de desarrollo, tuvo que apelar sin mucha alternativa a las mejores prácticas de trabajo con la menor cantidad de recursos disponibles para competir a nivel mundial. Al mismo tiempo, en las empresas de occidente, el criterio para evaluar si una empresa era importante y su funcionamiento era "eficiente" se basaba en los tamaños de sus fábricas, de sus almacenes y en la cantidad de materiales producidos y almacenados. Empresas físicamente grandes y con grandes cantidades de todo eran vistas como empresas de renombre. Sin embargo, este paradigma fue puesto en jaque por la cultura oriental de trabajo, la que desafió el concepto de tener mucho de todo con la propuesta de tener lo justo y necesario de todo. La filosofía de LM nace con la formulación de los desperdicios. Esto es, la identificación de lo que está de sobra en un sistema de producción y por ende genera ineficiencia a la hora de operar de forma competitiva.

La identificación de estos parámetros es la que dio lugar al origen de las primeras herramientas de la gestión LM, donde el método más conocido de todos fue el de Just In Time, que conceptualmente es abastecer solo lo necesario, en el momento necesario, en la cantidad necesaria y en el lugar necesario. Esto permite poder trabajar con fábricas más pequeñas, con menos recursos y con mayores niveles de rentabilidad, lo que dio comienzo a una revolución de las prácticas de producción que serían luego replicadas a lo largo de todo el mundo. A nuestro entender, es clave destacar la necesidad que originó esta revolución en la operación, ya que comprender la principal motivación de esta filosofía nos permitirá asimilar en forma mucho más rápida y sencilla todos los instrumentos que se despliegan dentro del marco de referencia.

Dentro de LM, absolutamente toda herramienta y lineamiento surge a partir de la identificación de un desperdicio. Esto es, el reconocimiento de algo que no agrega valor, no genera rentabilidad, y solo genera costos. Luego, se tomarán medidas para poder abordarlo, y estas medidas se irán convirtiendo progresivamente en lo que hoy conocemos como herramientas de trabajo de LM.

La premisa es hacer aquello que agrega valor, es decir, aquello por lo que el cliente está dispuesto a pagar. Al ser una práctica que busca la identificación y eliminación sistemática de los desperdicios, toma su nombre de "producción esbelta", ya que utiliza menos de todo en comparación con las metodologías tradicionales de producción. Esto propone un cambio de enfoque respecto de cómo se gestionaban tradicionalmente las operaciones.

Las metodologías de gestión LM estructuran la organización y los sistemas de fabricación orientándolos hacia

Forma tradicional
- Procesos complejos - Trabajo en base a pronósticos - Inventario excesivo - Producción en grandes lotes - Tiempos de entrega largos - Calidad se inspecciona
Forma Lean
- Procesos simples - Gestión Visual - Trabajo en base a la demanda - Inventario, solo lo que se necesita - Tiempos de entrega más cortos - La calidad se fabrica de punta a punta

Figura 2

la eliminación sistemática, progresiva y constante de los desperdicios, es decir, de todo aquello que no se requiere para poder funcionar y operar, mediante el despliegue de una gran cantidad de instrumentos de análisis, orientados específicamente a situaciones tipificadas. Entre las principales herramientas de LM listamos las siguientes:

Heijunka	SMED
Flexibilidad Shojinka	Sugerencias Soikofu
5S	Estandarización
MPT	Pull
Kanban	Jidoka

Figura 3



GARANTIZA LA CALIDAD DE AIRE EN HOSPITALES DE CAMPAÑA CON HABITACIONES PARA PACIENTES INFECTOCONTAGIOSOS

Equipo con altas prestaciones de filtrado inclusive filtro absoluto HEPA.

Sistema germicida de luz ultravioleta de alta intensidad.

Diseño modular de fácil instalación y desplazamiento.

Ventilador EC de alto rendimiento y bajo consumo.

info@westric.com | www.westric.com | @westricargentina



La cualidad distintiva más importante de LM, además del uso de instrumentos específicos, es que funciona plenamente cuando se toma como una filosofía a lo largo de toda la organización. Las herramientas son una consecuencia directa de seguir las líneas de esta filosofía de trabajo y de la visión de reducir aquello que no agrega valor, y darles a los clientes aquello que realmente necesitan, en los niveles de calidad que esperan recibir, en el momento en el que lo esperan recibir, en la cantidad solicitada y en el lugar esperado. Bajo este enfoque, lograremos nuestro objetivo solo a través de la mejora continua e incansable de los procesos de trabajo de modo de satisfacer el mercado.

Esta característica de centrar la mejora en los procesos es otra de las distinciones LM y de la mejora continua. Si algo no sale como se espera, debemos abordar el problema real que lo genera y no culpar a la gente. Las prácticas habituales proponen sanciones a quienes cometen un error o encuentran un problema, lo que hace que habitualmente se trabaje en un contexto de ocultamiento de lo que sale mal, o de las anomalías de fabricación. Esto solo castiga el rendimiento de los sistemas y genera un contexto donde la resolución de los problemas y la mejora es muy difícil.

El enfoque debe estar necesariamente en los procesos, analizando constantemente oportunidades de mejora, encontrando problemas para poder resolverlos desde la causa raíz y generando mejores procedimientos de trabajo que aseguren la calidad del resultado. Esto es la filosofía Lean Manufacturing. A fin de alcanzar los máximos niveles de compromiso en la filosofía LM, esta deberá ser adoptada por toda la organización, y contar con el indispensable apoyo de la dirección de la empresa.

Las bases de la filosofía están dadas por:



Figura 4

Orientación al Cliente

Este concepto implica que todas las decisiones que se tomen, todos los trabajos que se realicen y la forma en la que se ejecuten, tendrán que ser sobre la base de aquello que el cliente debe recibir para ver satisfechas sus demandas. Esto es lo que se conoce como la orientación hacia la calidad y el valor, y no solamente hacia el cliente final.

La orientación al cliente nos demanda que estudiemos los requerimientos, expectativas y necesidades de los clientes tanto internos como externos de la organización para dirigir nuestras acciones a satisfacer estos objetivos. Se comienza desde el cliente final, y luego se replica esta metodología aguas arriba a lo largo de la cadena de valor integral, pasando por absolutamente todos los actores y sectores intervinientes.

En el desarrollo de LM, no hay lugar para privilegios ni beneficios sectoriales, la vocación de servicio es la que marca la diferencia y la que hace que cada decisión que tomemos sea aquella que afecte favorablemente al paso

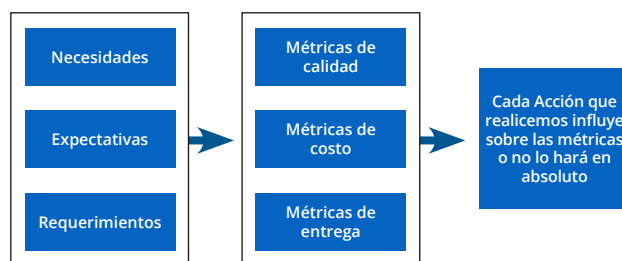


Figura 5

siguiente en la cadena de valor, y que nos lleve a mejorar continuamente los atributos de nuestros procesos de la forma más eficiente. Estos primeros pasos son increíblemente importantes, ya que van a determinar finalmente lo que el cliente valora recibir. Esta lectura nos permitirá contrastar ese pedido de valor contra las actividades que se realizan internamente, para preguntarnos de forma crítica cuánto de lo que se trabaja actualmente está bien orientado y cuánto de lo que se hace no agrega valor ni es estrictamente necesario para poder llegar a ese resultado esperado.

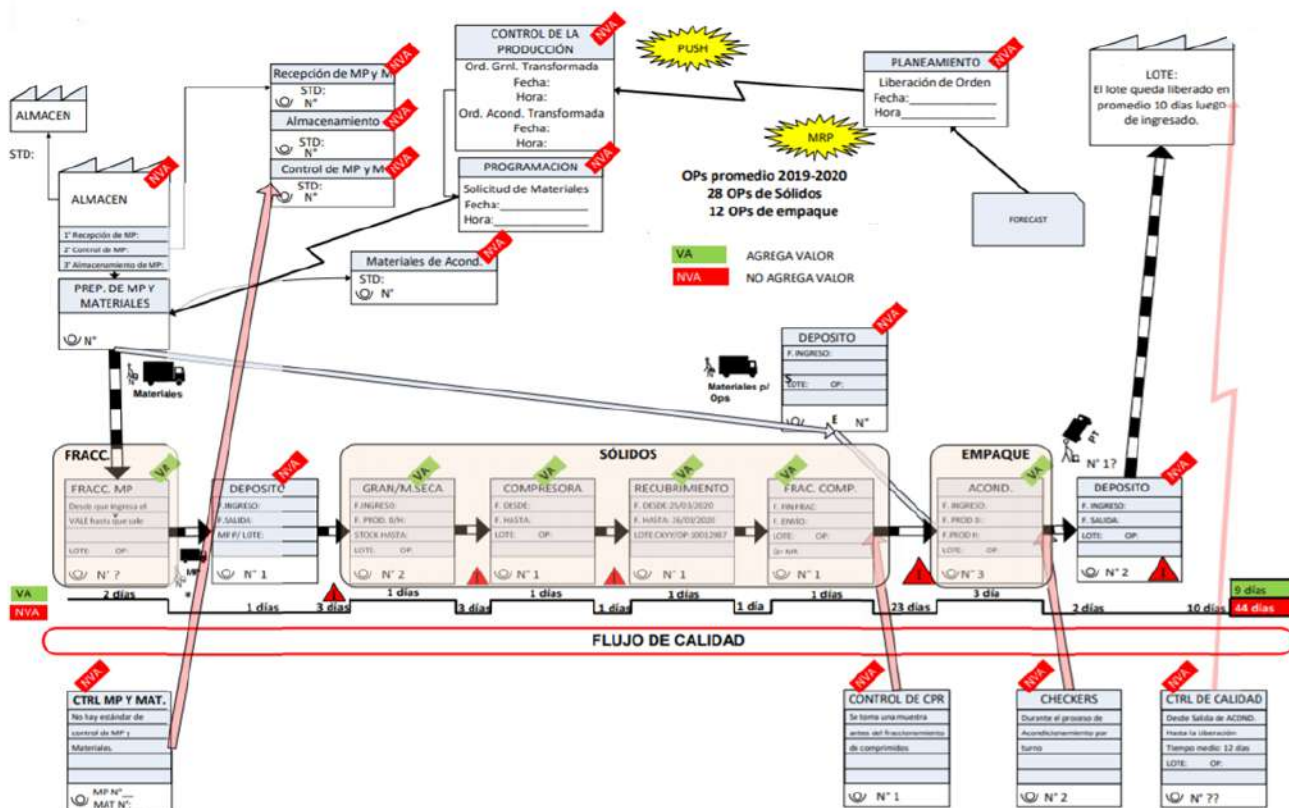
Las actividades deben estar orientadas a satisfacer las diferentes especificaciones internas que, sincronizadas, toman importancia en el momento en que el cliente valora el producto, por lo que cada tarea interna debe estar pensada, ejecutada y sujeta a parámetros de cumplimiento de calidad, costo y entrega, que en su conjunto conforman la oferta de valor. De allí se puede distinguir que nuestra actividad diaria estará compuesta por tareas que generan rentabilidad y otras que solo agregan costo. Una tarea que agrega valor es aquella que influye directamente sobre una de las métricas de valor del cliente, a través de la transformación de materiales o información, en un producto de mayor valor que lo que era previamente, y por lo que el cliente está dispuesto a pagar.

Por otro lado, tareas que no agregan valor son aquellas que consumen recursos de cualquier tipo, pero no influyen en el cumplimiento de las métricas de valor del cliente, solo agregan costo y no producen ninguna transformación. Dentro de esta categoría, existe una porción del trabajo que no agrega valor, pero es físicamente necesario que se realice, como ser tareas de apoyo a las que sí agregan valor, lo cual no implica que puedan ser realizadas de cualquier modo. Como organización que desea desplegar las funciones y la filosofía LM, debemos capacitar a todos los empleados sobre lo que implica el valor y su importancia y alentarlos a que sistemáticamente encuentren actividades que no lo agregan para poder disparar ciclos de mejora de los procesos. Por más que parezca simple, esto aporta un nuevo enfoque a la mejora y al desarrollo de procesos más eficientes.

A continuación, podemos observar un mapa de valor de una operación farmacéutica, donde se analiza la distribución de las actividades que aportan valor de aquellas que no lo agregan.

Si expresamos numéricamente lo que representa este mapa de valor, encontramos que tan solo el 20% del tiem-

Figura 6



po se dedica a la realización de actividades de transformación que agregan valor al producto que el cliente reconoce, mientras que durante el 80% de tiempo restante se realizan actividades que no aportan absolutamente ningún tipo de valor al producto terminado.

Los intentos de mejora tradicionales se han centrado en cómo hacer más rápidos o mejores los procesos de transformación, pero pocas veces se han centrado en los procesos que no agregan valor para poder disminuir el impacto o importancia de estas actividades. Lo que plantea LM es un cambio de paradigma. Los esfuerzos de mejora se centran en la reducción de las tareas que no agregan valor, el resultado será mucho más significativo que si el trabajo de mejora se efectúa sobre las actividades que sí lo agregan. Para este fin es que surge la tipificación de desperdicios.

Los 7 Desperdicios o 7 Mudas

La identificación de los desperdicios es, sin duda, el mayor logro de la metodología LM. Debemos trabajar para la detección sistemática y constante de todos los desperdicios en las diversas áreas de la empresa para eliminarlos y generar así un aumento sustancial de la eficiencia. La eliminación de desperdicios es un mecanismo que se da muy rápidamente en la práctica, ya que implica identificar aquello que estamos haciendo ahora que no agrega valor para dejar de hacerlo, es sencillo de implementar, de bajo costo y de acción inmediata. Si bien existirán desperdicios que

requerirán medidas más refinadas para ser eliminados, controlados, o minimizados, en la mayoría de los casos se pueden alcanzar mejoras rápidas y sustanciosas bajo este enfoque de trabajo. Encontramos los siguientes 7 desperdicios, a los que se le han agregado dos más, considerando la evolución de las operaciones:

Sobreproducción

Implica producir más de lo que realmente se necesita según los niveles de demanda y procesamiento. Producir de más solo crea costos innecesarios y consume recursos en productos que no son requeridos. Tal es el impacto de este desperdicio que una de las modalidades de protesta en Japón es la sobreproducción. En lugar de no trabajar, se trabaja de más generando desperdicios, sabiendo el perjuicio económico que esto genera.

Inventario

La existencia del inventario es uno de los desperdicios más importantes, el solo hecho de que un producto se encuentre estacionado en algún punto de la cadena cuenta como capital inmovilizado, ya que no se le está realizando absolutamente ningún proceso de transformación. Desde el punto de vista de una empresa de manufactura, no solo el cliente no nos paga por la cantidad de inventario que tenemos o por tener inventario, sino que la propia tenencia y generación de inventario origina costos de almacenamiento y de necesidad de manipula-

ción de materiales. En muchas situaciones el inventario cumple con funciones estratégicas de negocio, pero es, desde su concepción y evaluación LM, un desperdicio. Las empresas deben buscar el mejor funcionamiento con un nivel de inventario dado y tomar acciones de mejora tendientes a operar con cantidades cada vez menores de inventario. La reducción de costos y capital inmovilizado que se puede alcanzar disminuyendo el inventario puede llegar a niveles muy importantes y suma mejores gestiones en los almacenes de materias primas, productos intermedios y producto terminado. Su reducción logra bajar costos, disminuir el gasto de recursos, reducir el capital inmovilizado y acelerar los ciclos de recuperación del dinero invertido.

Sobreprocesamiento

Este desperdicio está directamente relacionado con la definición de las métricas de calidad que los procesos deben cumplir. Especificaciones que sean más exigentes de lo que la normativa exige y el mercado espera recibir generan grandes costos en los procesos que no se le pueden imputar al precio, ya que el cliente no estará dispuesto a pagar por ese excedente. Se causa de esta forma un conflicto con el mercado por la inversión en producto no retribuida como se esperaba, y se pierden así márgenes de rentabili-

dad. Es importante que los procesos se encuentren siempre alineados en la justa medida de calidad que es exigida por la autoridad y que el mercado espera recibir.

Demoras

Este desperdicio está representado por el tiempo que los productos, la información o las personas se encuentran detenidos sin cumplir funciones de agregado de valor, mientras se espera que suceda algo que habilite la continuación del proceso.

Transporte

Nuevamente, desde la perspectiva de una empresa de manufactura, el transporte de los productos de un lugar a otro no agrega absolutamente ningún valor, y cualquier exceso respecto del mínimo indispensable de transporte agrega un excedente de costos al producto que no se recupera. El cliente no nos paga para que su producto sea transportado indiscriminadamente, el cliente nos paga por servicio, eficiencia y para que la oferta de valor satisfaga sus deseos y necesidades.

Movimientos

Este desperdicio está asociado a la ejecución de las tareas por parte de los operarios. Conceptualmente, desde



LIDER MUNDIAL EN METROLOGÍA DE TEMPERATURA

The Source for Calibration Professionals



TRANSMILLE
ADVANCED METROLOGY SYSTEMS

UN MUNDO DE MEDICIONES ELÉCTRICAS

+54 11 5365 7955
INFO@AKRIBIS.INFO
WWW.AKRIBIS.INFO



akribis
unificando conocimiento y tecnología

LM, cada vez que un operario se mueve no está agregando valor. Desde el momento del diseño de los procesos y los puestos de trabajo, debemos minimizar absolutamente todos los movimientos que se realicen, ya sea buscando herramientas, materiales o insumos. Todo lo necesario para trabajar debe estar ubicado estratégicamente al alcance del operario y con trayectos mínimos de recorrido, siempre cuidando la ergonomía del puesto.

Retrabajos

Este desperdicio representa una métrica de las fallas en alcanzar los estándares de calidad de cada una de las diferentes operaciones de transformación. Cada vez que se produce un producto no conforme, debemos incurrir en costos extras para poder re TRABAJARLO o desecharlo. Además, se perdió el tiempo completo de realización de una unidad buena y el tiempo necesario para poder movilizar el material y gestionar su inclusión nuevamente.

Intelecto

Este nuevo desperdicio se refiere a la no utilización de la capacidad intelectual del personal disponible de la empresa. Esto implica que las capacidades del personal no son ni reconocidas ni desarrolladas, lo que genera grandes pérdidas potenciales en la gestión.

Medioambiental

Debemos analizar cómo nuestras operaciones afectan el medio ambiente. Los recursos naturales son cada vez más limitados y debemos revisar y desarrollar prácticas que reduzcan los residuos, al igual que promuevan el consumo eficiente de recursos naturales como agua y energía. La capacitación y concienciación deberá llegar a todos los miembros de la empresa.

Mura y Muri

En la filosofía LM, además de los desperdicios o Mudar, encontramos que debemos regular lo que se conoce como variaciones 0 Mura y Muri. Explicaremos brevemente.

Mura — Variación:

Cada vez que el flujo de producto en el trabajo de un operario se interrumpe, de forma imprevista o en el programa de producción, existe Mura. También se aplica a la variación en la calidad de los bienes y servicios.

Muri — Sobrecarga:

Muri significa condiciones extenuantes, tanto para operarios como para máquinas y procesos de trabajo. Por ejemplo, si un nuevo empleado es asignado al puesto de una persona experimentada, no podrá trabajar al ritmo esperado y cometerá errores, lo que generará Muda.

Mejora Continua Kaizen

Kaizen es la parte de la filosofía LM que nos marca el camino de la mejora continua. Kaizen se traduce como Cambio (Kai) Bueno (Zen), que, llevado a un lenguaje corriente, se puede traducir como mejora continua.



La mejora continua no es una declaración ni un acto aislado, sino que representa la búsqueda permanente de mejorar en todos los procesos de la organización, eliminando desperdicios y tareas que no agregan valor. Este hábito marca una de las filosofías más importantes dentro de la cultura LM y le da su perfil característico de evolución constante.

A diferencia de los grandes cambios que generan las obras e inversiones o la incorporación de nuevos recursos que demandan un proceso de readaptación, el kaizen propone mejoras de tipo incremental, sutiles, poco dramáticas, dinámicas, de bajo costo y bajo riesgo. Los cambios bajo gestión kaizen son pequeños pero progresivos. Buscan mejorar los parámetros de las operaciones y de eficiencia todos los días, en todos los sectores con la participación de todo el personal.



Maritato y Majdalani S.A.

Inyección y soplado de envases para la industria farmacéutica



Pedro I. Rivera 5833 (C1431BWA), CABA
Te. 4572-2507 / 4229 / 4574-5156 / info@marma.com.ar

www.marma.com.ar

Prácticas WCM en la industria farmacéutica

Si deseamos evaluar la eficiencia de los procesos de la industria farmacéutica local comparada con empresas de procesos y envergadura similar de clase mundial, nos encontramos, por un lado, con la falta de una armonización de indicadores y métricas de referencia para llevar a cabo un correcto benchmarking y, por otro lado, con la ausencia de mediciones locales u organismos que integren esta preocupación en el ámbito nacional. Quedan exceptuadas las filiales locales de empresas multinacionales que habitualmente cuentan con una jerarquía de métricas generadas en sus casas matrices y que les permiten evaluar su rendimiento.

Para ejemplificar el tema, tomaremos como referencia los valores encontrados en una encuesta realizada en la industria farmacéutica de Europa.

La rotación de inventario anual es un indicador que nos señala la eficiencia en el uso de los bienes disponibles para fabricación. El objetivo de máxima de una industria de clase mundial apunta a un valor de 100, mientras que, en la media de la industria farmacéutica europea de los últimos años, este valor oscila entre 5 y 20.

El tiempo medio de cambio de formato en una industria WCM debe demorar 5 minutos, mientras que en las empresas farmacéuticas de Europa, este tiempo puede oscilar entre 60 y 480 minutos.

En cuanto a los rechazos por problemas de calidad en fabricación, es decir antes de los controles de calidad de liberación final al mercado, el objetivo de un sistema consolidado WCM es de 200 rechazos por millón de unidades producidas, mientras que en los estudios de empresas farmacéuticas europeas arroja valores de entre 1.000 y 40.000 unidades defectuosas por cada millón de unidades salidas de la línea de fabricación.

Como se observa, hay varios aspectos en los cuales es posible aplicar herramientas de mejora para elevar los estándares de eficiencia y aprovechamiento de capital y recursos en la industria farmacéutica. Como no hay fórmulas únicas y generales, se deberá trabajar en extender las metodologías LM, manteniendo a resguardo las características propias de nuestra industria. A continuación, desarrollaremos algunos ejes.

Tiempos de cambio de formato y limpieza

Sabemos que a medida que las líneas de acondicionamiento incrementan el grado de complejidad adaptándose a nuevas presentaciones y nuevos materiales, también aumenta el tiempo de cambio de formato entre distintos productos. Simultáneamente, la velocidad efectiva de las líneas de fabricación aumenta, pero los requerimientos del mercado se vuelven más específicos y personalizados, reduciendo el tamaño de los lotes productivos. Por ende, el tiempo necesario para terminar un lote disminuye respecto de las campañas del pasado. Todo esto conduce a un incremento de los tiempos improductivos de las líneas de acondicionamiento final, frente a los tiempos productivos.

Si se encara un estudio de las actividades y tiempos involucrados en la tarea de cambio de formato y limpie-

za, se pueden obtener ahorros significativos. Algunas de las actividades en las que se puede mejorar son las siguientes:

Adelantar todas aquellas tareas que pueden ejecutarse anticipadamente fuera de la línea productiva, mientras esta aún se encuentra procesando el producto anterior.

Organizar el set de herramientas necesario para el cambio de formato, de modo tal que visualmente sea fácil de identificar y se encuentre al alcance de la mano del operador.

Asignar y estandarizar las tareas de cada una de las personas involucradas en el cambio de formato, organizándolas para que se ejecuten en forma paralela y no como actividades en serie.

Efectuar los ajustes, duplicaciones y modificaciones a las piezas de formato para aumentar la velocidad del cambio y puesta en régimen.

Por otro lado, ya fuera del área de trabajo propiamente dicha, se puede mejorar en:

Racionalizar los estuches, blisters, y demás envases en términos de tamaño y materiales, de forma tal de reducir la cantidad de cambios importantes de piezas de máquinas.

Estudiar el planeamiento y programación de la línea, de forma tal de reducir la necesidad de cambios de formato.

Con la ejecución de un plan con estas sencillas tareas se puede reducir el tiempo requerido para un cambio de formato de una línea de fabricación en valores cercanos al 40% respecto de lo previamente establecido.

Estudio de materiales y su impacto en las líneas de fabricación

La unidad farmacéutica terminada está compuesta por una variedad y cantidad importante de materiales. Por ejemplo, imaginemos una línea de fabricación de suspensiones, tendremos el frasco, la tapa, la etiqueta, el prospecto, la cuchara, el estuche, la caja. Si, además, poseemos muchas variantes para cada uno de los materiales, el impacto de los tiempos improductivos generados por los ajustes requeridos para cada material y su variante será crítico en la disponibilidad de esa línea de fabricación. Es importante estudiar detenidamente si estas variaciones son demandadas por el cliente o vienen arrastradas por la historia, más que por el mercado. En la mayoría de los casos, el cliente no aprecia muchas de estas diferenciaciones de materiales. La eliminación de estas diferencias trae un ahorro significativo, no solo en los tiempos de cambios de formato, sino también en el número de especificaciones que deben generarse y actualizarse, el número de controles que deben realizarse y los stocks que se deben mantener.

Por otro lado, es importante que las especificaciones de materiales estén alineadas con los requisitos técnicos de las líneas de fabricación, además de cumplir los requisitos de desarrollo y estabilidad. Cuando revisamos los pliegos de calidad de la recepción de un material, observamos diez o más parámetros a controlar según las especificaciones. Habitualmente, la variación de solo tres o cuatro de estos parámetros son críticos en el desempeño de la máquina de fabricación. Debemos asegurar que los mismos sean los correctos y que no se ha obviado una variable con efecto en el rendimiento de la línea productiva.

Flujo de producto

Como vimos anteriormente, uno de los factores que reducen la eficiencia en la fabricación de un producto es el tiempo de inactividad y los niveles de inventario que se establecen entre las distintas etapas de producción. Por ejemplo, el almacenamiento de granulado, previo al tableado, o el almacenamiento de los comprimidos, previo a la etapa de acondicionamiento y estuchado.

Si bien las líneas de fabricación de la industria automotriz son un ejemplo extremo del flujo continuo de producto, sin duda es el objetivo al que debe apuntar toda manufactura WCM. En nuestro caso, un buen ejemplo de mejora en ese aspecto son las líneas de acondicionamiento que favorecen la integración de blisteras, impresión *in line* de aluminio, estuchadoras, finales de línea y consolidación de pallets. La mayor cantidad de procesos que pueden correr en una forma integrada, representa menores tiempos de inactividad e inventario en tránsito.

Flexibilidad y polifuncionalidad

En términos generales, cuanto mayor es la restricción existente en las tareas que pueden desempeñar los técnicos de una planta, mayor será la oportunidad de incrementar el tiempo improductivo de la misma. La polifuncionalidad de los empleados puede ser una excelente oportunidad para reducir estos tiempos. Imaginemos que el cambio de formato debe ejecutarlo exclusivamente el mecánico

del sector, y durante esta tarea es llamado para atender un imprevisto en otra máquina o si durante un trabajo mecánico en una bomba, se debe llamar a la gente de logística para trasladarla. Estas prácticas no hacen más que reducir la eficiencia y rentabilidad de la empresa. Estas oportunidades de mejora deben evaluarse bajo la óptica de LM y reducir su impacto negativo en el proceso. Obviamente se entiende que hay tareas específicas que deben ser realizadas por personal idóneo y capacitado para ello. Pero hay un sinnúmero de actividades que pueden ser realizadas por personas con diferentes entrenamientos.

El concepto LM se puede resumir como: la tarea debe ser ejecutada por la persona disponible y a menor distancia que se encuentre adecuadamente entrenada para realizarla.

Conclusión

Es importante resaltar en este último párrafo que la aplicación de un programa de mejora en las empresas tiene fecha de inicio, pero nunca fecha de finalización, ya que los desafíos para avanzar en la integración de los procesos de fabricación en planta, y en toda la organización, se verán siempre desafiados por el contexto externo que se mueve en el mismo sentido de optimización. Como resaltamos en varias partes del artículo, al tratarse de un cambio de cultura en la empresa, una vez arraigada, resultará ser la única forma en que pensaremos y diseñaremos nuestras operaciones. ■



iButton® Devices

THERMOBUTTON

Revolucionarios Data Loggers digitales de Temperatura y Humedad

- Los más Pequeños del mundo
- Robustos, basados en Chips de Alta Tecnología.
- Exactitud a inmejorables precios.

THERMOBUTTONS				
	TPD4521	TPD4522	TPD4523	THD4520
Rango de Temperatura	-40/ +85°C	0/ +125°C	15 a 140°C	-20/ +85°C 0 a 100% H.R.
Resolución	0.5°C	0.5°C 0.0625°C	0.5°C	0.6% H.R. 0.04% H.R.
Exactitud	+/- 1°C	+/- 0.5°C entre 20°C y 90°C ; +/- 1°C entre 100 y 110°C ; +/- 1.5°C a 24°C entre 115 y 125°C	+/- 1.5°C entre 110 y 140°C +/- 7°C fuera de (110°C a 140°C)	+/- 0.5°C entre -10 y 65°C
Capacidad de datos a Registrar	2048	8192	8192	8192
Intervalo de toma de datos	1 a 255 min	1 a 255 min	1 a 255 min	1 seg a 273 hs
Material	Acero inoxidable			
Vida útil de batería	Hasta 10 años			
Alarmas configurables	Si			
Dimensiones	ø16mm x 0.6 de espesor			

La solución ideal para controlar la Temperatura de sus productos durante:

- ✓ PROCESO DE FABRICACION
- ✓ ALMACENAMIENTO
- ✓ TRANSPORTE
- ✓ CADENA DE FRIO
- ✓ IDENTIFICACION DE PUNTOS CRITICOS EN HACCP
- ✓ VALIDACION DE PROCESOS



info@akribis.info
www.akribis.info

Bacacay 2180, 1° p., Oficina "B", C1406GDL Buenos Aires,
Argentina | Tel.: 4633-9550 (líneas rotativas)

iButton®
Authorized
Solutions
Developer

Comité de Expertos de Ingeniería Farmacéutica



Desde la creación del Comité de Expertos de Tecnología Farmacéutica, Safybi ha brindado numerosas actividades de capacitación y ha desarrollado contenidos vinculados con aspectos tecnológicos que se aplican en la producción farmacéutica. Además de los cursos y talleres organizados, este Comité ha coordinado su área temática en los congresos y ha generado artículos para la Revista. Dada la amplitud de esta área, resultaba complejo abarcarla desde un solo grupo de trabajo. Por este motivo, oportunamente, la Comisión Directiva propuso a dicho comité potenciar el aporte de Safybi en el área de tecnología, procesos e instalaciones dedicados a la producción farmacéutica, con el objetivo de responder a la creciente demanda de los profesionales y de la industria.

Así, a fines de 2019, se formaron tres grupos de trabajo vinculados con estos contenidos: uno dedicado a Tecnología Farmacéutica aplicada a Formas No Estériles, otro a Tecnología Farmacéutica aplicada a Formas Estériles y otro a Inge-

niería Farmacéutica. Este último comité comenzó a trabajar en diciembre de ese año y cuenta ya con un grupo de farmacéuticos e ingenieros de gran experiencia. Se ha definido el ámbito de trabajo del comité como: "toda rama del conocimiento técnico y científico que incluye, aunque no se limita, a la ingeniería mecánica, química, eléctrica, electrónica, la arquitectura, la química y la farmacia, y que se enfoque en el desarrollo y la aplicación de soluciones tecnológicas para el control y la producción farmacéutica, observando el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación vigentes".

Sobre esta base, se han propuesto, inicialmente, los siguientes ejes temáticos de trabajo:

- Diseño de plantas farmacéuticas.
- Sistemas de HVAC para la industria farmacéutica.
- Producción de agua para uso farmacéutico.
- Servicios industriales de aire comprimido, vapor, vacío y otros.

- Automatización de procesos y sistemas industriales.
- Buenas Prácticas de Ingeniería.
- Diseño de equipos farmacéuticos.
- Diseño de URS.
- Mantenimiento en la industria farmacéutica.
- Calibración y calificación en la industria farmacéutica.
- Reingeniería de procesos y Lean Manufacturing.
- Evaluación de la eficiencia productiva.
- Análisis de capacidad de planta.
- Planeamiento de la producción.
- Industria 4.0.
- Diseño de equipos antiexplosivos.
- Escalado de procesos
- Diseño de Experimentos

Actualmente, se está trabajando activamente en un programa de capacitación que incluye cursos y talleres, material para la difusión a través de la revista, guías de orientación temática y programas de especialización para ciclo 2020-2021. ■



LABORATORIO DE ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO, MICROBIOLÓGICO Y DE EFLUENTES PARA TERCEROS

Laboratorio de Control S.A.

NUESTROS SERVICIOS

**NUEVO EQUIPO ICP-OES
PRECIO PROMOCIONAL**

- Espectrofotometría de Absorción Atómica
- Espectrofotometría Infrarroja
- Microbiología
- Ensayos Físicoquímicos
- Análisis por Cromatografía Líquida (IR-DAD-UV-FL-COND)
- Desarrollo y Validaciones de técnicas analíticas

- Análisis de efluentes
- Cromatografía gaseosa (Detectores FID, μ DCE, DCT)
- Tamaño de Partícula (Difracción Laser - Microscopía)
- Ensayos Mét. Elisa (Micotoxinas - Gluten)
- Análisis de agua (Físicoquímico y Microbiológico S/ Ley - CAA)

SERVICIO DE RETIRO DE MUESTRAS EN C.A.B.A. Y GRAN BS. AS.*
*Consultar por monto mínimo

TRABAJAMOS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, ALIMENTICIA, COSMÉTICA Y MEDIO AMBIENTE

HABILITACIONES
CERTIFICACIONES



ISO 9001:2015



ISO 14001:2015



ISO 45001:2018

Tte. Gral. Guido 1095 (1708) Morón • Bs. As.

Tel.: (54-11) 4483-4494/97 ó 4627-7774 • administracion@labco.com.ar • www.labco.com.ar



URBANO / DIVISIÓN PHARMA

Capilaridad, tecnología y personalización
al servicio de la ciencia.

- Distribución de Muestras Biológicas con y sin refrigeración
- Distribución de Ensayos Clínicos
- Warehousing, preparación y distribución de medicamentos
- Distribución de Productos Médicos

URBANO Argentina:
Casa Central, Ferré 6660 (CABA) y más de 60
sucursales en todo el país. comercial@urbano.com.ar

www.urbano.com.ar

Capacitaciones

Informamos cuáles serán las capacitaciones organizadas por el *Comité de Expertos de Materiales de Empaque* para lo que resta del año 2020.

Embalaje de Transporte del Envase Farmacéutico. Desarrollo y Evaluación en Función de la Cadena de Distribución

FECHA Y HORARIO: 26 de octubre 2020 | 18:00 – 21:00



Normalmente al momento de desarrollar y evaluar los envases y embalajes, se tiene en cuenta la preservación del producto y los requerimientos de la autoridad regulatoria, sin embargo, pocas veces se tiene la debida consideración de las condiciones y la logística de distribución.

El objetivo de este curso es mostrar las diferentes variables de la distribución física que hay que tener en cuenta en el desarrollo y evaluación de los envases, embalajes y cargas paletizadas, los diversos materiales y elementos de protección, los ensayos y normativa de referencia para una correcta evaluación, y el equipamiento y la metodología para conocer la cadena de distribución.

Más información:

<http://www.safybi.info/eventos/072901>

Envases de vidrio de aplicación farmacéutica

FECHA Y HORARIO: 10 y 17 de noviembre 2020
18:00 – 21:00

Las buenas prácticas de manipulación del vidrio son esenciales para asegurar el rendimiento de los envases. Se presentará información sobre los fundamentos del vidrio y sus propiedades, se expondrán los principios básicos de inspección del vidrio, información adicional sobre la rotura de vidrios, incluyendo una descripción general del análisis de fracturas.

Además, se expondrán las etapas de proceso en la fabricación de envases de vidrios y sus características técnicas, sus controles y los diferentes tipos de envases utilizados en el mercado farmacéutico como ser viales, ampollas, etc.

Más información:

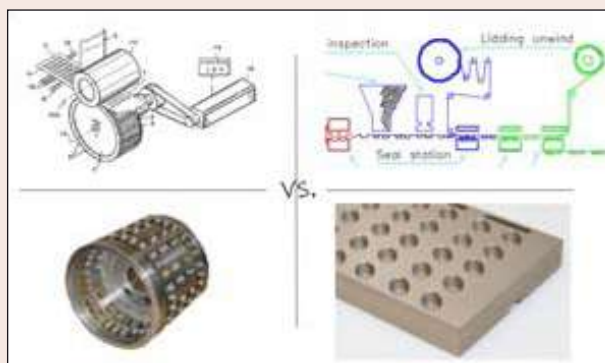
<http://www.safybi.info/eventos/073201>



Blisteras con sistema de Sellado Plano vs. Rotativo

FECHA Y HORARIO: 1 y 2 de diciembre 2020 | 18:00 a 21:00

El objetivo de este curso es otorgar las herramientas técnicas y el conocimiento necesario que ayuden a comprender ambos procesos de sellado plano y rotativo, desde el punto de vista de los materiales de empaque, aluminio y polímeros formables, y desde el punto de vista de los equipos de envasamiento máquinas blisteras. Además, generar criterio que asistan en la toma de decisión de cuál sistema podría adaptarse mejor a las necesidades propias.



Nueva modalidad de Capacitación:

Encuentro Técnico con el Comité de Expertos en Materiales de Empaque Farmacéutico

Redactó: Ing. Guillermo Sessa
Revisó: Ing. Alberto Esteban Alvarez

Cuando meses atrás propusimos a la Mesa de Comisión Directiva de SAFYBI esta novedosa actividad, tuvimos de inmediato muy buenos comentarios y un total apoyo para seguir adelante y dar forma completa a esta nueva propuesta. En conjunto, surgieron ideas que se fueron perfeccionando desde el título de la actividad hasta su modalidad y contenidos. El objetivo era diseñar una actividad de capacitación gratuita, participativa y orientada a las necesidades de la comunidad Safybi. El nombre quedó definido como "Encuentro Técnico con el Comité de Expertos en Materiales de Empaque".

La composición en nuestro Comité de Materiales de Empaques es muy plural, algunos de quienes lo integramos trabajamos en compañías proveedoras de la industria farmacéutica, otros en Laboratorios Farmacéuticos y también nos enriquecen colegas del INTI.

Por lo anterior y por la diversidad de contactos que tenemos en el campo de la Industria Farmacéutica local y regional varios de nosotros percibimos la necesidad de colegas del sector que requerían a menudo asesoramiento técnico específico en temas de materiales de empaque, ya sea en procesos, normativas, controles y especificaciones.

Desde esta necesidad percibida surgió la idea de realizar estos encuentros técnicos de modo de tener un mayor acercamiento con nuestros colegas profesionales, donde cada participante pudiera acudir a consultarnos sus dudas, a hacer preguntas y a repreguntar sin el marco de un temario predefinido por nosotros. Siempre y cuando se incluyeran tópicos que competen a nuestro Comité, propusimos la inscripción y la recepción de consultas concretas según las necesidades o inquietudes de quienes se inscribieran. Solo les pedimos un tiempo para elaborar el material y el contenido de cada consulta de forma apropiada.

Por la realidad que definen estos tiempos de cuarentena debimos proponer el encuentro en forma virtual porque como todos sabemos no hay otra opción, pero esperamos a futuro poder realizarlo en modalidad mixta, o sea tanto



virtual como presencial ya sea para los participantes como para los integrantes del Comité. Lo primordial para nosotros en esta nueva modalidad es lograr cubrir todas las necesidades del participante y por ello buscamos que sea flexible tanto para los que concurren con sus dudas como para los que exponemos. Esto asegurará siempre que todos o la gran mayoría de los integrantes del Comité estemos disponibles y de tal forma que los temas sean totalmente cubiertos y desarrollados conceptualmente desde todos los puntos de vista.

Nuestra primera experiencia fue llevada a cabo el 6 de Agosto próximo pasado, donde realizamos el primer Encuentro Técnico de forma abierta y gratuita como nueva modalidad para los socios de SAFYBI. La propuesta era clara: cada asistente debía plantear preguntas anticipadamente para que el comité responda el día de la exposición.

Los temas para realizar las consultas estuvieron dentro del mismo marco que encierra nuestra especialidad de Material de Empaque Farmacéutico, los mismos cubrieron los siguientes puntos:

- Aluminios blíster
- Materiales para pouches, sobres, óvulos y supositorios
- Materiales formables para blíster
- Frascos de plástico y vidrio
- Estuches y prospectos
- Procesos y sus controles:
 - Blistado y estuchado
 - Llenado de líquidos, semisólidos, óvulos y supositorios
 - Etiquetado
- Control de Calidad de Envases y Materiales de Empaque
- Sistema de producto, envase.

El panel de expositores fue integrado por los siguientes disertantes del Comité: Farm. Maria Gisela Bologna, Ing. Guillermo Sessa, Ing. Alberto Esteban Alvarez, Ing. Jorge Avellaneda, Ing. Pablo Maiorana, Farm. Matías Mónaco, Ing. Horacio Nieco e Ing. Roxana Palazzo.

El Encuentro Técnico fue propuesto para diferentes áreas

de la Industria Farmacéutica que pensamos podrían estar interesados en esta vasta cantidad de temas, por lo que fue promocionado para Ingeniería de Empaque, Desarrollo de Producto, Desarrollo Galénico, Logística, Aseguramiento de la Calidad, Control de Calidad, Operaciones y Producción.

Hoy podemos decir con mucho orgullo que tuvimos una rica experiencia, una amplia convocatoria y lo que más nos sorprendió fue que las preguntas abarcaron casi todo el temario inicialmente propuesto, lo cual permitió que todos los integrantes del Comité tengamos la posibilidad de exponer e intercambiar ideas con los asistentes. De esta forma y luego de procesar las consultas previas, se decidió dividir y organizar el Encuentro en estos tres temas principales:

- 1) Foil de Aluminio, Pouches y Films Termoformables
- 2) Frascos de Vidrio y de Plástico
- 3) Estuches y Prospectos

A continuación, un breve resumen de los temas que se trataron ese día:

Aplicación de alupol para óvulos, determinación de microperforaciones, variables de proceso y ensayos del foil de alu alu.



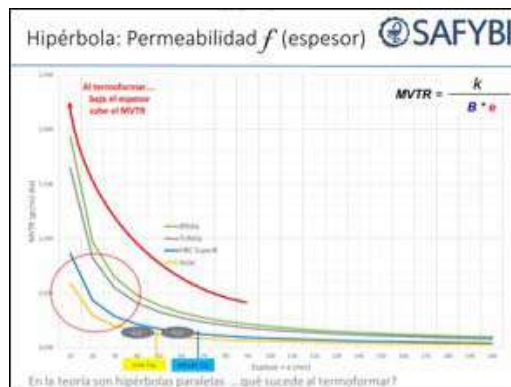
Ventajas comparativas del film de PVC respecto del film de PVC/PVDC, permeabilidad a la humedad, posibilidad de perforaciones de los films en el proceso de acondicionado de blisters, especificaciones técnicas de las láminas.

Ensayos de presencia de sustancias orgánicas en envases de vidrio, ensayos de resistencia hidrolítica, roscado de las tapas de envases, ensayos de la USP a realizarse en tapones elastoméricos.

Ensayos de gramaje de los estuches y prospectos, métodos para identificar la rigidez del cartón y el sentido de fibra. Posición del troquel de corte en el estuche de blisters recomendaciones al respecto.

Más allá del detalle y la diversidad de temas técnicos abarcados ese día en el Encuentro, resaltamos la importancia de la presencia de todos los integrantes del Comité, lo cual permitió que cada tópico expuesto y discutido haya podido ser revisado desde diferentes ángulos, enriqueciendo así ampliamente el contenido.

En resumen, los conceptos y temas tratados fueron expuestos desde el punto de vista del proveedor del insumo, así como también desde quienes los utilizan, procesan y



controlan, realmente la riqueza de conocimiento tanto de los expositores como del auditorio logró que todos los temas hayan sido profundamente analizados desde diferentes perspectivas.

Otro de los puntos destacables y que todos nosotros apreciamos realmente fue la muy buena participación de varios de los asistentes lo que generó un ida y vuelta que jamás se podría haber logrado en un Curso Técnico habitual que suele ocurrir prácticamente en un solo sentido: desde el expositor hacia el auditorio. En estas circunstancias de Encuentro abierto la posibilidad de discusión de conocimientos y de intercambio de ideas y experiencias estuvo a la orden del día y creemos que esta es la cualidad por excelencia que hace que esta novedosa modalidad sea una propuesta diferente e imprescindible.

En este sentido ya estamos planeando, bajo el marco de nuestra institución SAFYBI, volver a repetir la propuesta el año próximo convencidos en que cada Encuentro Técnico seguramente tendrá diferentes y nuevas inquietudes, considerando que la agenda es diseñada por las mismas consultas y preguntas de los participantes.

No queremos dejar de mencionar la muy buena experiencia de retroalimentación que recibimos internamente de parte de la Comisión Directiva de SAFYBI y de nuestros colegas de otros Comités de Expertos, quienes ya están estudiando esta novedosa y diferente modalidad que permite llegar de forma más cercana a los asociados y colegas de la Industria Farmacéutica. Es por eso que estamos internamente compartiendo nuestra rica experiencia con otros Comités quienes ya nos han expresado gran interés en realizar encuentros técnicos similares, esperemos que en un futuro podamos ampliar esta propuesta diferente y exclusiva de SAFYBI de tal forma de abarcar más temas de interés. ■



SOLUCIONES INTEGRALES EN ESTERILIZACIÓN Y DESCONTAMINACIÓN

Esterilización por Óxido de Etileno, Vapor de Agua y Plasma de Peróxido de Hidrógeno
Biodescontaminación de áreas por vaporización de Peróxido de Hidrógeno
Monitoreo de procesos y validación
Fraccionamiento y preparación

RESPALDO EN MERCADOS NACIONALES E INTERNACIONALES

Certificación ISO 13485
(AEMPS ESPAÑA)

Certificación ISO 9001
(DNV GL)

Planta Habilitada por Ministerio de Salud
(ANMAT Disp.N° 2319/02)

Certificado BPF Ministerio de Salud
(ANMAT N° 130/18)

SERVICIOS DE CLASE MUNDIAL

Atención las 24 horas los 365 días
del año

Equipos con tecnología de última
generación

Sistema de trazabilidad integral

Sistema logístico propio

Programa de Especialización de Packaging Farmacéutico – 2021



SAFYBI y el Comité de Expertos de Material de Empaque, conjuntamente con el Instituto Argentino del Envase, tienen la satisfacción de anunciar el Programa de Especialización de Packaging Farmacéutico a dictarse el próximo año.

El contenido del Programa fue diseñado para cubrir todos los tipos de materiales de empaque utilizados en la Industria Farmacéutica y Cosmética, desde diferentes enfoques tales como: la fabricación de insumos, principales características, cómo se especifican, normativas y además todo lo pertinente a los procesos en los que se los emplean, en ese sentido se expondrá acerca de los equipamientos, variables y controles de proceso y resolución de problemas de producción.

La riqueza de este curso está basada en la excelencia de sus disertantes los cuales pertenecen a áreas muy variadas, como ser Organismos e Instituciones dedicadas a diferentes materiales, staff de Laboratorios Farmacéuticos, Fabricantes de Equipos y Proveedores de Materiales de Empaque de la Industria Farmacéutica.

Esta gran diversidad de temas y disertantes hace posible que este Programa sea de interés para una amplia gama

de sectores de la industria tales como Ingeniería Industrial, Diseño de Empaque, Desarrollo de Producto, Desarrollo Galénico, Aseguramiento de la Calidad, Control de Calidad, Operaciones, Producción, Acondicionamiento de Envase Primario, Mantenimiento, Logística, Abastecimiento.

Coordinación

Comité de Expertos de Materiales de Empaque Farmacéutico de **SAFYBI**.

Duración y modalidad

El Programa es de modalidad ON LINE, eventualmente podrá abrirse la opción presencial en la sede de SAFYBI: calle Uruguay 469 2ºB CP 1015ABI – Capital Federal.

El mismo consta de 9 módulos tiene una duración de **un año** con una carga horaria total de **93 hs**, a cursar **una vez por semana de 18:00 a 21:00 hs** dando la flexibilidad al alumno de poder organizarse juntamente con su actividad laboral.

El calendario será informado a principio del año lectivo. ■

Programa de Especialización de Packaging Farmacéutico 2021		
Modulos y temario	Disertantes	Dias
Envases 1: Polímeros, Procesos y Envases Plásticos		4
Polímeros y Procesos de Transformación Envases plásticos rígidos Proceso de llenado de Frascos Accesorios del envase plástico	Diego Szkvarka (INTI) Hernan Solveira (Latinplast) y Jorge Avellaneda (GSK) Jorge Avellaneda (GSK) Anibal San Juan (Craveri)	
Envases 2: Blister y Pouch		8
Aluminio y Folias Films Termoformables Blisteras Farmaceuticas Sistema de sellado plano vs rotativo	Horacio Nieco (Barrier Solution) Guillermo Sessa (Klockner) Cesar Carro (Noack Romaco) Horacio Nieco (Barrier Solution), Guillermo Sessa (Klockner), Rodolfo Andreoli (GSK)	

Modulos y temario	Disertantes	Días
Envases 3: Estuches, Prospectos y Cajas		2
Estuches y prospectos Procesos de estuchado, fallas, soluciones Cajas de corrugado	Roxana Palazzo (Impresores) Esteban Alvarez (Montpellier) Anibal San Juan (Craveri)	
Envases 4: Envases de Vidrio		2
Fabricación del vidrio Proceso de fabricación de envases de vidrio Procesos de llenado de líquidos en frascos de vidrio	Edgardo Sambrano (Segemar) Flavia Batista (Ompi) Matías Monaco (Bagó)	
Envases 5: Pomos, Aerosoles, Bombas e Inyectables		3
Pomos de aluminio Pomos multilaminados Envases Aerosoles Sistemas de Dosificación: Bombas y spray Inyectables Packaging	Roberto Natta (Tubaplast) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri)	
Etiquetas		2
Etiquetas autoadhesivas Etiquetas termocontraíbles	Maria Lourdes Garcia (Avery), Jorge Avellaneda (GSK) Guillermo Sessa (Klockner)	
Control de Materiales y de Procesos		2
Gestión de la Calidad Controles de procesos	Anibal San Juan (Craveri) Jorge Avellaneda (GSK), Esteban Alvarez (Montpellier)	
Sustentabilidad y Medio Ambiente		2
Sustentabilidad del PVC Plásticos ecología y sustentabilidad Conceptos para diseñar empaques sustentables Uso de cartulinas sustentables en el envase farmacéutico	Miguel García (AAPVC), Guillermo Sessa (Klockner) Ecoplast Roxana Palazzo (Impresores) Esteban Caravelli (FSC)	
Diseño del Envase y Embalaje		7
Diseño y Desarrollo del Packaging Farmacéutico Evaluación del medicamento en su envase final bajo el concepto de Calidad desde el Diseño Envases resistentes a los niños (child proof) Embalaje de Transporte del Envase Farmaceutico Film Pack termocontraíble Monitores de Temperatura Trazabilidad Códigos de Barras Falsificación de Medicamentos Reducción de Costos	Gustavo Grobe (Biogenesis Bagó) Rodolfo Rubio-Garcia (Bioeliga) Maximiliano Rios (INTI) Pablo Maiorana (INTI) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri) Anibal San Juan (Craveri)	

El desconocido uso del análisis de fractura y los ensayos de resistencia mecánica para la evaluación de envases de vidrio en la industria farmacéutica

Segemar-Intemin-Área Vidrios

Ing. Edgardo Sambrano
sambrano@gmail.com

Introducción

El vidrio cuenta con un amplio uso en la industria farmacéutica en relación al envasado de medicamentos, debido a su efecto barrera e inercia química que le da una gran estabilidad a sus productos y permite una fácil inspección. Sin embargo, el vidrio no es un envase perfecto debido a su desventaja frente a otros materiales (plástico, metales) en referencia a su resistencia mecánica a la rotura. Todos sabemos que el vidrio se rompe más fácilmente que el plástico, pero es muy difícil cuantificar esta propiedad y siempre tenemos presente la fragilidad del vidrio.

La fractura frágil en el vidrio

Para comprender el comportamiento de la rotura del vidrio, es esencial empezar desde el principio y tener en cuenta algunos conceptos básicos sobre la fractura frágil: cada defecto interno en la masa del vidrio (poros, inclusiones, fisuras) o de superficie y eventos externos (impactos por contacto de vidrio a vidrio, flexión, choque térmico, presión interna o externa, carga axial durante el tapado, etc.) actúan como concentradores de tensiones mecánicas sobre el envase. La magnitud de esta multiplicación de carga depende significativamente de la posición, tamaño y forma del defecto, así como de la magnitud de la carga mecánica. Puede haber defectos leves con una baja incidencia que pueden considerarse no críticos, por otro lado, existe defectos con alta incidencia considerados como críticos. Ahora, si la combinación de la carga mecánica aplicada y la criticidad de la perturbación alcanzan o excede un límite particular, se producirá la rotura del vidrio con origen en esa posición, este límite es una constante material y puede considerarse como una medida de la "resistencia" frente a la rotura ("resistencia a la fractura"), por lo tanto, la rotura de vidrio se puede expresar con una ecuación simple:

EL VIDRIO SE ROMPE CUANDO = CRÍTICIDAD x CARGA ≥ RESISTENCIA LIMITE

Si se cumplen solo alguna de estas condiciones o ninguna (es decir, existencia de un defecto crítico pero sin carga

mecánica) el vidrio no se romperá, como consecuencia de esta ecuación fundamental de fractura frágil, la propiedad de la resistencia del vidrio no es constante, sino más bien depende de la calidad del estado superficial del vidrio, definida por la criticidad de los defectos internos del vidrio. Entonces es fácil entender que un buen estado superficial del vidrio, da como resultado una alta resistencia porque, de acuerdo con la ecuación anterior, una baja criticidad permite una gran cantidad de cargas mecánicas aplicadas hasta que la multiplicación de carga alcanza el límite de resistencia. Por otro lado, un mal estado de la superficie (igual a defectos o defectos de alta criticidad) da como resultado una baja resistencia porque una alta criticidad permite solo una pequeña cantidad de cargas mecánicas aplicadas, hasta que la multiplicación de carga alcance el límite de resistencia. En este contexto, debe admitirse que la superficie del vidrio contiene microfisuras o defectos, es decir, no existe una superficie ideal del vidrio sin defectos, en cada etapa en proceso se pueden generar microfisuras en la superficie o agrandar las que ya existen, lo cual reduce la resistencia mecánica del vidrio. Además, como cada objeto de vidrio individual exhibe una estructura de falla superficial única, su resistencia resultante también está representada por un valor individual, en consecuencia, un registro de valores de resistencia se puede considerar como una variable estadística y analizar el problema a partir de una distribución estadística.

"LA RESISTENCIA DE UNA POBLACIÓN DE ENVASES DE VIDRIO PUEDE SER CONSIDERADA COMO UNA PROYECCIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTADO SUPERFICIAL Y LA CUAL DEBE SER DESCRITA POR UNA DISTRIBUCIÓN ESTADÍSTICA".

Esta distribución está relacionada por múltiples factores durante la vida útil de los envases de vidrio los cuales perjudican su estado superficial, generado por daños estáticos y dinámicos vidrio-vidrio en estaciones de acumulación y paradas repentinas (impactos) de las cintas transportadoras, además los contactos de vidrio-metal con partes de los dispositivos de transporte, estos pueden llegar al mercado y surgir quejas de clientes por roturas. Es un hecho inne-

gable que los envases de vidrio normalmente tienen una resistencia suficiente para aplicaciones farmacéuticas. Una buena estrategia de gestión de riesgos en envases, sería determinar regularmente la distribución de resistencia para determinar el riesgo de rotura de cada lote de producción y mantener el riesgo lo más bajo posible para que envases de baja resistencia lleguen al mercado. Existen innumerables desafíos que enfrentan las compañías farmacéuticas cuando necesitan investigar la resistencia del vidrio como parte de un análisis de rotura, *rápidamente descubren que la resistencia del envase de vidrio normalmente no forma parte de la especificación, los datos de resistencia del vidrio por lote fabricado no la provee el fabricante de vidrio.*

Un factor importante para seleccionar el método de ensayo correcto es reproducir el esfuerzo mecánico bajo las mismas condiciones de aplicación de modo más parecido a la realidad posible. El ensayo de presión interna a la rotura es el indicado para evaluar la resistencia del envase durante la liofilización y como un método inteligente general para encontrar el punto más débil en la superficie interior o exterior de un envase, la compresión axial es apropiado para evaluar la resistencia del envase durante el tapado, la compresión lateral es apropiado para evaluar la resistencia del envase durante el procesamiento, el ensayo de impacto es apropiado para evaluar la resistencia del envase al daño por golpes. Todas estos ensayos destructivos están diseñados para determinar la ubicación del origen de la fractura (es decir, el punto «más débil» del envase para una situación de carga particular). Por lo tanto, los ensayos de resistencia con una análisis fractográfico posterior para determinar la ubicación del origen de la fractura es una combinación muy poderosa para determinar la resistencia de un conjunto de muestras dado, la ubicación del origen de fractura y evaluar si la resistencia observada es «normal» o baja debido a una discontinuidad o no conformidad.

Por otro lado, debido a estas complejidades y a la baja tasa general de incidentes de rotura de vidrio, la estrategia de la industria farmacéutica actual desisten de los ensayos de resistencia y tienden a evaluar la importancia de los defectos/no conformidades de la superficie (es decir, riesgo de rotura de vidrio) mediante el uso de óptica/visual inspección con defectos manuales. Existen numerosas no conformidades (arañazos, golpes, marcas, fisuras, etc.) las cuales clasifican la criticidad con respecto a la fuerza y la integridad por su apariencia visual, principalmente por la dimensión lateral más grande (longitud, diámetro). El peligro en este enfoque es que la especificación de defectos están diseñados para la evaluación «cosmética» de los envases, y la categorización de las no conformidades solo por sus dimensiones laterales no puede proporcionar una evaluación de la criticidad con respecto a la resistencia del envase, porque la inspección óptica y visual no puede proporcionar la información completa requerida para evaluar la criticidad de defectos en términos de resistencia (por ejemplo, profundidad, forma, geometría tridimensional). Por lo tanto, juzgar la criticidad de los defectos en términos de fuerza únicamente por su apariencia visual puede con-

ducir a una interpretación errónea, con consecuencias desastrosas: los defectos de pequeñas dimensiones laterales pueden clasificarse como no críticas, pero debido a su forma pueden resultar críticas y pueden conducir a la rotura en el uso. Por otro lado, los defectos de grandes dimensiones laterales pueden clasificarse como críticas, pero debido a su forma no son críticas. Dichos lotes podrían ser rechazados por error o incluso ser destruidos innecesariamente. Las estrategias de prueba de resistencia apropiadas implementadas rutinariamente en los procesos de producción pueden ayudar a reducir el riesgo de ambas incidencias. Como la probabilidad de estos sucesos es muy baja la mayoría de las empresas, desisten de realizar este tipo de análisis y toman al problema de rotura como descarte o una pérdida más del proceso.

Evaluación de desempeño de los viales

En un pequeño ejemplo resumimos estos conceptos, se determinó la presión interna hasta la rotura sobre un lote de 19 viales, los resultados obtenidos se presentan en la Figura 1, en la cual es posible diferenciar tres regiones principales del envase en donde se origina la rotura: cuerpo, boca y fondo.



EDYAFE
Tecnología y experiencia a su servicio

**ENSAYOS EN HUMANOS:
IRRITACIÓN DÉRMICA**

**ESTUDIO, DISEÑO Y ANÁLISIS
FARMACOLÓGICO EXPERIMENTAL.**

DR. DAVID SAPOZNIKOW

**Control de calidad para la
Industria Farmacéutica
y Cosmética**

Laboratorios Biomic S.R.L.
www.biomic.com.ar e-mail info@biomic.com.ar

Valentín Virasoro 1073 (1405) Buenos Aires
Telefax: 4982-0329 (Líneas Rotativas)
www.edyafe.com.ar e-mail: jds@edyafe.com.ar

Fig. 1: Determinación de la presión interna en viales. Se puede observar que el 58% corresponde al fondo, 37% al cuerpo y el 5% en boca, Figura 2, esto expresa un defecto que se produce en el fondo del vial durante el proceso, lo normal sería que la mayor cantidad de roturas se de en la región del cuerpo.



Fig. 2: Distribución de las regiones de rotura en la muestra.

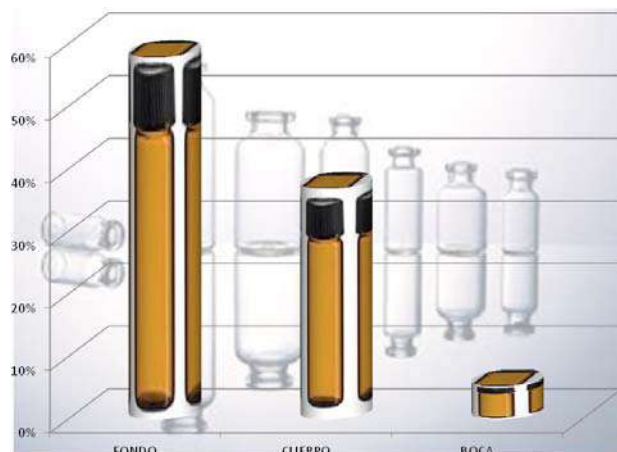


Fig. 3: Histograma. En la Figura 4, se observa el origen de la fractura en el cuerpo y en el fondo del vial.

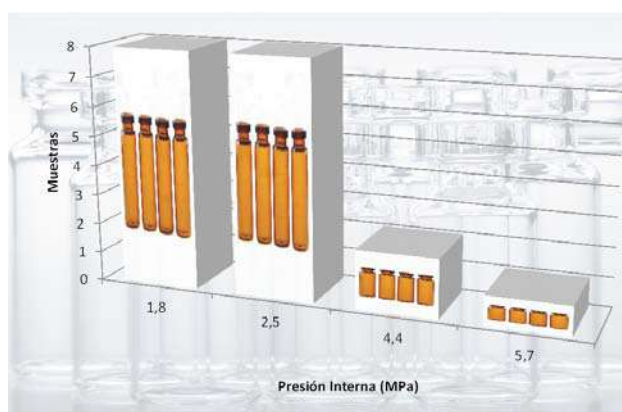


Fig. 4: Regiones de fractura. En la Figura 5, se aprecia la microfisura (▼) que genera la rotura y la dirección de la propagación de la fractura en la región del cuerpo.

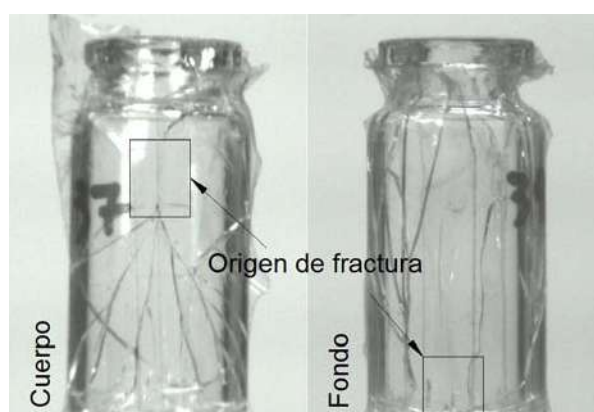
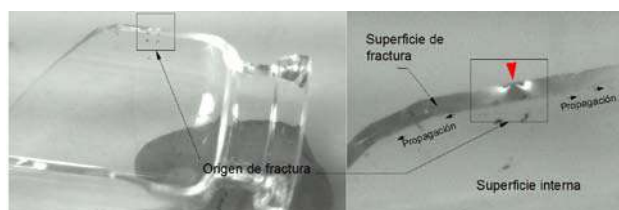


Fig. 5: Superficie de fractura.



De los datos obtenidos por presión interna se realizó un procesamiento estadístico para construcción de un histograma Figura 3, se eligió el intervalo de 1,0-6,0 MPa, que cubre el rango de la muestra y se subdividió en 5 clases. La "altura de la barra" muestra el número de roturas que ocurren en la clase, en abscisas, se trazan los valores característicos medios de las clases. Se constató que la composición de la clase 1,8 MPa en relación al origen de rotura, corresponde 57% a la rotura en el fondo y 43% al cuerpo, en la clase 2,5 MPa, corresponde 56% a la rotura en el fondo, 33% al cuerpo y 11% a la boca, en la clase 3,5 MPa se encuentra vacía, en la clase 4,4 MPa, el 100% corresponde a la rotura en el fondo y la clase 5,7 MPa, el 100% corresponde a la rotura en el cuerpo.

Conclusión

Los métodos de ensayos de resistencia en combinación con el análisis fractográfico y procedimientos de evaluación apropiados están disponibles para proporcionar a la industria farmacéutica la metodología para determinar el origen del problema y ayudar a identificar acciones correctivas efectivas para eventos de rotura de vidrio durante todo el procesamiento de los viales. Es fundamental que las empresas farmacéuticas deben tener presente estas metodologías y ser capaces de emplearlos para abordar los eventos de rotura de vidrio de manera rentable y oportuna. ■

Referencias

- Fréchette, V.D. Failure Analysis of Brittle Materials, Advances in Ceramics, Volume 28 (1990).
- Varner, J.D. Fractography of Glasses and Ceramics VI, Ceramic Transactions 230 (2012).
- Haines D., Maurer F., Rothhaar U., Why do Pharmaceutical Glass Containers Break: The Underestimated Power of Strength Testing and Fractography, 88 INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL INDUSTRY Vol. 8 Issue 1 (2016).
- IRAM 6101, Determinación de la presión interna en envases.
- ISO 8113: "Glass containers — Resistance to vertical load.
- DIN 52295: "Testing of glass — Pendulum impact on containers — Testing by attributes and by variables".
- ASTM C1256 - 93(2019) Standard Practice for Interpreting Glass Fracture Surface Features.

Suero equipo hiperinmune anti SARS-CoV-2

Entrevista auspiciada por el Comité de Expertos de Microbiología de SAFyBI

El suero equino hiperinmune anti SARS-CoV-2 es actualmente una de las terapias más prometedoras para tratar a pacientes con COVID-19.

El Instituto Biológico Argentino (Biol SAIC) está encabezando la producción del suero equino anti SARS-CoV-2 dentro un proyecto en conjunto con el laboratorio Inmunova (Grupo Insud), la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (ANLIS), y con la colaboración del CONICET, la Fundación Instituto Leloir (FIL), mAbxience y la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM).

Biol SAIC es un laboratorio argentino fundado en 1908 por profesionales europeos que trabajaron en la investigación y desarrollo de productos biológicos. Cuenta con una vasta experiencia en la producción de sueros equinos hiperinmunes, con instalaciones aprobadas por la ANMAT y USDA en su planta de Florencio Varela, y un campo experimental para el mantenimiento de los caballos.

Se entrevistó al Dr. Juan Carlos López (JCL), Gerente de Desarrollo de Biol, y a la Bioq. Valeria Higa (VH), Jefa de producción de activos biológicos de Biol.

Suero equino anti SARS-CoV-2

¿En qué consiste la tecnología de sueros equinos? ¿Qué ventajas tiene sobre otras tecnologías?

VH: La tecnología de sueros equinos consiste en la digestión con pepsina de las moléculas de anticuerpo de caballo para obtener fragmentos F(ab')₂. Se los conoce como anticuerpos de tercera generación ya que inicialmente se usaba el suero entero del animal. Esto generaba muchas reacciones de hipersensibilidad, después se mejoró purificando la inmunoglobulina (conocido como anticuerpos de segunda generación). La tecnología de tercera generación consiste en la obtención de una molécula más purificada eliminando una región del anticuerpo que genera muchas reacciones de hipersensibilidad, que es la parte constante de la IgG del caballo, y lo que hacemos es un proceso de purificación de inmunoglobulinas a partir de plasma de equinos hiperinmunizados contra un antígeno particular.

JCL: El tratamiento buscado con estos productos se conoce como inmunoterapia pasiva. Hay dos tipos de inmunoterapias: activa y pasiva. La activa está relacionada con las vacunas, donde lo que se inyectan son antígenos, virus



o bacterias atenuadas. Lo que se busca ahí es estimular activamente la inmunidad en la persona. En el caso de la inmunidad pasiva, lo que se administra es directamente los anticuerpos generados en otro sitio. En este caso particular, la estrategia es generar los anticuerpos en caballos. Es decir, los antígenos se le inyectan al caballo. Se ejecutan planes de hiperinmunización que generan una respuesta muy alta de anticuerpos, en este caso no se busca la protección como en las vacunas, sino producir el máximo de anticuerpos. Llegado ese momento, se les extrae sangre a los caballos y a partir del plasma se purifican los anticuerpos. Esos anticuerpos una vez purificados son los que se incluyen en la formulación de los productos.

La inmunidad pasiva se aplica en situaciones donde el paciente no tiene tiempo, por las características de la patología, en generar

sus propios anticuerpos. Es decir que se emplea en situaciones donde la persona no puede generar sus propios anticuerpos con la suficiente velocidad.

Como comentó Valeria, esta tecnología se empezó a usar a fines del siglo XIX - principios del siglo XX como suero crudo de caballo. Posteriormente, se empezó a purificar los anticuerpos mediante distintas tecnologías, y luego a la molécula de IgG completa se la comenzó a tratar con pepsina para eliminar lo que se conoce como Fc, que no es la parte de unión del anticuerpo sino que es la y que está relacionada con reacciones adversas. Lo que purificamos es el fragmento F(ab')₂ que mantiene la actividad de anticuerpo divalente, y que se obtiene por digestión con pepsina de la molécula IgG.

¿Esta tecnología se está empleando actualmente para la extracción de Inmunoglobulinas asociadas a otros agentes infecciosos?

VH: Como ejemplos de sueros producidos en Biol, tenemos el suero antiofídico y la antitoxina tetánica. Desarrollamos también, junto con Inmunova, la antitoxina Shiga (para el tratamiento del síndrome urémico hemolítico) actualmente en estudios clínicos de Fase II. También existen ejemplos de sueros antirrábicos y anti botulínicos (no producidos en Biol).

Las patologías tratadas tienen en común que son todas situaciones donde no se llega a generar anticuerpos. El suero es un antídoto rápido para neutralizar el virus, el veneno o la toxina que está produciendo daño

JCL: Todo el conocimiento adquirido en cuanto a seguridad y eficacia de la antitoxina Shiga le permitió a Inmunova

avanzar mucho más rápido con la aprobación de los protocolos clínicos ante la ANMAT para el suero anti-SARS-CoV-2.

¿Los caballos se ven afectados por el proceso de inmunización? ¿Qué cuidados se les da?

VH: Los caballos están sanitariamente bien controlados, sometidos a los esquemas de vacunación obligatoria que exige el SENASA. Tenemos un staff de veterinarios que cuidan su alimentación, su condición clínica, y nos dan el aprobado para inmunizarlos o no. Se les hace un esquema de inmunización, donde se le toman muestras para seguirle la condición hematológica. Les medimos el hematocrito, hemoglobina, y proteinemia durante el proceso de inmunización. Lo que le inyectamos al caballo son proteínas que están altamente purificadas, en el caso del SARS-CoV-2 es una proteína recombinante llamada *RBD spike*, que es la proteína de unión (*binding*) obtenida por Inmunova mediante biología molecular a partir de la secuencia del virus. Es una proteína totalmente inocua, ya se la estuvo administrando a los caballos sin efectos adversos. El inmunógeno se prepara con un adyuvante, completo o incompleto, para generar una respuesta incrementada en el sistema inmunológico del caballo. Tenemos dos caballos que empezamos a inmunizar y muestrear para empezar a controlarlos, a partir de los cuales generamos el primer lote clínico. Realmente los caballos son animales muy nobles que se recuperan rápidamente. Ya hicimos el proceso de sangría, que consiste en una especie de plasmaféresis porque le devolvemos el paquete de glóbulos rojos, nos quedamos sólo con el plasma. Ya están recuperados y estarían aptos para someterse a una segunda ronda de inmunización.

La volemia del animal es muy alta, le controlamos los hematocritos previo y luego de la inmunización y están dentro de parámetros normales. Tampoco le genera una condición de insuficiencia respiratoria ni ningún tipo de problema, con lo que clínica y hematológicamente los controlamos. El proceso es bastante inocuo para los caballos.

JCL: Hay que destacar que a los caballos no se les da virus en ningún momento. La proteína recombinante que se les inyecta no es tóxica.

¿Se realizaron pruebas de seguridad y eficacia? ¿En qué fase de desarrollo se encuentra el suero anti SARS-CoV-2?

JCL: Los estudios clínicos de Fase I fueron realizados por Inmunova para un producto similar con especificidad frente a la antitoxina Shiga. Todas las preparaciones se hacen con una misma plataforma, la cual consiste en preparaciones purificadas de anticuerpos, en realidad de fragmentos F(ab')₂ que tienen distinta especificidad. Entonces, que el producto sea seguro significa que no haya reacciones contra los fragmentos. También en esta fase se evaluó la farmacocinética de las inmunoglobulinas.

Para evaluar la eficacia del suero anti SARS-CoV-2, se hizo a nivel pre clínico el ensayo de neutralización en cultivos celulares, ya que no hay un modelo para COVID-19 en animales. En realidad, la eficacia la vamos a evaluar en los

estudios clínicos que arrancarían a mediados del mes de Julio (*).

Biol tiene registrados productos como suero antiofídico y suero antitetánico que se usan en humanos hace muchos años. Todo lo que respecta a seguridad se volvió a actualizar de alguna forma con la antitoxina Shiga. Esto de alguna forma asegura que las preparaciones que tenemos nosotros son seguras.

Volviendo un poco a los anticuerpos. ¿Cómo es la estructura de los anticuerpos equinos? ¿Presentan una ventaja adicional respecto a los humanos o de otros animales?

VH: La estructura químicamente es muy similar a una Inmunoglobulina G humana, molecularmente son 2 cadenas pesadas y 2 cadenas livianas. Hay diferentes isotipos de Inmunoglobulinas G equinas. Nosotros lo que purificamos a gran escala son todas las IgG. Luego el tratamiento con pepsina que hacemos es para cortar la molécula por debajo de la región de bisagra. Con esto se consigue seguir teniendo la actividad bivalente del anticuerpo y disminuir las reacciones secundarias.

Con respecto a posibles ventajas sobre otro tipo de anticuerpo, lo único que tengo conocimiento es que hay mucha gente trabajando con anticuerpos de camélidos que son más livianos, pero en algún ensayo que probó el laboratorio con el que estamos trabajando, vieron que tenían muy poco tiempo de circulación o vida media en los sistemas animales que probaron.

Hay otros elaboradores de suero que usan otros animales, por ejemplo ovejas o cabras, pero lo verdad que la capacidad de producción de anticuerpos y la volemia del caballo es superior, y la velocidad con que se repone su condición clínica es verdaderamente asombrosa.

¿La vida media de estos anticuerpos se espera que sea mayor, menor o igual a las generadas por la respuesta inmunológica específica?

JCL: En realidad, la vida media se espera que sea menor que la generada por respuesta inmunológica frente a la infección por el virus, porque los anticuerpos generados por el sistema inmune son capaces de producirse frente a un nuevo contacto con el antígeno. Lo que se espera con este suero es solamente bloquear una infección aguda y nada más, no es otro efecto.

¿A quiénes se le suministraría el suero anti SARS-CoV-2? ¿De qué forma?

JCL: La estrategia del tratamiento con el suero es evitar o frenar la multiplicación del virus e impedir que la carga viral sea muy alta. La idea es administrárselo a pacientes que están internados y que tienen probabilidad de terminar en una terapia intensiva por las complicaciones. Entonces, lo que se busca al administrar el suero es evitar que la viremia crezca y disminuir la tasa de pacientes que necesiten tratamiento en terapia intensiva. Esto tiene dos consecuencias, disminuye el requerimiento de terapias intensivas y disminuye el riesgo de vida de los pacientes internados.

No se le administraría a todo el mundo, sino a pacientes que estuvieran hospitalizados porque se administra de

manera endovenosa y porque busca evitar que se agrave el cuadro y se corra riesgo de vida. Secundariamente se disminuiría también el requerimiento de terapias intensivas.

¿Se puede pensar en una terapia preventiva con el suero en personas de riesgo (ancianos o trabajadores de salud) pero sanas?

JCL: en principio la idea es no administrarlo en personas sanas porque los anticuerpos del producto duran una determinada cantidad de tiempo y entonces, la protección cae. Para ser una terapia preventiva deberías administrar anticuerpos de forma continua y eso no es posible técnicamente por varios motivos, uno de los cuales es que estás administrando una proteína de caballo que a la larga va a producir anticuerpos y va a dejar de ser efectiva.

Lo que se va a buscar es frenar la evolución de la enfermedad en pacientes que estén hospitalizados en etapas tempranas de la enfermedad, evitando que el virus infecte nuevas células.

VH: está bueno que quede bien diferenciado el concepto de vacuna del de esta terapia, porque mucha gente piensa que esto es una vacuna y que va a estar disponible a corto plazo.

No, no es una vacuna, hay que remarcar que es un tratamiento. Es como un medicamento para una enfermedad, no es algo preventivo como una vacuna. La gente se confunde mucho y piensa que es la vacuna salvadora, esperanzadora y no. Es una terapia puntual para cuando se diagnostica COVID-19 positivo a una persona y son pacientes de riesgo por alguna enfermedad pre existente o por edad avanzada.

Volviendo al tratamiento, ya está claro que el suero está enfocado a un tratamiento y no en una vacuna. ¿Este tratamiento en pacientes graves será análogo al que se está utilizando con plasma humano de convalecientes?

JCL: el fundamento es el mismo, lo que pasa es que cada tratamiento tiene sus ventajas y desventajas. La ventaja del suero humano es que es homólogo, entonces uno esperaría que haya menos reacciones secundarias, pero por otro lado la cantidad de anticuerpos es muy variable entre pacientes recuperados. Es difícil estandarizar el tratamiento, porque la cantidad de anticuerpos es muy variable entre pacientes, y la cantidad es limitada ya que al tiempo no se puede volver a extraer sangre a la misma persona porque la cantidad de anticuerpos disminuye. Sumado que a cada extracción de plasma se le tiene que realizar todos los controles de seguridad. Es realmente un proceso complejo y muy difícil de estandarizar.

En cambio las ventajas que tiene el suero anti SARS-CoV-2 esta estrategia es que todo es mucho más controlado, se puede incrementar la cantidad de producto aumentando la cantidad de caballos que se inmunizan y el número de purificaciones. Mediante análisis se puede sacar un producto farmacéutico con una dosis definida y perfectamente estandarizable.

VH: Sabemos que por ejemplo para el tratamiento de un paciente se requiere más o menos entre 200 y 300 ml de

plasma de un humano recuperado y lo que se está pensando como terapia con el suero equino son, en promedio tres viales de 5 ml del producto que van a ensayar en fase clínica II. Y la administración de un producto altamente purificado, estéril, con todo el control de calidad microbiológico y fisicoquímico, es quizás también más fácil para la administración que un suero humano.

Como dice Juan, podemos estandarizar mucho mejor el momento en el que le extraemos sangre al caballo, con qué título estamos sangrando al animal, y también conocemos cuánta proteína tiene ese producto. Es bastante más controlado que al azar recibir plasma de donantes, con el costo que implica analizar toda la serología de HIV, hepatitis, sífilis, controles de esterilidad, etc. Es quizás igual o más costoso que obtener los viales de producto terminado farmacéutico.

¿Cuántas dosis será capaz de producir Biol? ¿A qué regiones podría abastecer?

JCL: La verdad es que no lo sabemos. Es poco realista que desde Biol podamos cubrir todo. Esperamos cubrir lo más que podamos y si es posible poder abastecer también a países de la región como Chile, Perú, Uruguay, pero la verdad es que no sabemos hasta donde vamos a llegar a cubrir. Primero Argentina y después se verá, pero depende también de cuánto producto se necesita por tratamiento, lo cual todavía no está definido.

Estamos planificando como aumentar sustancialmente la producción, no sabemos hasta donde vamos a llegar. No sabemos si los limitantes van a ser la cantidad de caballos, si va a ser Biol, la verdad no podemos dar una respuesta ahora a eso. Estamos en etapas muy tempranas.

VH: Lo que pasa es que en paralelo a que estamos desarrollando este producto, las instalaciones productivas son las mismas que utilizamos para los productos de rutina (suero antiofídico, anti antitetánica). Estamos viendo diferentes alternativas para poder maximizar la capacidad productiva de la planta y dar la mayor repuesta. Pero eso trae un montón de cuestiones, desde los caballos, insumos, recursos humanos, etc. Es un paquete completo y todo en realidad va a depender de cómo vayan avanzando los estudios clínicos. ■

() Los estudios clínicos de Fase II/III están actualmente en plena ejecución. Al tratarse de un estudio a doble ciego, todavía no se tiene conocimiento de la eficacia del tratamiento. Seguramente, en el transcurso del mes de Octubre habrá noticias en este sentido.*

Entrevista realizada por los integrantes del Comité de Expertos de Microbiología de SAFyBI:
Dr. Joaquín Ayarza
Supervisor Control de Calidad Microbiológico Instituto Biológico Argentino (BIOL SAIC)

Bioq. Martín Domínguez
Director Técnico Laboratorio Gobbi Novag S.A.

Participaron además en el armado y publicación los siguientes miembros del citado comité:
Bioq. Stella Maris Stagnaro, Farm. Gisela Bonfiglio, Lic. Sergio Iglesias, Farm. Herminia Telli

Endotoxinas: El Impacto de los Riesgos en la Cadena Logística y de la Dependencia del LAL

Kevin L. Williams y Brendan Tindall

BioMérieux

El que dependamos de un animal vulnerable o en peligro de extinción para producir un reactivo específico para las pruebas de endotoxinas en fármacos, vacunas y dispositivos médicos debe tomarse como señal de alarma para buscar y encontrar otras formas de hacerlo que no estén condicionadas por este frágil segmento de la cadena logística general. Durante más de 30 años, la liberación de productos farmacéuticos y dispositivos médicos ha dependido exclusivamente de las pruebas de endotoxinas en las que se emplea el lisado de amebocitos del *Limulus* (LAL), en lugar de la prueba de pirógenos en conejos, con el fin de asegurar que los productos no contengan endotoxinas nocivas. El LAL se obtiene de una sola fuente: la sangre azul del cangrejo herradura. No existe ninguna otra fuente natural, por lo que este es uno de esos casos singulares y excepcionales en los que un ingrediente valioso para hacer pruebas depende en su totalidad de la supervivencia y la reserva abundante de un único animal.

Históricamente, el LAL merece un gran reconocimiento, gracias a que aumentó la seguridad de los productos médicos y la potencia estadística para la detección de endotoxinas contaminantes en muchos procesos de fabricación. La naturaleza laboriosa de la prueba de pirógenos en conejos que se empleaba antes de que el LAL estuviera disponible limitaba el número de pruebas que podían hacerse durante un determinado procedimiento de producción. La llegada del LAL permitió verificar los procesos en muchos más puntos de análisis, como la materia prima, el agua, los componentes, los materiales a granel y los productos terminados.

Existen varios riesgos importantes y concretos relacionado con la disponibilidad del LAL que deberían justificar la elaboración de planes de reducción para crear otras alternativas de prueba, y no depender de esta única materia prima en una cadena logística frágil.

La siguiente es una lista parcial de los riesgos relacionados con la dependencia del LAL:

- Amenazas a la supervivencia del cangrejo herradura,
- Riesgos geográficos y políticos,



- Pandemias y otras crisis mundiales de salud pública,
- Disponibilidad de la prueba del factor C recombinante.

Amenazas a la supervivencia del cangrejo herradura

Si bien es complicado rastrear con exactitud la disminución del número de *Limulus* (cangrejo herradura estadounidense) en los EE. UU. y de *Tachypleus* (cangrejo herradura asiático) en Asia todos concuerdan en que ambas son "poblaciones en descenso".^{1,2} Es cierto que se pueden tomar en cuenta algunas áreas para indicar que la supervivencia es más estable en los EE. UU., pero los números generales no son los mismos que hace una década. En EE.UU., la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (IUCN) clasificó al *Limulus* como una especie animal "vulnerable", y en Asia, *Tachypleus* fue reclasificado como especie "en peligro de extinción".^{3,4} Las opiniones discrepantes sobre las cantidades de cangrejos que quedan y la ausencia de umbrales numéricos que indiquen una alarma hacen a uno dudar que exista una garantía absoluta de abastecimiento.

Riesgos geográficos y políticos

La pandemia actual de COVID-19 es un ejemplo lamentable de la fragilidad de nuestras cadenas logísticas de productos médicos esenciales, y brinda la oportunidad de evaluar nuestra dependencia del LAL desde una perspectiva de riesgos más amplia que abarque los picos de suministro

y de demanda. Sin embargo, las amenazas para la salud pública, como son las epidemias y pandemias, no son los únicos riesgos mundiales que pueden afectar la disponibilidad de una materia prima valiosa como el LAL.

La ubicación geográfica de la producción del LAL agrega costos considerables de transporte cuando el suministro es fuera de los EE. UU. Aunque el costo no es en sí un riesgo, el aislamiento geográfico de la producción puede conllevar un riesgo político en tiempos de tensión nacionalista.

En relación con la pandemia de COVID-19, la Farmacopea Estadounidense (USP) hace poco publicó en su sitio web el documento de orientación *"Opinión de la USP con respecto a la política pública mundial: Elementos clave para construir una cadena logística más fuerte"*. En el documento se expresa que los fabricantes farmacéuticos deberían "expandir la diversidad geográfica a la hora de comprar insumos y fabricarlos". Los responsables políticos deberían incentivar la diversidad geográfica de las fuentes de abastecimiento de insumos y lugares de fabricación de fármacos, a fin de reducir el riesgo de faltantes por alteraciones graves que se presenten en una determinada ubicación geográfica (por ejemplo la actual pandemia de COVID 19)".⁵

Se puede crear una lista aún más extensa de los posibles impactos geográficos o políticos exógenos como por ejemplo:

1. Un derrame importante de petróleo en la costa del Atlántico⁶ que afecte el entorno y la supervivencia del cangrejo herradura.
2. Los eventos climáticos, como los huracanes,⁶ y los efectos del calentamiento global.
3. La expansión de los mercados médicos en Asia y en otras regiones emergentes donde la necesidad de contar con

más productos, y por tanto más pruebas de endotoxinas lo que aumentará la presión sobre la población de cangrejos herradura de EE. UU.⁹

4. Panoramas políticos que fomenten la preferencia nacionalista en la asignación de suministros, por ejemplo, reservar las pruebas de endotoxinas con LAL de manera exclusiva o preferente para el mercado estadounidense.
5. Interrupciones de abastecimiento debido a alteraciones en la calidad que acontezcan para determinados fabricantes de LAL.

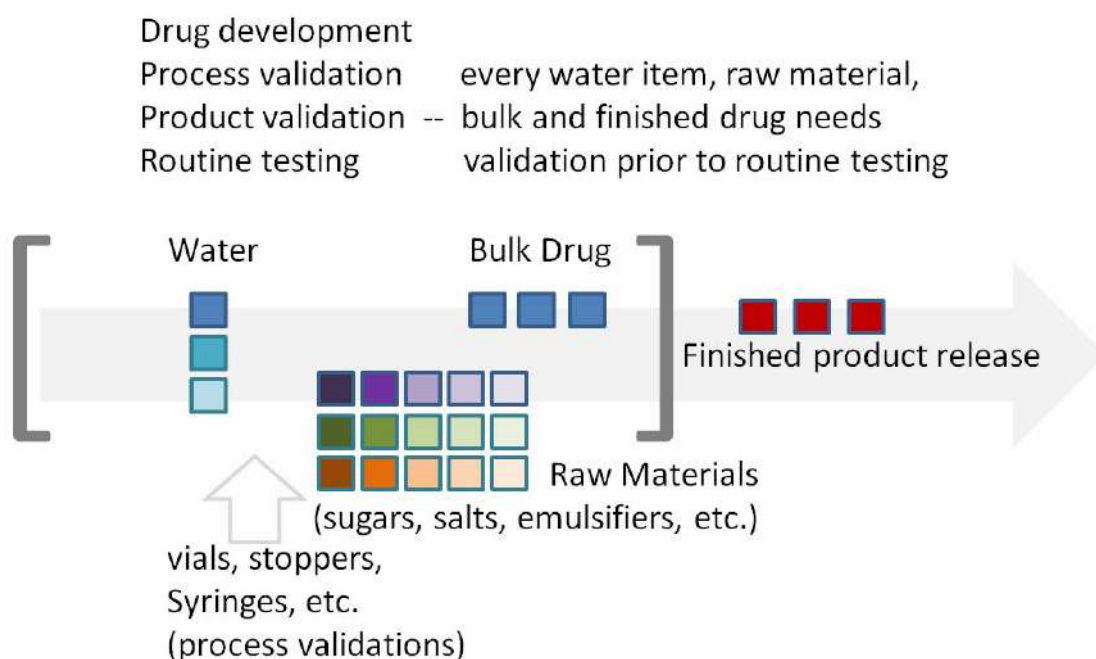
Pandemias y otras crisis mundiales de salud pública

Por desgracia, en los últimos meses hemos presenciado los efectos que tiene una pandemia en el abastecimiento de dispositivos médicos, como el impacto en el transporte y la disponibilidad de la materia prima, las dificultades de importación y exportación de materias primas y productos terminados, e incluso, un "acaparamiento" nacionalista, donde todos han dado lugar a la distribución desigual del material médico esencial. Estos son problemas generales que pueden afectar las pruebas de endotoxinas tanto como a cualquier otro material médico; sin embargo, es más difícil manejarlos cuando dependemos de pruebas en las que se emplea una materia prima que procede de una única área geográfica, como el LAL.

Existen asimismo otros riesgos que una crisis mundial de salud pública puede conllevar con respecto a depender únicamente de las pruebas de endotoxinas basadas en LAL.

Una pandemia (p. ej., la de COVID-19), una epidemia grave (como la enfermedad por el virus del Ébola, del Zika o del MERS-CoV) o una crisis regional de salud (p. ej., enfer-

Figura 1



medades a causa de terremotos o tifones, como el cólera y la fiebre tifoidea) requerirían un aumento general del número de pruebas de endotoxinas.

En el caso de una pandemia o epidemia por un patógeno desconocido, se necesitaría un aumento de pruebas de endotoxinas para los potenciales fármacos nuevos y posibles vacunas innovadoras. Si hubiera un aumento en la carga de enfermedad después de un desastre natural, se precisarían más pruebas de endotoxinas para los otros medicamentos, dispositivos y vacunas que se requieran para satisfacer las necesidades médicas. Cabe recordar que las pruebas de endotoxinas se realizan en varios puntos del proceso de fabricación de muchos suministros médicos, como se muestra en la **figura 1**.

Disponibilidad de pruebas de endotoxinas en las que se reemplace el LAL

Ya se está utilizando la prueba con factor C recombinante (rFC) en lugar de las pruebas con LAL para la detección de endotoxinas. La clonación e inserción del gen del biosensor natural de endotoxinas (factor C) del genoma del cangrejo herradura en células individuales para la producción de cultivos celulares en masa ha permitido producir varias pruebas de grado comercial que se encuentran disponibles en la actualidad.

La tecnología con la que se produce el rFC es la misma que los fabricantes de fármacos han utilizado desde 1982 para elaborar fármacos genotecnológicos como la insulina y que se emplea en la actualidad para producir una infinidad de fármacos, como los anticuerpos monoclonales, las citocinas, las enzimas de reemplazo, etc. La prueba de rFC es análoga a la de LAL, ya que se obtienen las mismas respuestas (es decir, UE/mL, UE/mg, etc.) y se requieren materiales similares (instrumentos y reactivos) y una operación similar (manipulación y tiempo de realización de la prueba) a los de las pruebas de endotoxinas con LAL.

Varios aspectos clave han limitado la aceptación de las pruebas de rFC, entre ellos:

1. **Desafíos de competitividad:** aunque algunos fabricantes de LAL han adoptado la producción de rFC, no todos se han vuelto partidarios. El monopolio de la producción de LAL exigido por el gobierno federal y concedido mediante autorizaciones para elaborar el lisado a partir de animales capturados de aguas públicas incentiva muy poco a los fabricantes de LAL para que hagan un cambio.
2. **La velocidad del cambio:** Lonza presentó una validación de rFC al USP Pharmacopeial Forum hace unos 10 años.⁷ Por otro lado, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) ha propuesto el uso del rFC⁸ y recientemente aceptó su uso en lugar del LAL para dos productos inyectables.^{9,10} En la actualidad, las farmacopeas están adoptando el rFC (europea, 2.6.32) o han revelado su intención de incluirlo en el futuro (estadounidense y japonesa).
3. **Estrategias de control de calidad (CC):** la estrategia para evaluar los riesgos de la cadena logística en las pruebas de CC de medicamentos, vacunas y otros materiales médicos no ha variado en décadas. No obstante,

por los motivos que se señalan aquí, un cambio de actitud en la evaluación de los riesgos de la cadena logística alentaría a las empresas de dispositivos farmacéuticos y médicos a reevaluar el perfil de suministro y demanda de los reactivos de pruebas de CC que son fundamentales para la producción continua de sus productos.

El riesgo de depender del LAL para las pruebas de endotoxinas: peligros en la demanda y el abastecimiento

La evaluación de los riesgos es una parte necesaria de la gestión de la cadena logística, en particular para los materiales médicos esenciales.¹¹

- La **evaluación de los riesgos de abastecimiento** significa determinar si es posible mantener el suministro de las pruebas de endotoxinas o si se podría ver alterado drásticamente en cuanto a precios o disponibilidad.
- La **evaluación de los riesgos de demanda** significa determinar si los aumentos de la demanda de pruebas de endotoxinas en todo el mundo cambiarán y si la demanda podría sobrepasar la oferta.

¿Se ha dado por hecho la disponibilidad del cangrejo herradura para la extracción de su sangre y la posterior producción del LAL pasando por alto los riesgos inherentes para la producción de productos farmacéuticos y dispositivos médicos? La evaluación de los riesgos, en términos de garantía de la cadena logística, debe incluir un cuestionamiento exhaustivo y encontrar las respuestas a los interrogantes simples que se centran en el LAL: “¿Qué problemas podrían surgir? ¿Cómo podemos evitar de manera óptima estos problemas? ¿Cómo podemos solucionar de la mejor forma tales problemas si ocurren y cuando ocurran?”

El documento de guía de la FDA/ICH Q9¹² abarca lo anterior en tres preguntas:

1. ¿Qué podría salir mal?
2. ¿Cuál es la probabilidad de que salga mal?
3. ¿Cuáles son las consecuencias (gravedad)?

La práctica habitual para puntuar los riesgos ($R = P \times G$) significa que incluso si la probabilidad de falla (o la incapacidad de liberar el producto) es baja, el riesgo es alto si la gravedad del evento es alta. Frank *et al.* señalan que las “existencias en el mercado” son un nivel de riesgo “catastrófico” para los productos importantes (que se indican en la tabla 3 de su artículo)¹³ y, sin duda, el LAL se clasificaría como indispensable para las pruebas previas a la liberación de productos si solo se hacen pruebas de endotoxinas que dependan de él.

Con el supuesto de que exista la posibilidad de restricciones tanto de abastecimiento como de demanda con respecto al LAL, ¿cuál es el plan de contingencia de las empresas de dispositivos farmacéuticos y médicos? Se pueden adoptar varias medidas con rapidez, como volver a las pruebas de pirógenos en conejos, cambiar a pruebas más limitadas de varias partes del proceso o emplear métodos alternativos, como las pruebas de endotoxinas con rFC. Sin embargo, el uso de pirógenos en conejos ha disminuido por numerosos motivos, y regresar a las pruebas limitadas

se consideraría algo inaceptable desde una perspectiva moderna de aseguramiento de la calidad. La demanda creciente, el abastecimiento decreciente previsible o la mayor vigilancia para detectar los riesgos requieren que se reevalúen los riesgos existentes para el LAL y nuestra dependencia de él para la detección de endotoxinas.¹⁴

En cuanto a la respuesta a la evaluación de los riesgos, aquellos que hagan pruebas de endotoxinas deben estar preparados para contar con fuentes alternativas en caso de que surja alguna de las situaciones mencionadas y dé lugar a un desequilibrio en la oferta o la demanda. Si se interrumpiera el suministro, los fabricantes de reactivos tendrían que decidir quién recibiría una cantidad limitada y cuánto pagarían por ella. Por lo tanto, en una evaluación de los riesgos deberían incluirse los posibles *shocks* de oferta y demanda. Para aumentar las pruebas de endotoxinas con rFC se requerirá preparación con antelación a fin de ampliar la producción de cultivos celulares para responder a la demanda de pruebas, la calificación de los equipos, la capacitación de los usuarios, la validación y la elaboración de procedimientos nuevos. La diversificación de las pruebas de endotoxinas del sector de dispositivos farmacéuticos y médicos, como estrategia de reducción de riesgos, ayudaría a prevenir una crisis futura en toda la industria.

Conclusión

Cuando las pruebas de endotoxinas con LAL sustituyeron a las pruebas de pirógenos en conejos, algunas personas argumentaron que este lisado no era suficiente debido a que no ayudaba a detectar pirógenos, solo endotoxinas. En lugar de adoptar esta posición, los sectores médicos aceptaron la detección específica mejorada de las endotoxinas junto con el aumento del riesgo de pirógenos que no son endotoxinas a fin de disminuir el riesgo más importante de sus productos (ampliar la cobertura de los procesos, la sensibilidad a las endotoxinas, etc.) para el beneficio final de los pacientes.

Es muy probable que continúe el uso de pruebas con LAL y con rFC durante muchos años, ambas como formas aceptables. Sin embargo, depender solo de las pruebas con LAL parecería una estrategia inaceptable de control de riesgos, en especial si consideramos el abastecimiento ininterrumpido de productos médicos seguros a fin de cumplir con la demanda del mercado y garantizar la seguridad continua de los pacientes. Además de la "reducción del riesgo", es pertinente entender a las pruebas de endotoxinas que no dependan del LAL como una modernización de la prueba de LAL con el uso de un material mucho más caracterizado y normalizado. ■

Autores



Kevin L. Williams: Kevin trabajó 30 años en Eli Lilly & Company desarrollando pruebas y tecnologías de detección de endotoxinas en el laboratorio de CC. Tras retirarse de Lilly, ha trabajado en Hospira (ahora Pfizer), Lonza, GE Water y, actualmente, bioMérieux. Es autor de varios libros sobre endotoxinas (*Endotoxins 2.*^a y 3.^a edición - Informa), el más reciente es *Endotoxin Detection and Control in Pharma, Limulus, and Mammalian Systems* (2019, Springer Nature). Con frecuencia es ponente en eventos del sector sobre endotoxinas.



Brendan Tindall: Brendan es el gerente mundial de las soluciones para ENDOTOXINAS de bioMérieux. Fungió como director de programa de BIOBALL y participó en el desarrollo de un gran número de productos pioneros en el mercado. Trabajó en el sector farmacéutico por más de 12 años y cuenta con experiencia en distintos y variados segmentos como dispositivos médicos, productos farmacéuticos inyectables y microbiología farmacéutica. Su sólido conocimiento de microbiología tradicional le ha permitido exponer en muchas partes del mundo, como por ejemplo en la PDA de Japón donde expuso en japonés.

Exención de responsabilidad: Los puntos de vista y las opiniones que se expresan son solo de los autores y no representan necesariamente los puntos de vista, las posturas o las opiniones de bioMérieux Inc., bioMérieux SA o sus sociedades matriz o filiales.

Referencias

1. The Delaware Bay's Horseshoe Crab population has declined by 90% over the last 15 years mostly due to overharvesting and habitat degradation. As the number of Horseshoe Crabs have decreased, so have the number of eggs available for consumption by migrating shorebirds. Shorebird population numbers are therefore plummeting as well, as many cannot gain the amount of energy needed to complete their migrations. Wetlands Institute, accessed June 10, 2020.
2. Results indicated that significant declines occurred in at least one dataset in all areas except the Southeast and Florida... Conservation status of the American horseshoe crab, (*Limulus polyphemus*): a regional assessment, Smith et al., Rev Fish Biol Fisheries (2017) 27:135–175.
3. <https://www.iucnredlist.org/species/11987/80159830>
4. <https://www.iucnredlist.org/species/21309/133299524>
5. USP Global Public Policy Position Key Elements to Building a More Resilient Supply Chain, accessed online at USP.org 05/09/2020 <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-impact/covid-19/global-policy-supply-chain.pdf>
6. If oil spilled off SC's coast, a huge current would make it 'impossible to control', Tony Bartelm, The Post and Courier, Sept. 2018. https://www.postandcourier.com/news/special_reports/if-oil-spilled-off-scs-coast-huge-current-would-make-it-impossible-to-control/article_9e1e534c-9fce-11e8-887d-63b1602d3df9.html, accessed June 6, 2020.
7. Loverock et al., A recombinant Factor C procedure for the detection of Gram-negative bacterial endotoxin, United States Pharm. Convention, Inc., 36(1): 321-329.
8. FDA Q&A Guideline, 2012.
9. Lilly's new migraine drug: Emgality® (2019)
10. <https://www.prnewswire.com/news-releases/chmp-recommends-approval-of-lillys-new-fast-acting-mealtime-insulin-to-improve-glycemic-control-in-adults-with-diabetes-300996785.html>
11. On the Value of Mitigation and Contingency Strategies for Managing Supply Chain Disruption Risks, Brian Tomlin, Management Science, May 2006.
12. <https://www.fda.gov/media/71543/download>
13. Quality Risk-Management Principles and PQRI Case Studies, A PQRI expert working group provides case study examples of risk-management applications, Jul 02, 2011, Pharmaceutical Technology, Volume 35, Issue 7.
14. Changing Global Perspectives on Horseshoe Crab Biology, Conservation and Management, Carmichael et al., Springer, 2015.

Expatriados, Relocalizados, lo cierto es que el profesional argentino es muy apreciado

Lic. Claudia Roitman
Consultoraziel@gmail.com

Son muchas las expatriaciones y relocalizaciones, básicamente en la industria farmacéutica, en la que hemos colaborado. Nuestra experiencia como headhunters de ejecutivos argentinos nos permite decir con certeza que nuestros profesionales son muy requeridos en todo el mundo, y por razones de idioma y cercanía, especialmente en LATAM. La excelente formación académica de nuestras universidades, sumada a la cantidad de crisis que hemos superado nos han convertido en un país con profesionales muy flexibles, que con pocos recursos hacen milagros, y con mucha predisposición a emigrar y continuar nuestro desarrollo profesional en otras urbes.

Una expatriación (generalmente ocurre cuando la persona trabaja para la empresa y la misma lo envía a otra filial o sucursal), y los casos de relocalización (son cuando contratan en otro país a un ejecutivo para que comience a trabajar pero con las mismas condiciones que un colaborador local, y en estos casos suelen ser menores los beneficios de contratación o más cortos en el tiempo), indudablemente enriquecen en mucho la experiencia laboral de una persona.

Lo ideal es que una persona inicie su carrera profesional en su país de origen o de formación y cuando ya cuenta con unos años de experiencia, pueda retroalimentar y enriquecer la misma con una experiencia fuera de su zona de comfort, de su zona de residencia. El desarrollo de carrera que ocurre en estas ocasiones es exponencial.

Esto moviliza al ejecutivo en muchos aspectos, y en general son muy exitosas las expatriaciones, si el grupo familiar realmente lo acompaña. Muchas parejas terminan separándose porque se convierte en el objetivo de uno de ellos pero no es realmente del interés para ambos. Esta decisión tiene que ser muy conversada entre todos los integrantes de la familia. Los intereses, los desafíos que implica y la edad de los hijos, todo influye en el éxito de esta aventura.

Lograr una permanencia con buenos resultados es un reto mayor para las consultoras especializadas en estos procesos, y es un aspecto más que evaluamos a la hora de presentar candidatos a las empresas.

En estos momentos debido a que el salario en dólares de los ejecutivos en argentina esta deprimido, las propuestas de expatriación resultan muy tentadoras a la hora de pensar en la remuneración total (salario más beneficios).

Realmente se trata de una oportunidad de pegar un salto cualitativo y cuantitativo en la carrera profesional, porque si bien la tarea puede ser similar, las diferencias culturales de la organización de que se trate, de los usos y costumbres locales, convierten en un reto a la adaptabilidad, a la flexibilidad, al cambio para el profesional.

Como consultora acompañamos a la empresa en este proceso y al ejecutivo en el análisis profundo de lo que la propuesta le puede impactar. Y si es una buena oportunidad con chances a futuro para ambas partes. ■

Documentos técnicos de referencia de SAFYBI

<https://www.safybi.info/documentos-tecnicos>

DTR-SAFYBI-001 v1

Lineamientos para asegurar la capacitación técnica y continua del personal en la Industria Farmacéutica

DTR-SAFYBI-002 v1

Utilización de Herramientas Estadísticas en la Industria Farmacéutica

DTR-SAFYBI-003 v1

Gráficos de Control Estadístico

DTR-SAFYBI-004 v1

Gráficos de Shewhart

GMP para el mapeo de un almacén: guía paso a paso para validar las instalaciones de almacenamiento de la industria de ciencias de la vida



Los organismos reguladores de las buenas prácticas de fabricación (GMP) de Estados Unidos, Canadá, la Unión Europea, Japón, Australia y China han centrado su atención en las prácticas de almacenamiento y distribución en los almacenes. Esta tendencia obedece a un cambio en el concepto de regulación, que ha pasado de los sistemas de calidad por pruebas a los sistemas de calidad por diseño, haciendo hincapié en el nivel de riesgo, la calidad del producto y la seguridad del paciente. Otros factores son la mayor demanda de instalaciones de almacenamiento por la globalización de fabricación, el aumento de los productos biofarmacéuticos sensibles a la temperatura y los cambios en la tecnología.



Las autoridades reguladoras de esos países exigen que se realice un “mapeo” de los perfiles de temperatura y humedad relativa de los depósitos de productos de ciencias biológicas sensibles al medio ambiente. En esta guía paso a paso, se describe cómo trazar el mapa de un depósito para cumplir con las GMP reconocidas internacionalmente, que incluyen muchas de las publicadas o revisadas recientemente. (Ver al final de este documento los enlaces a los reglamentos y documentos orientativos pertinentes). Esta guía está pensada para ser utilizada por cualquier organización que realice el almacenamiento y la distribución de productos sensibles a la temperatura y la humedad en un entorno que cumpla con las GMP y se basa en la extensa experiencia de Vaisala con clientes de Europa y toda América del Norte. Las soluciones de Vaisala se utilizan en más de 150 países de todo el mundo.

Paso a paso – Buenas prácticas para los estudios de mapeo de almacenes

Vaisala recomienda un proceso de nueve puntos para el mapeo exitoso de un almacén o de otro espacio de almacenamiento regulado:

Estos nueve pasos le ayudarán a diseñar y ejecutar un plan de mapeo exitoso. Le asegurarán que no olvide los elementos de validación más importantes, especialmente comprender en dónde la temperatura y la humedad presentan riesgos para la calidad del producto. Siguiendo estos pasos podrá demostrar a cualquier inspector de regulación que su empresa cumple con las GMP.

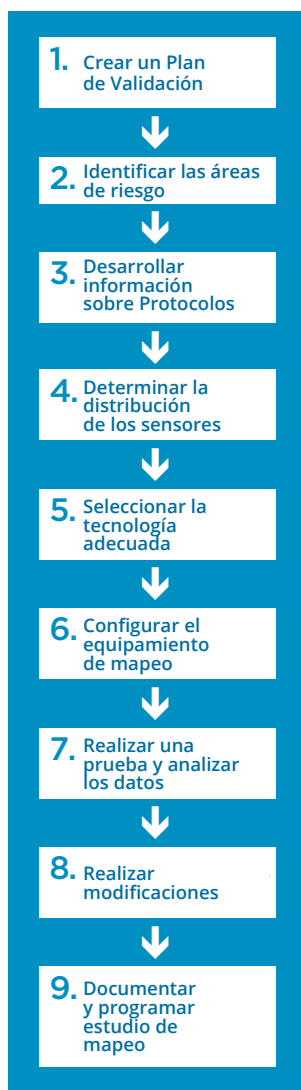
Paso 1: Crear un plan de validación

El plan de validación, o plan maestro de validación, es el documento usado para especificar las decisiones de la empresa sobre la calificación de cada aspecto de la instalación, el equipamiento y los procesos para mantener un entorno que cumpla con las GMP. El plan debe adoptar un enfoque que esté basado en los riesgos, con una fundamentación basada en datos verificables. El plan debe concentrarse en el lugar en donde se almacenarán los productos y materiales sensibles al medio ambiente y debe considerar si los controles ambientales pueden cumplir los requisitos de almacenamiento especificados.

Además, el plan es un punto de partida para que los reguladores evalúen la fundamentación de los objetivos y métodos de la empresa.

El plan maestro de validación debería:

- Exponer los objetivos de la validación.
- Identificar los roles y las responsabilidades en el proceso de los grupos de calidad, metrología y otros grupos de trabajo.
- Identificar las actividades de validación, incluidos los procesos, el equipo y el espacio.
- Desarrollar documentación y procedimientos, incluyendo la respuesta de la empresa si se produce una desviación de la temperatura o humedad.
- Determinar un cronograma de validación.
- Especificar el proceso de aprobación de la gestión, especialmente para eventos adversos como las desviaciones de temperatura.
- Crear protocolos de control de cambios para que resulte



nes de la temperatura afectarán a la humedad). Al tener en cuenta cada uno de estos factores, podrá identificar los riesgos con mayor facilidad:

- Volumen del espacio. Un almacén grande supone tareas de control diferentes a las de uno pequeño, ya que tiene

claro en qué momento se necesitará revalidar cambios como el mantenimiento, las nuevas construcciones y la reconfiguración de los estantes.

Nota regulatoria: Las GMPs exigen mantener la temperatura y humedad dentro de las recomendaciones de almacenamiento impresas en las etiquetas de los productos o proporcionadas por los proveedores de materias primas. Estas recomendaciones se desprenden de las propiedades químicas y pruebas de estabilidad conocidas.

Paso 2: Identificar las áreas de riesgo

Para trazar un mapa de un almacén o espacio de almacenamiento, primero debe identificar las zonas en las que puede haber riesgo para la calidad del producto debido a fluctuaciones inadmisibles de temperatura y humedad. Muchos factores afectan el control o la variabilidad de su espacio. (Dado que la humedad relativa depende de la temperatura, las variaciones de la temperatura afectarán a la humedad).

mayores demandas en el sistema HVAC y la posibilidad de mayores variaciones de temperatura y la humedad en distintas posiciones.

- La capacidad de los difusores o ventiladores para que el aire circule correctamente.
- Los gradientes de temperatura entre el suelo y el aire más caliente cerca del techo.
- Fuentes de energía independientes, como calentadores de ambiente, aires acondicionados y ventiladores, que crean lugares más calientes o fríos.
- Disposición de soportes, estantes y palés, que obstruyen el flujo de aire.
- Ubicación de los sensores de control de HVAC. Por ejemplo, un termostato colocado cerca de una fuente de calor o frío puede causar que la temperatura del ambiente cambie demasiado.
- Ubicaciones cerca de fuentes de calor o frío, como el techo y las paredes exteriores, las ventanas y las zonas de carga.
- Zonas de mucho tráfico por las que se mueven con frecuencia productos o equipos.
- Cambios de temperatura estacionales o fenómenos meteorológicos inusuales.

Nota regulatoria: Puede cumplir con las GMP mediante una justificación sólida de su enfoque para identificar el riesgo. Cuantas más consideraciones aborde el protocolo, mejor será su fundamentación.

Paso 3: Desarrollar información sobre protocolos

Una vez identificadas las zonas de riesgo, desarrolle un protocolo para el estudio de mapeo que describa lo siguiente, con justificaciones para cada decisión:

- Tipos de datos que se generarán, por ejemplo, temperatura, humedad relativa e intervalos de medición. Los intervalos de cinco minutos ofrecen más datos para evaluar tendencias y modificar la configuración del depósito (ver paso 8). Cuando esté conforme con que la temperatura y la humedad se mantengan relativamente estables, puede ser conveniente pasar a intervalos de 15 minutos para el mapeo final.
- Cantidad de sensores a utilizar (ver paso 4: Determinar la distribución de los sensores).

Figura 1: La distribución equilibrada de 15 sensores es un patrón típico para realizar un mapeo tridimensional de un espacio pequeño.

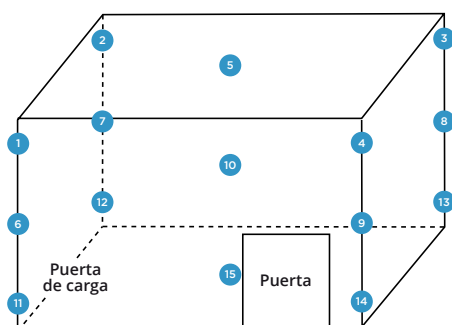


Figura 2: Los sensores colocados en el centro de los soportes, reflejan con mayor precisión las temperaturas de los productos. En este ejemplo, nueve sensores están ubicados en cada soporte doble de este almacén, midiendo 30 metros por 30 metros por 15 metros.



- Esquema o diagrama de las ubicaciones de los sensores.
- Duración del estudio. Su fundamentación y protocolo pueden sustentar una serie de pruebas, cada una con una duración de dos días durante operaciones normales y en un fin de semana. Un protocolo diferente e igualmente justificable podría especificar una sola ejecución durante un período de dos semanas para dar cuenta de diversas actividades, tales como la apertura de las puertas de la zona de carga, en el almacén.
- Requisitos de calibración de los registradores de datos.
- Rango de variación aceptable en tiempo y espacio, que dependerá del producto almacenado.
- Límites admisibles para las variaciones de temperatura o humedad relativa.
- Requisitos de la presentación de informes.

Nota regulatoria: Una vez que desarrolle un protocolo, debe seguirlo de forma consistente. Si el protocolo cambia, documente los motivos.

Paso 4: Determinar la distribución de los sensores

¿Cuántos sensores necesitará para trazar un mapa de un determinado espacio? ¿Dónde los colocará? No hay respuestas simples. Para evaluar la uniformidad de la temperatura, la distribución de los sensores debe ser correcta. Una buena práctica consiste en usar un número suficiente de sensores para comprender el entorno, especialmente las zonas en donde el riesgo es mayor.

Tendrá que colocar los sensores en un patrón uniforme en las tres dimensiones del espacio: de arriba a abajo, de izquierda a derecha y del frente hacia atrás. Agregue sensores adicionales en los lugares en los que sospeche que hay zonas frías o cálidas, y también cerca de los sensores de control y monitoreo. La colocación de los sensores de temperatura y humedad relativa es una consecuencia de los riesgos identificados en el paso 2.

Una cámara walk-in de grandes dimensiones o un almacén pequeño se suele mapear en tres dimensiones con 15 sensores (Ver Figura 1). El protocolo debe incluir directrices para la distancia entre los sensores, por ejemplo, no más de seis metros.

Al trazar el mapa de un gran almacén, coloque los sensores a una distancia de hasta 30 metros, con sensores adicionales en las zonas vulnerables afectadas por:

- Calor o frío de las paredes externas, calentamiento solar, ventanas, iluminación
- La circulación del aire o las corrientes de aire provenientes de las entradas, el tráfico, o el sistema HVAC
- Temperaturas extremas en zonas mal aisladas
- Efectos localizados de los calentadores de ambiente y acondicionadores de aire

Anticipe que el flujo de aire y los gradientes de temperatura pueden variar en función de si los estantes están vacíos o llenos de productos. Los soportes más altos estarán sujetos a mayores gradientes de temperatura, y esto necesitará más sensores de arriba a abajo.

Puede montar sensores en áreas abiertas (por ejemplo, fuera de los soportes o corredores), en donde sea conveniente instalarlos. Sin embargo, la conveniencia no debe prevalecer sobre la eficacia. Los sensores deben medir

las condiciones a las que se exponen los productos.

Si no tiene un número adecuado de sensores para trazar un mapa del almacén completo en un estudio, puede realizar éste por secciones. El trazado de mapas por secciones lleva más tiempo, y puede ser conveniente ampliar el tiempo de mapeo de cada sección para compensar la incertidumbre de trazar el mapa del espacio por secciones. Para decidir, calcule los ahorros en equipamiento a partir de un enfoque de mapeo seccional contra el tiempo adicional necesario para completar el proyecto.

Si la humedad relativa alta o baja puede influir negativamente en la calidad del producto, entonces debe trazar un mapa de la humedad relativa y la temperatura. Hay dos enfoques para determinar el número y la ubicación de los sensores de humedad relativa.

Determinación de la densidad del sensor de humedad

El primer enfoque consiste en utilizar comparativamente algunos sensores de humedad distribuidos por el depósito (tan solo uno por cada seis sensores de temperatura). En este caso, usted dependerá de la uniformidad de la temperatura para que la humedad también esté dentro de los límites. Este enfoque deberá estar fundamentado en un historial de mapeo de la temperatura en diferentes estaciones con resultados consistentes. Con este historial, un especialista que comprenda la medición de la humedad puede argumentar eficazmente ante un auditor o inspector que las mediciones de la humedad no son necesarias en todos los puntos de datos. Si decide adoptar esta estrategia y reducir el número de sensores de humedad, es fundamental colocar los pocos sensores de humedad que utiliza en áreas con mala circulación de aire, entre ventiladores de HVAC o difusores, y donde la temperatura sea más variable.



Consideraciones sobre la humedad

En comparación con los sensores de temperatura, los sensores de humedad relativa son mucho más propensos a perder la precisión o a “desviarse” con el tiempo. La desviación puede deberse a un mal diseño, una mala calibración o a la contaminación por saturación de vapor



de agua o vapores químicos. Una única lectura equivocada en el momento de la recalibración llamará la atención sobre su decisión de usar menos sensores de humedad. Comenzar con menos sensores de humedad crea el riesgo de no conformidad, porque si uno falla o está fuera de las especificaciones, ese único sensor representará un alto porcentaje en sus mediciones de humedad total. Si se interpola la humedad relativa a partir de los datos de temperatura, será necesario que un empleado de la empresa con este conocimiento especializado se reúna con el auditor o inspector. Lo ideal es que su empresa reduzca al mínimo el número de contactos necesarios durante una inspección como forma de agilizar el proceso y minimizar la posibilidad de que se produzcan errores.

Si le preocupa la humedad relativa, una estrategia de mapeo más justificable es rastrear la temperatura y la humedad en todas las ubicaciones con registradores de datos que registren ambas mediciones. Es importante utilizar registradores de datos de alta calidad estables y que sean calibrados con regularidad.

El realizar el mapeo con sensores de temperatura y humedad relativa integrados ofrece varias ventajas con respecto a la deducción de la humedad de la temperatura. Un mapeo de temperatura y humedad en todas las ubicaciones de los sensores proporciona un mapa más específico de todo el espacio de almacenamiento para que los inspectores y auditores lo comprendan fácilmente, sin necesidad de una explicación detallada. Y las desviaciones de la humedad relativa serán más fáciles de identificar con más puntos de datos de humedad.

Nota regulatoria: Comprender las relaciones entre los parámetros medidos es esencial para el éxito de los estudios de mapeo y para gestionar riesgos en un espacio de almacenamiento de GMP.

Paso 5: Seleccionar la tecnología adecuada

Utilice equipos diseñados para el mapeo. El software que acompaña a los sensores se utiliza para configurar el

equipo y descargar datos. El software debe producir informes en forma de tablas y gráficos que cumplan todos los requisitos de la FDA Título 21 CFR Parte 11 y de normas internacionales comparables, como el Anexo 11 de la Comisión Europea, y aquellos contenidos en el volumen 4 de las Directrices de la UE sobre las buenas prácticas de fabricación (GMP).

Al elegir los registradores de datos, busque las siguientes características:

- Fuentes de error mínimas, es decir, baja incertidumbre en la medición.
- Alta precisión en el rango de medición. Los registradores de datos de Vaisala DL2000, por ejemplo, tienen una precisión de $\pm 0,1$ °C en un rango de +20 °C a +30 °C, con una precisión de humedad de ± 1 %RH en un rango de 10 a 80 %RH.
- Sensibilidad a pequeños cambios de temperatura (alta resolución). Cuanto más rápida sea la respuesta, más fielmente se puede vincular el punto de datos con el tiempo de la medición.
- Estabilidad a largo plazo, particularmente para los sensores de humedad relativa. Los equipos de baja calidad deben ser calibrados antes y después de cada estudio.
- Calibración trazable realizada dentro del rango de medición y con un equipo que usa una cadena ininterrumpida de comparaciones en un estándar reconocido internacionalmente, como el del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST).
- Registros de calibración claros, completos y accesibles.

Nota regulatoria: Las GMP necesitan procedimientos escritos para calibrar, inspeccionar y verificar el equipamiento automatizado, mecánico y electrónico (21 CFR 211.68). Como las mejores prácticas para la calibración se reconocen estándares internacionales como ISO/IEC 17025:2017 "Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración".

Paso 6: Configurar el equipamiento de mapeo

Una vez que se han identificado las áreas de riesgo y establecido la distribución de los sensores, es el momento de instalar el equipo de mapeo y de realizar una prueba del espacio de almacenamiento. El propósito de esta prueba inicial es determinar en dónde las condiciones varían y en dónde la temperatura y la humedad son uniformes y adecuadas para almacenar el producto. Trabaje con la siguiente lista de comprobación y documente cada paso:

- Se ha calibrado el equipo. Documente quién lo ha hecho, cuándo y la fecha de la próxima calibración. Esto confirma que el registrador de datos funciona dentro del rango de medición calibrado.
- Se ha validado el equipo. Normalmente, la calificación de la instalación y de la operación (IQ/OQ) son proporcionadas por el proveedor del sistema de mapeo.
- Garantice que se ha asegurado y autenticado el acceso al software de mapeo. Los privilegios de acceso restringen quién está autorizado a utilizar la aplicación.
- Compruebe que el software lea y registre el modelo, la versión y el número de serie del hardware y del firmware.
- Asegúrese de que el área del almacén y las ubicaciones

del registrador de datos se describan de forma precisa. Un esquema o diagrama es útil para garantizar que los sensores se coloquen correctamente en los próximos estudios de mapeo,

- Se han determinado intervalos de muestra regulares. Por lo general, los intervalos son de entre 5 y 15 minutos.
- Se ha determinado la duración del estudio. Todos los registradores de datos están configurados para comenzar y finalizar al mismo tiempo.
- Los registradores de datos están vinculados a un archivo de registro para auditorías para la trazabilidad. Esto es un requisito esencial para demostrar que los datos son fiables.
- Los registradores de datos funcionan y están colocados en posiciones específicas.

Nota regulatoria: Las GMP exigen que se utilicen equipos calibrados y registros de calibración. Si usted ha recopilado datos en forma electrónica, estos registros deben cumplir con las regulaciones para registros electrónicos definidas en el Título 21 CFR Parte 11, en el Anexo 11 de la CE y en el volumen 4 de las Directrices de la UE sobre las buenas prácticas de fabricación (GMP).

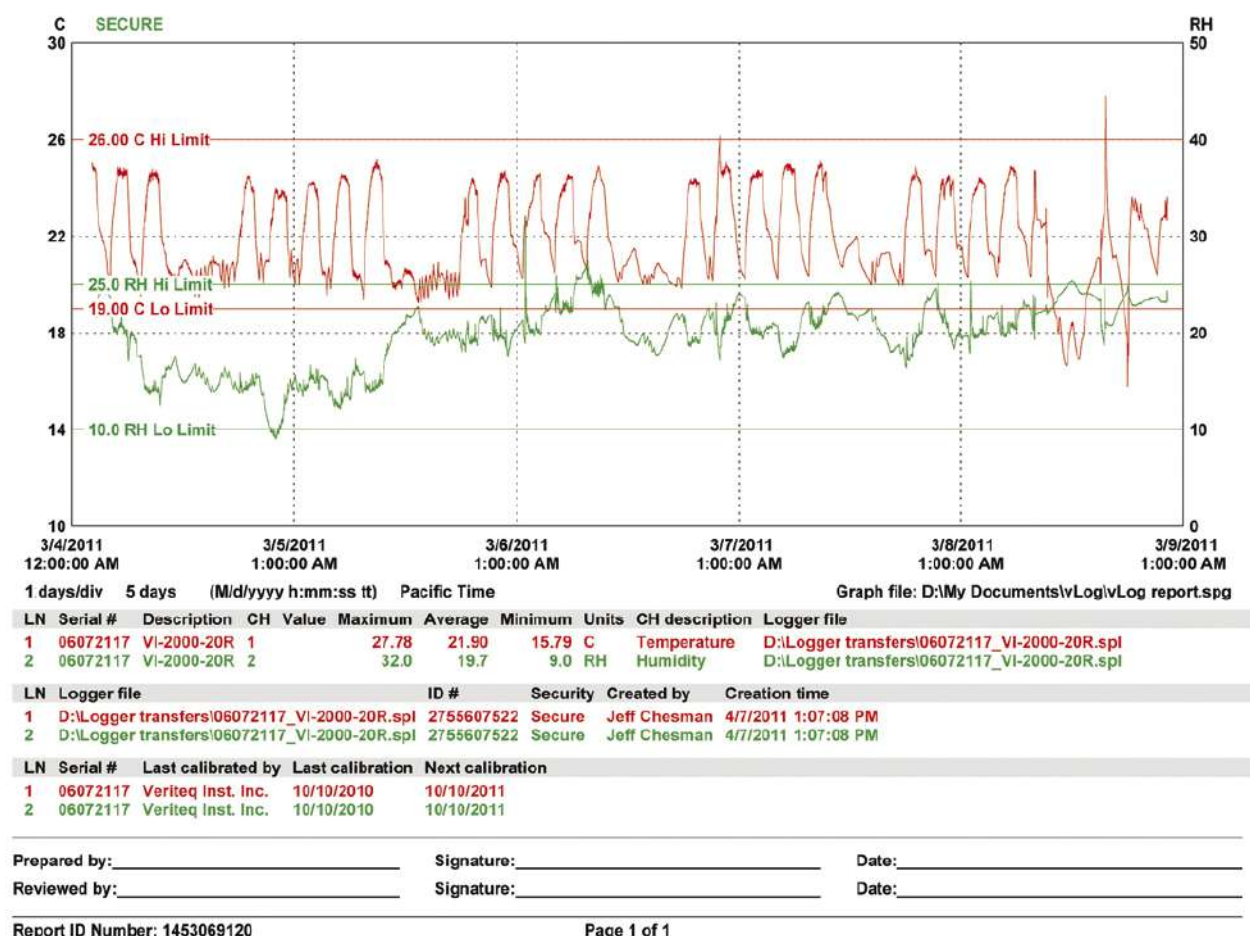
Paso 7: Realizar una prueba y analizar los datos

Deberá establecer la información del informe que usará para evaluar la prueba. Una vez completada la prueba, el software leerá los archivos seguros de los registradores de datos, mostrará los datos registrados, realizará cálculos y graficará los resultados seleccionados para un informe de estudio de mapeo. Por lo general, el documento de la prueba mostrará la información de la Figura 3:

- Datos sin procesar con horas y fechas.
- Valores calculados como la temperatura mínima, máxima y promedio.
- Un gráfico de todos los sensores durante el período de prueba.
- Ajustes del instrumento.
- Información de calibración.
- Fecha y hora de la prueba.
- Espacio para firmas de revisión y aprobación en informes impresos.

Se puede compilar los datos de tendencia de cada sensor en un solo gráfico para proporcionar una visión general. Las líneas predeterminadas, como los límites mínimo y máximo aceptables, pueden ser útiles para el análisis.

Figura 3. El informe de mapeo puede mostrar límites altos y bajos para visualizar rápidamente los umbrales.



Una representación gráfica puede ayudar a identificar las ubicaciones de alto riesgo, especialmente en aquellos lugares donde se pueden producir problemas de forma esporádica. Por ejemplo, un pico de temperatura puede estar relacionado con el momento en el que las puertas de carga estaban abiertas.

Esa variación podría indicar un riesgo provocado por actividades habituales en el lugar de trabajo o sugerir la necesidad de una zona de contención.

Nota regulatoria: Es mejor presentar un gráfico de resumen con una conclusión clara que un informe demasiado detallado que podría dar lugar a preguntas adicionales.

Paso 8: Realizar modificaciones

Use los resultados de la prueba inicial para identificar aquellos sitios donde el producto puede estar expuesto a condiciones inadmisibles. A continuación haga ajustes, por ejemplo, en los soportes de almacenamiento o en el sistema de HVAC, para corregir esta variación. O simplemente decida en qué lugares no se almacenarán los productos. Por ejemplo, muchos depósitos tienen un nivel de entepiso designado como fuera de los límites para las materias primas o los productos terminados, porque allí los controles de HVAC no son eficaces. Denomine y describa estos lugares y modifique el plan de validación.

Además, modifique su protocolo de validación a la luz de los resultados de su prueba de mapeo inicial.

Nota regulatoria: Las modificaciones de un depósito recién puesto en funcionamiento no necesitan aparecer en el registro de inspección. Pero una vez que su empresa aprueba un plan maestro de validación, éste debe documentar todos los cambios posteriores.

Paso 9: Documentar y programar el estudio de mapeo

Una vez que se haya ajustado la variabilidad ambiental en el almacén, es el momento de realizar y documentar un estudio de mapeo para su aprobación.

¿Cuánto tiempo debe durar el mapeo?

Al igual que con su prueba de mapeo inicial, no hay una norma rígida. Su fundamentación y protocolo pueden respaldar un único estudio largo, o una serie de estudios más breves. De cualquier modo, es importante medir el entorno durante una variedad de actividades de trabajo diferentes en el depósito, como la carga y el traslado de productos, y también en períodos como los fines de semana, en los que puede haber poca actividad.

¿Con qué frecuencia se debe mapear un espacio?

Algunos protocolos exigen realizar el mapeo cada



tres meses, mientras que otros pueden justificar un mapeo anual o incluso menos frecuente. El plan maestro de validación debe anticipar las variables que pueden alterar las condiciones de almacenamiento una vez finalizada la calificación de un depósito. La construcción de un almacén, cambios importantes en el HVAC y otras modificaciones similares en el entorno, obligan a realizar un nuevo mapeo. Los cambios estacionales y las condiciones climáticas extremas pueden justificar un mapeo del almacén con mayor frecuencia o la reprogramación de una prueba para una temperatura más «estacional». Por ejemplo, en el hemisferio norte, el plan de validación puede requerir un estudio de mapeo en julio, cuando las temperaturas son típicamente más calientes. Pero si el mes de julio es inusualmente frío, puede tener sentido retrasar el mapeo hasta un período cálido en agosto. El plan de validación debería permitir una flexibilidad suficiente como para registrar los extremos climáticos. Por ejemplo, dependiendo del clima de su región, su plan podría exigir el mapeo cuando las temperaturas de verano excedan los 30°C y las temperaturas de invierno caigan por debajo de los 0°C.

Nota regulatoria: Mantener registros útiles es fundamental para cumplir con las GMP. Los registros deben almacenarse de forma segura y deben poder consultarse fácilmente para su revisión. No deben tener vacíos. Deben proporcionar un seguimiento de auditoría. Los registros pueden ser en papel, electrónicos o una combinación de ambos. Si los registros son electrónicos, deben cumplir con los requisitos de la FDA Título 21 CFR Parte 11 y con el Anexo 11 de la CE.

Resumen

Las claves para un estudio de mapeo de almacenes exitoso, incluyen crear un plan y protocolo de validación, con la debida fundamentación de cada paso.

Documentar los cambios en el plan y el protocolo.

Identificar las áreas de riesgo en el almacén para determinar la distribución de los sensores y la duración del mapeo.

Seleccionar una tecnología confiable y adecuada a la tarea.

Modificar su espacio de almacenamiento para garantizar que está realizando el mapeo de un entorno controlado.

Documentar y programar estudios de mapeo para tener en cuenta los cambios en el entorno del depósito.

Mantener registros de manera que sean seguros y accesibles.

Documentar que su protocolo ha sido respetado de forma consistente y reevaluar sus procedimientos periódicamente.

Regulaciones y directrices

Las regulaciones de mapeo de almacenes necesitan evidencia documentada de que un entorno está controlado y es adecuado para los productos almacenados en él. Los organismos reguladores y las organizaciones independientes también emiten documentos de orientación no vinculantes que pueden proporcionar más detalles que las regulaciones en la aplicación de las normas vigentes. Sin embargo, incluso esos documentos de orientación pueden estar desactualizados con respecto a los avances tecnológicos. En la carrera por estar siempre al día, los organismos de regulación y las partes interesadas de la industria de todo el mundo revisan sus interpretaciones de las GMP, elaborando nuevos documentos de orientación. Por lo tanto, es imprescindible mantenerse actualizado en cuanto a los estándares cambiantes. ■

Enlaces a recursos

Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation):

- ICH Q7 - Guía GMP para la Producción de Principios Activos Farmacéuticos
- ICH Q9 - Gestión de Riesgos de Calidad
- ICH Q10 Sistema de Calidad

Farmacéutica Farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia):

- USP, capítulo 1079, Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución para Productos Farmacológicos
- USP, Capítulo 1118, Dispositivos de monitoreo, tiempo, temperatura y humedad

Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (International Society of Pharmaceutical Engineering):

- Guía de Buenas Prácticas de la ISPE: Mapeo y monitoreo de la cámara de temperatura controlada
- Asociación de Drogas por Vía Parenteral (Parenteral Drug Association):
- Informe Técnico N.º 52 de la PDA: Guía de Buenas Prácticas de Distribución para la Cadena de Suministro Farmacéutico

Comisión Europea:

- Guías de la CE sobre las Buenas Prácticas en la Distribución de Productos Medicinales para Uso Humano
- EudraLex Volumen 4 - Buenas Prácticas de Fabricación, Productos Medicinales para Uso Humano y Veterinario, Anexo 11: Sistemas informáticos

Convención de Inspección Farmacéutica y Esquema de Cooperación sobre la Inspección Farmacéutica:

- Guía PIC/S GMP Parte I: Guía de GMP para Productos Medicinales, Sección 3.19
- Guía PIC/S GMP Parte II: Guía de GMP para Productos Medicinales, Secciones 7.42 y 10.1

Health Canada

- GUI 0069: Pautas para el Control de la Temperatura de Productos Farmacológicos durante el Almacenamiento y el Transporte, 2011.

U.S. FDA:

- 21 CFR Parte 210 Buenas Prácticas Actuales de Fabricación, Procesamiento, Embalaje y Conservación de Medicamentos
- 21 CFR Parte 211 Buenas Prácticas de Fabricación Actuales para Productos Farmacéuticos Terminados
- 21 CFR Parte 820: Regulación del Sistema de Calidad
- 21 CFR Parte 600 Productos Biológicos
- 21 CFR Parte 111 Buenas Prácticas Actuales de Fabricación, Empaquetado, Etiquetado u Operaciones de Conservación de Suplementos Dietéticos
- 21 CFR Parte 11 Registros Electrónicos, Firmas Electrónicas
- CGMPs farmacéuticas para el siglo XXI, un enfoque basado en los riesgos

ASTM (anteriormente American Society for Testing and Materials):

- ASTM E2500 Guía Estándar para la Especificación, el Diseño y la Verificación de Sistemas y Equipos de Fabricación Farmacéutica y Biofarmacéutica

Hixwer Company SA y Hixwer Argentina SA anuncian el relanzamiento de su División Bioprocesos para América Latina

Vemos en la Argentina y en América Latina una importante oportunidad de desarrollo en la industria biotecnológica. Entendemos que habrá necesidades de inversiones y que es fundamental contar con propuestas de calidad para cada etapa de los procesos de Biotecnología y de la industria farmacéutica.

Hixwer tiene un portfolio de filtros específicos para bioprocesos bajo nuestra marca Hixwer Filtration Technologies. Analizando las necesidades del mercado y nuestra visión y valores como compañía, trabajamos bajo nuestra premisa de que ninguna empresa es la mejor o especialista en todos los procesos o soluciones.

Por este motivo trabajamos en alianzas estratégicas buscando quienes sean el Gold Standard o sean de los mejores en su aplicación.

La división Bioprocesos de Hixwer está compuesta por: Saint Gobain, Asahi Kasei, Quattroflow, em-tec, ILC Dover y Hixwer Filtration Technologies.

Saint Gobain, líder en microfiltración, bolsas y manejo de fluidos, tuberías y conectores para la industria farmacéutica, biotecnológica y de alimentos y bebidas.

Asahi KASEI: es el Gold Standard en filtración para remoción viral.

Quattroflow: es el Gold Standard en sistemas de bombas y fluidos para la industria farmacéutica y biotecnológica.

em-tec: es el Gold Standard en sistemas de medición de flujo sin contacto con el medio para la industria farmacéutica y biotecnológica.

ILC Dover: es el Gold Standard en soluciones para contención flexible single use para la industria farmacéutica y biotecnológica.

Hixwer Filtration Technologies: líder en soluciones de microfiltración para la industria farmacéutica y biotecnológica.

Somos representantes de estas marcas en América

Latina: Asahi Kasei, ILC Dover: Somos representantes exclusivos en América Latina habla hispana. Quattro Flow y em-tec. Somos representantes exclusivos en América Latina habla hispana excepto México. Saint Gobain, Distribuidores en Latino América habla hispana excepto México. ■

Más información: www.hixwer.com/bioprocesos - info@hixwer.com

+5411 7078-6666

Matias Meyer - CEO - Hixwer Argentina SA y Hixwer Company SA

*Junto a la Industria Farmacéutica para
lograr una óptima comunicación*

*Consultoría en Comunicación e Imagen - Diseño Gráfico - Diseño Web - Fotografía publicitaria
Gestión Integral de Medios - Advertising - Estrategias de Research - Desarrollo de Contenidos
Posicionamiento SEO (Google) - Prensa - Redacción*

almazen
de medios

Diseño de Imagen Corporativa y
Gestión Integral de Medios

www.almazendemedios.com.ar

(011) 4790-9834

presentamos
nueva
identidad



akrimet

División de Metrología

La importancia de la calibración en los procesos de medición

- › Calibraciones de temperatura desde -80°C a 350°C .
- › Calibración de humedad entre 11 %HR y 85 %HR.
- › Ensayos de perfiles térmicos y de humedad.
- › Servicios de capacitación en temas metrológicos y de calibraciones.
- › Servicios de revisión de planes maestros de calibración.
- › Venta de equipamiento para calibración.
- › Certificados de calibración en conformidad con la Norma ISO/IEC 17025:2005.



www.akrimet.com

Tel: 54.11. 4633.9550 /Rotativas
info@akrimet.com | www.akrimet.com
Bacacay 2180, Piso 1° Oficina B | C1406GDL
Buenos Aires . Argentina



Cómo evitar la contaminación en el pipeteo

SARTORIUS

Joni Ake^{1*}

1. Sartorius Biohit Liquid Handling Oy, Laippatie 1, 00880 Helsinki

* Correspondencia E-Mail: Joni.Ake@sartorius.com

Introducción

Prevenir la contaminación en el pipeteo es primordial para lograr resultados confiables. La identificación de potenciales mecanismos de contaminación son requeridos para que todos éstos puedan ser abordados.

Los aerosoles, suspensiones de partículas sólidas o líquidas en un gas, se forman en muchas actividades dentro del laboratorio, como en el pipeteo con pipetas de desplazamiento de aire, y pueden ser la principal fuente de contaminación durante el pipeteo. Esto se debe a que, al pipetear con pipetas de desplazamiento de aire, los aerosoles pueden transferirse al cuerpo de la pipeta si se utilizan puntas de pipeta sin filtro, y, en consecuencia, contaminar las muestras posteriores. Un ritmo de pipeteo lento y cuidadoso ayuda a minimizar la formación de aerosoles contaminantes.

Este documento aborda los tres tipos de contaminación que se originan en el pipeteo: contaminación de pipeta a muestra, contaminación de muestra a pipeta y contaminación de muestra a muestra.

Contaminación de pipeta a muestra

Este tipo de contaminación ocurre cuando una pipeta contaminada o la punta de una pipeta contaminan la muestra.

Las puntas de pipeta, son fabricadas con diferentes grados de pureza por la mayoría de los fabricantes. Los grados de pureza se pueden dividir en tres categorías:

- Sin certificación de pureza
- Certificado libre de contaminantes como DNasa, RNasa y endotoxinas
- Esterilizado para estar libre de vida microbiana

Los contaminantes como DNasa, RNasa y endotoxinas, son difícil de eliminar por cualquier método de esterilización, por lo que es muy importante, evitar la contaminación durante la fabricación. La ausencia de estos contaminantes se testean por separado, generalmente por un laboratorio externo. La esterilización después de la fabricación, asegura que las puntas no contengan microbios (bacterias, virus, entre otros) cuando se entregan a los clientes.



Las puntas de pipeta también pueden ser una fuente potencial de lixiviables: trazas de sustancias químicas que se originan en materiales o equipos de procesos que pueden contaminar las muestras. Varios ejemplos de posibles lixiviables son: metales pesados, estabilizadores UV, antioxidantes, pigmentos, agentes de liberación, biocidas y surfactantes. Las puntas de alta calidad fabricadas con polipropileno 100% virgen en una instalación de fabricación de alta calidad, no contienen

lixiviables, de igual modo se recomienda confirmar esto con el fabricante de la misma. En el trabajo diario de laboratorio, la contaminación de la pipeta a la muestra se puede evitar siguiendo estas simples pautas:

- Seleccione una punta con la clase de pureza relevante para su aplicación.
- Utilice puntas con filtro esterilizadas.
- Alternativamente, puede usar filtros para la punta cónica de las pipetas de algunos fabricantes. Los filtros evitan que los aerosoles lleguen al cuerpo de la pipeta y potencialmente contaminen las muestras posteriores.
- Cambie siempre la punta de la pipeta después de cada muestra.



- Esterilice o desinfecte periódicamente la pipeta o los componentes que puedan entrar en contacto con la muestra.

Contaminación de muestra a pipeta

Este tipo de contaminación tiene lugar cuando el líquido pipeteado o las partículas de aerosol ingresan al cuerpo de la pipeta.

Para minimizar el riesgo de contaminación de la muestra a la pipeta, se recomiendan las siguientes precauciones:

- Suelte siempre lentamente el botón pulsador de la pipeta para evitar la formación de aerosoles y salpicaduras incontroladas de líquido dentro de la punta de la pipeta.
- Mantenga la pipeta en posición vertical durante el pipeteo, y guárdela en la misma posición. Esto evita que entren líquidos en el cuerpo de la pipeta.
- Utilice puntas con filtro para evitar la transferencia de aerosoles de la muestra al cuerpo de la pipeta. Alternativamente, se pueden usar filtros para la punta cónica de la pipeta.

Contaminación de muestra a muestra

La contaminación de muestra a muestra (o contaminación por arrastre) ocurre cuando el residuo de aerosol o líquido de una muestra se traslada a la siguiente. Esto puede tener lugar, por ejemplo, cuando se utilizan las mismas puntas de pipeta varias veces.

Para evitar la contaminación por arrastre:

- Utilice puntas con filtro para evitar la transferencia de aerosoles de la muestra al cuerpo de la pipeta y nuevamente a la siguiente muestra. Alternativamente, se pueden usar filtros en la punta cónica de la pipeta.
- Cambie siempre la punta de la pipeta después de cada muestra.
- Si sospecha que la pipeta está contaminada, esterilice en autoclave o desinfecte la pipeta de acuerdo con las instrucciones del fabricante. ■

Definiciones

Antisepsia: Aplicación de un químico antimicrobiano a los tejidos vivos para destruir microorganismos.

Autoclave: El autoclave (calor húmedo) es un eficaz método de esterilización para laboratorios. Se aplica vapor caliente, presurizado y saturado, para destruir microorganismos y descontaminar, p/ ejemplo, plástico y cristalería de laboratorio. El tiempo de exposición y la temperatura son críticos. Además, el vapor debe penetrar a través de toda la superficie para ser eficiente.

DNase: Potentes enzimas (nucleasas) que degradan el ADN hidrolizándolo en pequeños fragmentos. Incluso trazas de DNasas pueden conducir a rendimientos bajos o nulos en técnicas de ADN como la PCR, o a la degradación durante la purificación del ADN. Fuentes de contaminación: contacto humano, saliva, bacterias.

Descontaminación: Cualquier actividad que reduzca la carga microbiana para evitar la contaminación. Incluye métodos de esterilización, desinfección y antisepsia.

Desinfección: Eliminación de prácticamente todos los microorganismos patógenos (excluidas las endosporas bacterianas) y reducción de la contaminación microbiana a un

nivel aceptable. Un método práctico para la descontaminación de superficies. El desinfectante (por ejemplo, alcoholes, compuestos fenólicos, halógenos), la concentración y el tiempo de exposición deben seleccionarse de acuerdo con el tipo de contaminación supuesto.

Endotoxinas: Lipopolisacáridos, moléculas grandes que forman parte de la membrana externa de bacterias Gram negativas como E. coli, Salmonella, Shigella, Pseudomonas y Haemophilus. Causan fiebre en humanos y perjudican el crecimiento de cultivos celulares. Se liberan al medio ambiente cuando las bacterias mueren y la pared celular se destruye. Fuentes de contaminación: las endotoxinas están presentes donde las bacterias pueden crecer, es decir, aire, agua, suelo, piel, materias primas, cualquier entorno no estéril.

Esterilización: Destrucción de toda vida microbiana, incluidas las endosporas bacterianas. Se puede lograr, p/ Ej. Utilizando vapor, calor, productos químicos o radiación.

RNase: Potentes enzimas (nucleasas) que catalizan la degradación del ARN en fragmentos cortos. Enzimas muy estables que son difíciles de eliminar. Fuentes de contaminación: aceites de la piel, cabello, lágrimas, bacterias.

Germany

Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG
Otto-Brenner-Strasse 20,
37079 Goettingen / Phone +49 551 308

USA

Sartorius Corporation
565 Johnson Avenue, Bohemia, NY 11716
Phone +1 631 254 4249 / Toll-free +1 800 635 2906

Conozca más en: www.sartorius.com

Webinar *On Demand*

Biorreactores Rocking Motion, la alternativa flexible y robusta para sus bioprocesos

SARTORIUS



Lo invitamos a participar de nuestro webinar *On Demand*: **Biorreactores Rocking Motion, la alternativa flexible y robusta para sus bioprocesos**, a cargo de nuestro especialista Lucas Gentilini.

En la misma se explicará porqué el sistema de cultivo rocking motion es una opción robusta, flexible y escalable con la que se puede contar, desde la adaptación de células adherentes a suspensión o en microcarriers, pasando por el seed train de un proceso productivo, hasta el cultivo de células para medicina regenerativa. Conozca los detalles detrás de esta tecnología single-use de fácil operación, amigable con las células difíciles de cultivar y totalmente monitoreable mediante una torre de control como los ya conocidos biorreactores de tanque agitado.

¡Conozca más de los beneficios que puede obtener mediante su uso!

Nuestro exposente

Lucas Gentilini es parte del equipo de Sartorius Argentina desempeñándose como Product and Application Professional enfocado en Cell Culture and Purification Technologies. Lucas Gentilini es Licenciado en Ciencias Biológicas con orientación en Biología Molecular y Biotecnología, y Doctor en Química Biológica, ambos estudios realizados en la Universidad de Buenos Aires.

Posee una amplia experiencia en el campo biomédico desarrollando y optimizando modelos celulares y animales en la investigación del cáncer, que luego complementó con su trabajo en la Industria Farmacéutica enfocado en investigación y desarrollo de Biosimilares. Adicionalmente, es docente de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, impartiendo clases en el área de la Química Biológica, Toxicología, entre otras. ■

Vea nuestro webinar *on demand* en cualquier momento del día

Únase a nuestra charla haciendo click en el botón

[Haga click aquí](#)

Conozca más sobre Biorreactores y todos los beneficios que puede obtener con su uso

[Saber más](#)

¿Desea conocer más? Complete el siguiente formulario para que nos comuniquemos con usted

[Ingresa aquí](#)

Webinar *On Demand*

Virus Counter®: La evolución de la citometría de flujo aplicada a la producción de partículas virales

SARTORIUS



Lo invitamos a participar de nuestro webinar *On Demand*: **Virus Counter®: La evolución de la citometría de flujo aplicada a la producción de partículas virales**, a cargo de nuestro especialista Lucas Gentilini.

En la producción de vacunas virales conocer el título viral es clave, y las técnicas comúnmente empleadas son laboriosas y muchas veces requieren de un entrenamiento exhaustivo. En este Webinar les presentaremos una alternativa confiable, rápida y segura para el procesamiento de muestras a lo largo de todo el proceso de manufactura, desde la selección de condiciones de cultivo óptimas hasta la Purificación y el Control de la Calidad. Haciendo uso de la citometría de flujo, con Virus Counter® podrá detectar puntos de mejora en las diferentes etapas del proceso donde antes ni lo consideraba posible por costos o el tiempo que requería.

Nuestro exposente

Lucas Gentilini es parte del equipo de Sartorius Argentina desempeñándose como Product and Application Professional enfocado en Cell Culture and Purification Technologies. Lucas Gentilini es Licenciado en Ciencias Biológicas con orientación en Biología Molecular y Biotecnología, y Doctor en Química Biológica, ambos estudios realizados en la Universidad de Buenos Aires.

Posee una amplia experiencia en el campo biomédico desarrollando y optimizando modelos celulares y animales en la investigación del cáncer, que luego complementó con su trabajo en la Industria Farmacéutica enfocado en investigación y desarrollo de Biosimilares. Adicionalmente, es docente de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, impartiendo clases en el área de la Química Biológica, Toxicología, entre otras. ■

Vea nuestro webinar *on demand* en cualquier momento del día

Únase a nuestra charla haciendo click en el botón

Haga click aquí

Conozca más sobre Cuantificación Virus y las mejoras que le ofrecen nuestras herramientas

Saber más

¿Desea conocer más? Complete el siguiente formulario para que nos comuniquemos con usted

Ingresa aquí

Purificadores de aire portátiles Westric con filtros HEPA y lámparas germicidas

WESTRIC
ACONDICIONADORES DE AIRE

Sabemos que a partir de ahora vivimos en una nueva era, donde el aire que respiramos cobra gran relevancia. Debemos adoptar nuevos protocolos de higiene para todo, hasta el aire que respiramos. Es por eso que en Westric desarrollamos un nuevo producto que se añade a nuestras unidades especialmente diseñadas para depurar el aire de nuestro entorno en espacios comunes compartidos.

Los **Purificadores de Aire Portátiles con Filtros HEPA y Lámparas Germicidas WESTRIC**, poseen características ideales para esta nueva normalidad que atravesamos. Estos equipos cuentan con filtro absoluto HEPA y poseen tecnología germicida de luz ultravioleta de alta intensidad.

Se pueden utilizar tanto para funciones específicas como ser una solución inmediata y práctica a la hora de garantizar la calidad del aire en hospitales con habitaciones para pacientes infectocontagiosos. En este tipo de habitaciones donde sea una necesidad trabajar con 100% de aire exterior y con presiones negativas de sala, como método de contención de contaminantes, este equipo actúa filtrando, esterilizando y expulsando el aire al exterior.

También podemos utilizar estos equipos en espacios comunes como locales de negocios, oficinas, laboratorios, consultorios y demás, donde actúa reciclando el aire de estos espacios dejándolo libre de contaminantes. Su gran ventaja es que nos permitirá respirar aire libre de virus y bacterias en los lugares donde estamos a diario,

volviéndolo imprescindible en este nuevo presente que atravesamos.

Sus características principales son:

- **Filtro HEPA 99,99%.** El equipo tiene 3 etapas de filtrado. Cuenta con un filtro anterior para proteger el sistema en general; un filtro de alta eficiencia que puede ser F7, F8 ó F9 para proteger al filtro Hepa, y finalmente el filtro Hepa que puede ser H13 asegurando una eficiencia del 99,99%.
- **Tecnología ultravioleta germicida con Lámparas UV de 254nm.** UVGI es efectivo en virus de la familia del Coronavirus, incluyendo Sars-CoV y Mers-CoV. La luz ultravioleta de Banda C es efectiva ante una gran cantidad de virus y bacterias y otros agentes patógenos, incluyendo muchos organismos que requieren dosis altas de UV para inactivarlos con eficacia.
- **Ventiladores EC de alto rendimiento y bajo consumo.** Pueden contar con función de caudal de aire constante, para asegurar el flujo de aire necesario a través del tiempo independientemente del estado de los filtros, además de la posibilidad de setear el caudal deseado según la aplicación.



- **Diseño modular de fácil instalación y desplazamiento.** Cuenta con ruedas para su desplazamiento, lo que le da gran practicidad a la hora de la instalación. Además, su forma modular permite que puedan trabajar en forma conjunta cubriendo una amplia gama de necesidades.



Ejemplo de aplicación: habitación de presión negativa

Ejemplo de aplicación en habitación con presión negativa, donde el caudal de aire extraído por el purificador de aire es superior al caudal de aire limpio inyectado a la sala. Imagen de carácter ilustrativo, tanto la disposición como ubicación de elementos deberán ser diseñadas acorde a los parámetros empleados por los proyectistas de la sala.

- **Óptima aislación térmica.** Construido con perfiles de aluminio y paneles de chapa galvanizada pre pintada con aislación de 45 mm de espesor. Puerta de acceso con herrajes de alta calidad y manija con posibilidad de agregado de candado. Ruedas con freno para facilitar el transporte y posicionamiento. ■



Ejemplo de aplicación: filtrado y esterilizado del aire en espacios comunes

LogTag Recorders

MONITOREO DE TEMPERATURA PARA PRODUCTOS CRÍTICOS

Con el uso de un diseño innovador y vanguardista junto con un gran volumen y fabricación asiática, nuestros productos establecen el estándar de la industria sin dejar de ser rentables. Nuestro compromiso con la calidad del producto se logra mediante un producto bien diseñado junto con el uso de componentes de alta especificación y un estricto control de los procesos de producción.

Con el uso de diseño innovador, vanguardista y compromiso con la calidad

Los productos LogTag® se utilizan en un gran número de aplicaciones diferentes, incluido el uso generalizado en la temperatura de alimentos y productos farmacéuticos y/o el control de la humedad tanto para el almacenamiento como para el envío. Nuestros productos también se utilizan para la educación y la investigación con productos que tienen aprobaciones con muchas organizaciones reconocidas mundialmente, como la Organización Mundial de la Salud.



LOGTAGRECORDERS.COM

Diseño gráfico y comunicación visual

Imagen institucional

Logotipos

Material promocional

Banners, afiches

Señalética

Libros

Revistas

Folletos

Catálogos

Informes de gestión

Memorias y balances

Flyers digitales

Ebooks

Virginia Gallino

virginiagallino.com.ar

info@virginiagallino.com.ar

VAISALA

VIEWLINC DE VAISALA BY AKRIBIS.

SISTEMA DE MONITOREO CONTINUO Y ALARMA 21 CFR PART 11

El sistema de monitoreo continuo de Vaisala es una solución total, con registradores de datos, software viewLinc 5.0, servicio y validación de IQ/OQ. El sistema proporciona una interfaz fácil de usar y registradores de datos precisos para medir la temperatura, la humedad, la presión diferencial, el CO2 y otros parámetros. Diseñado para entornos regulados y críticos, el sistema se puede personalizar para la supervisión ambiental de toda la empresa.



EL SISTEMA DE MONITOREO DE VAISALA PROPORCIONA:

- Software viewLinc 5.0 para monitoreo en tiempo real y alarma de temperatura, humedad y otros parámetros.
- Alertas enviadas a través de una pantalla de PC, mensaje de texto (opcional), alarmas locales o correo electrónico.
- Los informes automáticos históricos y de alarma se guardan en el servidor seguro de viewLinc y se envían por correo electrónico.
- Los registradores de datos se conectan fácilmente: cableado, PoE, Wi-Fi o inalámbrico de largo alcance VaiNet.
- Escalable de uno a miles de dispositivos de detección.
- Grabación fiable y redundante se ejecuta en paralelo a los sistemas de control para una validación simplificada.
- Los servicios de calibración opcionales en el sitio aseguran registros precisos de temperatura y humedad.



www.akribis.info

+54 11 5365 7955

INFO@AKRIBIS.INFO

WWW.AKRIBIS.INFO



akribis
sinergizando conocimiento y tecnología

Asóciese a SAFYBI

Beneficios e Información detallada en
www.safybi.info/asociate

Nuestras vías de CONTACTO a fin
 de agilizar las respuestas a nuestros
 asociados y público en general son
 en los siguientes teléfonos y correos
 electrónicos:

SOCIOS

socios@safybi.org
 +54 9 11 6442 1044

CURSOS

cursos@safybi.org
 +54 9 11 6442 0975

FACTURACION Y COBRANZAS

secretaria@safybi.org
 +54 9 11 6442 1044

PROVEEDORES

administracion@safybi.org
 +54 9 11 3411 0410

ATENCION A INSCRIPTOS

+54 9 11 6442 0975

Más información en nuestra
 página web

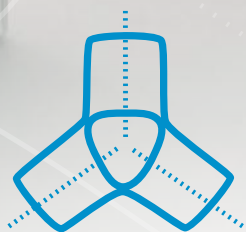
www.safybi.org

Anuncian en este número

AKRIBIS	12	FARMAWALL	RET. CONTRATAPA	PRODUCTOS DESTILADOS	33
AKRIMET	75	FERRETTI VALIDACIONES	7	QUÍMICA FENIX S.A.	37
ALMAZEN DE MEDIOS	74	HÖGNER	17	ROEMMERS	RET. TAPA
APTAR PHARMA	5	IBUTTON DEVICES	47	SARTORIUS	CONTRATAPA
ARMOR PHARMA	13	HIXWER	27	SUMICIEN	39
ASISTHOS	53	IONICS	19	TESTO ARGENTINA	23
CATALENT	11	ISOTECH/ TRANSMILLE	44	URBANO / DIVISIÓN PHARMA	49
COSTER GROUP	3	LABORATORIOS DE CONTROL	48	VAISALA	83
DROMEX	21	LOG TAG RECORDERS	81	VIRGINIA GALLINO, DISEÑO	82
EDYAFE	57	MARITATO Y MAJDALANI S.A.	45	WESTRIC	41
ETICOR	25	NOVOCAP	9		

25 años

Construyendo soluciones



FarmaWall

Salas limpias - Sistemas constructivos - Matricería propia - Panelería - Muebles - Puertas - Workspace

SARTORIUS

Cubis® II: Your Balance, Your Way

La Nueva Generación de Balanzas Modulares Premium

Para los científicos en I + D y laboratorios analíticos que necesitan los resultados de pesaje de laboratorio más confiables, el Cubis® II de Sartorius es completamente configurable con un portafolio de alto rendimiento de balance de hardware y software que se alinearan con sus demandas y requisitos de cumplimiento únicos para maximizar la eficiencia operativa y los resultados experimentales..

www.sartorius.com/cubis-ii

latam.marcom@sartorius.com | Tel:+54 (11) 3989-8710
www.sartorius.com

Simplifying Progress



NUEVA DIRECCIÓN:

Sartorius Argentina S.A.
Cuyo 2889, B1640GIQ Martínez,
Buenos Aires, Argentina