

Revista SAFYBI

Volumen 57

N° 153
Marzo de 2017

ISSN: 0558/1265

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

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

(54-11) 4372-7389

Fax: (54-11) 4374-3630

www.safybi.org



ANMAT: nuevo Centro de evaluación de medicamentos

CONICET: científicos y emprendedores

USP: medición de partículas de tamaño submicrónico

Visite nuestra
revista
online en

www.safybi.org

Cromatografía Líquida Analítica

Rendimiento inigualable, sea cual sea su análisis



HPLC
alliance®



UHPLC
Acquity Arc™



UPLC
Acquity I & II
UPLC CLASS CLASS

Detector Acquity QDa

Separación sin lugar a dudas: la potencia de la detección de masas a su alcance





CIMA
Industries Inc.
Pharmaceutical Equipment

Soluciones integrales en equipamiento para las industrias

• FARMACÉUTICA

• VETERINARIA

• QUÍMICA

• COSMÉTICA

• ALIMENTICIA

• NUTRACÉUTICA

Servicios



Automatización



Instalación
y capacitación



Calificación



Mantenimiento
preventivo



Asistencia
técnica

Asesoría



Diseño
de plantas



Implementación
de procesos



Requerimientos
técnicos de
infraestructura



Cómo iniciar
su negocio



CIMA
Industries Inc.
Pharmaceutical Equipment

REPRESENTANTE EXCLUSIVO
grupo

SINOTEK

SOLUCIONES Y SERVICIOS PARA LA INDUSTRIA DE PROCESAMIENTO

GRUPO SINOTEK – ARGENTINA

Av. Argentina 5676
(1439) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
+54.11.4601.9150
argentina@gruposinotek.com

www.cimaindustries.com



Foto de tapa: Microsart e.jet. La bomba recomendada para Microbiología. No es necesario el uso de Kitasato. IP64. 4L/m. Sartorius Argentina S.A. leadsarg.com

Nueva Comisión Directiva

Presidente:

Dra. Mirta B. Fariña

Vicepresidente:

Dr. Federico E. Montes de Oca

Secretario:

Dr. Claudio Vilarriño

Prosecretaria:

Dra. Susana B. Muñoz

Tesorero:

Dr. Jorge Ferrari

Protesorero:

Dr. Elías B. Gutman

Vocales Titulares:

Dra. Laura Botta

Dra. Marta Fasanella

Dra. Verónica Gerber

Dr. Alejandro A. Meneghini

Dr. Luis Moyano

Dra. Viviana Ureña

Vocales Suplentes:

Dra. Viviana Boaglio

Dr. Alberto García

Dr. Marcelo Ricci

Comités de Expertos

Ver información actualizada en la página 10

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

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 interrumpen las comunicaciones de la Institución ni se envíen publicaciones a direcciones no vigentes.

Revista Safybi

COMITÉ EDITOR

Director:

Dra. Magdalena Nannei

Consejo Asesor:

Dr. Federico E. Montes de Oca

Dr. Alberto García

Dra. Mirta B. Fariña

Dr. Germán C. Fernández Otero

Corresponsal de Asuntos Universitarios:

Dra. Susana B. Muñoz

Administración:

Paula Mosquera

Fotografía:

Marcela Marinangeli

Diseño y diagramación:

Virginia Gallino

Comercialización:

DKsiclo Group

Cel.: (011) 15-4474-2426

dkaplan@dksiclo.com

Coordinación General:

Lic. Doris Kaplán

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



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

VISA



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



SAFYBI

- 6 Editorial
- 8 Palabras de la Presidenta
- 10 Los Comités de Expertos

ANMAT

- 12 Centro para la evaluación y control de biológicos, biotecnológicos y radiofármacos de la ANMAT

CONICET

- 16 Los nuevos rostros del liderazgo empresarial: científicos y emprendedores
Entrevista al Dr. Hernán Pastoriza, PhD en Física y socio fundador de MZP Tecnología
Entrevista realizada por Magdalena Nannei

USP

- 22 Brechas y desafíos analíticos para la medición de partículas en el dominio de tamaño submicrónico
Scott Aldrich, Shawn Cao, Andrea Hawe, Desmond Hunt, Linda Narhi, Dean Ripple, and Satish K Singh

ARTÍCULOS



Asuntos Regulatorios

- 46 Preparación para las inspecciones de la FDA de EE.UU.
Vincent H Chang, Ph.D., Managing Director, YiLi Consulting, LLC

Investigación y Desarrollo

- 54 Una opinión acerca de...
La cultura del conocimiento
Acad. Dr. Héctor I. Giuliani

Nuestros anunciantes

- 60 D'Amico Sistemas
Análisis de variantes de carga de anticuerpos monoclonales terapéuticos usando un gradiente de pH
- 62 Sartorius
Adoptar una plataforma con enfoque en procesos upstream aumenta la velocidad clínica de nuevos biofarmacéuticos
Hugo DeWitt, Mitch Scanlan, Tim Ward y Christel Fenge

Tratamiento por Ionización Gamma para productos más seguros:



Agronómicos

Sustratos y envases para inoculantes de biotecnología

Cosméticos

Materias primas, talcos, almidones, maquillajes, lociones, cremas, geles, brochas y esponjas, aplicadores, filtros solares.

Dispositivos Médicos

Suturas, prótesis, implantes, paños, gasas, apósitos, guantes, campos quirúrgicos, contenedores para nutrición parenteral.

Alimenticios

Materias primas, especias, condimentos, carnes, lácteos, envases sanitizados, ovoproductos, harinas, procesados congelados, saborizantes y aromatizantes.

Nutracéuticos

Hierbas, tisanas, semillas, algas, cápsulas y comprimidos antioxidantes, energizantes, anti-age, barras liofilizadas, suplementos dietarios y deportivos.

Farmacéuticos y Veterinarios

Materias primas, drogas, envases, conjuntos goteros, tapones, pomos, jeringas prellenadas, enzimas, soluciones fisiológicas, jarabes, inyectables, suspensiones nasales, sueros para vacunas.

Domisanitarios

Materias primas y preparaciones para limpieza, lavado, odorización, desodorización, higienización, desinfección y desinfestación, suavizantes de ropa, aprestos, jabones.

ionics

Energía al servicio de la salud

José Ingenieros 2475, (B1610ESC) B° Ricardo Rojas, Tigre - Prov. de Bs. As.
Tel.: (54 11) 4740-6318 / 4788 / 7443 / 0566 - (54 11) 2150-6670 al 74
info@ionics.com.ar

www.ionics.com.ar

Editorial

Comenzamos un año con grandes desafíos, tanto a nivel local como internacional. La consistencia del desarrollo de la industria farmacéutica en América Latina se puede medir por algunas cifras que realmente impactan: mientras el mercado de los países de Europa, Asia y los EEUU crece a un ritmo del 3% anual, los mercados latinoamericanos lo hicieron a un promedio del 14% en los últimos años y aunque ajustando a valor dólar el mismo cae significativamente, continúa a un ritmo muy superior que los del resto del mundo, digamos alrededor del 6%. Toda nuestra región latinoamericana es un boom para las industrias relacionadas con la salud, tanto es así que el IMS Health categoriza a 21 países emergentes como de alto crecimiento y entre ellos tenemos a cinco latinoamericanos: Argentina, Brasil, Colombia, Chile y México. Es por eso que en cada número de la Revista SAFYBI intentamos mostrar realidades globales y también específicas de nuestra región o de nuestro país para presentar a los lectores el dinamismo de una industria de características excepcionales dentro de una región de notable energía de crecimiento.

Los medicamentos biológicos, biotecnológicos y los radiofármacos han causado un profundo impacto no solo para resolver el problema de muchas enfermedades que antes no podían ser tratadas sino también por producir un desarrollo de los métodos productivos y de control que deben estar acorde con la alta tecnología que esta rama de la industria requiere. La ANMAT presenta un artículo sobre el "Centro para la Evaluación y Control de Biológicos, Biotecnológicos y Radiofármacos" y de la importancia estratégica que el mismo tiene a nivel regional.

El CONICET participa a través de la entrevista que pude realizar al Dr. Hernán Pastoriza, PhD en Física y socio fundador de MZP Tecnología. El artículo lleva por título "Los nuevos rostros del liderazgo empresarial: Científicos y Emprendedores", tratando de reflejar el novedoso contexto que se está desplegando sin pausa en la Argentina, mediante proyectos promovidos por el CONICET y por el cual, científicos de primer nivel se constituyen también en emprendedores para hacer posible que sus invenciones



alcancen un beneficio práctico para la sociedad. El Dr. Pastoriza nos explica en el mismo las características de la innovación tecnológica que ha desarrollado en conjunto con los Dres. Darío Antonio y Nadim Morhell, por el cual han logrado la medición de la viscosidad de la sangre en una muestra de... ¡una gota! Debemos señalar además que este logro es especialmente importante en el campo pediátrico.

En esta edición de la Revista SAFYBI se ha enfocado especialmente el tema de la innovación propiamente dicha y del impacto de las nuevas tecnologías en el ámbito regulatorio. Justamente la contribución de la USP "Brechas y Desafíos Analíticos para la Medición de Partículas en el Dominio de Tamaño Submicrónico" es un fiel reflejo de los retos que representa la caracterización de partículas submicrónicas, especialmente en el desarrollo de una formulación y en el control de proceso de productos bioterapéuticos. Además como sus mismos autores indican, se espera que estos debates resulten "en al menos un capítulo informativo farmacopeico".

El Dr. Vincent H Chang, Ph.D., que ya ha contribuido en otra oportunidad en nuestra Revista SAFYBI, explica en forma muy práctica y concreta las necesidades a ser cubiertas para una inspección regulatoria de la FDA, en su artículo "Preparación para las inspecciones de la FDA de EEUU". El artículo cubre entre otros temas "la preparación del sitio sujeto a inspección", la conducta a seguir "durante la inspección", las características de la "reunión de cierre" y las actividades "después de la inspección".

Finalmente, el Dr. Héctor Giuliani, que ha sido Presidente de SAFYBI y Director de esta Revista reflexiona en su artículo sobre "La cultura del conocimiento" y destaca los avances de la ciencia y su impacto social, económico, legal, etc., haciéndonos reflexionar sobre la interacción ciencia, sociedad y cultura.

Magdalena Nannei
Directora de la Revista

Estimados lectores y colegas, les agradeceré me hagan llegar sus comentarios y sugerencias a mnannei@safybi.org



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

Congreso y Exposición: innovación, competitividad y desarrollo

Estimados colegas:

Muchos artículos han aparecido en los medios masivos de difusión desde la última vez que, por este medio, me comuniqué con ustedes. Me refiero específicamente a aquellos que tratan sobre el desarrollo de las habilidades y talentos necesarios para afrontar los cambios que la revolución digital, como integrador de la innovación, la competitividad y el progreso, nos está exigiendo.

Áreas tales como la ciencia, la tecnología, la ingeniería, las matemáticas y la computación son y serán, sin duda las bases de la futura actividad industrial.

Si bien estos temas no son nuevos, la adaptación a estos cambios representa un desafío y a la vez, una motivación para rever y actualizar las necesidades de capacitación de los profesionales que ya se encuentran trabajando en la industria del medicamento y la de los nuevos egresados universitarios que quieran integrarse a ella. Se debe tener en cuenta además, a otras industrias que por su actividad tienen incidencia directa o indirecta en el cuidado de la salud de la población.

Tomando como punto de partida el estado de situación actual del conocimiento de la ciencia y la tecnología, considero muy importante el aporte del proyecto al que la Asociación ha dedicado estos últimos 2 años y que representa un hito importante para ubicarnos en el preciso lugar en el que se encuentra hoy nuestra actividad tanto en Argentina como en el resto de Latinoamérica; para luego, partiendo de esta base, continuar con el desafío de adaptarnos mediante una capacitación continua a los importantes cambios que se aproximan.

Me refiero específicamente al proyecto en el que están trabajando más de 100 profesionales que conforman el COMITÉ CIENTÍFICO ORGANIZADOR del XV CONGRESO ARGENTINO DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL, IV CONGRESO LATINOAMERICANO y las JORFYBI 2017.

Durante 4 días, especialistas y autoridades sanitarias nacionales e internacionales especialmente invitados disertarán sobre temas relacionados con sus diferentes

áreas de incumbencia: Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos para la Salud; Aseguramiento de la Calidad; Asuntos Regulatorios; Biotecnología; Gases Medicinales; Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental; Materias Primas Farmacéuticas; Microbiología; Productos Médicos y Esterilización; Química Analítica; Sistemas Informáticos y Automatización Industrial y Tecnología Farmacéutica.

Párrafo aparte, requiere la realización de EXPOFYBI 2017 en la que proveedores de maquinarias, equipos y servicios expondrán las últimas novedades de su actividad y asesorarán a los asistentes sobre los beneficios de los productos que promocionan. Las empresas participantes contarán con aulas especialmente reservadas para que disertantes de su especialidad puedan brindar mayor información promocional que resulte de interés para el público que visite la muestra.

Esperamos una nutrida concurrencia de profesionales y técnicos de países de la región interesados en conocer las novedades que se presentarán en la EXPOSICIÓN INDUSTRIAL, como así también en los conocimientos que podrán adquirir a través de su asistencia a las importantes conferencias que se dictarán en las distintas actividades del CONGRESO. A este fin, estamos desarrollando un programa muy importante de difusión de estos eventos que tendrán lugar del 8 al 11 de agosto próximo en el Centro Costa Salguero de la Ciudad de Buenos Aires.

A la brevedad, por nuestras vías habituales de comunicación ustedes recibirán información actualizada sobre las distintas y muy importantes actividades que desarrollaremos.

Será un honor contar con su participación en las actividades del CONGRESO, JORFYBI y de la muestra industrial EXPOFYBI 2017.

Mirta B. Fariña
Presidenta de SAFYBI

Airless Dispensing Solutions

The safe way to dispense your semi-solid product



Airless Dispensing Solutions from Aptar Pharma provide high protection for your sensitive formulations. Our wide range features convenient 360° dispensing to ensure precise and reproducible dosing of high viscosities with a high evacuation rate.

The versatile solution for your pharmaceutical product.

Delivering solutions, shaping the future.

Aptar 
pharma

Aptar Pharma: Calle Venezuela 3867 / B1667HLC Tortuguitas, Argentina
(+54 33) 2745-2300 / ariel.novoa@aptar.com

Comités de Expertos

Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos para la Salud

Coordinador:

Dr. Luis Moyano

Co-coordinador:

Dra. Norma Amaya

Dr. Pablo Álvarez
Dr. Pablo Ballester
Dra. Nélide Camussa
Dr. Bartolomé Debattista
Dr. Marcelo Claudio Feijoo
Dr. Germán Jaurena
Dra. Liliana Kuharo
Dra. Julieta Morán
Dra. Susana Muñoz
Dra. Marcela Pedrali
Dr. Mauricio Rittiner
Dr. Juan Rolandi
Dra. Estela Torres

Aseguramiento de la Calidad

Coordinador:

Dra. Yael Cobresi

Co-coordinador:

Lic. Pablo Ponziani

Dr. Gustavo Hernán Aguirre
Dra. Silvina Bessone
Dr. Martín Dobovsek
Dr. Guillermo Alberto Duda
Farm. Andrea Guida
Dr. Hernán Martínez Abal
Dr. Alejandro Meneghini
Dra. Diana Oldani
Dr. Sergio Pallotto
Dra. Cecilia Sobrero

Asuntos Regulatorios

Coordinador:

Dr. Ricardo Díaz

Co-coordinador:

Dra. Virginia Peluffo

Dr. Leonardo Fullone
Dra. Laura García del Busto
Dra. Rosana Hilal
Dra. Verónica Ibarra

Dr. Roberto Kuktosky
Dra. Graciela Luque
Dra. Claudia Bruno Magnasco
Dra. María Teresa Manzolido
Dra. Andrea Martínez
Dra. Carina Rimondo
Dra. Carolina Sian
Dra. Nayla Daniela Sabbatella
Dra. Andrea Simanski
Dra. Viviana Ureña

Biotecnología

Coordinador:

Dr. Esteban Fuentes

Co-coordinadores:

Dra. María Eugenia Provenzano

Lic. Alejandro Kozlowski

Dra. Angela Forno
Dr. Ricardo Kratje
Dr. Federico Montes de Oca
Dr. Augusto Pich Otero
Dra. Laura Riera
Dr. Baltar Serrano
Dr. Eduardo Spitzer
Mgter. María Susana Vitali

Gases Medicinales

Coordinador:

Dr. Mauricio González

Co-coordinador:

Dra. Marcela Arce

Dr. Miguel Baduy
Dra. Amalia Barboza
Dr. Rubén Orsell
Dr. Sergio Pallotto
Dr. Juan Pablo Salvadores
Dra. Daniela Saravia
Dr. Carlos Suárez Rodríguez

Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental

Coordinador:

Lic. Pablo Ponziani

Co-coordinador:

Lic. Ruben Douglas Zeliz

Dr. Miguel Bucci
Dr. Carlos Eduardo Campi
Ing. María Alejandra Dumani
Dr. Jorge Vicente Fernández

Materias Primas Farmacéuticas

Coordinador:

Dra. Viviana Boaglio

Co-coordinador:

Dr. Ignacio De Sala

Dr. Carlos Fernández
Dra. Cecilia Sobrero
Dra. Viviana Graciela Dabbene
Dra. Sonia Faudone
Dr. Vicente Tarsia
Dra. Patricia Orrea
Dr. Pedro Medina

Microbiología

Coordinador:

Dra. Stella Maris Stagnaro

Co-coordinador:

Dra. Juana Flotta

Dr. Martín Domínguez
Dr. Horacio Frade
Dr. Sergio Ricardo Iglesias
Dr. Walter Horacio Mazzini
Dra. Marta Fasanella

Productos Médicos y Esterilización

Coordinador:

Dra. Verónica Gerber

Co-coordinador:

Dra. Vanesa Martínez

Dra. Cecilia Arnaboldi
Dra. Mónica Cameo
Dr. Pablo Carbonell
Dra. Lorena Dreher
Dra. María Celeste González
Dra. María del Carmen Graziano
Dra. Norma Fanny Herrera
Dra. Laura Lava
Dra. Paula Marotta
Dra. Romina Rodoni

Química Analítica

Coordinador:

Dra. Mariana Osorio

Co-coordinador:

Lic. Pablo González

Dra. Silvia Chiarelli
Dra. Alicia Gentile
Dr. Bernardo Gutman
Lic. Hernan Invenenato
Lic. Andrés Jimenez del Pino
Dra. Adriana Segall
Dra. Florencia Varela
Dra. Nora Vizioli

Tecnología Farmacéutica

Coordinador:

Dra. M. Laura Maurizio

Co-coordinador:

Dr. Sebastián Barber

Dr. Jorge Budzvicky
Dr. Fabián De Bonis
Dr. Rodolfo Díaz
Dr. Germán Fernández Otero
Dr. Jorge Ferrari
Dra. Rosana Kelman
Dr. Javier Luca
Dr. Gabriel Monsalvo
Dra. Magdalena Nannei
Dr. Daniel Ventura

Sistemas Informáticos y Automatización Industrial

Coordinador:

Dr. Gustavo Lago

Co-coordinador:

Dra. María Laura Borzone

Ing. Rodolfo Díaz
Dr. Pablo Martín Koval

Nace un laboratorio con 50 años de trayectoria



AEROFARMA Laboratorio farmacéutico

Aerofarma Laboratorios, empresa con más de 50 años produciendo en la Argentina, presenta su nuevo **Laboratorio Farmacéutico**.

En modernas instalaciones recientemente inauguradas, ofrece servicios de desarrollo, elaboración y fraccionamiento de especialidades medicinales no estériles con los más altos estándares de calidad requeridos por la industria farmacéutica.

• LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS

Emulsiones, jarabes, gotas, suspensiones;
Cremas, geles, ungüentos;
Colutorios, lociones, pomadas, pastas;
Laxantes osmóticos; Antisépticos;
Antiácidos; Antiflatulentos, digestivos;
Descongestionantes.

• POLVOS

Dermatológicos;
Antirreumáticos, analgésicos;
Desinflamantes, cicatrizantes;
Antivaricosos; Antipsoriásicos;
Tricomonicidas; Polvos vaginales;
Antifungicidas.

• PRODUCTOS NASALES

Antiasmáticos,
soluciones salinas descongestivas,
anestésicos locales,
corticoides inhalantes.

• JABONES MEDICINALES SÓLIDOS Y LÍQUIDOS

• **AEROSOLIOS MEDICINALES**
Analgésicos, cicatrizantes,
antiescaras, protectores.
Sistema de aerosol "bag on valve".

Contáctenos: farma@aerofarma.com.ar

Administración: Av. San Isidro 4425 Ciudad Autónoma de Buenos Aires - tel.:(5411) 4702-6633

Planta Farmacéutica: Ruta Nac. Nº 3 km 44720, Virrey del Pino - Pcia. de Buenos Aires

www.aerofarma.com.ar



Centro para la evaluación y control de biológicos, biotecnológicos y radiofármacos de la ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), organismo descentralizado del Ministerio de Salud de la Nación, es la Autoridad Regulatoria de productos para la salud a nivel nacional.

En 2011 la ANMAT obtuvo por primera vez el reconocimiento de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) como Autoridad Regulatoria Nacional de Medicamentos de Referencia Regional (ARNR). Más recientemente, en 2016, reafirmó esta certificación ampliándola a medicamentos de origen biológico. Este logro se suma a la puesta en funcionamiento efectiva del Centro para la Evaluación y Control de Biológicos, Biotecnológicos y Radiofármacos.

Los medicamentos biológicos son especialidades medicinales de origen biológico de uso humano, que pueden ser procesados industrialmente, como por ejemplo hemoderivados, productos obtenidos por la vía del ADN recombinante, anticuerpos monoclonales, medicamentos biológicos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal, entre otros. Por su parte, los radiofármacos son insumos que permiten detectar alteraciones en la salud de las personas mucho antes de que las enfermedades sean clínicamente detectables.

La propuesta de creación de este Centro se enmarca en el Plan Estratégico de la ANMAT de Fortalecimiento de la Estructura de Fiscalización y Control de Medicamentos de uso humano con especial énfasis en el área de Productos Biológicos, Biotecnológicos, Radiofarmacéuticos y Nanotecnología. Su desarrollo permite a la ANMAT implementar técnicas y métodos para el control de productos de origen biológico y biotecnológico, como también de radiofármacos, todos ellos destinados a combatir enfermedades autoinmunes, infecciosas y metabólicas (como la diabetes), diferentes tipos de cáncer, problemas de coagulación y esclerosis múltiple, entre otras. También cumple un importante papel en los controles de calidad de todas las vacunas que se aplican en la población en general, en todo el territorio argentino.

El Centro funciona en la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, a cargo de la Bioq. Patricia Aprea, dentro del Instituto Nacional de Medicamentos de la ANMAT. La nueva estructura edilicia de 1600 m² se sumó al laboratorio preexistente conformando un complejo de 2500 m², ubicado en Av. Caseros 2161 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Hoy cuenta con las habilitaciones y permisos pertinentes para su completo funcionamiento,

como así también con más de sesenta técnicos y especialistas altamente capacitados.

Las áreas específicas con las que cuenta el Centro son evaluación, inspectorado y laboratorio de investigación, desarrollo y control. Fue construido bajo estrictas normas de bioseguridad que permiten garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos bajo análisis. El laboratorio se estructura en las siguientes áreas de interés: productos biológicos, productos inmunobiológicos (donde se trabajan vacunas) y ciencias veterinarias. Las tres áreas están interrelacionadas, con proyectos y planes específicos y transversales.

Respecto de los proyectos y planes, todos se han definido en línea con los objetivos estratégicos de la ANMAT, fijando metas a corto, mediano y largo plazo y en base a los siguientes ejes centrales: a) reorientación y reestructuración de las Funciones Regulatorias en el área de Biológicos, Radiofármacos y Terapias de Avanzada; b) actualización de marcos normativos; c) infraestructura y tecnologías.

Se trata de un sistema moderno, con tecnología de última generación, que permite enfrentar nuevos desafíos regulatorios, en particular aquellos relacionados con las terapias y tecnologías emergentes. Además, permite garantizar la calidad de los productos utilizados en el país y promover la competitividad de los productos argentinos en el nivel internacional.

La concreción de esta obra requirió una inversión del Estado Nacional de 67 millones de pesos, 46 millones destinados a infraestructura y 21 a adquisición de equipamiento de última tecnología. Ha sido posible a partir de fondos propios de la ANMAT y un subsidio del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, a través del FONARSEC (Fondo Argentino Sectorial) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

Con el fin de fortalecer los sistemas reguladores de medicamentos de origen biológico a nivel continental, en octubre último se realizó el Taller de Regulación de Productos Biológicos en las Américas. Participaron representantes de Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Cuba, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay, Venezuela y asociaciones de la industria farmacéutica de la región. El encuentro se realizó en la ciudad de Buenos Aires, fue coordinado por ANMAT y Health Canada (la agencia reguladora canadiense) y contó con el apoyo de OPS.

Los principales temas trabajados en el Taller fueron la



Nuevo detector en línea de contaminación microbiológica 7000RMS

Permite la detección y la cuantificación continua, en línea y en tiempo real de microorganismos y partículas inertes en agua pura y ultrapura.

San Blas 2655, Buenos Aires

Tel: +54-11-4584-0868

www.hitec.com.ar

Capacitaciones

PAT

Validaciones

URS

VMP

Quality by Design

Site Master File

Diseño Conceptual

Computer System Validation

GAMP

IP&QA

solutions

Industrial Projects & Quality Assurance



www.ipqa.com.ar

+54 11 4584-0868

San Blas 2655, Ciudad de Buenos Aires

implementación de la reglamentación farmacéutica sobre medicamentos de origen biológico, requerimientos para su autorización, producción de hemoderivados, comercialización de bioterapéuticos y nuevos desafíos regulatorios, entre otros. Se pretende identificar debilidades y fortalezas para el establecimiento de oportunidades de trabajo conjunto a corto, mediano y largo plazo. Entre los resultados se pueden mencionar la actualización de requisitos para la evaluación de este tipo de productos, iniciativas de convergencia regulatoria y la convocatoria a conformar una Red de Convergencia Regulatoria de Productos Biológicos para las Américas, que promueva el intercambio de información para la toma de decisiones.

En el mes de diciembre, el ministro de Salud de la Nación Dr. Jorge Lemus, visitó el Centro para la Evaluación y Control de Biológicos, Biotecnológicos y Radiofármacos y expresó su satisfacción por su funcionamiento y por la tarea desarrollada hasta el momento. Sostuvo el Dr. Lemus que "estamos muy contentos de que se pueda empezar a trabajar acá. ANMAT hizo una fuertísima inversión y vamos a seguir aportando para que esto funcione como tiene que ser y tenga el éxito que pretendemos", y agregó que "pusimos en funcionamiento un laboratorio que va a tener una importancia extrema en la regulación de medicamentos y que fortaleció a la ANMAT permitiéndole ser un referente en América".

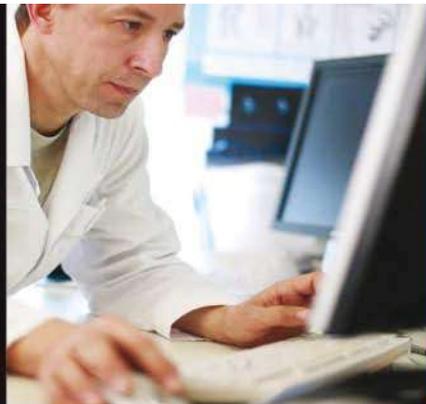
Durante la recorrida del moderno edificio lo acompañó el Administrador Nacional de la ANMAT, Dr. Carlos Chiale, quien reafirmó que "la puesta en funcionamiento efectivo de este centro, especializado en control de calidad, constituye un paso fundamental para la decisión de la OPS de considerar a la ANMAT como autoridad de referencia regional, una distinción que nos llena de orgullo por el trabajo realizado y por la gente comprometida con la institución".

El Centro tiene los desafíos de mejorar los sistemas de prevención y tratamiento de enfermedades, como así también el resguardo de la salud de la población; desarrollar una gestión que fortalezca el modelo de fiscalización, control y vigilancia sustentable en el tiempo; y cumplir con las necesidades y demandas de nuevos tratamientos y métodos de diagnóstico garantizando la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos de origen biológico, radiofármacos y terapias de avanzada.

De esta manera, a través del trabajo en la regulación de especialidades medicinales, el fortalecimiento de las diferentes áreas, y la capacitación de su personal técnico y profesional mediante la utilización de nuevas tecnologías y procedimientos de última generación, la ANMAT ha logrado expandir sus capacidades. En sintonía con la convocatoria de la Organización Mundial de la Salud (OMS), su objetivo es promover procesos regulatorios más eficientes desde la perspectiva de la salud pública. ■

LOG-IC® DATA LOGGERS

Revolucionan su
Cadena de Frío!



Aplicaciones.

- > Cadena de Frío
 - Almacenamiento
 - Transporte
 - Validación
- > Ensayos Clínicos
- > Cámaras Climáticas

Características.

- > Wireless - RFID
- > Conexión USB - Sin interfase!
- > Ultradelgados y económicos
- > Rango de -30 a +75°C
- > Exactitud de hasta 0,5°C
- > Funciones de Alarma
- > Batería de hasta 3 años de duración

Software de Análisis de Datos Libre!

- > Disponible en web para múltiples instalaciones
- > Reporte en pdf inalterable
- > Envío de reporte por email
- > Poderosas herramientas de análisis
- > Descarga de datos en 0,5 segundos



Juntos creamos
soluciones para
que más personas
se sientan mejor.



Trabajamos en equipo con nuestros clientes
para resolver los principales desafíos galénicos.

**Liberación
modificada**

**Rápida
acción**

**Incremento
de estabilidad**

**Aumento
de solubilidad**

**Sabor
enmascarado**

Conocenos en:



www.novocap.com

Calidad
certificada



Los nuevos rostros del liderazgo empresarial: científicos y emprendedores

Entrevista al Dr. Hernán Pastoriza, PhD en Física y socio fundador de MZP Tecnología

Entrevista realizada por Magdalena Nannei

Ya hace un tiempo el CONICET ha efectuado en nuestro país una apuesta muy especial, por la cual, los mismos científicos que trabajan en complejas investigaciones en diferentes campos de la ciencia se transforman también en emprendedores para llevar los beneficios de sus inventos a la sociedad, para generar empresas de alto nivel tecnológico y para dar empleo a profesionales altamente capacitados. De este tema hemos publicado ya varios artículos en la Revista SAFYBI y en esta oportunidad retornamos para destacar la actividad de tres Doctores en Física del sur de nuestro país. Estos tres científicos argentinos están trabajando en un sistema que puede significar una revolución en el campo del diagnóstico clínico de la viscosidad de la sangre. Ellos son el Dr. Hernán Pastoriza, PhD en Física, Investigador Principal del CONICET, Investigador de la CNEA y Profesor en el Instituto Balseiro, el Dr. Darío Antonio, Ingeniero Electrónico y PhD en Física, y el Dr. Nadim Morhell, PhD en Física del Instituto Balseiro, los cuales han completado su ideal científico con aquél empresarial mediante la fundación de una empresa, MZP Tecnología, cuya Misión es "Ayudar a mejorar los diagnósticos clínicos mediante dispositivos médicos basados en las micro y nanotecnologías."



De izquierda a derecha, Drs. Morhell, Pastoriza y Antonio

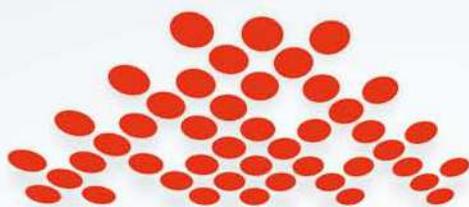
La importancia de la innovación que ellos proponen resalta aún más por el hecho de que el proyecto ha sido seleccionado por la Singularity University ubicada en Silicon Valley, California, para formar parte de un entrenamiento intensivo "de aceleración de empresas emergentes". Es de señalar que la Singularity University se define a sí misma como "una comunidad global que usa tecnologías exponenciales para enfrentar los mayores desafíos del mundo".

La Nanotecnología se focaliza en las cosas pequeñas que generan grandes desafíos y oportunidades, tanto a

los científicos como a los emprendedores. Es un campo especial para los Físicos, es decir, es un campo con un enorme grado de complejidad. La Nanotecnología es una ciencia emergente, con multitud de aplicaciones que crecen a velocidad astronómica. Las Nanopartículas se usan en el procesamiento de materiales de uso diario como por ejemplo, en

el tratamiento de las superficies de lentes de anteojos, cámaras y binoculares. La aplicación en computación y electrónica de la Nanotecnología ha provocado un avance extraordinario de la misma: pensemos solamente que ha comienzo del milenio un transistor tenía un tamaño de 130 a 250 nanómetros y en el 2016 se ha logrado un transistor de 1 nanómetro. Su uso en energía ha permitido mejores catalizadores para optimizar los procesos relacionados al petróleo y los combustibles derivados del mismo. En el ámbito del cuidado del medio ambiente se han desarrollado Nanopartículas para "limpiar" el agua contaminada. En materia de transporte, se han desarrollado sensores que permiten monitorear la performance de puentes y túneles y mejorar la comunicación para ayudar a los conductores a evitar colisiones y congestiones de tráfico. Y finalmente, en nuestro campo, el de la Salud, las Nanopartículas se están investigando para el tratamiento del cáncer, el desarrollo de nuevos equipos de diagnóstico para permitir la rápida detección de algunas enfermedades en sitios remotos, etc.

Por su parte la microtecnología es un disparador para el desarrollo de nuevos dispositivos médicos de los más diversos tipos, desde aquellos que son extracorpóreos, pasando por el llamado instrumental quirúrgico inteligente y los de incorporación temporaria hasta los implantes a largo plazo. El crecimiento del mercado de los dispositivos médicos



EXPOFYBI

EXPOSICIÓN Y CONGRESO INTERNACIONAL
DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

8-9-10-11 AGOSTO 2017

IV Congreso Latinoamericano
de Farmacia y Bioquímica Industrial

XV Congreso Argentino
de Farmacia y Bioquímica Industrial

XIII Jornadas JorFyBI
de Farmacia y Bioquímica Industrial

super renovados!



En simultáneo con:



ENVASE

CENTRO COSTA SALGUERO . Pabellón 6

100 STANDS DISPONIBLES | 4 SALAS DE CONFERENCIAS | 10.000 ASISTENTES!

 **SAFYBI**
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

Organiza

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial
Tel: [54] 011 4373.0462/8900/4372.7389 | Fax: [54] 011 4374.3630
Uruguay 469 . 2ºB | C1015ABI | Buenos Aires . Argentina

Comercializa

Dksiclo Group | Lic. Doris Kaplán
Comercialización exclusiva, reserva de stands, publicidad e informes
Celular: [54] 11 15.4474.2426 | Mail: dkaplan@dksiclo.com



Prototipo del Viscosímetro

basados en la microtecnología es increíble, por ejemplo, se ha estimado que el crecimiento de los implantes médicos alcancen una cifra global de 37,6 billones de dólares para el año 2021 a partir de 24,6 billones en el año 2016, lo que significa una tasa compuesta de crecimiento anual del 8,8%.

Es en este ámbito que presentamos esta entrevista al Dr. Pastoriza, socio fundador de MZP Tecnología y uno de los tres científicos involucrados en el desarrollo de un microviscosímetro de sangre de bajo costo especialmente diseñado para diagnóstico clínico, que permite medir la viscosidad de la sangre utilizando tan solo una gota de muestra y especialmente apto para el campo pediátrico.

¿Podría decirnos cómo y por qué se interesó en la ciencia y por qué eligió la Física como su campo de desarrollo profesional?

Ya de niño tenía curiosidad por saber cómo funcionaban las cosas. Comencé estudiando Ingeniería electrónica, que si bien me atraía no terminaba de dar respuesta a algunas inquietudes que tenía y es por eso que transcurridos los

primeros años de facultad decidí cambiarme a Física. Mi inquietud radicaba en la búsqueda de los orígenes, en llegar a los primeros principios, a aquello que es fundamental.

¿En qué universidad efectuó sus estudios y especialmente su PhD? ¿Qué lo motivó a doctorarse?

Inicie mis estudios universitarios en la carrera de Ingeniería Electrónica en la Universidad Nacional de La Plata. Luego ingresé al Instituto Balseiro para completar la carrera de Licenciatura en Física y en este mismo Instituto hice mi doctorado. La motivación principal para realizar el doctorado fue poder continuar y completar mi carrera en investigación. Yo quería ser investigador porque admiraba el ejemplo de mi padre que era un Matemático y Profesor Universitario en Matemáticas. Su forma de vida, su libertad para pensar sobre los problemas y su visión positiva de la vida universitaria fueron un motor para mi decisión junto a la confianza de oportunidades de crecimiento profesional basados en la propia dedicación y esfuerzo. Los cuatro años que pasé para desarrollar mi Tesis me confirmaron el camino elegido ya que pude desarrollar tareas en otros países como Brasil e Italia. En este último país tuve una de las experiencias más importantes y decisivas para mi futuro participando en actividades del Centro Internacional de Física Teórica de Trieste, dedicado a la cooperación, promoción y desarrollo de la ciencia y la tecnología en el mundo en desarrollo, ya que pude experimentar la interacción global en el campo científico.

Es sumamente interesante observar que un investigador en un campo tan altamente difícil como novedoso efectúa un salto hacia el desarrollo empresarial, ¿qué originó esa decisión y qué apoyos y estímulos recibió para poder efectuarlo?

Las motivaciones son variadas. Pero principalmente la inquietud de poder transferir desarrollos a la industria desde un laboratorio de investigación básica. Para ello accedi-

ETICOR

Limpieza eficaz y controlada

Nuevos productos... Nuevas soluciones

ETICOR S.A.
eticor@ciudad.com.ar
www.eticor.com.ar
Tel / Fax: + 54 11 4961 7044

LAVADORAS ELMA




Elmasonic
Lavadoras por Ultrasonido



Ultrasonic Steam Ultraclean

Elmasteam
Limpiadoras por vapor

CONTROLES DE LIMPIEZA PROPPER



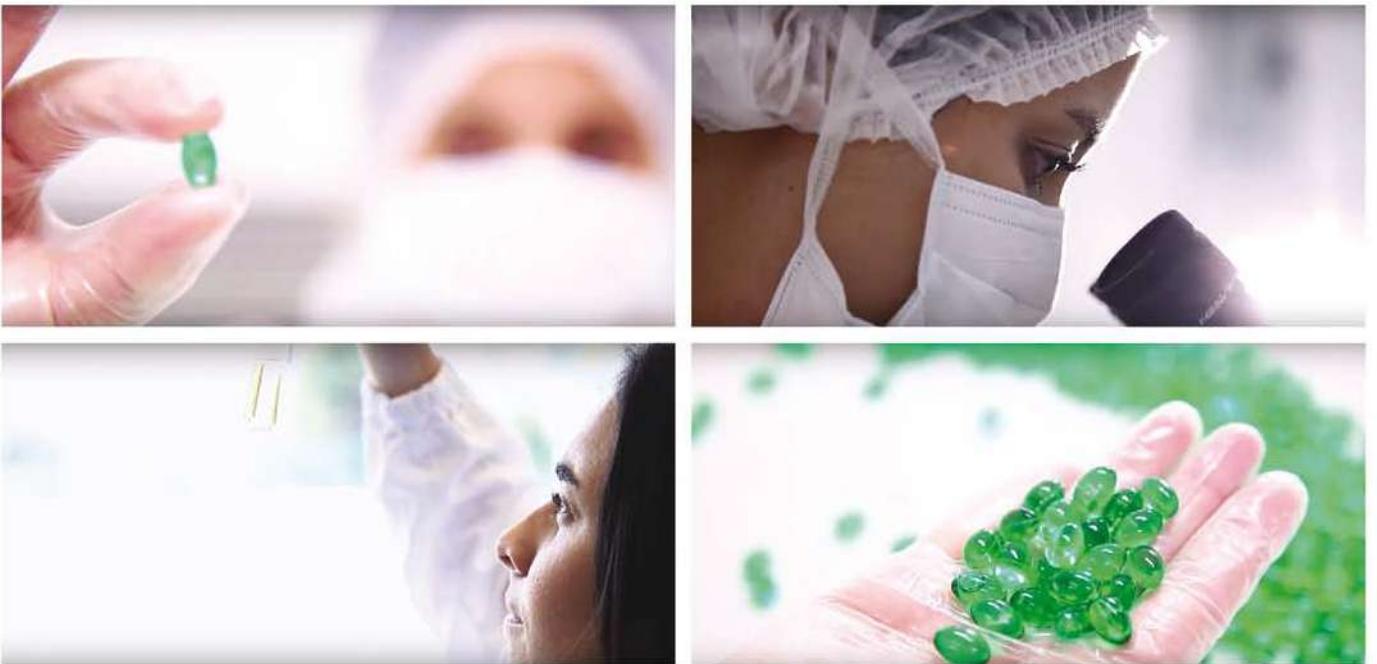
Sonic-Chex
Monitor para Baño ultrasónico



WD-Chex
Indicador para lavadoras de desinfección



DX
DROMEX
ARGENTINA



Materias Primas para la Industria Farmacéutica

Elaboración de Cápsulas de Gelatina Blanda

dromex.com

En constante búsqueda de la Excelencia Comercial



Prototipo del Viscosímetro en la mesada



Tira reactiva descartable

mos a un subsidio del MINCYT denominado EMPRETECNO FONARSEC, que nos permitió adquirir una serie de equipamiento necesario para escalar el desarrollo y contratar consultorías en algunas áreas. También quiero destacar el importante apoyo del Conicet para el progreso de este proyecto.

¿Cómo nace la empresa MZP y cuál es su foco de desarrollo?

La empresa surgió cuando comprendimos que nuestro desarrollo podía tener una inserción real en el mercado de dispositivos médicos. Actualmente MZP está focalizada en terminar la etapa de desarrollo del dispositivo y evaluar los resultados de las primeras pruebas clínicas que se llevarán a cabo. El objetivo es poder tener un equipo de diagnóstico clínico comercializable e iniciar el desarrollo de otros equipos utilizando tecnologías similares.

¿Por qué se interesó en el campo de la viscosidad de la sangre pediátrica y cómo se concibió el proyecto y por qué finalmente fue seleccionado?

El desarrollo se originó ante una inquietud de la Dra. María Zalazar, neonatóloga del hospital zonal de S. C. de Bariloche. A partir de allí comenzamos a trabajar en el laboratorio en distintas ideas de dispositivos lo cual fue evolucionando al sistema actual. En este proceso de desarrollo hemos ponderado la utilización de la mínima cantidad de sangre posible, la facilidad de uso del equipo y el costo de cada ensayo.

Le agradecería que nos cuente de su invento, de las aplicaciones prácticas y del estado de desarrollo del mismo.

El sistema de medición de la viscosidad consiste en un chip de vidrio en el cual han sido microfabricados canales capilares y un sistema de detección de la velocidad de la sangre dentro de esos capilares. Esta dinámica de la sangre en los capilares está directamente relacionada con la viscosidad. Actualmente contamos con varios prototipos



Pantalla

del equipo y hemos consolidado la fabricación de los chips. Se están realizando tareas finales técnicas para validar su performance antes de proceder a realizar mediciones en ambientes clínicos. El equipo está patentado en Argentina y China y se ha iniciado el trámite de patentamiento en EEUU y Alemania. También se está gestionando el registro del producto en la ANMAT con la invaluable ayuda de esta institución mediante su Programa para Apoyo a la Innovación en Medicamentos y Productos para la Salud.

¿Cuáles son las ventajas competitivas del viscosímetro desarrollado por MZP con respecto a las otras posibilidades existentes tanto en el mercado local como internacional?

No existen por el momento otros viscosímetros en el mercado nacional o internacional que reúnan las características de nuestra invención: utilización de una gota de líquido, automático y que utilice insumos descartables.

¿Tiene MZP otros proyectos en vistas?

Si, el viscosímetro es solo un ejemplo del potencial de la micro y nanotecnología aplicada al área de medición y diagnóstico clínico. En una primera etapa le agregaremos al viscosímetro más funcionalidades y también proyectamos utilizar tecnologías similares para medir otras variables clínicas.

Hace poco usted y sus colegas de MZP, los Drs. Nadim Morhell y Darío Antonio, efectuaron un viaje de entrenamiento a la Singularity University en Silicon Valley. ¿Cuáles fueron las razones de ese viaje y qué experiencias recogieron durante el mismo?

En Singularity University participamos en un programa de aceleración de empresas. Durante el mismo hemos interactuado con el ambiente de start ups de Silicon Valley y aprendido algunas herramientas necesarias para la creación de empresas tecnológicas. En el año 2015 habíamos participado del start up de CITES, Centro de Innovación Tecnológica, Empresarial y Social, en Sunchales, Provincia de Santa Fe. Aclaro que CITES es una iniciativa del Grupo Sancor Seguros para promover la transformación de la matriz productiva del país a partir del desarrollo científico-tecnológico. En este programa tuvimos la oportunidad de conocer a Matias Peire, fundador del fondo de innovación Grid que nos puso en contacto para presentarnos en el programa de aceleración de empresas para emprendimientos

disruptivos de la Singularity University, es decir, el programa que permite acelerar emprendimientos que cambian la forma de hacer las cosas, como Internet lo cambió en su momento. Debo resaltar que participamos del mismo cuatro proyectos seleccionados entre cientos de candidatos provenientes de todo el mundo.

Estamos llegando al final de esta entrevista y me gustaría retomar el aspecto personal, ¿Cómo compagina su vida de investigador con la de empresario e incluso de profesor?

Aun no me considero un empresario, nuestro emprendimiento es muy joven y aún tenemos que demostrar que es sustentable. Sin embargo, volviendo a la pregunta, mantener las múltiples tareas no deja de ser todo un desafío. Hemos tenido la suerte de tener un grupo de excelentes colaboradores, tanto en el laboratorio como en la empresa, que nos ha permitido mantener un grado importante de actividad y logros en ambos lados.

La última pregunta quisiera que se relacionara con el futuro: ¿Qué consejos daría a los jóvenes que estarían interesados en iniciar una carrera científica?

Que se animen y lo hagan. La carrera científica requiere bastante estudio y dedicación, pero otorga muchas posibilidades y satisfacciones. ■



SINAX

Calefacción, Ventilación y Climatización de Edificios e Instalaciones Farmacéuticas y Hospitalarias

Más de 2 millones de metros cuadrados instalados avalan nuestra trayectoria, cumpliendo con los más altos requerimientos de normas internacionales

Tecnología, Calidad y Cumplimiento son los principales valores que nos han caracterizado entre nuestros clientes como **su socio confiable**.

Salas Limpias:	Industrias:	Confort:
Farmacéuticas	Data centers	Hoteles
Alimenticias	Textil	Centros comerciales
Hospitales	Alimentación/Bebidas	Edificios corporativos
Electrónica	Autopartes	

La solución correcta para todos sus requerimientos

Representantes de:

STULZ **Johnson Controls**

SINAX
Los beneficios de la tecnología

Sinax S.A. Neuquén 5801, (B1605FID) Munro, Buenos Aires
Tel.: 54 11 4756-9800, Fax: 54 11 4762-0199
sinax@sinax.com.ar - www.sinax.com.ar

Brechas y desafíos analíticos para la medición de partículas en el dominio de tamaño submicrónico

Estímulo al proceso de revisión

Los artículos de estímulo no necesariamente reflejan las políticas de la Convención de la Farmacopea de Los Estados Unidos o del Consejo de Expertos de la USP

Scott Aldrich,^a Shawn Cao,^b Andrea Hawe,^c Desmond Hunt,^{d,g} Linda Narhi,^b Dean Ripple,^e and Satish K Singh^f

Resumen

Este artículo de *Estímulo* provee una discusión técnica de las tecnologías disponibles para el análisis de partículas submicrónicas, además de considerar las ventajas, desventajas y brechas técnicas para cada aplicación. Estos métodos pueden usarse en la caracterización de distintos agregados de proteínas así como otros tipos de partículas en este intervalo de tamaño. Este campo está experimentando cambios muy rápidos, por lo que el artículo de *Estímulo* y la discusión se enfocan más en los principios de medición y las comparaciones que en instrumentos específicos.

Introducción

Históricamente, con respecto a los productos parenterales de moléculas pequeñas, la preocupación primaria en relación con el intervalo de tamaño micrométrico ha sido el potencial riesgo de oclusión capilar, con especial atención a las partículas en los intervalos de tamaño $\geq 10 \mu\text{m}$ y $\geq 25 \mu\text{m}$, según se describe en *Partículas en Inyectables* (788). En tiempos recientes, ha surgido un énfasis adicional en la posibilidad de que los agregados de proteína $< 10 \mu\text{m}$ pudiesen ser inmunógenos (1–2). Esto ha resultado en el desarrollo y la aplicación de técnicas adicionales a la obstrucción de luz (LO, por sus siglas en inglés) para la determinación de tamaño, recuentos, y/o cantidad y tipo de estos agregados. Además, el nuevo capítulo farmacopeico específico para productos biológicos, *Partículas Subvisibles en Inyectables de Proteínas Terapéuticas* (787), incluye una manipulación de muestras que es más apropiada para productos biológicos, p. ej., un volumen de muestreo más pequeño y la recomendación de medir partículas que están en el intervalo de tamaño entre 2 y $10 \mu\text{m}$ mediante obstrucción de luz. Existe también un nuevo capítulo informativo, *Medición de Partículas Subvisibles en Inyectables de Proteínas Terapéuticas* (1787) que describe herramientas adicionales e instrumentos para el análisis de estas partículas subvisibles más pequeñas (SbVP, por sus siglas en inglés). Estas herramientas han sido útiles para caracterizar partículas de proteínas durante el desarrollo y se han aplicado de manera más amplia para entender la causa raíz de la formación de agregados durante el proceso y el desarrollo

de la formulación y para demostrar el control del proceso (3–4). También se han aplicado a las partículas subvisibles más pequeñas para entender la relación entre los atributos de las partículas, tales como tamaño, modificaciones químicas, conformación, composición y reversibilidad (5) y su potencial de ocasionar inmunogenicidad, según se ha estudiado en sistemas de modelos tanto in vitro como in vivo (6–12). Recientemente, se ha publicado un comentario de autoría conjunta de múltiples compañías de productos bioterapéuticos sobre la estrategia para el análisis de estos agregados/partículas (13).

Los agregados de proteína abarcan un continuo que va desde dímeros hasta partículas visibles, en el que la concentración de partículas presentes disminuye a medida que aumenta el tamaño de partícula. Existe una brecha en el análisis de las especies entre aquellas que pueden analizarse mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC, por sus siglas en inglés) y las partículas subvisibles más pequeñas cubiertas por los métodos analíticos descritos en (787) y (1787). La evaluación apropiada del riesgo de inmunogenicidad presentado por los agregados (y partículas) proteicos en el intervalo de tamaño submicrónico requiere información sobre el tamaño y el número, aunque, de preferencia, también sobre la estructura y la conformación de la proteína. La brecha analítica para obtener la distribución del tamaño de partículas submicrónicas y para caracterizar de otro modo estas especies también complica los estudios sobre el mecanismo de agregación de proteínas y el desarrollo de estrategias de mitigación.

La aplicación rutinaria y confiable de herramientas analíticas para analizar partículas submicrónicas mejoraría de gran manera los estudios de agregación y los análisis de causa raíz. Potencialmente, este enfoque también podría demostrar una mayor sensibilidad como un indicador temprano de la formación de agregados de proteínas antes de que se tornen demasiado grandes para poder detectarlos o medirlos mediante técnicas para partículas subvisibles más pequeñas. Se ha publicado poca información con respecto a partículas submicrónicas, incluso para productos comercializados, con respecto a su distribución de tamaño, recuentos/cantidad, composición, morfología,

Esterilización

EQUIPOS - VALIDACIÓN



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:



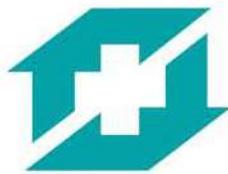
HÖGNER
Seguridad total en esterilización
www.hogner.com

INDUSTRIAS HÖGNER S.A.
Calle 23 N° 1446 (B1650LVD) Villa Maipú, San Martín - Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 4753-1300 / Fax: (54-11) 4753-1360 / E-mail: industrias@hogner.com

Tabla 1. Visión general de las técnicas analíticas para el análisis de partículas en el intervalo de tamaño submicrónico

Técnica	Intervalo de ^a Tamaño	Atributos	Aplicaciones Típicas/ Ideales para Productos Farmacéuticos de Proteínas	Comentarios/Limitaciones
Ultracentrifugación analítica (AUC, por sus siglas en inglés)	1–100 nm	Se informa directamente: Distribución del coeficiente de sedimentación; Ultracentrifugación analítica por velocidad de sedimentación; Peso molecular; Equilibrio de sedimentación Se deriva: Concentración de monómero, oligómeros, fragmentos; Forma molecular; Segundo coeficiente virial	Cuantificación de monómero, oligómeros, fragmentos	Método ortogonal para cromatografía de exclusión por tamaño y fraccionamiento de campo-flujo; Posible análisis en amortiguador de formulación; Límite más alto de cuantificación (LOQ, por sus siglas en inglés) que la cromatografía de exclusión por tamaño de alta presión (HP-SEC, por sus siglas en inglés); La muestra puede requerir dilución
Fraccionamiento de campo-flujo (FFF, por sus siglas en inglés) que incluye: Fraccionamiento de campo-flujo asimétrico (AF4); fraccionamiento de campo-flujo de fibra hueca (HF5)	1 nm a varios μm	Se informa directamente: Fractograma de monómero, oligómeros, fragmentos separados por tamaño y propiedades de difusión Se deriva: Concentración de monómero, oligómeros, fragmentos; Tamaño o peso molecular; Presencia de partículas submicrónicas	Cuantificación de monómero, oligómeros y fragmentos; Análisis cualitativo de partículas subvisibles más pequeñas en el intervalo submicrónico cuando se acopla con dispersión de luz (LS, por sus siglas en inglés)	Método ortogonal para HP-SEC y Ultracentrifugación Analítica; Requiere un desarrollo del método más extenso en comparación con HP-SEC; Posible análisis en amortiguador de formulación
Microscopía de fuerza atómica (AFM, por sus siglas en inglés)	1–500 nm	Se informa directamente: Tamaño, forma de monómero, oligómero y partículas Se deriva: Conformación	Imágenes 3D de partículas	Requiere separación de proteína y agregados del sobrenadante, aunque permite la observación directa sin preparación adicional; Requiere inmovilización; La robustez estadística es una limitación
Zona de detección eléctrica (ESZ, por sus siglas en inglés); Detección de pulsos resistivos (RPS, por sus siglas en inglés)	100 nm a 1600 μm	Se informa directamente: Tamaño y recuento de partículas Se deriva: Forma de partícula	Cuantificación de partículas subvisibles	Método ortogonal a las técnicas basadas en luz; No se ve afectada por contraste óptico bajo entre partícula y medio; Requiere medio conductivo; Se requiere evaluación de la compatibilidad con electrolito; Se requieren aperturas múltiples para abarcar el amplio intervalo de tamaño; Aperturas más pequeñas son susceptibles a obstrucciones
Centrifugación por discos, además de sedimentación por centrifugación diferencial (DCS, por sus siglas en inglés)	Dependiente de instrumentos. Límite de tamaño menor: 3–10 nm. Límite de tamaño superior: 30–100 μm . Depende del instrumento y muestras analizadas	Se informa directamente: Distribución del coeficiente de sedimentación Se deriva: Distribución de tamaño de partícula (mediante la Ley de Stokes y la densidad de partícula estimada)	Distribución del tamaño de partícula para partículas subvisibles más pequeñas	No se usa ampliamente
Citometría de flujo	100 nm a 100 μm	Se informa directamente: Recuento y distribución de partículas Se deriva: Tipos de partículas	Cuantificación y caracterización de partículas; clasificación de partículas	Los canales de fluorescencia son ortogonales a las técnicas basadas en celdas de flujo fijas; algunos instrumentos son capaces de clasificar tipos de partículas basándose en señales de imagenología/ fluorescencia; Clasificación de partículas, enriquecimiento para análisis adicional

(continúa en pág. 26)



ASISTHOS
Servicios de Esterilización



SERVICIO DE BIODESCONTAMINACIÓN DE ÁREAS

Asisthos, líder en servicios de esterilización y descontaminación para terceros, presenta su nuevo servicio de biodescontaminación de áreas mediante vaporización controlada de peróxido de hidrógeno.

- Aplicable a grandes, medianas y pequeñas superficies de su empresa.
- Descontaminación de alto nivel (6 órdenes logarítmicos en poblaciones microbianas).
- Excelente compatibilidad con equipos electrónicos sensibles y otros materiales.
- Proceso rápido y efectivo sin generación de residuos, en armonía con el medio ambiente.



www.asisthos.com.ar

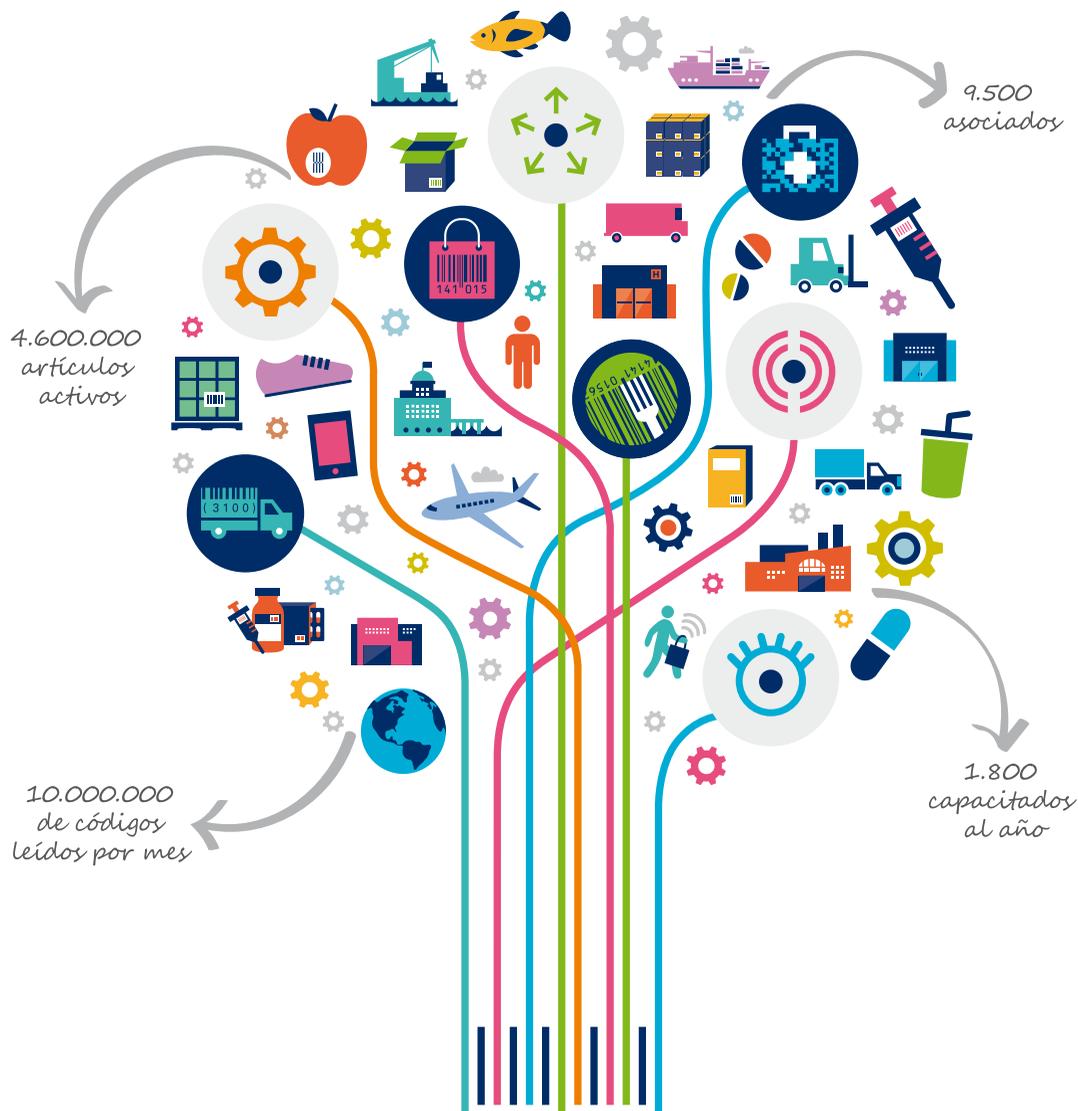
Calle 23 N° 1442 (B1650LVD) - Villa Maipú - San Martín • Buenos Aires - Argentina • Tel: +54-11-4713-1681

Tabla 1. Visión general de las técnicas analíticas para el análisis de partículas en el intervalo de tamaño submicrónico (cont.)

Técnica	Intervalo de ^a Tamaño	Atributos	Aplicaciones Típicas/ Ideales para Productos Farmacéuticos de Proteínas	Comentarios/Limitaciones
Obstrucción de luz; Contador de partículas por dispersión de luz	300 nm a 200 μm	Se informa directamente: Tamaño y recuento de partículas Se deriva: Distribución del tamaño de partícula	Cuantificación de partículas mediante recuento de partículas	Sistema óptico, determinación de tamaño con respecto al estándar de calibración de partículas usado; se ve altamente impactado por diferencia en el índice de refracción
Dispersión dinámica de la luz (DDL, por sus siglas en inglés)	1-1000 nm	Se informa directamente: Función de autocorrelación de luz dispersada Se deriva: Coeficiente de difusión, radio hidrodinámico, distribuciones de tamaño, índice de polidispersión	Detección de agregados/partículas, p. ej., durante las evaluaciones de la formulación	Sistema óptico, limitado a aplicaciones de concentración baja de proteína; No recuentos/concentración; Resultados sesgados por la presencia de partículas grandes
Dispersión estática de luz (SLS, por sus siglas en inglés) (ensamble)	1-1000 nm	Se informa directamente: Intensidad de luz dispersada en un solo ángulo o múltiples ángulos Se deriva: Tamaño promedio, forma, peso molecular	Como detector para técnicas de fraccionamiento, p. ej., SEC/FFF; actúa de manera independiente en modo de partida (batch mode) para peso molecular ^b y tamaño	Sistema óptico, comúnmente usado como detección para soluciones diluidas
Análisis de rastreo de nanopartículas (NTA, por sus siglas en inglés)	200-1000 nm	Se informa directamente: Difusión de partículas individuales rastreadas mediante imagenología de dispersión de luz a partir de partículas Se deriva: Recuento de partículas (concentración); Radio hidrodinámico; Distribución del tamaño	Análisis de agregados de proteínas, o partículas de ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés), p. ej. liposomas	Ortogonal a la dispersión dinámica de luz; Sistema óptico, sufre gran impacto por la diferencia de índice de refracción y la dispersión de luz por proteínas/especies monoméricas <50 nm, puede requerirse dilución para muestras de alta concentración; La presencia de unas pocas partículas grandes sesga fácilmente los resultados; El muestreo representativo es crítico
Resonador de microcanales en suspensión (SMR, por sus siglas en inglés); Medición de masa resonante (RMM, por sus siglas en inglés)	200 nm a unos pocos μm	Se informa directamente: Masa flotante de partículas individuales, recuentos Se deriva: Tamaño y distribución de partículas; Clasificación de partículas (flotabilidad positiva o negativa)	Cuantificación de gotitas de aceite y diferenciación de gotitas de aceite de partículas no oleosas	La densidad de partícula es dependiente de la muestra; El tamaño de partícula calculado a partir de la medición depende del valor de densidad usado; El muestreo representativo es crítico
Microscopía electrónica de transmisión (TEM, por sus siglas en inglés)	5-1000 nm	Se informa directamente: Imagen de partículas Se deriva: Tamaño, forma	Imágenes de partículas en alta definición	El muestreo representativo es crítico; Requiere trabajo y capacidades intensivos
Turbidez/nefelometría	No aplica	Se informa directamente: Dispersión/bloqueo de luz Se deriva: Turbidez	Evaluación en ensamble de la presencia de partículas en muestras líquidas	Los resultados son relativos y no específicos
Imagenología hiperespectral	200-1000 nm	Se informa directamente: Imágenes y espectros electromagnéticos de objetos seleccionados Se deriva: Clasificación de partículas	Observación óptica y análisis espectral cuantitativo de especies a nanoescala	Clasificación de partículas basada en biblioteca espectral

^a El tamaño es un término genérico en este caso, se refiere a la dimensión longitudinal (diámetro de partícula) determinada mediante una técnica. Los términos comúnmente usados para tamaño de partícula incluyen radio o diámetro hidrodinámico (r_h , d_h) mediante dispersión dinámica de luz y análisis de rastreo de nanopartículas; radio o rotación (r_g) mediante dispersión estática de luz; diámetro circular equivalente (ECD, por sus siglas en inglés) mediante obstrucción de luz o técnica de análisis de imagen digital (DIA, por sus siglas en inglés); diámetro esférico equivalente (ESD, por sus siglas en inglés) mediante zona de detección eléctrica; diámetro máximo de Ferret mediante análisis de imagen digital; y dimensión más larga por microscopía.

^b Peso molecular = peso molecular promedio en peso.



Transformando la manera en que trabajamos y vivimos

Somos una Organización global, neutral y sin fines de lucro con sede en más de 110 países que provee un sistema de estándares para identificar productos y servicios, capturar datos de los movimientos en las cadenas de valor y compartir información con los socios comerciales. Potenciamos los negocios para lograr más eficiencia, seguridad y sustentabilidad, y para mejorar la calidad de vida del consumidor final.

estabilidad, correlación con agregados en los dominios del oligómero y de partículas subvisibles más pequeñas y partículas visibles, así como sus consecuencias biológicas. Esto es tratado en un ejemplo por el *International Consortium on Innovation and Quality in Pharmaceutical Development* (www.iqconsortium.org), el cual está llevando a cabo una encuesta inter-industrial para determinar la cantidad de partículas entre 0,1 y 1 μm en diferentes tipos de productos biológicos actualmente de uso clínico o comercializados.

Este artículo de *Estímulo* se enfoca en las técnicas analíticas que se están desarrollando para tratar esta brecha

analítica del intervalo de tamaño submicrónico, incluidas las fortalezas y debilidades de las herramientas actualmente disponibles y las áreas que aún necesitan mejorarse. Se espera que la discusión en este artículo de *Estímulo* motive el trabajo en esta área y resulte en al menos un capítulo informativo farmacopeico.

Problemas generales

En la actualidad, existen diversas técnicas que, en un principio, son capaces de analizar las partículas submicrónicas (ver la *Tabla 1*). Estas técnicas están sustentadas por los métodos presentados en la *Tabla 2* que son aplicables

Tabla 2. Visión general de las técnicas analíticas para el análisis de partículas en el intervalo de tamaño micrométrico

Técnica	Intervalo de Tamaño	Atributos	Aplicaciones Típicas/ Ideales para Productos Farmacéuticos de Proteínas	Comentarios/Limitaciones
Zona de detección eléctrica (ESZ, por sus siglas en inglés); Detección de pulsos resistivos (RPS, por sus siglas en inglés)	100 nm a 1600 μm	Se informa directamente: Tamaño y recuento de partículas Se deriva: Forma de partícula	Cuantificación de partículas subvisibles	Método ortogonal a obstrucción de luz, análisis de imagen dinámico y otros métodos basados en luz; Se requiere evaluación de la compatibilidad en electrolito; Múltiples aperturas requeridas para abarcar el amplio intervalo de tamaño
Análisis de imagen dinámico (DIA); microscopía de imagen de flujo	1–400 μm	Se informa directamente: Tamaño de partícula, recuentos, forma y morfología Se deriva: Tipo de partículas	Desarrollo de producto, estabilidad, comparabilidad y compatibilidad; Clasificación de partículas y diferenciación entre partículas de aceite de silicona y partículas que no son de aceite de silicona	Ortogonal al método de obstrucción de luz; Sistema óptico, se ve impactado por la diferencia en el índice de refracción; Inferencia de diferenciación de partículas a partir de imágenes; Es posible la diferenciación para partículas $\geq 5 \mu\text{m}$
Obstrucción de luz (LO, por sus siglas en inglés)	1–200 μm	Se informa directamente: Tamaño y recuento de partículas	Método farmacopeico ((787) y (788)); Uso de rutina para controlar cumplimiento	Método bien establecido; Sistema óptico, altamente impactado por la diferencia en el índice de refracción; Sin diferenciación de partículas
Microscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés)	>10–20 μm	Se informa directamente: Espectro Infrarrojo por Transformada de Fourier, imagen de partículas Se deriva: Identificación de partículas	Herramienta forense de investigación para identificación de partículas	Las partículas requieren ser aisladas (p. ej., en filtro de membrana); Pueden requerirse espectros de referencia; Bajo rendimiento
Microscopía Raman	>1 μm	Se informa directamente: Espectro Raman, imagen de partícula Se deriva: Identificación de partícula	Herramienta forense investigativa para identificación de partículas	Las partículas pueden analizarse in situ o después de aislarlas (p. ej., en filtro de membrana); Pueden requerirse espectros de referencia; Bajo rendimiento
Microscopía de fluorescencia (con tinción con colorante)	>1–2 μm	Se informa directamente: Imagen /señal de fluorescencia de partículas Se deriva: Tipo de partículas	Visualización de partículas de proteínas mediante colorante (mejor contraste); Análisis directo en la formulación	Es necesario teñir las partículas con colorante; Interferencia de polisorbato; Bajo rendimiento
Microscopía electrónica de barrido con espectroscopía de rayos X de energía dispersiva	>1 μm	Se informa directamente: Imagen de partícula y espectro de rayos X de energía dispersiva Se deriva: Identificación de partícula	Herramienta forense investigativa para identificación de partículas	Se requiere aislar y secar las partículas, Bajo rendimiento

al análisis de partículas subvisibles más pequeñas. Idealmente, un método sería capaz de determinar el tamaño de las partículas, cuantificarlas/contarlas, identificar las distintas especies de partículas en la muestra a analizar y realizar una caracterización adicional, p. ej., conformación de proteínas y modificación química (5). Sin embargo, no existe un método individual disponible que sea capaz de abarcar todos estos aspectos en el amplio intervalo de tamaño de interés, es decir, de 20 nm a 100 µm. Para lograr un perfil integral, posiblemente seguirá siendo necesario compilar resultados de múltiples métodos. Por lo tanto, es responsabilidad de los científicos seleccionar la combinación de métodos más adecuada para caracterizar las muestras y los atributos de interés. El enfoque primario de este artículo de *Estímulo* son las partículas inherentes presentes en el medicamento biológico. Estas partículas surgen de la proteína misma (ver (1787) para definiciones de partículas inherentes, intrínsecas y extrínsecas). Para partículas inherentes, las propiedades de interés incluyen tamaño, recuento, composición, comportamiento de asociación, estructura/conformación, modificación química y morfología (5). La segunda categoría de partículas—intrínsecas al medicamento pero no en sí al ingrediente activo—también se trata en este artículo de *Estímulo*. Es importante ser capaz de identificar y cuantificar estas partículas, siendo las más comunes de éstas las gotitas de aceite de

silicona. Algunas de las técnicas tratadas en este artículo pueden ser útiles para este propósito, aunque no trabajan a la perfección. La tercera categoría, las partículas extrínsecas, comprende todas las partículas que no son parte de la formulación, del proceso o del envase.

El aceite de silicona, específicamente cuando se agrega para facilitar el procesamiento del producto (p. ej., flujo de los tapones en el tazón) y para asegurar la funcionalidad del envase primario (p. ej., jeringas prellenadas), requiere consideraciones especiales debido a que es una fuente de partículas subvisibles y submicrónicas. Estas gotitas de aceite de silicona se observan mediante la mayoría de las técnicas instrumentales. Las gotitas que surgen del aceite de silicona se consideran partículas intrínsecas y con frecuencia representan una fracción significativa del recuento total de partículas en un producto, en todos los intervalos de tamaño, en especial para jeringas prellenadas. La contribución de las gotitas de aceite de silicona a los recuentos totales de partículas también tiende a cambiar con el paso del tiempo, y la variabilidad entre jeringas puede ser significativa con respecto al contenido de aceite de silicona. La posibilidad de que las gotitas de aceite de silicona pudieran interactuar con la proteína, ante la ausencia de agente tensioactivo, y ocasionen desnaturalización/agregación (17), y que por ende conlleven el riesgo de potenciar la inmunogenici-

Soluciones integrales, incorporando innovación, calidad y servicio desde 1939



- Farmacopea de Estados Unidos (En versiones: Libro, Online, CD).
- Guía de Reactivos Cromatográficos.
- Compendio de Suplementos Dietarios.
- Estándares de Referencia.
- Cursos online.
- Food Chemical Codex (FCC): Compendio de Normas reconocido internacionalmente para determinar la pureza y la identidad de ingredientes alimenticios

Servicios de entregas regulares e inmediatas.



SiliaChrom[®] Proveedor sugerido por la USP



- Amplio rango de pH (0-12,0).
- Gran variedad de tamaños de partícula, entre 3 y 10 µm
- Mayor vida útil de las columnas.
- Alta eficiencia y resolución de las columnas.
- Flexibilidad para el desarrollo de métodos.
- Mejor sensibilidad para LC-MS.
- Mayor duración de las columnas.

Bajos costos, amplia variedad de columnas para desarrollos.



- Compacto y autónomo.
- Identificación y verificación de la entrada o salida de materiales, sin necesidad de muestreos.
- Detección de fármacos falsificados.
- Software intuitivo para usuarios no especializados
- Disminuye el gasto de materia prima para su análisis y acorta los tiempos de producción.

EWTEK
Your Spectroscopy Partner

CARPE SCHEIDER & CIA S.A.
Godoy Cruz 2769 5 Piso. C1425FQK - CABA
Tel.: +54 11 4776-0477 Fax +54 5276 - 9813

controlcalidad@carpescheider.com.ar
www.carpescheider.com.ar



dad (14), resalta la importancia de la cuantificación y el control del aceite de silicona. La capacidad de identificar y, de manera subsiguiente, contar y determinar el tamaño de las partículas de aceite de silicona es, por ende, de gran importancia, según se trata en el capítulo (1787). Sin embargo, las revisiones integrales recientes de partículas típicas y los factores de riesgo médico no incluyen el aceite de silicona por sí solo como un agente tóxico (15–16). De acuerdo con Felsovalyi et al. (17), la silicona cuenta con extensos datos de estabilidad a largo plazo y un amplio historial de uso sin problemas de seguridad. Independientemente de las preocupaciones sobre la seguridad, es importante diferenciar entre el aceite de silicona y las partículas de proteína en el producto.

Para establecer una estrategia de caracterización de partículas apropiada, el conocimiento del principio de medición de la técnica analítica — incluyendo requisitos de muestra, limitaciones del método y la forma de evaluar los resultados — es esencial para generar datos robustos y pertinentes. Los siguientes aspectos generales por lo general desempeñan un papel en este contexto.

Técnicas de Ensemble de partículas vs. partículas individuales

Debido a que la detección de partículas submicrónicas individuales puede ser difícil, diversas técnicas infieren la

distribución del tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) a partir de las propiedades de un gran número de partículas medidas de manera simultánea. Por ejemplo, la distribución del tamaño de partícula puede inferirse de la dependencia angular de la luz dispersada de una suspensión de partículas. Estas técnicas, p. ej., la dispersión dinámica de la luz (DLS, por sus siglas en inglés), la dispersión estática de luz (SLS, por sus siglas en inglés), y la difracción láser, según se tratan en la *Tabla 1*, se denominan mediciones de ensemble. Las mediciones de ensemble tienen las ventajas de un aumento en la relación señal-ruido de la medición, la posible amplitud del intervalo de tamaño y que algunos instrumentos permiten volúmenes de muestra bajos. Sin embargo, también existen desventajas importantes para los métodos de ensemble, incluidas las siguientes:

- La deconvolución de los datos medidos para obtener la distribución del tamaño de partícula puede ser imprecisa o estar sujeta a errores grandes para suspensiones altamente polidispersas (tales como aquellas con partículas de proteínas agregadas típicas).
- La población de monómeros de proteínas puede dominar la señal del ensemble, en particular en el caso de soluciones con alta concentración de proteína, enmascarando la población de partículas de interés.
- La presencia de unas cuantas partículas grandes puede sesgar el perfil de la distribución de tamaño de partícula.
- A menudo no existe la capacidad de distinguir entre partículas de diversos tipos (p. ej., gotitas de aceite de silicona contra partículas de proteínas agregadas).
- No existe la capacidad de proveer las cantidades absolutas de partículas o agregados.
- La determinación de la distribución cuantitativa del tamaño de partícula requiere un modelo confiable que relacione la señal medida con la concentración de partículas.
- La exactitud de la determinación del tamaño se basa en la exactitud de las asunciones para la viscosidad de la solución (DLS, SLS) y en las propiedades refractivas de las partículas (difracción de láser usando la teoría Mie).

Las técnicas de imagenología (microscopía óptica, microscopía electrónica y microscopía de fuerza atómica) miden de forma inherente partículas individuales, siempre que las partículas se dispersen de manera adecuada durante la preparación de la muestra. Sin embargo, con estas técnicas, es difícil o imposible caracterizar números suficientes de partículas en su estado nativo suspendido para generar un perfil que represente de manera exacta toda la población de partículas presente en la muestra. La microscopía óptica puede ser útil para partículas suspendidas hasta el límite de difracción, de aproximadamente 0,3 μm .

Un número relativamente nuevo de técnicas analíticas logran mediciones de partículas individuales en suspensión y pueden medir números suficientes de partículas. Estas técnicas tienen limitaciones que se resumen en la *Tabla 1*.


www.enlacepharma.com

La nueva plataforma de búsqueda de proveedores para la Industria Farmacéutica

 ¿Sos proveedor de la Industria Farmacéutica?
 « REGISTRATE! »
 Podemos ayudarte a promocionar tu negocio

 ¿Buscás proveedores de la Industria Farmacéutica?
 « INGRESA A NUESTRO SITIO »

www.enlacepharma.com

“LÍDERES EN CARACTERIZACIÓN DE PARTÍCULAS Y MATERIALES”

- Tamaño de partículas por difracción láser, Recuento y Clasificación, Morfología
- Reología y viscosidad
- Caracterización de Polímeros y proteínas por SEC, GPC y GFC
- Gases residuales en envases de atmósfera modificada (MAP)
- Detectores de fugas en envases de atmósfera modificada (MAP)
- Potencial Z, Peso Molecular y estabilidad de sistemas coloidales
- Caracterización de sistemas filtrantes (Porosidad)
- Test de disolución, titulador
- HPLC / GPC
- GC
- Detectores para HPLC / GPC / GC
- Columnas para HPLC / GPC-SEC / GFC
- Viscosidad en líquidos, aceite y emulsiones

Caracterización de nano partículas y potencial Z con Raman

NUEVO



Zatasizer Helix

Reología



Kinexus

Tamaño de partículas



Mastersizer 3000

Columnas



Microcalorimetría Diferencial



Microcal DSC/ITC

Micro- viscosímetro

m-VROC



Bioreactores

Bio Bench Pro



C.A.S. Instrumental S.R.L.

Iberá 2990 (C1429CMT) Buenos Aires
Tel./Fax. (011) 3220-1416 - 4544-4011 / 2037
consultas@cas-instrumental.com.ar
www.cas-instrumental.com.ar

- Servicio de análisis
- Service post-venta
- Repuestos en stock

SERVICIO DE ENSAYOS

Nuevos ensayos para detección de fugas en envases

Los ejemplos incluyen zona de detección eléctrica (ESZ, por sus siglas en inglés, p. ej., contadores Coulter), resonador de microcanales en suspensión (SMR, por sus siglas en inglés), mediciones de masa resonante (RMM, por sus siglas en inglés) y análisis de rastreo de nanopartículas (NTA, por sus siglas en inglés).

Concentración

Un parámetro importante que determina la aplicabilidad de un método es la concentración de la muestra, tanto de la proteína como de las partículas dentro de la solución de medicamento. Los métodos basados en luz, tales como dispersión dinámica de la luz, análisis de rastreo de nanopartículas, difracción láser y obstrucción de luz, pueden verse significativamente impactados por una alta concentración de proteínas debido a 1) la dispersión de luz de fondo de los monómeros/dímeros, 2) una reducción del contraste o señal óptica debido a un aumento en el índice de refracción del líquido granel a una alta concentración de proteína o excipiente, o 3) los efectos secundarios de una alta concentración tal como la falta de idealidad o viscosidad incrementada.

Todos los instrumentos tienen un intervalo óptimo de tamaño de partícula, una distribución del tamaño y una concentración. Los métodos de recuento de partículas en los que se detectan partículas individuales en una zona de detección, tales como contadores de zona de detección eléctrica, de resonador de microcanales en suspensión o de obstrucción de luz, pueden proveer tamaños y conteos incorrectos cuando existe una probabilidad importante de coincidencia de partículas dentro de la zona de detección o celda de medición a altas concentraciones de partículas. Interferencias similares ocurren en instrumentos de imagenología o de rastreo como resultado de la superposición de rastros o imágenes de partículas. Las concentraciones de partículas muy bajas pueden resultar en un muestreo estadístico deficiente, en especial si el volumen de muestra analizado es una pequeña fracción de la muestra total de interés. En general, el usuario debe estar al tanto de los intervalos de concentración de proteína granel y de partículas requeridos para el método de elección.

Principio de medición

Los métodos para caracterizar partículas submicrónicas pueden categorizarse mediante el principio físico básico de detección (ver la *Tabla 1*):

- Medición cuantitativa de luz dispersa
- Difusión de partículas dependiente del tamaño, observada mediante dispersión de luz dependiente del tiempo o rastreo de partículas ópticas
- Perturbación de una propiedad medida que resulta del desplazamiento de volumen fluido o de la masa fluida y de la masa/densidad
- Imagenología directa de partículas, mediante perfiles de fuerzas intermoleculares (microscopía de fuerza atómica) o interacciones de electrones (microscopía de transmisión de electrones)

Algunos de estos métodos de detección pueden combinarse con métodos de separación que fraccionan partículas por masa o volumen. Los métodos de fraccionamiento de campo-flujo (FFF, por sus siglas en inglés) se basan en efectos hidrodinámicos para separar partículas por tamaño, y se acoplan detectores apropiados al sistema de fraccionamiento de campo-flujo para proveer la distribución de tamaño de partícula y las cantidades relativas de partículas eluidas. Por el contrario, la ultracentrifugación analítica (AUC, por sus siglas en inglés) separa partículas por sedimentación, y el análisis cuantitativo de los perfiles de concentración de partículas resultantes en la celda de centrifugación provee la distribución de tamaño de partícula y las cantidades.

Correlación matemática entre técnicas

Los principios básicos de la medición determinan la forma en que se define el diámetro informado. Por ejemplo, las mediciones basadas en difusión proveen el radio hidrodinámico de la partícula, mientras que la dispersión estática de luz dependiente del ángulo provee el radio de rotación. Estas diferencias fundamentales en los tamaños informados pueden llevar a dificultades en la comparación de la distribución del tamaño de partícula obtenida con distintos instrumentos. Existen dos enfoques complementarios para este problema. En el primer enfoque, la geometría de las partículas puede asumirse o medirse de manera independiente y, a partir de la geometría, se pueden obtener factores de conversión para usarlos entre distintos diámetros. Desafortunadamente, se encuentra disponible poca información sobre las propiedades de proteínas agregadas en el intervalo de tamaño submicrónico; este tipo de información es necesaria para determinar los factores de conversión. Por ejemplo, el resonador de microcanales en suspensión mide directamente la masa de partículas, y resulta sencillo informar la concentración de partículas de proteínas como una función de la masa de partículas. Sin embargo, convertir estas mediciones en un informe de la concentración de partículas en función del diámetro requiere conocimiento sobre la fracción compactada del agregado (la fracción del volumen del agregado que es proteína seca). De manera similar, los resultados de dispersión de luz para partículas de proteína no pueden interpretarse de manera correcta a menos que se conozca el índice de refracción promedio de las partículas (el cual puede inferirse de la fracción compactada). La misma falta de conocimiento sobre los atributos de los agregados submicrónicos también limita el desarrollo de materiales de referencia que sean muy similares a los agregados de proteína con respecto a densidad, contraste óptico y/o morfología.

En el segundo enfoque para comparar distribuciones de tamaño de partícula, el cociente entre diferentes tipos de diámetros puede por sí mismo proveer información valiosa sobre la morfología de las partículas que son difíciles de analizar por métodos microscópicos. Por ejemplo, el cociente entre el radio hidrodinámico y el radio de rotación provee información sobre la densidad de compactación de

Indicadores Biológicos

- Para procesos de Vapor, Óxido de Etileno, Calor Seco y Peróxido de Hidrógeno.
- Población determinada.
- Clara interpretación de resultados positivos.
- Lectura en 24/48hs.
- Certificado de calidad y de lote.
- Valor "D" específico.
- Tiempos de supervivencia y muerte.
- Cumple con la Farmacopea de EE.UU. y los estándares AAMI/ANSI.
- Cumple con Normas ISO 11138 (Controles Biológicos)



**ESTER®
CONT**

la partícula como una función de la distancia desde el centro de la partícula.

Correlacionar los resultados del tamaño, de los recuentos y de la distribución del tamaño de partículas obtenidos usando diversas técnicas puede tornarse complicado por los sesgos de medición de las técnicas individuales. Muchas técnicas presentan una caída en la sensibilidad cerca de los límites de tamaño superior y/o inferior de la técnica, lo cual resulta en una caída artificial en las concentraciones de partículas en estos límites de detección. Los experimentos de control con partículas de tamaño conocido y otras propiedades relevantes para la detección deben realizarse a fin de comprender los límites prácticos de las técnicas para los tipos de partículas que se están investigando. Los resultados de dichos experimentos pueden definir los límites de datos confiables para cada instrumento. La distribución del tamaño de partícula obtenida a partir de las técnicas de ensemble, en ausencia de las etapas de separación por tamaño previas, son especialmente propensas a errores, y dichos métodos deben evaluarse cuidadosamente con suspensiones de partículas polidispersas con una distribución de tamaño de partícula conocida.

La determinación de tamaño y los resultados del recuento obtenidos usando (algunas) técnicas ópticas a menudo dependen del procedimiento de calibración y de los estándares usados. Un enfoque es aplicar factores de corrección al diámetro de partícula medido y/o a la concentración de partículas (18). Sin embargo, aún no se han desarrollado del todo los algoritmos para la aplicación de correcciones para instrumentos que miden partículas submicrónicas (19), y la aplicación de factores de corrección será difícil sin el conocimiento del tipo y de las propiedades de las partículas medidas. Los estándares de concentración comerciales, basados en perlas de látex de poliestireno (PSL, por sus siglas en inglés), están disponibles en el rango submicrónico. Para métodos ópticos, se recomiendan las mediciones en partículas con índice de refracción reducido con respecto al líquido matriz como complemento a las mediciones con látex de poliestireno (20).

Preparación de la muestra

La preparación de la muestra puede ser una fuente de problemas para la mayoría de los métodos analíticos. Para evitar contaminación por partículas extrañas, puede ser necesario realizar la preparación de la muestra en un ambiente controlado usando un equipo tal como una cabina de flujo laminar, envases libres de partículas y/o soluciones amortiguadoras libres de partículas para diluciones. Se deben usar controles adecuados para mostrar que la preparación de muestra por sí misma no conlleva a la captación o formación de partículas extrañas o a la pérdida de partículas inherentes. El atrapamiento de burbujas de aire también es una fuente común de problemas, en especial para muestras altamente viscosas y puede requerir desgasificación. Los procedimientos de desgasificación deben estandarizarse, y se debe confirmar que no ocasionan agregación adicional o generación de partículas.

Es crucial pipetear y manipular la muestra de manera

cuidadosa debido a que, una vez introducidas en la muestra, las burbujas de aire pueden ser difíciles de eliminar. Asimismo, es importante poner atención al muestreo homogéneo y representativo. Se debe comprender y tener en cuenta la estabilidad de las partículas como una función del tiempo, la temperatura y la manipulación. No se debe usar ultrasonido como medio para homogeneizar muestras de proteínas.

Otras diferencias no aparentes en la manipulación y preparación de la muestra o diferencias en el equipo pueden resultar en datos confusos tal como se ejemplifica en el análisis de muestras intra-laboratorio.

La dilución de la muestra también puede ocasionar agregación, ruptura o disolución de las partículas, lo cual resulta en concentraciones más altas o más bajas de partículas y en distribuciones de tamaño de partícula alteradas (después de la corrección por el factor de dilución) con respecto a la muestra no diluida.

Controles

Es importante usar controles apropiados para evaluar y asegurar la calidad de los resultados obtenidos. La medición de controles negativos (blancos) y controles positivos debe integrarse en la rutina de medición.

Controles para aptitud del sistema

Para los métodos de determinación del tamaño/recuento de partículas, la calibración y el mantenimiento programados de forma regular a menudo se llevan a cabo con múltiples estándares de látex de poliestireno de tamaños diferentes que abarcan un amplio rango de tamaño, mientras que la aptitud del sistema a menudo se verifica únicamente con uno o dos estándares antes del análisis. Sin embargo, debido a que las partículas de proteína tienen diferentes propiedades en comparación con las esferas de poliestireno (p. ej., índice de refracción, forma y distribución del tamaño) los controles adicionales pueden ser beneficiosos para juzgar la aptitud de un método para cuantificar y caracterizar partículas de proteínas. La diferencia en el índice de refracción entre la solución y la partícula que se está analizando es un parámetro importante. En general, un contraste de imagen más bajo o una diferencia menor en los índices de refracción entre las partículas y la solución disminuye la sensibilidad de los métodos ópticos.

Controles adicionales

También son importantes los controles para evaluar el impacto de la preparación de la muestra. El procedimiento debe incluir llevar a cabo la misma preparación para un placebo como el que se usa para medir muestras de producto reales. Los análisis de la concentración de agua o una solución amortiguadora libre de partículas cuando entra en contacto con el equipo y/o los materiales desechables también deberían usarse como control.

El uso de controles para evaluar el impacto de la dilución muestra debe incluir experimentos para analizar la influencia que tiene la dilución no solo sobre las concentraciones

We measure it.



Bluetooth +
aplicación gratuita
(iOS/Android)

Menos peso. Más precisión.

Testo 420

el nuevo estándar en balómetros

- Rectificador de flujo volumétrico para mediciones más exactas
- Medición del caudal volumétrico, la presión diferencial, temperatura y humedad relativa

de partículas, sino sobre otras propiedades de la muestra, p. ej., analizando las muestras con métodos adicionales/ ortogonales.

Los controles para niveles de fondo de la matriz de muestra/excipientes deben incluir el análisis de la formulación exenta del ingrediente farmacéutico activo en paralelo con el medicamento.

Problemas, efectos de la matriz y puntos a considerar

- El atrapamiento de burbujas de aire durante la manipulación de la muestra puede llevar a recuentos artificialmente altos (21).
- La materia extraña (p. ej., polvo, desechos de la celda de medición o del recipiente de la muestra) puede sesgar la medición o reducir la relación señal-ruido.
- Las líneas del efecto *schlieren* (problemas ópticos que resultan del índice de refracción falto de homogeneidad del líquido matriz) pueden ocasionar resultados erróneos para el método basado en elementos ópticos. Las líneas del efecto *schlieren* pueden ocurrir, por ejemplo, si los volúmenes previos a la corrida son muy bajos, lo que genera retención en la celda de flujo de algo de líquido con un índice de refracción diferente, el cual puede mezclarse con la muestra entrante. Se debe tener cuidado de verificar la depuración apropiada de la celda de flujo cuando la muestra, los fluidos previos a la corri-

da, o los fluidos de enjuague tengan viscosidades muy diferentes.

- Los recuentos de partículas altos pueden derivarse de los excipientes, por ejemplo, la presencia de micelas de surfactante, impurezas de nanopartículas dentro de los azúcares (22), así como otras especies que aparecen como partículas para el método de recuento usado.
- Para los métodos de dispersión de luz y de imagenología de luz, una diferencia baja en el índice de refracción entre las partículas de proteína y la formulación puede llevar a la subestimación de tamaños y recuentos de partículas. Para la dispersión dinámica de la luz y el análisis de rastreo de nanopartículas, el tamaño medido de las partículas individuales no se ve afectado de manera importante, pero una diferencia baja en el índice de refracción puede resultar en la falta de detección de partículas, lo que conlleva a recuentos de partículas reducidos y/o un cambio en la distribución del tamaño de partícula. Una diferencia baja en el índice de refracción ocasionará errores de tamaño grandes para las mediciones de dispersión de luz estática y de obstrucción de luz a lo largo de la totalidad del intervalo de tamaño de los instrumentos. Las mediciones del análisis por imagenología dinámica (DIA, por sus siglas en inglés) pueden ser erróneas como resultado de un contraste de imagen reducido, en especial para partículas que son menores de aproximadamente 5 μm , las cuales podrían no detectarse del todo, o como resultado de la detección de partículas grandes como múltiples fragmentos más pequeños.
- Los métodos de caracterización de partícula basados en luz no son adecuados para medir muestras turbias u opalescentes, a menos que el propósito sea medir la turbidez de la muestra. Si se deben usar métodos basados en luz para dichas muestras, se recomienda la dilución para minimizar la interferencia ocasionada por la turbidez o la opalescencia.
- La presencia de partículas altamente dispersas puede interferir con las mediciones basadas en dispersión de luz. La importancia de los datos de dispersión dinámica de la luz como una técnica de ensemble puede verse afectada por unas pocas partículas altamente dispersas, ocultando partículas más pequeñas. El análisis de rastreo de nanopartículas también puede verse afectado, lo que puede resultar en un subconteo o puede imposibilitarle la realización de una medición razonable.

Requisitos para análisis robusto

Uno de los desafíos principales para el análisis de partículas submicrónicas es la robustez de los métodos. Los factores importantes a considerar incluyen la relevancia estadística de los resultados, la aplicación apropiada de los métodos, la reducción y eliminación de problemas, y la interpretación correcta de los datos.

La experiencia actual con las mediciones de partículas en el rango de tamaño submicrónico indica que la concentración de partículas crece sustancialmente a medida que el



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 jds@biomic.com.ar

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



Catalent[®]
CONSUMER HEALTH



más formas farmacéuticas preferidas por los consumidores. productos superiores. mejores extensiones de líneas de productos.

Ofrecemos una amplia gama de tecnologías únicas y comprobadas, y formas farmacéuticas altamente versátiles a fin de satisfacer diversas necesidades de los consumidores. Gracias a nuestros productos listos para la venta, nuestra experiencia en formulaciones, nuestras tecnologías de entrega y nuestra confiable cadena de suministro, lo ayudamos a entregar productos de una calidad superior y obtener una ventaja competitiva en el mercado.

TECNOLOGÍAS DE CÁPSULAS BLANDAS DE GELATINA RP SCHERER

Formas farmacéuticas versátiles y comprobadas que brindan soluciones innovadoras para más principios activos.

- CÁPSULAS LIQUI-GELS[®]
- CÁPSULAS VEGICAPS[®]
- PASTILLAS SOFTDROP[™]

TECNOLOGÍAS DE ENTREGA AVANZADAS

Tecnologías avanzadas e innovadoras que funcionan con una amplia gama de principios activos y perfiles de liberación.

- TECNOLOGÍA OSDrC[®]
- OPTIDOSE[™]
- COMPRIMIDOS DE RÁPIDA DISOLUCIÓN ZYDIS[®]

© 2014 Catalent Pharma Solutions. Todos los derechos reservados
OSDrC es una marca registrada de Sanwa Kagaku Kenkyusho Co.



Catalent. More products. Better treatments. Reliably supplied.™

TE: +5411 4008 8400 Email: consultas@catalent.com Visítenos: www.catalent.com

tamaño de las partículas disminuye. Sin embargo, las mediciones en el rango de tamaño submicrónico presentan problemas significativos con la confiabilidad de los datos (tanto el tamaño como el conteo) y, por ende, la validez de la magnitud de las partículas informadas debe establecerse con datos de referencia o con tendencias históricas.

El análisis robusto de estos recuentos grandes requiere lo siguiente, desde un punto de vista meramente estadístico:

- La alícuota de muestra usada para la medición debe ser representativa de la muestra completa y de la población de partículas presentes. Esto es especialmente importante en técnicas que cuentan partículas de manera individual, tales como el análisis de rastreo de nanopartículas y resonador de microcanales en suspensión. Pueden requerirse múltiples mediciones en alícuotas independientes.
- Se debe contar un número adecuado de partículas para obtener resultados que son estadísticamente válidos. El recuento de un gran número de partículas reducirá el error estándar de la media, dado que la práctica general es analizar tres alícuotas de cada artículo de prueba. Si se recuentan menos partículas por alícuota, se requeriría un gran número de partículas para reducir el error estándar de la media. El análisis debe realizarse en una fracción lo suficientemente grande de la muestra total para evitar errores de magnificación debido a factores de corrección grandes al informar partículas para el volumen entero de la muestra (23).

Existen puntos a considerar más allá de estos requisitos generales dependiendo de los instrumentos y técnicas que se están usando:

- 1 El procedimiento de preparación de la muestra no debe requerir una manipulación importante, pues esto puede resultar en cambios en las partículas. Si se requiere dilución, se debe verificar el procedimiento de dilución para asegurar la ausencia de impacto sobre los resultados [(ver el capítulo (1787))] (21), incluida la selección del medio de dilución. Se debe usar el factor de dilución mínimo adecuado, que se establece realizando una dilución en serie. Otras manipulaciones de la muestra deben controlarse y verificarse de manera similar.
- 2 Se deben incluir controles blanco y placebo apropiados como parte del análisis para entender los recuentos de fondo y cualquier contribución de los componentes no proteínicos de la muestra.
- 3 El riesgo de bloqueo del canal o celda de medición por partículas grandes presentes en las muestras debe tenerse en consideración y monitorearse usando celdas de calibre pequeño para medir partículas pequeñas.
- 4 De preferencia, las mediciones deben realizarse en medio del intervalo dinámico (para el tamaño y en especial para el recuento) del instrumento para obtener resultados exactos y reproducibles. Diluir o concentrar muestras para minimizar problemas instrumentales puede tener efectos indeseables sobre la muestra.

5 Los instrumentos en el rango submicrónico por lo regular miden una alícuota pequeña de la muestra. Se deben considerar las pérdidas por adsorción en las tuberías y otras superficies de contacto, aunque con recuento de partículas altos en el rango de tamaño submicrónico, dichas pérdidas pueden no introducir errores significativos.

6 Se pueden usar muestras bajo estrés para identificar el umbral de detección de un cambio entre muestras para las diversas técnicas. Los métodos ortogonales pueden usarse para suplementar el análisis.

7 El monómero de proteína en solución crea un fondo/ ruido que dependerá de la concentración de proteína de la muestra y cambiará el umbral o las características de detección. Los demás excipientes [en especial aquellos presentes en grandes cantidades, p. ej., sacarosa e impurezas de partículas submicrónicas dentro de la sacarosa (22)] también tendrán un impacto. Para técnicas basadas en luz (dispersión dinámica de la luz, análisis de rastreo de nanopartículas) las propiedades ópticas cambiarán, mientras que para el resonador de microcanales en suspensión, la densidad de fondo se verá afectada.

8 Al considerar la diferenciación de las partículas, se debe reconocer que el resultado de tamaño y clasificación se deriva de una combinación de parámetros medidos y asumidos, por ejemplo, el resonador de microcanales en suspensión estima el tamaño basándose en las densidades asumidas para las partículas de aceite de silicona y de proteínas (24). Puede ser necesario revisar los parámetros para diferentes muestras.

Finalmente, la interpretación de los datos es una parte integral de la obtención de resultados robustos. Esto incluye contar con una buena comprensión de los principios de medición implicados, reconocer las limitantes de cada técnica y, por ende, evitar la sobreinterpretación, así como desechar resultados que no son confiables. Por ejemplo, un pico individual de una medición de dispersión dinámica de la luz no debe interpretarse como una distribución monodispersa de proteína o partículas en la solución analizada, y un perfil de distribución multimodal a menudo es una indicación de datos deficientes. Es necesario evaluar la idoneidad de la función de correlación para evaluar la calidad de los datos en lugar de informar directamente los valores y perfiles producidos por el software.

Aplicación de técnicas: consideraciones sobre fortalezas y debilidades

Conforme se indicó en la introducción, las mediciones de partículas en el intervalo de tamaño de 20 nm a 1 μ m son más difíciles y menos comunes en la práctica que las mediciones inferiores a 20 nm (p. ej., oligómeros de proteína medidos mediante cromatografía de exclusión por tamaño) o superiores a 1 μ m (p. ej., partículas subvisibles más

Especialistas en Indicadores Biológicos

Ajustándose a las necesidades de los distintos procesos industriales

- ◆ IB en tiras de esporas secas
- ◆ Esporas en suspensión
- ◆ IB Autocontenidos
 - ◆ Población a requerimiento del usuario
 - ◆ IB en tiras customizadas
 - ◆ Suspensiones customizadas
 - ◆ Tiras de esporas secas customizadas
 - ◆ Kits para determinación poblacional
 - ◆ Gaskets para indicadores biológicos
 - ◆ Incubadoras para cultivo
 - ◆ Paños para áreas clasificadas clase ISO 4.5

 MesaLabs



Productos desarrollados solo con cepas ATCC® certificados por F.D.A. y A.N.M.A.T.

Llerena 3192, CABA, Argentina
Tel.: (54-11) 4524-7878 / 7979
2ms@2ms.com.ar
www.2ms.com.ar

Comercialización de insumos para el monitoreo microbiológico en la industria Farmacéutica, Cosmética y Alimenticia





YL INSTRUMENT CO. LTD.
The iDEA makes iDEAL! KOREA MADE



**COMO LAS
GRANDES MARCAS
DE TECNOLOGÍA**

**LO NUEVO EN
CROMATOGRAFÍA**

LLEGA DE COREA



HPLC - YL9100

UV/VIS - DAD - IR

Representante Exclusivo:

Lab Solutions SRL

Blanco Encalada 4701 - 1ª

C1431CDG - CABA

Tel: (011) - 5984-2646

www.labsolutions.com.ar

info@labsolutions.com.ar

HPLC - GC - FTIR - AA - UV/VIS

USP

pequeñas medidas mediante obstrucción de luz o análisis por imagenología dinámica).

Sin embargo, existen razones para extender las mediciones del tamaño de partícula en el rango submicrónico. La brecha entre el tamaño máximo para cromatografía de exclusión por tamaño y los límites inferiores de análisis por imagenología dinámica y obstrucción de luz es mayor que un orden de magnitud. No conocer las cantidades, la distribución del tamaño y las características de las partículas en el intervalo de tamaño de aproximadamente 20 nm a 1 µm incrementa el riesgo de no conocer completamente las características del producto; por ejemplo, no es posible determinar si existe una relación entre los agregados de proteína a lo largo del continuo de tamaño sin la capacidad de medir la población de partículas de proteína a lo largo de todo el intervalo. Los estudios sobre el mecanismo de agregación de proteína y formación de partículas visibles, así como sobre las causas raíz de estas partículas se ven comprometidos por la dificultad de contar y caracterizar partículas en el rango submicrónico. No es posible determinar si existe una correlación matemática entre las partículas de diversos tamaños hasta que se cuente con una forma de medir de manera confiable cada población.

De manera similar, no es posible correlacionar apropiadamente la inmunogenicidad, la eficacia y demás consecuencias biológicas de estas partículas submicrónicas sin tener, como mínimo, la capacidad de contarlas y determinar el tamaño. Una pregunta general al estudiar el potencial inmunogénico de las partículas es si la respuesta inmune total para un conjunto de especies de partículas (si se observa) se correlaciona mejor con la concentración de partículas, la masa, el volumen u otras características, además del tamaño de partícula. Los perfiles de distribución de tamaño de partícula para proteína agregada muestran concentraciones de partículas que crecen rápidamente a medida que el diámetro disminuye. Por ende, si la respuesta es proporcional a la concentración de partícula independiente del tamaño, las mediciones en el intervalo de 20 nm a 1 µm pueden ser críticas para evaluar con exactitud el riesgo de inmunogenicidad de una formulación de proteína terapéutica. Sin embargo, la masa o la distribución del volumen de partículas pueden alcanzar el máximo a un tamaño mayor de 1 µm, y adquirir datos por debajo de 1 µm podría no agregar un valor significativo a la evaluación de riesgo; esto solamente puede entenderse con mediciones confiables de la población a lo largo del intervalo completo.

Los esfuerzos para determinar si existe un tamaño específico de agregado de proteína que tenga el mayor potencial de ser inmunogénico han generado una variedad de conclusiones, dependiendo de si el agregado estudiado se encontraba en presencia de coadyuvante, tal como partículas parecidas a virus en vacunas (25-26) o si se generó al someter a estrés a la solución de proteína (7,27). Los agregados de proteína en ausencia de coadyuvante en el rango de tamaño submicrónico parecen tener un potencial inmunogénico sustancialmente menor que las partículas subvisibles más pequeñas de entre 2 y 10 µm (27-28). Los es-

Presentamos
nueva
identidad



akrimet

División de Metrología

La importancia de la calibración en los procesos de medición

- › Calibraciones de temperatura desde $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $350\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- › 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/IEC17025:2005.



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



tudios como los mencionados son muy importantes, pero a la fecha no han incluido caracterización ni cuantificación suficiente de partículas submicrónicas. Esto demuestra aún más la necesidad del desarrollo de métodos analíticos para estas especies.

Hasta hace poco el número de técnicas que podían aplicarse al rango de tamaño submicrónico era limitado. Sin embargo, se está desarrollando o adaptando un creciente número de tecnologías aplicables para este propósito. Las técnicas establecidas de citometría de flujo y fraccionamiento de campo-flujo se han aplicado con éxito a la medición de partículas de proteína (29). Los nuevos métodos de resonador de microcanales en suspensión, análisis de rastreo de nanopartículas, detección de pulsos resistivos (RPS, por sus siglas en inglés, una variación de la zona de detección eléctrica) y dispersión de luz estática están ahora disponibles como instrumentos comerciales. En principio, esta diversidad de instrumentos provee un conjunto de mediciones ortogonales suficientes para distinguir diversos tipos de partículas. El fraccionamiento de campo-flujo y la ultracentrifugación analítica en combinación con detectores apropiados pueden proveer tanto el tamaño de partícula como las distribuciones de masa (a lo largo de un rango de tamaño más amplio que otros métodos), y el análisis de rastreo de nanopartículas, la detección de pulsos resistivos y el resonador de microcanales en suspensión son métodos de partícula individual que proveen el tamaño de partícula, la concentración y la masa flotante, respectivamente.

Sin embargo, aún existen desafíos en el estudio de rutina de las partículas submicrónicas. Los instrumentos que abarcan el rango de tamaño submicrónico requieren cuidados en la operación, consideraciones ambientales y un alto nivel de comprensión y habilidades del operador; las discrepancias entre diferentes métodos pueden ser bastante grandes; además, no existen métodos establecidos para comparar o estandarizar mediciones a partir de diversos tipos de instrumentos. Trabajar con suspensiones de partículas de proteínas presenta desafíos que no están presentes al medir muestras monodispersas y no adherentes. Por ejemplo, las partículas de proteínas polidispersas y morfológicamente irregulares atascan fácilmente canales pequeños usados para un resonador de microcanales en suspensión y un sensor de pulsos resistivos, y las proteínas pueden absorberse en las membranas usadas en el fraccionamiento de campo-flujo, resultando en una recuperación y repetibilidad deficientes. La sensibilidad de los detectores y la masa de muestra pequeña que por lo regular se usa para el fraccionamiento de campo-flujo puede limitar la capacidad de detectar y cuantificar los datos generados. Diluir las muestras para igualar los intervalos de concentración óptimos puede resultar en la formación o disolución de partículas. Como resultado de estos factores, en la actualidad la confianza en los datos derivados del rango de tamaño submicrónico no es alta.

Para promover mediciones confiables de rutina en la región submicrónica, las mayores necesidades son una reproducibilidad, robustez y simplicidad mejorados de los

instrumentos, así como la capacidad de medir la muestra directamente.

Los métodos estandarizados y las formas de armonizar los resultados de instrumentos distintos también mejorarían la reproducibilidad y la utilidad de la medición. Esto, a su vez, mejoraría la probabilidad de hacer de las mediciones de partículas submicrónicas una tarea rutinaria. La disponibilidad de abundantes datos de partículas submicrónicas facilitará la evaluación del impacto sobre la seguridad de estas partículas, su valor como indicador de la calidad del producto y su criticidad para la vía de agregación. Para aclarar la relación entre las concentraciones de partículas submicrónicas y el riesgo para la calidad del producto, se requiere más investigación:

- 1 Mediciones adicionales sobre la inmunogenicidad de partículas seleccionadas por tamaño mejorarían nuestra comprensión sobre qué propiedades de las partículas y rangos de tamaños se correlacionan de mejor manera con la respuesta inmune y las propiedades biológicas (tales como potencia).
- 2 Se requieren conjuntos de datos para distribuciones de tamaño de partículas de proteínas, a lo largo de un intervalo de tamaño desde submicrón hasta 100 μm a fin de comprender si las concentraciones de partículas en el intervalo de tamaño micrónico pueden extrapolarse a tamaños más pequeños. Estos experimentos deberían realizarse usando formulaciones y mecanismos de estrés generadores de partículas que produzcan partículas que sean altamente comparables con aquellas generadas en la producción y almacenamiento de fármacos actuales.
- 3 Se requieren mejores métodos para diferenciar tipos de partículas y también para determinar la conformación de proteína (nativa, no plegada, parcialmente plegada y estructura secundaria y terciaria) en el rango de tamaño submicrónico.
- 4 Se requiere desarrollar métodos apropiados y materiales de referencia para asegurar el recuento y la determinación de tamaño exactos de partículas en el rango submicrónico.

Conclusión

Es aparente que los avances tecnológicos en los últimos años han comenzado a cerrar la denominada "brecha subvisible" en las mediciones de partículas en productos de proteínas terapéuticas (30–31). En cierto grado, las partículas en el dominio de tamaño submicrónico que están presentes en estos productos pueden ahora detectarse, determinar su tamaño, contarse y también clasificarse, en orden ascendente de dificultad y en orden descendente de robustez. Las técnicas usadas al analizar las mismas muestras informarán resultados que diferirán entre sí debido a la variedad de principios de detección y caracterización implicados. La robustez del análisis está también actualmente limitado debido a la falta de apreciación de factores que pueden llevar a problemas y a la interpreta-

El alivio para las necesidades logísticas.



Andreani brinda soluciones logísticas de calidad farmacéutica, bajo las normas y regulaciones establecidas por ANMAT, asegurando las condiciones de los productos en toda la cadena de valor.

Contáctenos, prescribimos la logística adecuada para su salud y la de su negocio.

ISO
9001:2008
SERVICIOS PARA PRODUCTOS CON
CADENA DE FRÍO DE 2°C a 8°C



ción incorrecta de resultados, así como a límites técnicos de los instrumentos. Se espera que la mayor experiencia con las técnicas, así como la innovación y el desarrollo de tecnología e instrumentación ayuden a aumentar nuestro entendimiento de sus ventajas y limitaciones, así como a cerrar la brecha entre técnicas.

Asimismo, se espera que este artículo de *Estímulo* estimule a los científicos a explorar la utilidad y la aplicabilidad

de las técnicas sobre una variedad diversa de muestras, a desarrollar mejores prácticas para su uso, y a compartir la experiencia con la comunidad mediante publicaciones y presentaciones. Al mismo tiempo, se espera que la comunidad de los instrumentos también pueda conectarse con los científicos de desarrollo para mejorar aún más las tecnologías y técnicas, así como su aplicabilidad a la diversa variedad de tipos de productos. ■

Referencias

- Carpenter JF, Randolph TW, Jiskoot W, Crommelin DJ, Middaugh CR, Winter G, et al. Overlooking subvisible particles in therapeutic protein products: gaps that may compromise product quality. *J Pharm Sci.* 2009;98(4):1201–1205.
- Rosenberg AS. Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *AAPS J.* 2006;8(3):E501–E507.
- Weiss WF 4th, Young TM, Roberts CJ. Principles, approaches, and challenges for predicting protein aggregation rates and shelf life. *J Pharm Sci.* 2009;98:1246–1277.
- Zölls SE. *Protein Particle Analysis – Critical Factors and New Standards* [dissertation]. Starnberg, Germany: Ludwig Maximilian University of Munich. 2013.
- Narhi LO, Schmit J, Bechtold-Peters K, Sharma D. Classification of protein aggregates. *J Pharm Sci.* 2012;101(2): 493–498.
- Bi V, Jawa V, Joubert MK, Kaliyaperumal A, Eakin C, Richmond K, Pan O, et al. Development of a human antibody tolerant mouse model to assess the immunogenicity risk due to aggregated biotherapeutics. *J Pharm Sci.* 2013;102(10):3545–3555.
- Joubert MK, Hokom M, Eakin C, Zhou L, Deshpande M, Baker MP, et al. Highly aggregated antibody therapeutics can enhance the in vitro innate and late-stage T-cell immune responses. *J Biol Chem.* 2012;287:25266–25279.
- Filipe V, Jiskoot W, Basmeleh AH, Halim A, Schellekens H, Brinks V. Immunogenicity of different stressed IgG monoclonal antibody formulations in immune tolerant transgenic mice. *MAbs.* 2012;4(6):740–752.
- Bessa J, Boeckle S, Beck H, Buckel T, Schlicht S, Ebeling M, et al. The immunogenicity of antibody aggregates in a novel transgenic mouse model. *Pharm Res.* 2015;32(7):2344–2359.
- Fradkin AH, Carpenter JF, Randolph TW. Immunogenicity of aggregates of recombinant human growth hormone in mouse models. *J Pharm Sci.* 2009;98(9):3247–3264.
- Brinks V, Weinbuch D, Baker M, Dean Y, Stas P, Kostense S, et al. Preclinical models used for immunogenicity prediction of therapeutic proteins. *Pharm Res.* 2013;30(7):1719–1728.
- Jiskoot W, Kijanka G, Randolph TW, Carpenter JF, Koulov AV, Mahler H-C, et al. Mouse models for assessing protein immunogenicity: lessons and challenges. *J Pharm Sci.* 2015;105(5):1567–1575.
- Narhi LO, Corvari V, Ripple DC, Afonina N, Cecchini I, Defelippis MR, et al. Subvisible (2–100 µm) particle analysis during biotherapeutic drug product development: part 1, considerations and strategy. *J Pharm Sci.* 2015;104(6):1899–1908.
- Chisholm CF, Nguyen BH, Soucie KR, Torres RM, Carpenter JF, Randolph TW. *In vivo* analysis of the potency of silicone oil microdroplets as immunological adjuvants in protein formulations. *J Pharm Sci.* 2015;104(11):3681–3690.
- Langille SE. Particulate matter in injectable products. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2013;67:186–200.
- Bukofzer S, Ayres J, Chavez A, Devera M, Miller J, Ross D, et al. Industry perspective on the medical risk of visible particles in injectable drug products. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2015;69:123–139.
- Felsovalyi F, Janvier S, Jouffray S, Soukiassian H, Mangiagalli P. Silicone-oil-based subvisible particles: their detection, interactions, and regulation in prefilled container closure systems for biopharmaceuticals. *J Pharm Sci.* 2012;101(12):4569–4583.
- Ripple DC, Hu Z. Correcting the relative bias of light obscuration and flow imaging particle counters. *Pharm Res.* 2016;33(3):653–672.
- Baalousha M, Lead JR. Rationalizing nanomaterial sizes measured by atomic force microscopy, flow field-flow fractionation, and dynamic light scattering: sample preparation, polydispersity, and particle structure. *Environ Sci Technol.* 2012;46(11):6134–6142.
- Nishi H, Mathäs R, Fürst R, Winter G. Label-free flow cytometry analysis of subvisible aggregates in liquid IgG1 antibody formulations. *J Pharm Sci.* 2014;103(1):90–99.
- Corvari V, Narhi LO, Spitznagel TM, Afonina N, Cao S, Cash P, et al. Subvisible (2–100 µm) particle analysis during biotherapeutic drug product development: part 2, experience with the application of subvisible particle analysis. *Biologicals.* 2015;43(6):457–473.
- Weinbuch D, Cheung JK, Ketelaars J, Filipe V, Hawe A, den Engelsman J, et al. Nanoparticulate impurities in pharmaceutical-grade sugars and their interference with light scattering-based analysis of protein formulations. *Pharm Res.* 2015;32(7):2419–2427.
- Ríos Quiroz A, Lamerz J, Da Cunha T, Boillon A, Adler M, Finkler C, et al. Factors governing the precision of subvisible particle measurement methods - a case study with a low-concentration therapeutic protein product in a prefilled syringe. *Pharm Res.* 2016;33(2):450–461.
- Patel AR, Lau D, Liu J. Quantification and characterization of micrometer and submicrometer subvisible particles in protein therapeutics by use of a suspended microchannel resonator. *Anal Chem.* 2012;84:6833–6840.
- Scheerlinck J-PY, Greenwood DLV. Virus-sized vaccine delivery systems. *Drug Discov Today.* 2008;13(19-20):882–887.
- Bachmann MF, Jennings GT. Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics, and molecular patterns. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(1):787–796.
- Telikapalli S, Shinogle HE, Thapa PS, Kim JH, Deshpande M, Jawa V, et al. Physical characterization and in vitro biological impact of highly aggregated antibodies separated into size-enriched populations by fluorescence-activated cell sorting. *J Pharm Sci.* 2015;104(5):1575–1591.
- Bi V, Jawa V, Joubert MK, Kaliyaperumal A, Eakin C, Richmond K, et al. Development of a human antibody tolerant mouse model to assess the immunogenicity risk due to aggregated biotherapeutics. *J Pharm Sci.* 2013;102(10):3545–3555.
- Hawe A, Romeijn S, Filipe V, Jiskoot W. Asymmetrical flow field-flow fractionation method for the analysis of submicron protein aggregates. *J Pharm Sci.* 2012;101(11):4129–4139.
- Singh SK, Afonina A, Awwad M, Bechtold-Peters K, Blue JT, Chou D, et al. An industry perspective on the monitoring of subvisible particles as a quality attribute for protein therapeutics. *J Pharm Sci.* 2010;99(8):3302–3321.
- Narhi LO, Jiang Y, Cao S, Benedek K, Shnek D. A critical review of analytical methods for subvisible and visible particles. *Curr Pharm Biotechnol.* 2009;10(4):373–381.

^a Ultramikro, Kalamazoo Ultramikro, LLC, Richland, MI, EE.UU.

^b Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, EE.UU.

^c Coriolis Pharma Research GmbH, Am Klopfersried 19, 82152 Martinsried-Munich, Alemania.

^d Convención de la Farmacopea de los EE.UU., Comité de Expertos en Formas Farmacéuticas, Rockville, MD, EE.UU.

^e NIST Biomolecular Measurements Division, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, EE.UU..

^f Biotherapeutic Pharmaceutical Sciences, Pfizer, Inc., Chesterfield, MO, EE.UU..

^g Dirigir la correspondencia a: Desmond G. Hunt, PhD, Enlace Científico Sénior, Convención de la Farmacopea de los EE.UU., 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, 20852-1790; tel. +1.301.816.8341; correo electrónico: dgh@usp.org.



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

Preparación para las inspecciones de la FDA de EE.UU.

Vincent H Chang, Ph.D., Managing Director, YiLi Consulting, LLC

Traducción por Magdalena Nannei

- **Introducción**
- **La inspección internacional de la FDA de EE.UU.**
- **La preparación del sitio sujeto a inspección**
- **Durante la inspección**
- **Reunión de cierre**
- **Después de la inspección**

Introducción

Las inspecciones de los sitios de elaboración son unos de los medios principales por los cuales la FDA [Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés] de los EEUU, el EDQM [Directorio Europeo para la Calidad de las Medicinas y el Cuidado de la Salud, por sus siglas en inglés] y otras autoridades regulatorias interactúan con las compañías. Estas autoridades típicamente evalúan los sitios con respecto a su cumplimiento respecto a las GMPs para la manufactura comercial conjuntamente con la verificación de la integridad de los datos en los registros de producción y aquellos usados para el registro de los productos. Cuánto mejor preparados se pueda estar para tales interacciones, tanto más positiva serán las inspecciones para la instalación involucrada y para la compañía. Una inspección favorable también permite construir la confianza y la credibilidad con los cuerpos regulatorios, los pacientes y los clientes. Para una CMO (Organizaciones de Manufactura por Contrato, por sus siglas en inglés), una historia de inspecciones regulatorias exitosas pueden significar un impacto positivo sobre la lealtad de sus clientes y sobre el negocio.

El propósito de este artículo es describir el proceso de inspección internacional de la FDA de los EEUU y al mismo tiempo efectuar algunas recomendaciones para el sitio que se prepara para recibir tal inspección.

La FDA ha efectuado inspecciones internacionales desde 1955. En el año 2012, el Congreso americano aprobó el Acta de Seguridad e Innovación, que entre otras cosas requería que la Agencia inspeccionara facilidades extranjeras que elaboran productos que se venden en el mercado de los EEUU tan frecuentemente como lo hacía con las plantas domésticas. Había una razón para esta Acta: alrededor del 80 por ciento de todos los ingredientes farmacéuticos activos [API, por sus siglas en inglés] usados para elaborar productos medicinales en los EEUU provienen de otros países; además aproximadamente el 40 por ciento de los me-

dicamentos usados cada día en los EEUU se elaboran fuera del país. Dos de los principales exportadores del mundo son India y China, cada una con cerca de 500 sitios elaboradores registrados en la FDA (Consumer Report, Abril 25, 2014). La FDA de Estados Unidos ha estado trabajando con los gobiernos de India y de China para aumentar la cantidad de Investigadores de la FDA que estén basados localmente en esos países y existe la orden de conducir inspecciones oportunas en mayor cantidad de plantas de China e India. Sin embargo, la mayoría de las inspecciones extranjeras, incluyendo aquellas de India y China, aún son realizadas por Investigadores de los EEUU.

La Guía para Viajes e Inspecciones Internacionales [Guide to International Inspections and Travel] provee al personal de la FDA los procedimientos operacionales, de inspección, y de investigación y puede encontrarse en la página web de la FDA (<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ForeignInspections>). Esta guía contiene información con respecto a la autoridad, objetivos, responsabilidades, políticas e instrucciones y referencias para asistir a los Investigadores y analistas que conducen las inspecciones internacionales.

La inspección internacional de la FDA de EE.UU.

El propósito de las Inspecciones Internacionales es asistir en el cumplimiento de la misión general de la FDA para asegurar que los medicamentos, dispositivos médicos, productos biológicos y alimentos manufacturados en países extranjeros con el propósito de distribuirse en los EEUU, cumplan con las leyes y reglamentaciones, que los no-cumplimientos sean identificados y corregidos y que cualquier producto inseguro o ilegal sea retirado del mercado. Además, la FDA ha inspeccionado laboratorios toxicológicos extranjeros y otras instalaciones involucrados en los ensayos para aprobaciones pre-NDA [New Drug Application, por sus siglas en inglés] para asegurar el cumplimiento de los requerimientos de las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLPs) [GLP, Good Laboratory Practice].

El programa de inspección internacional de la FDA es gestionado por la *Division of Field Investigations* (DFI) [División de Investigaciones de Campo] y por la *Office of Regional Operations* [Oficina de Operaciones Regionales] dentro del *Office of Regulatory Affairs* [Oficina de Asuntos Regulatorios]. Las operaciones diarias referentes a las inspecciones internacionales, la armonización global y las actividades

internacionales relacionadas son realizadas por la *International Operations Branch* (IOB) [Rama de Operaciones Internacionales] en la DFI. La DFI realiza todas las selecciones de Investigadores/Analistas de la *Office of Regional Operations* que están participando en las inspecciones internacionales. La DFI efectúa la selección a partir de los miembros disponibles de los Cuadros Internacionales determinando aquellos más calificados para el tipo de trabajo en un viaje específico.

Las solicitudes de inspecciones internacionales pueden provenir de cinco Centros de la FDA (CDER, *Center for Drug Evaluation and Research* [Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos]; CDRH, *Center for Device Evaluation and Research* [Centro de Evaluación e Investigación de Dispositivos]; CVM, *Center of Veterinary Medicine* [Centro de Medicina Veterinaria]; CFSAN, *Center for Food Safety and Applied Nutrition* [Centro de Seguridad Alimentaria y Nutrición Aplicada]; y CBER, *Center for Biologics Evaluation and Research* [Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos]). En el caso de Productos Farmacéuticos esta actividad puede ser el resultado de una presentación de NDA, ANDA [Abbreviated New Drug Application, Aplicación Abreviada de un Nuevo Producto] o PMA [Pre-market Approval, Aprobación pre-comercialización] o por el registro y listado de una firma o por haberse hallado un producto que viola la legislación y que se ha importado en los EEUU. Hay inspecciones de vigilancia para aquellas firmas que exportan productos en los EEUU o sus API [Active Pharmaceutical Ingredient] son usados para elaborar productos presentes en el mercado de EEUU. Otras inspecciones pueden surgir por el hecho de tener la firma un historial de inspecciones previas que demuestran violación de la legislación involucrada y/o tiene problemas relacionados a los MDRs [Medical Device Reporting, Reportes de Dispositivos Médicos], reacciones adversas o se han visto involucradas en retiros del mercado (ya sea en los EEUU o para productos similares comercializados en otros países).

Las inspecciones internacionales difieren de las inspecciones domésticas efectuadas por la FDA en los EEUU ya que en estas últimas los Inspectores se presentan frecuentemente en los establecimientos sin aviso previo, en cambio en las internacionales generalmente se precisa de una pre-notificación. La DFI/IOB envía solicitudes incluyendo la fecha de inspección propuesta al manufacturero extranjero ya sea contactándolo directamente o por medio de un agente en los EEUU.

La DFI/IOB generalmente asignará la inspección de varias firmas durante cada viaje internacional asegurando que la duración promedio sea de un periodo de tres semanas. Las firmas seleccionadas durante un viaje generalmente serán limitadas a la manufactura de un tipo de producto. El tiempo asignado para cada inspección varía dependiendo del tipo y cantidad de productos a ser cubiertos. Por ejemplo, es común para instalaciones que elaboren formas farmacéuticas sólidas disponer una inspección de cinco días por medio de un Inspector de vigilancia, en cambio, para sitios manufactureros de productos inyectables, la inspección podría durar más. Es una rutina que un representante (especialista) de la *Division of Scientific Investigations* (DSI) [Divi-

Hacer clic.Tirar.Girar.

¡Listo! Nuestro nuevo conector estéril sin género, es tan simple como eso.



100%
Quality Control



Genderless



Intuitive 3-step
Connection

El nuevo conector estéril Kleenpak® Presto es la nueva generación de dispositivos de manejo de fluidos de un solo uso de la gama Allegro™, para mayores niveles de aseguramiento de la esterilidad.

Este conector, único y revolucionario, no tiene género, permitiendo una conexión estéril permanente entre dos flujos de fluidos para una amplia gama de aplicaciones biofarmacéuticas. Cada dispositivo se inspecciona en busca de defectos en la tira de protección y en la soldadura, y son individualmente numerados en serie durante la fabricación para una trazabilidad del 100%.

Conexiones estériles en tres pasos sencillos, rápidos e intuitivos: Hacer Clic, Tirar, Girar.

La transferencia de fluidos nunca ha sido más simple –o más segura– gracias a Presto.

Visite www.pall.com/presto
Para mayor información contactarse a ventasargentina@pall.com

Mejora Continua de Bioprocesos



© 2016 Pall Corporation. Pall, **PALL** Allegro and Kleenpak are trademarks of Pall Corporation.
® indicates a trademark registered in the USA. GN16.6545

sión de Investigaciones Científicas] acompañe al Investigador durante las inspecciones cuando las mismas han sido solicitadas por el *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER). (Nota: con el inicio de las inspecciones de la FDA en China e India, el preanuncio de las inspecciones se origina normalmente en la oficina del país y generalmente proveerán un aviso de una semana).

Los Investigadores de la FDA han sido entrenados en sus políticas y procedimientos que incluyen QSIT (*Quality System Inspection Technique*) [Técnica de Inspección en Sistemas de Calidad], *Compliance Manuals* [Manuales de Cumplimiento], *FDA Interrogation Techniques* [Técnicas de Interrogatorio de la FDA] y *On-the-Job Training with National Experts* [Entrenamiento *in-situ* con Expertos Nacionales]. Los Investigadores también son entrenados en los procesos y técnicas de Inspección para detectar adulteraciones y contaminación. Los lectores pueden encontrar información de utilidad para prepararse para una inspección de la FDA en los siguientes enlaces en el sitio *web* de la FDA de EEUU:

- *Investigations operations manual* [Manual de investigación de operaciones] www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM
- *Inspection guides* [Guías de Inspección] www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides
- *Inspection References, Guides and Field activities* [Referencias de Inspección, Guías y actividades de Campo] www.fda.gov/ICECI/Inspections
- *Compliance Program Guidance Manual* (CPGM) [Manual Guía del Programa de Cumplimiento] www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/Compliance-ProgramManual/default.htm
- *Inspection Database* [Base de Datos de Inspección] www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm222557.htm

Los Inspectores internacionales generalmente reciben orientación desde los Centros o en algunos casos podría ser necesario recurrir a las oficinas centrales de la FDA para recibir instrucciones antes del viaje. La DFI asegurará que todos los problemas/preguntas que los Centros deseen resolver sean conocidos por los Inspectores. La DFI ubica y arma todos los NDAs, ANDAs, INDs [Investigational New Drug Application], DMFs [Archivo Maestro de Medicamentos], PMAs, NADAs [Nueva Aplicación de Medicamento para Animales], etc., para el uso del Investigador/Analista. Estos documentos estarán disponibles para su revisión durante las reuniones de instrucción planificadas. Inmediatamente antes de la visita, el Investigador revisará los eventos actuales, los *Establishment Inspection Reports* (EIRs) [Reportes de Inspección a Establecimientos] y Notificaciones 483 previos, la correspondencia entre la Compañía/Oficina Central, las Evaluaciones Internas, los memos de Asignación, el Material de Referencia, las Acciones de Campo/Retiros del Mercado y los Reclamos (si existen).

La preparación del sitio sujeto a inspección

Una CMO puede esperar la inspección de la FDA de EEUU cuando el respectivo DMF sea activado por sus clientes por primera vez. Cuando las compañías registran

una NDA, ANDA o 503b, también pueden esperar recibir una inspección. Para la aprobación pre-inspección, la FDA típicamente envía dos Inspectores, uno es un generalista en GMP y el otro es un especialista. Los especialistas son comúnmente Inspectores que son reconocidos por la FDA de EEUU como especialistas o expertos en una determinada área como química o microbiología. Ocasionalmente un ingeniero puede asumir el rol de especialista. La FDA de EEUU generalmente contacta la compañía dos a cuatro meses antes de la inspección para confirmar la fecha de la misma y facilitar los preparativos del viaje (ver nota arriba). En algunas oportunidades la FDA de EEUU le solicitará a la firma sugerir un hotel para la estadía de los Inspectores. Al contrario de lo que realiza la TGA, [Therapeutic Goods Administration, Administration de Productos Terapéuticos, Australia] y la Unión Europea, en las cuales los Inspectores cargan sus gastos de viaje a la firma en forma directa, los Inspectores de la FDA de EEUU pagan sus propios gastos de viaje. Una buena forma que tiene la firma de conocer el presupuesto para los hoteles es verificar en la Guía del gobierno federal de los EEUU las autorizaciones sobre el máximo que los empleados gubernamentales pueden gastar en hotel para una determinada región. (https://aoprals.state.gov/content.asp?content_id=184&menu_id=78)

Cuando la compañía no usa el inglés para su operación diaria, deben identificar el/los traductor(es) dentro de la misma compañía o de un servicio externo. Idealmente los traductores deberían conocer las GMPs básicas de tal forma de que los comentarios de los profesionales de calidad le sean familiares. Si es posible, sería deseable que conozcan los Sistemas de Calidad de la compañía y sus operaciones. Al menos, los traductores deberían visitar el sitio antes de la visita de las autoridades de inspección. Debe recordarse que los traductores deben tener bien claro que deben traducir las preguntas efectuadas por los Inspectores y traducir la información provista por los representantes de la firma.

Antes de la inspección, los Investigadores generalmente solicitan la lista de las políticas y Procedimientos Estándar de Operación (SOPs) [Standard Operation Procedures]. Ellos pueden también solicitar organigramas, lista de OOS [Out of Specification, Resultados Fuera de Especificación], OOT [Out of Trend, Resultados fuera de Tendencia], CAPAs [Corrective Actions Preventive Actions], cambios recientes en la documentación/producción/laboratorio, retiros del mercado, reclamos, etc. Si los documentos del sitio no están en inglés, decidirán qué documentos críticos deberían traducirse a este idioma (al menos los elementos claves).

La firma debería obtener los registros de despacho de los productos exportados a los EEUU ya sea para distribución o para ulterior proceso y exportación. Esta información debería estar inmediatamente disponible si fuera solicitada por los Inspectores. La información general de la distribución de los productos se presenta durante la reunión introductoria/inicial y la información específica de la distribución se efectúa si fuera solicitada por los Inspectores. Los Inspectores necesitan de esta información cuando

preparan el Reporte de Investigación del Establecimiento (EIR) una vez efectuada la inspección. El EIR generalmente contiene la información sobre el agente en EEUU de la empresa, la empresa en cuestión, los productos enviados, y el volumen de distribución y el propósito de uso programado.

Un sitio bien preparado es crítico para pasar una inspección exitosa. Todo el personal de la compañía involucrado en la inspección, incluyendo el personal de seguridad, deben conocer sus roles, responsabilidades y derechos de decisión durante la inspección. Deben también estar al tanto de los derechos de la compañía y de la agencia de inspección antes de la llegada de los Investigadores. Si el sitio ya ha sido inspeccionado por las mismas autoridades anteriormente, todos los involucrados en la inspección deberían estar familiarizados con los reportes previos de inspección, las citas recibidas y las respuestas/compromisos asumidos.

La compañía debería preparar las instalaciones para la inspección -limpieza, reparación y pintura si es posible- para demostrar que las instalaciones están bien mantenidas. Una sala de reuniones debe estar disponible y la mayoría de los documentos/datos que probablemente sean requeridos deberían ser trasladados allí de tal manera que sean fácilmente ubicados y provistos a los Inspectores si los mismos fueran solicitados durante la inspección. Ideal-

mente, el sitio debería conducir un simulacro de inspección en forma anticipada para que todos, incluyendo los traductores, comprendan el proceso de inspección y sus respectivos roles durante la misma. Además, con esta práctica el sitio será capaz de identificar sus fragilidades y deficiencias durante el simulacro de inspección y de esta forma tendrá la oportunidad de remediarlas. En el caso de que no hubiera suficiente tiempo para corregir problemas antes de una inspección, el sitio puede crear un plan de mitigación que se puede mostrar a los Inspectores. Si los Investigadores identifican la misma deficiencia durante la inspección podría pasar que no citen la deficiencia en sus observaciones, ya que la firma ha identificado el problema ella misma y ha establecido un plan de mitigación.

Algunas firmas tienen una política que requiere que los visitantes a un sitio firmen documentos como el registro de visitantes, acuerdo de confidencialidad, descargo exceptuando a la empresa de cualquier responsabilidad u obligación en caso de accidente, etc., y para ello deben solicitar a los Inspectores seguir los procedimientos de la firma en primer lugar. Sin embargo, es posible, que los Investigadores se nieguen a seguir algunos de estos requerimientos por lo que la firma debe prepararse anticipadamente para tratar estas situaciones. Las empresas en general sortean sus propios requerimientos por medio



SERVICIO TÉCNICO PARA EVENTOS

GRUPO GUIBA
SERVICIOS TÉCNICOS PARA EVENTOS

Traducción Simultánea por Infrarrojo
Pantallas de Leds
Circuito Cerrado de TV
Videoconferencias
Proyecciones Multimedia Full HD
Sonorización Profesional
Computadoras y Notebooks
LCD y LED
Centro de Informes - Busca Personas

Pje. Angaco 4237 C1257AAE - CABA
Tel: (011) 4922-9899 / info@guibatecnica.com
www.guibatecnica.com



CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Silvia Giarcovich
Farmacéutica - Dra. en Bioquímica - Master of Science

La experiencia como garantía

Estudios Farmacocinéticos y de BDDE
Bioexenciones
Enfoque y Estrategia de Registros
Cambios Post Registro
Factibilidad de Transferencias y Desarrollos

Los Estudios Farmacocinéticos y de Biodisponibilidad y Bioequivalencia se realizan en conjunto con FP Clinical Pharma.

silviagiarcovich@centro-eclin.com.ar
cel: 11-3701-3331 | www.centro-eclin.com.ar

de la aprobación de la alta gerencia para poder proceder con la inspección.

Como parte de la preparación para la inspección, la firma podría querer conocer los antecedentes de los Inspectores y la historia de inspección de los mismos por medio de las 483/EIR que hayan emitido o por medio de las cartas de advertencias que se hayan enviado como consecuencia de sus inspecciones. Las 483s, EIR y cartas de advertencia, pueden ser obtenidas en algunos casos directamente del sitio web www.FDA.gov o a través de la solicitud de la *Freedom of Information Act* (FOIA) [Acta sobre la Libertad de Información]. Hay además varias compañías a las cuales se les puede solicitar esta averiguación. Conocer de antemano los antecedentes de los Inspectores y los tópicos críticos en los que se focaliza la FDA, tales como en los años recientes ha sucedido sobre la integridad de datos, ayuda a las empresas a prepararse para una inspección exitosa.

Durante la inspección

En las inspecciones internacionales, usualmente un representante de la compañía buscará a los Inspectores en el hotel en el cual están alojados y los llevará al sitio. Los Inspectores deberán estar acompañados durante todo el tiempo de su estadía en el lugar de inspección por razones de seguridad, salvaguardia y razones de gestión de la inspección.

Luego de la llegada de los Inspectores y de los correspondientes saludos (intercambio de tarjetas de presentación), se efectúa una reunión de apertura donde la gerencia más alta del sitio debe estar presente. En las inspecciones de la FDA, generalmente los Inspectores presentan sus credenciales antes de la reunión inicial y comentan el propósito de la inspección. Durante la reunión inicial, el sitio debe proveer una breve reseña de la firma, la descripción y/o plano de las instalaciones resaltando la cantidad de espacio, las áreas de producción, las de expedición, una breve explicación de la operación y de los productos, los Sistemas de Calidad y el organigrama. Esta es una oportunidad también para que la compañía notifique a los Inspectores anticipadamente de cualquier situación que podría afectar la inspección. (Por ejemplo, el Experto en la Materia no está en el sitio, o si existe cualquier actividad edilicia que se estuviera ejecutando durante el período de inspección, cualquier obligación religiosa o por vacaciones durante el tiempo de inspección, etc.)

Un recorrido por las instalaciones es generalmente la primera actividad que desea efectuar un Investigador. El primer día de la inspección, antes de la reunión inicial, es una buena práctica solicitar que un miembro del personal recorra toda la ruta de inspección (incluyendo pasillos) para verificar nuevamente la limpieza, ubicación de señalizaciones y etiquetas y otros aspectos que podrían suscitar cuestionamientos. Las agencias regulatorias europeas tienen la reputación de focalizarse más en las instalaciones, pasar más tiempo en los áreas operativas y conversar con los empleados. El sitio debería estar seguro que cualquier personal que se encontraría durante la visita está preparado para responder preguntas. Los Investigadores pueden solicitar y

frecuentemente lo hacen- volver a ver un área, por lo que el sitio debería estar preparado durante todo el tiempo que dura la inspección. (Nota: se debería estar preparado para operar siempre en este nivel de preparación). El sitio también debería asegurar que los Investigadores sigan todos los procedimientos durante la recorrida en las instalaciones de las distintas áreas (medidas de seguridad de las computadoras, requerimientos de vestimenta, seguridad, operación adecuada de los sistemas de bloqueos de puertas, uso de líquidos de lavado/desinfectantes de manos, etc.).

Dado que solamente los productos que están sujetos a requerimientos de pre-aprobación y/o aquellos que se exporten a los EEUU son cubiertos durante las inspecciones internacionales, el recorrido de las instalaciones se halla limitado a aquellas que están relacionadas con los productos involucrados. Sin embargo, las áreas comunes tales como los almacenes y el laboratorio de control de calidad se hayan incluidos en la recorrida. Algunos Inspectores podrían requerir revisar la documentación relacionada a otros productos elaborados en las mismas áreas que los productos sujetos a la inspección ya que aunque no sean exportados a los EEUU, los mismos están involucrados bajo el mismo Sistema de Calidad.

Durante la recorrida, algunos Inspectores podrían detenerse y solicitar al personal sus nombres, qué tareas están efectuando e incluso desearían que la persona les explique qué es lo que están haciendo con suficiente detalle para que el Inspector verifique que comprende su trabajo y los procedimientos. Los Investigadores luego podrían solicitar los registros de entrenamiento de ese personal para asegurar de que existe un adecuado programa de entrenamiento y que el mismo se sigue. Los Investigadores podrían también seleccionar registros de liberación y documentación relacionados a las materias primas almacenadas en un almacén, tales como IQ [Calificación de Instalación, por sus siglas en inglés], OQ [Calificación de Operación, por sus siglas en inglés], PQ [Calificación de Performance, por sus siglas en inglés] y registros de mantenimiento preventivo y calibración referidos a equipos y dispositivos de las áreas de manufactura, para revisarlos con posterioridad.

Luego de la recorrida de las instalaciones, los Inspectores comenzarán a revisar los registros de los Sistemas de Calidad y la documentación correspondiente. Es en este momento donde las prácticas de documentación se ponen a prueba. La FDA es bien conocida por enfatizar este aspecto de la inspección. Típicamente los documentos que se solicitan son los siguientes:

- Especificaciones de materiales de entrada, de proceso y cambios
- Registros de producción de medicamentos/dispositivos médicos, registros de lotes producidos
- Documentación de validación
- Control de cambios
- Entrenamiento
- Reclamos
- Acciones de campo/retiros del mercado
- Eventos OOS/OOT
- Registros De investigaciones/excepciones

- CAPAs y estado actualizado
- Investigaciones de laboratorios
- Registros de ensayos de Control de Calidad
- Datos ambientales (control de plagas, monitoreo ambiental)
- Documentación de control de proveedores

Durante la inspección, los Investigadores evalúan las instalaciones, el personal y la documentación para determinar si las leyes y regulaciones aplicables son efectivamente cumplidas. En la misma, se recoge evidencia que eventualmente podrían ser usadas en subsecuentes acciones legales/judiciales. De todas las conversaciones y discusiones sostenidas se identifica/documenta todo el personal responsable de posibles infracciones.

Los Investigadores se comportan de una manera amistosa, digna y profesional. El comportamiento amigable del Investigador requiere, sin embargo, una respuesta del mismo nivel profesional y que sea concisa y exacta. Los representantes de la firma no deberían responder a esa actitud amistosa con respuestas superficiales y además deberían recordar que todo lo que se dice a los Investigadores es "registrado" y podría ser parte del Reporte de Inspección de la Agencia. Por el contrario, cuando se contesta a las preguntas, se debería ser honesto, hablar con confianza y estar seguro de la repuesta (no adivinar). Si es necesario, el representante debería clarificar la pregunta con el Inspector antes de responder. En el caso de que la pregunta no sea del área de experiencia o conocimiento del personal al que se le efectúa la pregunta, el mismo puede indicar que no conoce la respuesta a esa cuestión pero debe asegurarse que la respuesta sea posteriormente suministrada al Investigador. Los representantes del sitio deben tener una actitud cooperativa, respetuosa, amable, no confrontativa y profesional y solamente responder a las preguntas con hechos para los cuales está disponible la evidencia. **Se debe recordar la siguiente sentencia: si no está documentado, no ocurrió.** Los representantes del sitio no deberían sentirse obligados para llenar los silencios (pausas) con charlas adicionales ni tampoco preguntar a los colaboradores cuestiones añadidas en frente del Investigador.

Los Inspectores internacionales han sido instruidos con respecto a potenciales problemas de comunicación debido a las diferencias de lenguajes. El personal en las plantas podría aparecer como teniendo un inglés muy fluido pero podrían ocurrir eventuales dificultades por la rapidez de la conversación, uso de argot y diferencias de acentuación. Aunque la firma provea traductores, estas personas podrían carecer de experiencia en terminología técnica. Por lo tanto, los inspectores deberían hablar lentamente y con claridad. Sería conveniente verificar las respuestas repitiéndolas o preguntando cuestiones relacionadas para confirmar que se ha comprendido y asegurar que la información correcta ha sido suministrada (ver el siguiente enlace www.fda.gov/ICECI/Inspections/ForeignInspections).

El sitio debería solicitar a los Inspectores sesiones diarias de información sobre el transcurso de la inspección. Se puede solicitar una lista de las inquietudes que hayan surgido ese día y de las cuestiones que el Inspector desee

Los representantes del sitio deben tener una actitud cooperativa, respetuosa, amable, no confrontativa y profesional y solamente responder a las preguntas con hechos para los cuales está disponible la evidencia. Se debe recordar la siguiente sentencia: si no está documentado, no ocurrió.

revisar el siguiente día. Algunos Inspectores no suministran una actualización diaria de los problemas o potenciales problemas y en cambio algunos lo hacen. La comunicación diaria de las cuestiones suscitadas permite a la empresa enfrentar la situación antes del final de la inspección y antes que las mismas se trasformen en observaciones actuales. Debería recordarse que si una acción de remediación debe implementarse en la firma para responder a una determinada observación de un día concreto, deben también asegurarse que antes de concretar los cambios los procedimientos de control de cambios y el control de la documentación correspondiente se han seguido.

Las grabaciones de cinta o video de las actividades de inspección no están permitidas durante la inspecciones de

Packaging Farmacéutico
Impresión Flexográfica

Pharmafoil
 Calidad, Precisión, Confiabilidad.

Aluminio / Bióxido / Laminados
Desarrollo de envases flexibles
Procedimientos bajo Normas GMP

Tel. 4713-6800 / 6888 / 6999
www.pharmafoil.com.ar

“No hay nada peor que pueda ocurrir durante una inspección que la pérdida de confianza por parte del Inspector”

la FDA. Sin embargo, la firma puede asignar personas como responsables de la documentación de la conversación y otras actividades durante la misma. Ellos pueden registrar lo que se ha dicho tan exactamente como sea posible y documentar las fechas e identificar a los que han intervenido en la conversación.

El sitio debería limitar la cantidad de gente que interactúa u observa al Investigador durante todo el tiempo de la inspección. Cuando se solicitan registros, se debería revisar rápidamente esos registros **antes** de entregárselos a los Inspectores. Cualquier preocupación relativa a la revisión debería ser discutida internamente pero los registros no deberían ser modificados antes de su presentación a la FDA. Cuando se presentan esos registros, el que efectúa la presentación puede focalizarse en los aspectos positivos del proceso y la documentación y estar listo para explicar cualquier deficiencia que haya sido notada por el Inspector de la FDA (no hay que señalar al Inspector situaciones que podrían ser observadas pero se debería estar preparado para aclarar cualquier deficiencia que el haya notado). Cuando las respuestas, documentos y registros son cuestionados o impugnados, el representante no debería conducirse en forma defensiva o argumentativa. Si los Investigadores puntualizan un problema o preocupación potencial, el sitio debe simplemente tomar nota de ello y no expresar ni acuerdo ni desacuerdo. El sitio no deberá nunca de manera intencional engañar o mentir los Inspectores y la empresa debe informar a los Inspectores de manera inmediata cuando verifique que se le han suministrado respuestas incorrectas. La información correcta debe ser ofrecida tan pronto se halle disponible. No hay nada peor que pueda ocurrir durante una inspección que la pérdida de confianza por parte del Inspector.

El sitio no puede negarse rotundamente a las solicitudes del Investigador. En cambio, debe proceder con respuestas diplomáticas y tácticas. El sitio debería tratar de encontrar áreas de interés común que podrían ser aceptables para ambos lados. Por ejemplo, las fotos y los videos tomados por los visitantes no están permitidos en la mayoría de los sitios. Sin embargo, los Inspectores son estimulados a tomar fotografías de las condiciones que causan o potencialmente causarían que el producto infrinja las disposiciones legales y los incluyan en los EIR. En lugar de que los Investigadores tomen ellos mismos las fotos, se podría solicitar al personal de la empresa que lo haga en lugar de ellos para asegurar que el secreto comercial o equipos y prácticas patentadas no se hayan divulgado inadvertidamente.

Reunión de cierre

Luego de completar la inspección, la Reunión de Cierre se realiza con la más alta gerencia del sitio y su personal

debería estar presente para discutir los hallazgos de la inspección. Si el Inspector ha encontrado cualquier observación que pueda representar una violación de la legislación, emitirá un Formulario 483 de la FDA (Lista de Observaciones de la Inspección). El formulario 483 no se emite en la reunión de cierre, pero otras agencias también pueden informar observaciones en ese momento o después. Algunas agencias solo proveen un resumen oral de las observaciones. En el formulario 483, las observaciones similares generalmente son agrupadas y se dan ejemplos para indicar que la deficiencia es amplia o general. No hay citas de las regulaciones u opiniones y conclusiones del Inspector. Los Inspectores discutirán todas las observaciones en el formulario 483 y allí explicarán su significado. Sin embargo, las discusiones con respecto al significado de las observaciones efectuadas deben realizarse de manera continua durante la inspección de tal manera que no haya sorpresas en la reunión de cierre. Cualquier diferencia con respecto a las observaciones o desacuerdo sobre los hallazgos debería ser presentado por el sitio antes de la reunión de cierre y no durante el mismo.

La gerencia usualmente desea conocer si la firma ha sido o no aprobada al final de la reunión de cierre. Sin embargo, la FDA no otorga la autoridad para efectuar esa decisión a los Investigadores. En cambio, los hallazgos de la inspección deben ser evaluados posteriormente en los Centros para poder tomar la decisión final.

Después de la inspección

Luego que se ha emitido el formulario 483 de la FDA, inmediatamente luego de la reunión de cierre, se le solicita al Inspector que provea una copia del mismo a la DFI con una recomendación que incluya un breve resumen de los hallazgos. A su regreso, los Inspectores internacionales deben informar a la DFI de los resultados de todas las inspecciones, y cualquier circunstancia inusual que podría haber sucedido. En ese momento también se discute la prioridad de la preparación de los reportes. Basados en esa prioridad, los Inspectores preparan y entregan el reporte completo (EIR) a la agencia detallando los hallazgos y las conclusiones que resultan de la inspección. Algunas agencias suministran a las firmas un reporte borrador, una semana o dos luego de la inspección, y permiten efectuar comentarios sobre ese borrador antes que se emita el reporte final. Eso no es el caso de los EIR. Ya que los EIR son publicados bajo la Libertad de Información (FOI) [Freedom of Information], no hay aceptación o no-aceptación de la firma en los mismos.

Si la FDA hubiera emitido algún formulario 483, la compañía tiene un lapso específico para suministrar las respuestas a la FDA (generalmente son quince días laborables luego del último día de inspección pero se debería confirmar con el Inspector y generalmente el plazo está detallado en la carta de información que se recibe de la FDA). El proceso correspondiente al plan de acción de la auditoría para cada observación debe ser informado (causa raíz, corrección, acciones correctivas y preventivas).

Las repuestas deben contestar de manera clara y com-

pleta los hallazgos de la inspección y demostrar que se han comprendido las observaciones. Todos los hallazgos deben ser considerados. Se recomienda que los hallazgos contengan la "historia completa" ya que eventualmente podrían ser leídos por terceros (por ej., Centros de la FDA). Se debe proporcionar la evidencia y referencia correspondiente respecto a que las observaciones han sido corregidas. Debe recordarse revisar y evaluar cualquier otra situación similar en el sitio que podría estar relacionada con la observación específica ya que la FDA busca asegurar que todo el Sistema de Calidad se encuentre en estado de control. En algunas circunstancias las investigaciones y acciones correctivas podrían iniciarse pero no serían completadas dentro del período de quince días y esa circunstancia debería subrayarse en la respuesta inicial con el compromiso de informar periódicamente (mensualmente) a la FDA sobre la actualización del progreso hasta que se hayan solucionado en forma satisfactoria todas las observaciones.

Al identificar las acciones correctivas, la empresa debe tomar en cuenta el impacto de los productos, procesos y del Sistema de Calidad. La firma también debería identificar las acciones apropiadas para prevenir la recurrencia de los problemas observados e indicar una fecha final para completar todas las acciones correctivas y preventivas. Asimismo, debería explicar cómo se piensa monitorear las acciones correctivas y preventivas para asegurar su eficacia.

Cada acción correctiva y preventiva debería ser seguida hasta que se haya completado y debería también recogerse evidencia objetiva que demuestre que realmente lo ha sido. La gerencia es responsable de la designación del personal para llevar a cabo esta tarea.

La firma podría actualizar a la FDA sobre el progreso de las acciones que se ha comprometido a llevar a cabo en la respuesta, incluyendo la evidencia de aquellas acciones correctivas y preventivas que se hayan completado (incluyendo SOPs, documentos de entrenamiento, etc.; pueden incluirse fotografías o documentos aplicables para mostrar la evidencia de la corrección).

Se recomienda la preparación de una carpeta con la evidencia de todas las acciones que se han tomado para que sirva de futura referencia fácil de ubicar con respecto a las acciones completadas y que puedan ser usadas en inspecciones de seguimiento posteriores, ya que las mismas serían revisadas por la nueva inspección.

La FDA evalúa las observaciones del formulario 483 en conjunto con el EIR, toda la evidencia o documentos recogidos en el sitio y las respuestas suministradas por la compañía para determinar las acciones futuras, si es que las hay, necesarias para proteger la salud pública. Acciones regulatorias pueden tomarse contra el producto en los EEUU, por ej., secuestro o retiro del mercado de los productos de una firma y retiro de la aprobación de una NDA/ANDA/PMA.

Si no se observan violaciones de la legislación durante la inspección, la FDA de EEUU generalmente no procede a emitir un "certificado GMP" como lo hacen otras autoridades. En su lugar, la firma recibirá una notificación posterior de la FDA (generalmente una copia del reporte del Inspector) luego de la evaluación y cierre de la inspección y de haber recibido el CAPA de la empresa. Entonces, la firma puede celebrar el éxito de la inspección hasta que ocurra la próxima. Durante ese tiempo, la empresa es responsable de asegurar que el sitio cumpla con las GMPs en todo momento. ■



Dr. Vincent Chang: graduado en Química Inorgánica de la Missouri University y recibió el PhD en Química Orgánica de la Duke University. Luego de la universidad ingresó a Miles Laboratories y posteriormente a Burroughs Wellcome como Investigador Científico. Estuvo varios años en Syntex como Químico de desarrollo en las Bahamas antes de ingresar a Abbott en 1990, en la ciudad de Chicago. En el año 2004 fue nombrado Director Asociado para Operaciones de Calidad en el Área Asia Pacífico, Australia, África y Japón (PAA). Ocupó a continuación posiciones de mayores responsabilidades como Director de Servicios de Calidad y posteriormente como Director de Aseguramiento de Calidad para Operaciones por Contrato. En agosto del año 2015 el Dr. Chang pasó a ser el Director Gerente de YiLi Consulting proveyendo servicios de consultoría estratégicos y funcionales a compañías en temas relacionados a Aseguramiento de Calidad, GMP y actividades regulatorias.

No hacemos de todo,
hacemos lo que sabemos



Cobertura en 24 países de América del Sur, Central, Caribe y México

Sede central: General Deheza 3145, 1ro D. C1429EBC
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Teléfono: +54 11 5031 7898
info@phvlatam.com / www.phvlatam.com

Algunos de nuestros servicios:

- Responsable local de Farmacovigilancia
- Gestión de casos
- Reportes periódicos
- Entrenamiento y capacitación
- Monitoreo de literatura científica
- Auditorías
- Farmacovigilancia para Drogas Huérfanas
- Información Médica
- Diseño y conducción de estudios de Farmacovigilancia
- Actualización de información para prescribir

Una opinión acerca de...

La cultura del conocimiento

“La verdadera grandeza de la ciencia acaba valorándose por su utilidad” (Gregorio Marañón)

Acad. Dr. Héctor I. Giuliani

Con el advenimiento de la biología molecular y la ingeniería genética hacia 1975, a 35 años de la era de las fermentaciones industriales que iniciaron la producción de antibióticos en la década del 40 y el sucesivo desarrollo de la nanotecnología, en plena evolución usada extensivamente para definir las ciencias y técnicas a un nivel de nanoescala lo que permite trabajar y manipular las estructuras moleculares y sus átomos con la posibilidad de fabricar materiales y máquinas a partir de su reordenamiento, se ha ampliado la posibilidad de orientar el uso de bases científicas para la obtención de bienes y servicios.

Ciertos desarrollos técnico científicos pudieron llegar a ser entendidos por la sociedad que como valor agregado no hizo más que recibir una catarata de incógnitas que por diversas causas le son difíciles de dilucidar, no las interpreta por falta de conocimiento o bien por recibir información parcial o a veces nula.

Un caso de fresca actualidad, cual es el cultivo, la producción y el uso de la marihuana está provocando una amplia discusión en la cual intervienen actores de distinta índole que aventuran hipótesis y teorías que a lo único que contribuyen es crear más confusión en la calle.

Falta en esta cadena de informantes, quien se dedique a la docencia, ausencia que sostengo es de crucial importancia y que en algún momento se me ocurrió denominarla interlocución válida.

En el análisis de proyectos de Inversión en biotecnología y nanotecnología, donde se encadenan los conceptos de ciencia, tecnología y producción industrial, o ciencia, tecnología e innovación productiva, o ciencia, tecnología y optimización de lo ya creado o una pretensión de promover una innovación, es el interlocutor válido quien cumple el papel docente.

Generación del conocimiento científico

Según la Real Academia Española el conocimiento es el resultado de una acción humana ante determinada información obtenida a través de la observación de hechos y fenómenos que en definitiva definen a la ciencia.

La gente inconscientemente hace uso habitual del conocimiento científico, conjunto de hechos recogidos por las teorías y proposiciones científicas que describen hechos relativos al campo de la investigación.

Este conocimiento ayuda a comprender los temas críticos o aquellos que son motivo de debate público y contri-

“La ciencia es una actividad del hombre que se expresa, para la sociedad, a través de los beneficios de la tecnología. Aprender a traducir el potencial científico de nuestro país en auténticas innovaciones es la clave de una importante transformación social.”

buye a entender cómo hay factores que interactúan con el hombre y contribuyen a su bienestar.

Dice la National Science Foundation:

“En la sociedad contemporánea el ejercicio adecuado y consciente de los derechos democráticos del ciudadano depende crecientemente de la comprensión de la ciencia por todo el pueblo”

El conocimiento que a través de la ciencia es aprovechado por los estudiosos para desarrollar las tecnologías que usa la sociedad debe ser explicado al “hombre de a pie” para cerrar el circuito de la eficiente y útil aplicación.

El incremento de la calidad y de la expectativa de vida son el resultado de los avances en el desarrollo y síntesis de medicamentos, aditivos alimentarios, fertilizantes, pesticidas, avances en las comunicaciones, procesos petroquímicos y metalúrgicos entre otros factores.

El economista Mariano Laplane, integrante del panel “Ciencia, tecnología e innovación y cambio estructural en América Latina” realizado en el Ministerio de CyT¹ dijo: “Si queremos tener políticas más potentes y legítimas, debemos pensar políticas de ciencia, tecnología e innovación que no sean para la industria ni para los científicos, sino para la salud, la educación y para mejorar la calidad de vida de la gente. Tal vez sea más fácil reindustrializarnos por ese camino que por otros”. Me pareció una definición acertada y actual.

El conocimiento como proceso

Desde que la especie humana comenzó a crear cultura, es decir a modificar y remodelar el ambiente que la rodeaba para sobrevivir y desarrollarse, fue necesario también que comprendiera la naturaleza y las mutaciones de los objetos que constituían su entorno. Esto es la **alfabetización científica**.

La ciencia como bien público

La razón de ser de la actividad científica, o ciencia básica, como se ha dado en llamarla, no es el logro de resultados materiales, posibles gracias a la tecnología, sino la necesidad de alcanzar una comprensión cada vez más acabada de la realidad. Por ello **la ciencia**, a diferencia de la tecnología es un **bien público**.

El conocimiento debe llegar a la sociedad a través de la comunicación pública

Veamos por ejemplo algunas de las novedades científicas tomadas al azar y publicadas en un solo periódico de amplia difusión en un lapso de menos de 15 días:

- Logran cultivar una válvula del corazón a partir de células madre.
- Hallan el gen que explica la diferencia de tamaño de los perros.
- Aprueban dos nuevas drogas para la artritis reumatoidea
- El INTI desarrolló una pintura con propiedades bactericidas
- Descubren cómo regular el azúcar en la papa.
- Identifican un gen relacionado con el riesgo de obesidad.
- Convierten células de médula ósea en espermatozoides.
- Probarán una vacuna contra la cocaína.
- Disminuye la mortalidad por ciertos tumores.

Para interpretar estos hechos sin duda es necesario tener una cultura amplia de los artificios científicos y poder entrelazar los mismos para darse una razonable explicación ¿Cuánta gente domina esta cultura del conocimiento? ¿Y cuanta permanece en una nube de confusiones que generan la ignorancia que impide analizar qué es lo que está sucediendo?

Ciencia y tecnología

La ciencia es una actividad del hombre que se expresa, para la sociedad, a través de los beneficios de la tecnología. Aprender a traducir el potencial científico de nuestro país en auténticas innovaciones es la clave de una importante transformación social.

¿Cómo instalar en la población la percepción de la ciencia o el conocimiento científico?

- a) Es necesario que los diarios y revistas, los programas de TV y los noticieros dediquen a la ciencia tanto espacio como a la política, al deporte y al espectáculo.
- b) La divulgación científica no solo es un elemento de propaganda del trabajo científico sino que tiene la función social de ilustrar a la población y educarla respecto de lo que es el avance gradual del conocimiento.

Temas de interés público que necesitan de un asesor científico

• Seguridad Medioambiental

¿Alterarán los organismos transgénicos el equilibrio de las poblaciones en los ecosistemas naturales?

¿Transferirán los organismos transgénicos genes alterados a parientes salvajes y alterarán la biodiversidad?

• Seguridad en alimentos y salud

¿Serán seguros los alimentos a base de animales y plantas transgénicos?

¿Tendrán los alimentos transgénicos igual valor nutritivo?

• Efectos sociales y económicos

¿Qué efectos globales tendrá la tecnología sobre la industria agrícola mundial?

¿Otorgarán las patentes el control sobre cultivos clave a unas pocas grandes compañías?

• Cuestiones morales y éticas

¿Son expoliados los países pobres de sus recursos genéticos?

¿Tenemos derecho a *no* utilizar la biotecnología, aunque sirva de ayuda para el tratamiento de enfermedades y el incremento de la producción de alimentos?

• Cuestiones legales

¿Otorgan las leyes actuales suficiente protección a los agricultores, consumidores, ganado y medio ambiente?

¿Deberían etiquetarse como tales los alimentos transgénicos?

Conclusión

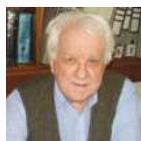
El científico hace ciencia y el hombre de la calle usa ciencia; ambos ya están convencidos que el código genético es universal y fue descubierto por Watson y Crick en 1952.

En 1979: Cohen en las Universidades de California y Stanford patentan el "Uso de plásmidos bacterianos para introducir DNA "extraño" en células bacterianas y así producir proteínas humanas". Fue la primera fabricación de un transgénico y se constituyó en el acontecimiento inicial de la historia biotecnológica.

La mejor ciencia es aquella de la cual pueden usarse sus resultados y éstos son comprendidos por la sociedad, señal que la información entre el científico y el usuario ha sido bien transmitida.

Dijo Albert Einstein (1879-1955): "¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida más fácil, nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es esta, simplemente: porque aún no hemos aprendido a usarla con tino". ■

1 Seminario Internacional "La CTI como eje de nuevos paradigmas productivos. Desafíos actuales para el desarrollo en la sociedad del conocimiento", organizado por el Centro Interdisciplinario de Estudios en Ciencia, Tecnología e Innovación (CIECTI), en el Auditorio del Centro Cultural de la Ciencia (C3) de Palermo.



Acad. Dr. Héctor I. Giuliani: Fue Investigador Principal del Instituto Superior de Sanidad de Roma. En la industria farmacéutica ocupó cargos gerenciales en desarrollo, producción y asuntos regulatorios. Participó diversas Sociedades Científicas y Profesionales. Fue consultor de la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial, miembro de la Comisión Asesora de Desarrollo Tecnológico del Conicet, miembro de la comisión de Salud del Foro Argentino de Biotecnología, asesor de la Dirección Nacional del Centro Argentino Brasileño de Biotecnología, miembro de la Fundación Funprecit para el desarrollo de las ciencias. Ocupó la Presidencia de la Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial y fue director de la revista de la entidad entre 2003 y 2013. Es Director Ejecutivo de la Farmacopea Nacional Argentina. Desde el año 2004 es Miembro Titular de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.

SENSAPHONE® Remote Monitoring Solutions

SENSAPHONE® Monitorea | Notifica | Chequea Status

Sensaphone tiene una Solución de Monitoreo para cada Aplicación.

- Areas de Temperatura y Humedad Controladas
- Depósitos
- Cadena de Frío
- Data Centers
- Equipos y Procesos Críticos

Nuevo Sensaphone WEB600: Seguimiento y Notificación de Alarma basado en la web.

SOLUCIONES DE MONITOREO REMOTO

Los eventos inesperados ocurren. Pero los sistemas de monitoreo remoto de Sensaphone están alerta todo el tiempo para notificarlo en cada irregularidad, para que ud. pueda actuar y prevenir costosas pérdidas de productos, de equipos y procesos. Desde sistemas wireless hasta sistemas para ultra-baja temperatura.

Inputs del Sensor:

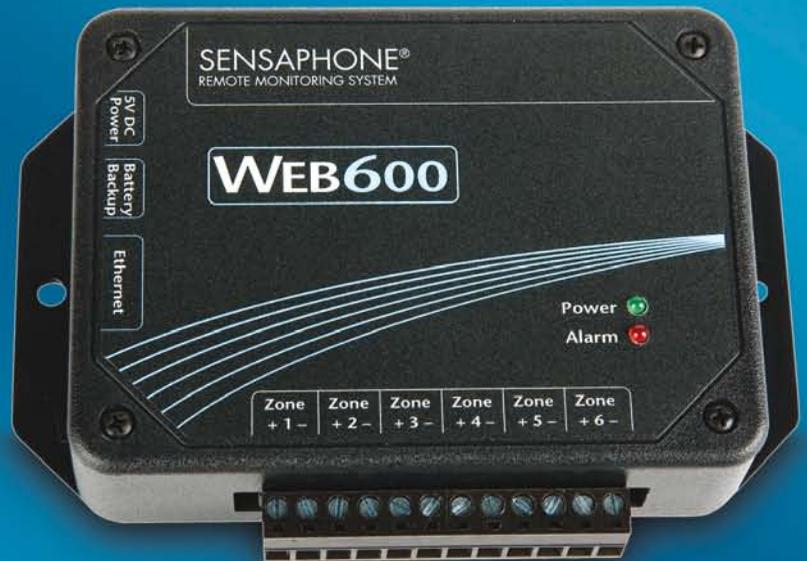


Conecta hasta 6 sensores externos, controlando diferentes equipos y condiciones ambientales. Cada Input se puede conectar a un sensor de temperatura, un transductor analógico, o un interruptor de contacto seco.

Web Status:



Mediante una página web se accede al status y al historial. El Web600 tiene un servidor web incorporado que ofrece acceso rápido e información sobre sus condiciones controladas.



1- MONITOREA una locación remota y notifica si hubiere alguna alarma. Usted puede verificar en todo momento las condiciones actuales.

- | | |
|-------------------|----------------------|
| Temperatura | Acceso No Autorizado |
| Humedad | Humo |
| Presión | Agua |
| Fallas de Equipos | Corriente Eléctrica |

2- NOTIFICA de distintas maneras cuando un problema sea detectado. Puede llamarlo a Ud. por teléfono y a otros responsables y hablarle acerca del problema ocurrido. Incluso mandar e-mails, fax y más. Apenas se detecte una situación anormal, **Sensaphone** lo ubicará y le informará.

- | | | |
|----------|---------|--------|
| Teléfono | Pager | SMS |
| Fax | Celular | E-mail |

3- VERIFICA STATUS TODO EL TIEMPO

aunque no se haya alcanzado ninguna situación crítica Ud. siempre puede verificar el estado de situación y quedarse tranquilo. A través de una llamada telefónica podrá escuchar que todo está OK. Con algunos modelos también puede verificar el status mediante la web.

Análisis de variantes de carga de anticuerpos monoclonales terapéuticos usando un gradiente de pH

Introducción

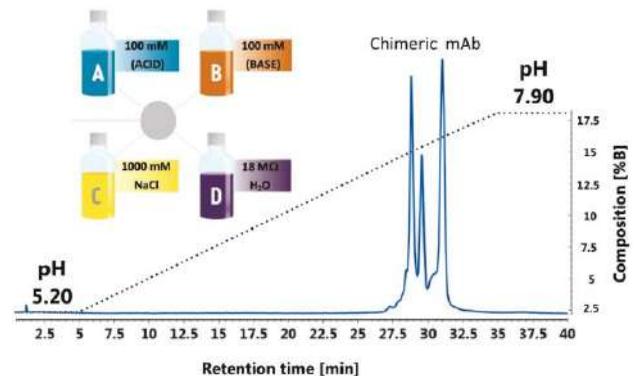
Los métodos de separación basados en la carga juegan un rol muy importante en los estudios de caracterización y control de calidad de los productos bioterapéuticos⁽¹⁻⁴⁾. La caracterización de las especies cargadas de anticuerpos por cromatografía de intercambio iónico (IEX) tiene gran difusión en la industria biofarmacéutica por su capacidad de resolver especies proteicas relacionadas por su conformación, tamaño, variantes de secuencia, glicosilación y modificaciones postraslacionales. La popularidad de IEX para el análisis de variantes de carga de productos bioterapéuticos se basa fundamentalmente en la capacidad de caracterizar proteínas bajo condiciones no desnaturizantes combinado a la capacidad de aislar variantes de carga.

La separación de proteínas por IEX permite la elución de las proteínas de la columna cromatográfica en base al uso de sales (que actúan por fuerza iónica) o gradientes de pH. Aunque los mecanismos de separación de estas modalidades son diferentes, la separación óptima para cada anticuerpo individual requiere en ambos casos de la evaluación de parámetros comunes tales como columna, composición de la fase móvil y el perfil del gradiente, sea este de pH o de concentración de sales⁽⁵⁾. Es claro que cualquiera sea el caso, esta evaluación de los parámetros de proceso consume mucho tiempo y empleo de procesos iterativos, que incluyen la preparación y prueba de soluciones buffers de naturaleza y composición variable. Este requerimiento es un desafío para la sistematización y automatización del proceso de desarrollo de métodos, objetivo perseguido para mejorar la eficiencia del flujo de trabajo.

En este trabajo se aprovecha la versatilidad de un sistema de gradientes cuaternarios de cromatografía líquida de alta performance (HPLC), con un software diseñado específicamente para la mezcla de fases móviles puras individuales (Auto*Blend Plus Technology), produciendo un gradiente de pH efectivo para la separación de variantes de carga de proteínas terapéuticas en forma simple y automatizada. Se utilizaron mezclas de sales con diferentes valores de pKa para incrementar la capacidad y extensión del rango efectivo de pH de trabajo, algo que no podría conseguirse con una sola especie de buffer. Adicionalmente, esta tecnología demostró una flexibilidad suficiente como para permitir al analista cambiar entre gradientes de pH a sales durante el desarrollo para una determinación, permitiendo el ajuste de los parámetros óptimos de separación. Para evaluar la flexibilidad del análisis de

variantes de carga de proteínas con gradiente de pH se utilizó el anticuerpo monoclonal infliximab.

Figura 1: Gradiente automatizado de pH entre 5,2 y 7,9 utilizando el sistema indicado para la separación de variantes de carga de truncamiento de lisina en un anticuerpo monoclonal quimérico (infliximab).



Materiales y métodos

Se utilizó una columna de intercambio catiónico fuerte, Waters Protein-Pak High Resolution SP de 4,6 x 100 mm con partículas de 7 µm, acondicionada como se indica en sus instrucciones de uso. El ácido 2-N morfolino etanosulfónico, sal sódica monohidrato (MES), fosfato dibásico de sodio y cloruro de sodio fueron adquiridos a Sigma-Aldrich. El gradiente de pH se generó a través del software de aplicación Auto*Blend Plus de Waters Corporation y se monitoreó en línea con un monitor Age Healthcare pH/C-900.

La calibración se efectuó a un caudal de 1 mL/min con la columna fuera de línea usando los valores de pH de referencia de tablas empíricas. Las muestras mAb, evaluadas en todas las pruebas, se utilizaron tal como fueron recibidas en una concentración de 20 µg/mL.

Condiciones experimentales

Sistema LC: AQUITY UPLC H Class con Auto*Blend Plus software

Detección: AQUITY UPLC TUV, 280 nm

Columna: Waters Protein-Pak Hi Res SP, 4,6x100 mm, 7 µm dp

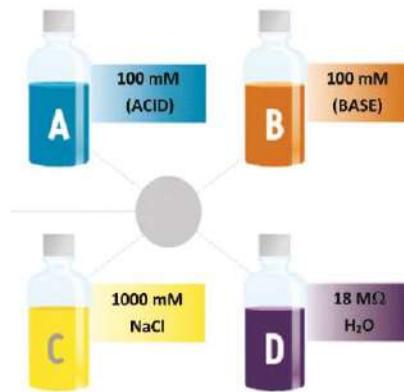
Temperatura columna: 25°C

Temperatura Muestra: 4°C

Volumen inyección: 3 µL

Caudal: 0,5 mL/min

Figura 2: Ejemplo de la interface intuitiva para la programación de gradientes de pH o gradientes de sales generados por la tecnología AutoBlend Plus. Los algoritmos toman los valores especificados y automáticamente calculan el porcentaje de ácido y de base requeridos para dispensar el gradiente de pH deseado y su fuerza iónica.



Concentration to deliver: 20 mmol/L
Recommended pH range: 5.15 to 7.90

Selection
Buffer system: MES (ACID) and Dibasic Phosphate (BASE)

Line A: Acid: MES monohydrate 100 mmol/L
Line B: Base: Dibasic Sodium Phosphate 100 mmol/L
Line C: Salt: Sodium Chloride 1000 mmol/L
Line D: Aqueous: Water

Gradient settings

Add	Delete	Time (min)	Flow Rate (mL/min)	pH	pH Curve	Salt (mmol/L)	Salt Curve
		0:00	0.500	6.50	Initial	40	Initial
		15:00	0.500	7.50	6	40	6
		15:01	0.300	7.20	6	500	6
		20:01	0.500	7.20	6	500	6
		20:02	0.300	6.50	6	40	6
		35:02	0.300	6.50	6	40	6

- Fase móvil A: 100 mM MES monohidrato
- Fase móvil B: 100 mM fosfato dibásico de sodio
- Fase móvil C: 1000 mM NaCl
- Fase móvil D: 18 MΩ AGUA
- Concentración Buffer: 20 mM
- Gradiente: pH 5,2 a 7,9 (figura 2), 6,5 a 7,5 (figura 6)
- Recolección y procesamiento de datos: UNIFI Scientific Information System v 1,6

Resultados y discusión

Desarrollo de métodos

La figura 2 muestra un gradiente de pH programado a partir de soluciones puras y stocks concentrados en un sistema cuaternario de HPLC. La tabla de gradiente muestra una interface simple y amigable donde el gradiente se expresa directamente en términos de pH y fuerza iónica. El algoritmo del software puede controlar independientemente el pH y fuerza iónica permitiendo al analista generar una

Figura 3: Ejemplo de una tabla empírica usada en el software. Nueve mezclas de buffer estándar se usaron para crear una tabla de referencia como base para dispensar automáticamente un pH de rango 5,2 a 7,9.

Buffer System Details (Read-Only)

Buffer System

Buffer system name: MES (ACID) and Dibasic Phosphate (BASE)

Buffer concentration to deliver: 20 mmol/L

Acid concentration: MES monohydrate 100 mmol/L

Base concentration: Dibasic Sodium Phosphate 100 mmol/L

Salt concentration: Sodium Chloride 1000 mmol/L

Aqueous concentration: Water

Refresh solvent names: [Icon]

Comment: pH gradient

pH Calibration

pH Calibration: pKa 7 Empirical Data Enforce validation of concentration

Add	Delete	Clear	% Acid	% Base	% Salt	% Aqueous	pH
1			18.0	2.0	0.0	80.0	5.16
2			10.0	10.0	0.0	80.0	6.53
3			2.0	18.0	0.0	80.0	7.90
4			18.0	2.0	25.0	55.0	5.15
5			10.0	10.0	25.0	55.0	6.35
6			2.0	18.0	25.0	55.0	7.56
7			18.0	2.0	50.0	30.0	5.19
8			10.0	10.0	50.0	30.0	6.35
9			2.0	18.0	50.0	30.0	7.56

OK Cancel

variedad de condiciones de gradiente que pueden incluir pH constante con variación de fuerza iónica, viceversa, o si se desea, cambiar el pH y fuerza iónica simultáneamente. El software calcula automáticamente el porcentaje de ácido y base requerido para ser dispensado por cada bomba, usando el sistema buffer que se escoja. Incluso pueden usarse múltiples composiciones de buffer en un mismo ensayo, reduciendo costos y tiempo para el desarrollo.

Uso de sistemas buffer customizados

La cromatografía tradicional de intercambio iónico usa buffers de una misma especie molecular, tales como MES (pH 5,5 a 6,7), fosfatos (pH 6,7 a 7,6) y HEPES - Acido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazineetanosulfónico - (pH 7,6 a 8,2). El limitado rango de trabajo de esos sistemas buffers individuales hace más prolongado y complejo el uso de rangos extendidos de pH.

La tecnología Auto•Blend Plus permite la preparación de buffers customizados para un rango extendido de pH mediante el uso de tablas de calibración empíricas, como se puede ver en la figura 3. En estos ensayos se preparó una solución 100 mM de ácido 2-etanosulfónico monohidratado (MES) como el reservorio ácido, y una solución 100 mM de fosfato dibásico de sodio como el reservorio básico tal como se muestra en la figura 2. La tabla empírica se construyó de una mezcla de nueve mezclas buffer estándar stock. El valor de pH se midió con un pHmetro y se introdujo en la tabla como se ve en la figura 3. El uso de MES y

fosfato dibásico de sodio como buffer para el intercambio iónico dio un rango de pH de 5,2 a 7,9, permitiendo una mayor amplitud experimental. La capacidad de generar un rango extendido de pH a partir de soluciones stock concentradas sin necesidad de sistemas de buffer múltiples reduce tiempos y costos de análisis.

Gradiente lineal de pH

Se evaluó la capacidad de generación de un gradiente lineal de pH en un rango extendido, usando una selección de buffers. Para los propósitos ilustrativos, se trazó un gráfico de pH versus la composición porcentual de base (%B) a partir de los datos empíricos mostrados en la figura 3 para evaluar la linealidad del sistema buffer escogido. En la figura 4A puede verse que los datos empíricos escogidos producen una respuesta lineal dentro del rango de pH 5,2 a 7,9. Se utilizó el programa para generar un gradiente de 30 minutos en el rango 5,2 a 7,9, comenzando en el minuto 5 y utilizando la tabla de datos empírica de la figura 3. El gradiente se evaluó con y sin la columna de IEX en línea, de modo que el impacto de la columna en la variación de pH pudiera también ser evaluada. Para este propósito se monitoreó el pH de la fase móvil preparada en intervalos de un minuto. En la figura 4B puede verse que el sistema es capaz de producir un gradiente lineal de pH en el tiempo programado y dentro del rango extendido de pH tal como fuera programado. La concordancia de ajuste de ambos ensayos muestra que la columna no



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	THD452B
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; +/- 3°C entre 100 y 110°C; +/- 1,5°C a 2°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)



Figura 4: A) se usó la tabla empírica para ingresar los datos al programa y generar un gradiente de 30 minutos luego de 5 minutos isocrático, con variación de pH de 5,2 a 7,9.

B) Medición del pH generado durante el gradiente con y sin columna en línea.

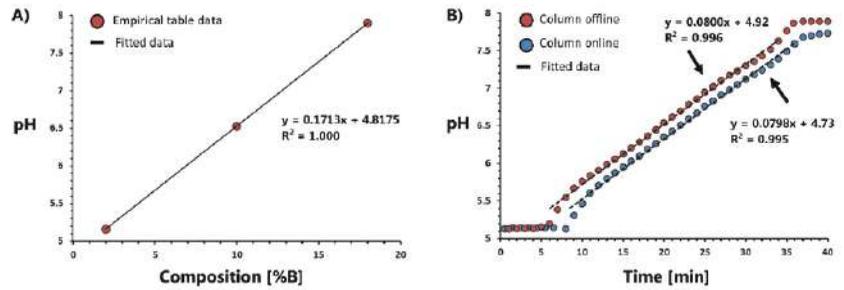
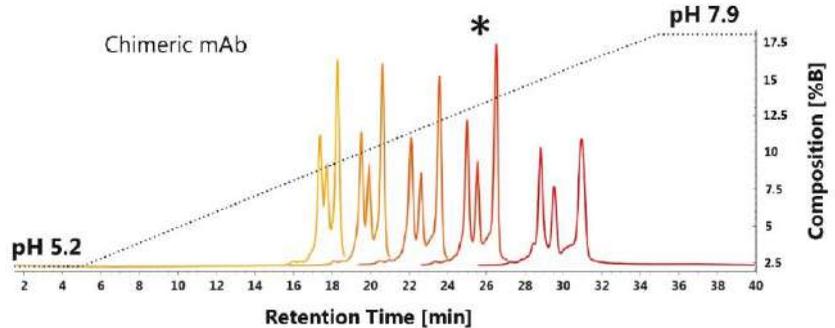


Figura 5: Optimización de la fuerza iónica para la separación de las variantes de carga de lisina en un anticuerpo monoclonal quimérico. De derecha a izquierda la fuerza iónica para cada cromatograma fue 20 mM, 40 mM, 60 mM, 80 mM y 100 mM de NaCl. La fuerza iónica 40 mM (denotada con un asterisco) provee la mayor resolución entre los principales picos de variantes de lisina.



tiene efecto apreciable en la linealidad del gradiente de pH, aparte del pequeño retraso que se espera debido al volumen adicional introducido por la columna misma.

El desarrollo de separaciones IEX comprende procedimientos de prueba y error que consumen mucho tiempo porque la separación puede ser difícil de predecir. Los procesos iterativos incluyen preparación de múltiples buffers con pHs y fuerzas iónicas determinadas, pruebas usando estas preparaciones y su evaluación hasta la selección de la mejor separación obtenida. El uso de esta tecnología de mezclas in situ de múltiples buffers de un mismo juego de stocks concentrados permite la evaluación de muchas variables experimentales de modo más eficiente. Por ejemplo, es bien conocido que la fuerza iónica afecta la performance de la separación, y que debe ser evaluada en el proceso de optimización. La figura 5 muestra cómo puede usarse esta metodología para evaluar el impacto de la fuerza iónica en la separación de cargas en una proteína monoclonal con un gradiente de pH de rango extendido. Las concentraciones de las soluciones stock (línea C) fue incrementada en intervalos de 20 mM para cada cromatograma de la figura 5.

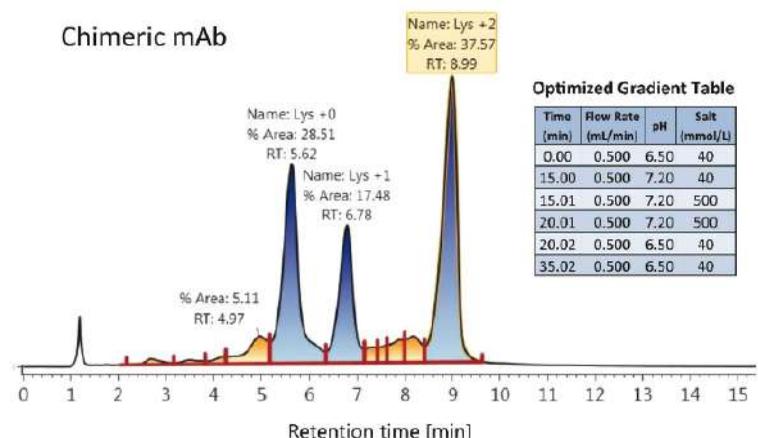
Se ha evaluado sistemáticamente el impacto de la fuerza iónica en la separación de cargas durante los experimentos, usando los picos cromatográficos que representan las variantes de carga del anticuerpo monoclonal conteniendo dos residuos lisina terminal (véase figura 6). La resolución del pico +2Lys se reportó como 2,66, 2,70, 2,33, 1,77 y 1,28 correspondientes a las fuerzas iónicas de 20 mM, 40 mM, 60 mM, 80 mM y 100 mM respectivamente. Este proce-

so de evaluación automatizada brinda un modo eficiente y consistente para encontrar la fuerza iónica optimizada para el gradiente de pH.

Integración con herramientas informáticas

Hoy en día la integración de herramientas informáticas avanzadas, para la automatización de adquisición, procesamiento y reporte de datos brinda una plataforma sumamente eficiente para la caracterización rutinaria de productos bioterapéuticos. La tecnología Auto*Blend Plus combinada dentro de un único software permite integrar y dispensar un flujo de trabajo basado en la separación y

Figura 6: Gradiente de pH optimizado para la separación de un anticuerpo monoclonal quimérico en menos de 10 minutos. El gradiente de pH fue optimizado de pH 6,50 a 7,20 con fuerza iónica constante en 40 mM de NaCl. La identificación e integración de las variantes C-terminales de lisina se efectuaron usando las herramientas del software.



optimización usando gradientes de pH. Este flujo de trabajo permite adquirir datos automáticamente, procesarlos y entregar un reporte mejorando el proceso de desarrollo.

El análisis de la *figura 5*, por estas herramientas, sugiere que el rango del gradiente de pH que produce la misma separación observada con 40 mM de NaCl solo requiere una porción de la corrida de 40 minutos. Como la curva de gradiente de pH generada sigue una ecuación matemática predecible, el valor de pH en cualquier punto a lo largo del gradiente puede calcularse y cambiarse de forma que pueda conseguirse una separación equivalente con menor tiempo de análisis. Usando esta metodología, la separación de la *figura 5* con fuerza iónica 40 mM fue optimizada para la elución del perfil completo de variantes de carga de los anticuerpos monoclonales quiméricos en 10 minutos como se comprueba en la *figura 6*. El área relativa de los picos, tiempos de retención y nombre de

los componentes de los picos de interés cromatográfico se calcularon y rotularon automáticamente a través del software.

Conclusiones

El desarrollo de métodos cromatográficos para el análisis de productos biofarmacéuticos en base a su perfil de cargas es un proceso lento y laborioso, que reclama que técnicas de automatización, rápidamente adaptables y sencillas de instrumentar.

La combinación de un software para la preparación y dispensado de fases móviles complejas, incluyendo gradientes de pH y/o de fuerza iónica brinda eficiencia al permitir el uso de buffers de múltiple naturaleza que aumentan el rango de pH controlable. Los métodos son fácilmente optimizados, con un notable impacto en la rapidez y costo del proceso de desarrollo. ■

Referencias

- 1 Liu *et al.* Chromatographic analysis of the acidic and basic species of recombinant monoclonal antibodies. *mAbs*, 2012 Sep-Oct; 4(5):578-85.
- 2 Farnan D, Moreno T. Multiproduct High-resolution Monoclonal Antibody Charge Variant Separations by pH Gradient Ion-Exchange Chromatography. *Analytical Chemistry*, 2009; 81(21):8846-57.
- 3 Vlasak J, Ionescu R. Heterogeneity of monoclonal antibodies revealed by charge-sensitive methods. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2008 Dec; 9(6):468-81.
- 4 Harris *et al.* Identification of multiple sources of charge heterogeneity in a recombinant antibody. *Journal Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 2001; 752(2):233-45.
- 5 Wheat *et al.* Systematic optimization of protein separations on high performance ion-exchange chromatographic media. *Journal of Chromatography*, 1990; 512: 13-22.
- 6 Birdsall R, Wheat T, Chen W. Developing Robust and Efficient IEX Methods for Charge Variant Analysis of Biotherapeutics Using ACQUITY UPLC H-Class System and Auto Blend Plus. 2013; 720004847en.

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

Adoptar una plataforma con enfoque en procesos upstream aumenta la velocidad clínica de nuevos biofarmacéuticos



Por Hugo DeWitt, Mitch Scanlan, Tim Ward y Christel Fenge

El mercado biofarmacéutico ha disfrutado de una expansión significativa en los últimos años. Aproximadamente la mitad de las medicinas más vendidas son biológicas y las mismas son responsables por la misma proporción de ventas dentro del top 100 de medicinas más vendidas en el mundo.

El desarrollo de productos biofarmacéuticos no está creciendo tanto debido a la competencia y comercialización de los productos biosimilares.

Estos productos, comercializados una vez que las patentes de las moléculas creadas expiraron, pueden proporcionar los beneficios de los productos biológicos para los pacientes con costos reducidos significativamente (Dorey, 2014).

Con un gran número de proyectos en sus objetivos, las compañías biofarmacéuticas deben equilibrar los riesgos comerciales inherentes al desarrollo de medicinas con su necesidad de controlar los costos de desarrollo, mientras

aseguran que los procesos de manufactura definitivos entreguen los costos más bajos de los bienes producidos (CoGs).

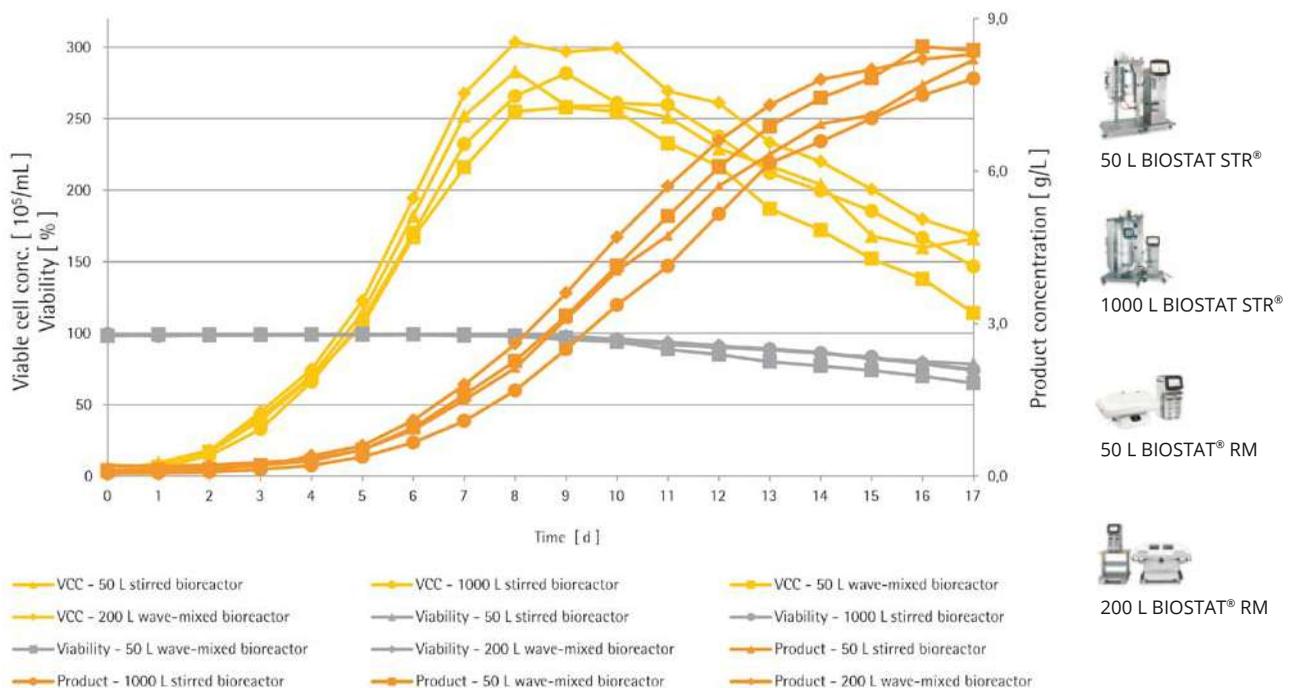
En el 2004, la tasa de éxito de los anticuerpos monoclonales desde la evaluación toxicológica hasta el lanzamiento, fue determinada en un 25% (Reichert & Pavlou, 2004).

Según nuestra experiencia, una década después, esta tasa de éxito disminuyó aproximadamente al 10%. Las compañías deben alcanzar un padrón clínico lo más rápidamente posible, para asegurar que no estén desperdiciando sus presupuestos en productos que no tendrán éxito en las pruebas con pacientes.

Plataformas con enfoque en el desarrollo de cultivo celular

Uno de los primeros pasos en la vida de un producto hacia el padrón clínico es el desarrollo de un cultivo celular para su expresión.

Figura 1: Escalable, proceso mAb de carga alta utilizando el sistema de expresión CHO de Cellca





Las compañías pueden economizar de 3 a 6 meses en el tiempo de desarrollo gracias a adoptar un enfoque de cultivo celular.

La plataforma de expresión CHO de Cellca y los servicios de desarrollo, les permite a las compañías a moverse desde el ADN hasta tener un banco celular de investigación y un proceso de cultivo celular más rápido. Cellca adoptó una plataforma con enfoque en los parámetros de proceso, medios y una estrategia de alimentación. La plataforma es altamente robusta y la ampliación de escala es sencilla. Entre los biofarmacéuticos basados en anticuerpos expresados por la plataforma tenemos IgGs, proteínas fusión-Fc, Fabs, anticuerpos-biespecíficos y mAbs biosimilares.

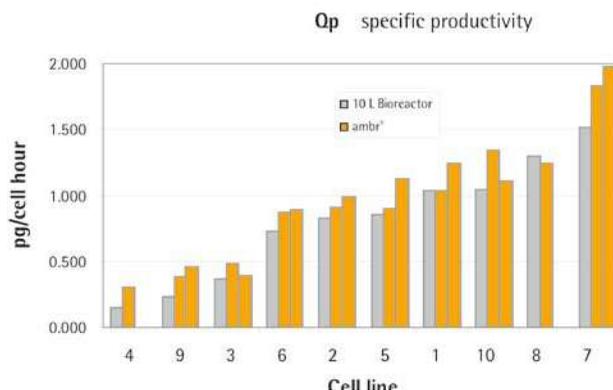
Sartorius ha generado una gran cantidad de datos para demostrar la escalabilidad del sistema de expresión CHO de Cellca en nuestro biorreactor BIOSTAT STR® con capacidad de 5-L hasta 1000-L, un tanque de agitación y formatos de movimiento de balanceo. Las cargas exceden típicamente 3 g/L y nuestros resultados muestran que las concentraciones de proteínas de hasta 9 g/L pueden ser fácilmente alcanzadas (Figura 1).

Técnicas de desarrollo de cultivo celular automatizado de alto rendimiento

El desarrollo de procesos automatizados de alto rendimiento jugará un papel significativo, permitiéndoles a las compañías alcanzar más rápidamente el padrón clínico.



Figura 2: ambr® 15 predice el desempeño de clones en escala (datos por cortesía de Lonza Biologics, RU).



Los biólogos de Lonza, UK, probaron que el sistema de cultivo celular ambr® 15 podría clasificar efectivamente las líneas de células CHO según su productividad específica. La clasificación fue consistente con los resultados de biorreactores de 10L (ver Figura 2) pero fue necesario mucho menos tiempo para realizarlo.

La Cobra Biologics descubrieron que utilizando el ambr® 15 en lugar de un biorreactor de 5L en experimentos, podía reducir la optimización de parámetros de 22 a 6 semanas. Les fue posible realizar más experimentos con la misma cantidad de recursos (Lange *et al.*, 2014). Una compañía biofarmacéutica americana con la que hemos estado trabajando comparó datos sobre densidad celular viable, acumulación de producto y mediciones offline de Ph y descubrieron una buena conformidad entre el ambr® 15 y el proceso operado con escalas de 0.5L, 2L, 10L, 100L y 3000-L. La Merck Research Laboratories ha comparado la productividad específica de la estación de trabajo del micro-biorreactor ambr® 250 con los biorreactores 1.5-L para realizar experimentos DOE. Descubrieron que la salida puede ser comparada pero el ambr® 250 es más eficiente para generar datos debido a que no necesita realizar algunos experimentos de bloqueo (Bareither *et al.*, 2015).

Pruebas rápidas de moléculas biosimilares

Las compañías Biofarmacéuticas están reduciendo el tiempo que les lleva a los productos alcanzar el padrón clínico aún más considerando su enfoque en pruebas analíticas y si puede ser tercerizado (Monge & Hutchinson, 2016). Desarrollando una serie de ensayos calificados fuera de la plataforma, listos para ser utilizados por voluntarios, BioOutsource está reduciendo los costos y el tiempo que lleva desarrollar los biosimilares.

Aunque no de manera exhaustiva, la Figura 3 indica los tipos de caracterización y de comparabilidad de ensayos disponibles para las más importantes e innovadoras moléculas en las que los desarrolladores de biosimilares están enfocándose.

Aumentando la velocidad hacia el padrón clínico

Las compañías Biofarmacéuticas están acortando el plazo que sus productos tardan en alcanzar el padrón clínico

Figura 3: Ensayos para la caracterización y comparabilidad de biosimilares de BioOutsource

	Humira	Enbrel	Rituxan	Remicade	Herceptin	Avastin	Lucentis
Fc -RI by SPR							
Fc -RIIa by SPR							
Fc -RIIb by SPR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A
Fc -RIIIa by SPR							
Fc -RIIIb by SPR							
FcRn by SPR							
C1q by ELISA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A
Target binding	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ADCC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A
CDC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	N/A
Potency assays	✓	✓	✓	✓	(✓)	✓	✓



de procesos, utilizando tecnologías para el desarrollo de procesos de alto rendimiento y tercerizando las actividades que no son las principales competencias.

De esta forma, estas organizaciones aumentan su competitividad asegurándose de utilizar sus recursos en aquellos proyectos en desarrollo que tienen la mayor oportunidad de llegar al mercado. Cada mes que una compañía puede economizar durante el desarrollo, significa millones de dólares en ganancias adicionales generadas por las medicinas debido a llegar al mercado más rápidamente.

Un mayor desafío, sin embargo, no es simplemente llegar al mercado más rápidamente, sino hacerlo con un proceso upstream altamente productivo que sea ro-

busto y entregue productos con los atributos de calidad requeridos.

Sartorius está aprovechando toda su experiencia en cultivo celular y equipos *Single Use* para encarar este desafío.

Hemos reunido nuestras tecnologías upstream y servicios líderes para crear una plataforma integrada en la cual la industria pueda trabajar para entregar medicinas más seguras y baratas para los pacientes en el menor tiempo posible. ■

Para más información: Sartorius Argentina S.A., Ávalos 4251 B1605ECS Munro, Buenos Aires - Tel.: +54 11 4721-0505 leadsarg@sartorius.com

Referencias

Bareither, R., Goldfeld, M., Kistler, C., Tait, A., Bargh, N., Oakeshott, R., O'Neill, K., Hoshan, L. & Pollard, D. (2015) Automated disposable smallscale bioreactor for high-throughput process development: implication of the 24 bioreactor array. *Pharmaceutical Bioprocessing*. June 2015. 3(3). p185197.

Dorey, E. (2014) How the biologics landscape is evolving. *Clinical Pharmacist*. Nov 2014. 6(9) Online | DOI: 10.1211/CP2014.20067091

Lange, I., Chharte, S. & Zoro, B. (2014) Reducing Timelines in Early Process Develop-

ment – Using a Multiparametric CloneSelection and FeedOptimization Strategy. *Bioprocess International* 12(10).

Monge, M. & Hutchinson, N (2016) SingleUse Platforms Helping Democratize Biomanufacturing. *Outsourced Pharma*. May 2016. Online. Available at; <http://www.outsourced-pharma.com/doc/singleuseplatformshelpingdemocratizebiomanufacturing0001> Accessed on; 18 May 2016.

Reichert, J. & Pavlou, A. (2004) Monoclonal antibodies market. *Nature Reviews Drug Discovery*. 3. p383384. DOI:10.1038/nrd1386.

Anuncian en este número



2MS.....	39	COSTER GROUP.....	3	IONICS.....	5
AEROFARMA.....	11	D'AMICO.....	Ret. tapa	KIMS.....	33
AKRIBIS.....	45	DROMEX.....	19	LAB SOLUTIONS.....	40
AKRIMET.....	41	EDYAFE.....	36	LOG-IC.....	14
ALMAZEN DE MEDIOS.....	61	ENLACEPHARMA.....	30	NOVOCAP.....	15
ANDREANI.....	43	ETICOR.....	18	PALL.....	47
APTAR PHARMA.....	9	EXPOFYBI.....	17	PHARMAFOIL.....	49
ASISTHOS.....	25	FARMAWALL.....	Ret. contratapa	PHV LATAM.....	53
CARPE SCHEIDER.....	29	GRUPO GUIBA.....	49	ROEMMERS.....	7
CAS INSTRUMENTAL.....	31	GS1.....	27	SARTORIUS.....	Contratapa
CATALENT.....	37	HITEC INGENIERÍA / IP&QA.....	13	SENSAPHONE.....	56
CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS.....	51	HÖGNER.....	23	SINAX S.A.....	21
CIMA-SINOTEK.....	1	IBUTTON DEVICES.....	59	TESTO ARGENTINA.....	35

“Creemos en lo que hacemos, por eso
nuestros clientes confían en nosotros.”



 **FarmaWall**
Construyendo soluciones

Connect Upstream

=

Sartorius Stedim Biotech

Plataforma de Upstream Integrada – Desde la Línea Celular a Escala Productiva

Sartorius Stedim Biotech ha desarrollado la primera plataforma upstream totalmente integrada. La plataforma conecta un sistema de expresión de alto desempeño con un equipamiento y sistema de control de procesos excepcionales para un rápido desarrollo, escalado robusto y alta productividad a nivel comercial. www.connect-upstream.com/es



Sartorius Argentina - Tel. +54 (11) 4721 0505 - leadsarg@sartorius.com

Rapidez a Fase Clínica

Altos Títulos

Quality by Design

Producción Robusta