

Revista SAFYBI

Volumen 58

N° 157
Marzo de 2018

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

REVISTA
SAFYBI
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL



ANMAT: REGULACIÓN DE BIOLÓGICOS EN LAS AMÉRICAS

**CONICET: ICIVET-LITORAL
UNA PLATAFORMA INTEGRAL DE ANÁLISIS**

USP: PROTEÍNAS EN EL DESARROLLO BIOFARMACÉUTICO

Visite nuestra
revista
online en

www.safybi.org

Test de Disolución

2500 SELECT BATHLESS

- **TECNOLOGÍA BATHLESS**

Elimina el baño de agua y todo el mantenimiento asociado ¡De ambiente a 37° C en menos de 15 minutos!

- **SENSORES DE TEMPERATURA INALÁMBRICOS**

Control y visualización de la temperatura en tiempo real.

¿POR QUÉ TECNOLOGÍA BATHLESS?

Ahorro de tiempo y dinero.

Reconocido por FDA.

Miles de unidades instaladas a nivel mundial.

Incluído en USP <711>.

Tecnología sustentable.



Desarrollo de
Productos

Transferencia
Tecnológica

Servicios de
Consultoría

Capacitación



Ecovida

Transparencia
Confidencialidad
Compromiso
Responsabilidad

Know How

PATGROUP



www.patgroup-sa.com
ecovida@patgroup-sa.com

Intexa
C o n s u l t i n g

CONSULTORA INTEGRAL DE PRODUCTIVIDAD OPERATIVA A COSTO CERO

Estudios comparativos de plantas farmacéuticas

Generación de parámetros de medición de productividad y costo fabril

Creación de estrategias para mantener altos estándares de calidad reduciendo costos

Detección de factores que alteran la productividad en la variedad y la escala



(+54) 11.3196.0757



info@intexaweb.com



Lafinur 3272 . CABA. Argentina



www.intexaweb.com



Foto de tapa: Arium® comfort I – Sistema compacto, ecológico, fiable y fácil de usar para la producción de agua pura y ultrapura a través de un sistema único. Sartorius Argentina S.A. www.leadsarg.com

Comisión Directiva

Presidente:

Dra. Mirta B. Fariña

Vicepresidente:

Dr. Federico E. Montes de Oca

Secretario:

Dr. Claudio Vilariño

Prosecretaria:

Dra. Susana B. Muñoz

Tesorero:

Dr. Jorge Ferrari

Protesorero:

Dr. Elías B. Gutman

Vocales Titulares:

Dra. Viviana Boaglio

Dra. Laura Botta

Dra. Marta Fasanella

Dr. Alejandro A. Meneghini

Dr. Luis Moyano

Dra. Viviana Ureña

Vocales Suplentes:

Dra. Alicia Gentile

Dra. Vanesa Martínez

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 interrumpan 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





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

SAFYBI

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

ANMAT

- 12 Foro Permanente de Regulación de Biológicos de las Américas

CONICET

- 16 Centro de Medicina Comparada (ICiVet-Litoral), plataforma integral para el análisis de fármacos y productos biofarmacéuticos
Dr. Hugo H. Ortega y Dra. Natalia R. Salvetti

USP

- 24 Estímulo al proceso de revisión Estructuras de Orden Superior de Proteínas en el Desarrollo Biofarmacéutico
Yves Aubin, Michael D Brenowitz, Edward Chess, Thomas Laue, Jasper Lin, Donald MacLean, John P Marino, Linda Narhi, William F Weiss IV, Qin Zou

ARTÍCULOS

Calidad

- 36 Auditorías Internas y Externas: Un tándem efectivo para confirmar calidad de los medicamentos
Farmacéutica Silvia Peretti de García

Investigación y Desarrollo

- 44 ¿Qué es una Organización de investigación por contrato: CRO?
Farmacéutica Paula Andrea Pirson
- 48 Utilidad de estudios farmacocinéticos exploratorios en el desarrollo de productos farmacéuticos
Farmacéutico Marcelo Sciandra y Dra. Silvia Giarcovich

Productos médicos

- 52 Asociarse con la excelencia es el factor clave de éxito
Mtr. Sandro Lerma
Traducción: Magdalena Nannei

Nuestros anunciantes

- 58 **D'Amico Sistemas**
Descubrimiento y caracterización de inhibidores de las interacciones proteína / proteína - Rol fundamental de la Calorimetría Isotérmica de Titulación (ITC)
PhD. Arne Schön y PhD Ernesto Freire
- 62 **Sartorius**
Historia de éxito: Una empresa biofarmacéutica aplica un enfoque de "Quality by Design" para demostrar la robustez de la formulación (estabilidad) de un anticuerpo monoclonal



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



Editorial

El año 2018 augura un panorama de cambios numerosos y de tal magnitud que solo la constante innovación podrá sustentar una industria farmacéutica eficiente y rentable. Los artículos que presentamos en esta ocasión intentan reflejar ese ambiente de desafíos incluyendo el rol de las agencias regulatorias, la colaboración entre distintos tipos de organizaciones con la industria farmacéutica, el problema de la innovación que es más explosiva que la aparición de guías que indiquen el camino a recorrer, el desafío que implica realizar auditorías en esa realidad cambiante y la extensión de la industria a nuevas áreas como es la de los productos médicos.

La presencia internacional en la actividad regulatoria es una condición indispensable para favorecer y colocar la actividad manufacturera en el entorno de una alta competencia global y beneficiar, en consecuencia, la posibilidad que tiene nuestro país de exportar a distintos destinos. Pero para ello hay que establecer condiciones organizativas y de vigilancia sanitaria acordes a las necesidades actuales y prever las que pueden llegar en el futuro inmediato. La participación de la ANMAT en este aspecto es esencial y en este número resalta el artículo provisto por nuestra Agencia reguladora "ANMAT: Foro Permanente de Regulación de Biológicos de las Américas" en el cual se comenta el proyecto cuyo título corresponde al del artículo.

El CONICET nos entrega en esta oportunidad un artículo referido a las actividades del ICIvet-Litoral, "Centro de Medicina Comparada (ICIVet-Litoral), plataforma integral para el análisis de fármacos y productos biofarmacéuticos". El mismo ha sido elaborado por dos investigadores del CONICET y del Centro de Medicina Comparada de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral, ubicado en la ciudad de Esperanza, provincia de Santa Fe. El Dr. Hugo H. Ortega, Director del Centro e Investigador Principal del CONICET y la Dra. Natalia R. Salvetti, Responsable de Gestión de Calidad e Investigador Independiente del CONICET, describen las actividades referidas a ensayos biológicos y desarrollan el concepto de *plataforma tecnológica* para resaltar los beneficios del uso de tales plataformas.

Podría llamarnos la atención la referencia especial a productos biofarmacéuticos o biológicos en los artículos comentados hasta ahora, el correspondiente a la ANMAT y el presentado por el CONICET. Sin embargo, no para aquí esta línea de concordancia sino que continúa en el siguiente tema, ya que la nota perteneciente a la serie *ESTÍMULO AL PROCESO DE REVISIÓN* de la USP, que les sigue, se titula "Estructuras de Orden Superior de Proteínas en el Desarrollo Biofarmacéutico". En el mismo y ante la falta de guías públicas para la caracterización de estructuras de orden superior de las proteínas usadas en el desarrollo de productos biológicos, los autores presentan diversas técnicas analíticas y analizan sus ventajas y desventajas.

Globalización, actividad regulatoria, falta de guías, innovaciones disruptivas crean un ambiente apasionante, heterogé-



neo y desbordante desde el punto de vista de todas las actividades industriales. Y entonces surge la auditoría como una actividad para contribuir a poner orden y establecer prioridades. La Farmacéutica Silvia Peretti de García, reconocida profesional del ámbito local e internacional, ha tenido la gentileza de contribuir con un artículo sobre "Auditorías Internas y Externas. Un *tándem efectivo para confirmar calidad de los medicamentos*".

¿Cómo debe ser un auditor?, ¿qué diferencia a un auditor interno de uno externo?, ¿qué perfiles son aconsejables para la selección y entrenamiento de los auditores internos? son preguntas a realizarse. Puede leerse en la sección Garantía de Calidad.

La sección de Investigación y Desarrollo se hace presente con dos artículos. Uno de ellos lleva por título "¿Qué es una Organización de investigación por contrato: CRO?". Es una contribución de la Farmacéutica Paula Pirson, especialista en Asuntos Regulatorios de una prestigiosa Contract Research Organization (CRO) de actividad global. Iniciábamos esta nota hablando de cambios grandes y constantes que implican el desarrollo de nuevas estrategias para mantener la innovación a un ritmo adecuado a las necesidades de la salud de la población. Las CROs son actualmente un actor principal en esta demanda de mejora continua en la producción de resultados en las etapas de investigación, con un alto nivel de especialización y en un entorno multinacional.

El otro artículo correspondiente a la sección de Investigación y Desarrollo es una contribución de la Dra. Silvia Giarcovich y del Farmacéutico Marcelo Sciandra. El tema del mismo es "Utilidad de estudios farmacocinéticos exploratorios en el desarrollo de productos farmacéuticos". El beneficio y los ahorros de costos que se obtienen mediante la utilización de estos estudios exploratorios son mostrados con claridad y con varios ejemplos. Es especialmente significativa toda la discusión alrededor de la relación que se debe construir entre los estudios de bioequivalencia *in vitro* y los estudios farmacocinéticos para obtener la mejor predictibilidad del comportamiento de las formulaciones y apoyar así el trabajo de desarrollo.

Sandro Lerma nos envía un artículo desde Italia, enfocado en los Productos Médicos y en su desarrollo. Su artículo "Productos Médicos: Asociarse con la excelencia es el factor clave de éxito" cuenta la historia del desarrollo del polo tecnológico conocido como Technopole de Mirandola (TPM) en el norte de Italia y del nivel de complejidad e interacción alcanzado en la actualidad "entre las distintas áreas de negocio, universidades y el territorio". Realmente es apasionante ver como grupos empresarios, universitarios y el territorio se unen para promover la innovación, la actividad científica y el desarrollo empresarial sinergizando sus respectivas actividades.

Magdalena Nannei
Directora de la Revista

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



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



Palabras de la Presidenta

Estimados colegas y amigos:

En SAFYBI hemos comenzado otro año con actividades de capacitación, para lo cual estamos presentando una amplia oferta de cursos, programas anuales y posgrados pensados y organizados con la visión de cubrir un amplio campo de necesidades y requerimientos de la industria farmacéutica en sus distintas áreas de actividad.

Los comités de expertos serán los encargados de convocar a especialistas del ámbito público y privado a fin de dictar cursos específicos, emitir documentos técnicos y colaborar en la redacción de normativas oficiales.

Somos conscientes de que nos encontramos transitando una etapa de grandes cambios tecnológicos y de un desarrollo de la ciencia que nos sorprende constantemente. Cambios que a diario son anunciados y para los cuales debemos estar preparados para poder prever su llegada, incorporándolos y actuando en consecuencia.

Para alcanzar ese futuro transformador, debemos transitar primero el presente poniendo el foco en dos grandes grupos: el de los profesionales que ya trabajan en la industria y poseen experiencia que demandan cursos de alta especialización y el de aquellos graduados que habiendo desarrollado tareas en otras especialidades desean incorporarse a la industria y necesitan una capacitación de base.

Es nuestra obligación también ocuparnos de los estudiantes que cursan los últimos años de las distintas Facultades de Farmacia y Bioquímica de nuestro país y que muestran una vocación para incorporarse a la actividad industrial. Debemos entonces, tomar la responsabilidad de guiarlos y asesorarlos sobre las diversas opciones en las que puedan desarrollarse. Para ellos y para los recién egresados, SAFYBI les ofrece la oportunidad de acompañarlos para dar sus primeros pasos en estas áreas tan específicas mediante el otorgamiento de becas y beneficios especiales.

Para cubrir una parte importante de las demandas estamos presentando el Programa Anual de Asuntos Regulatorios que a través de 15 módulos proporciona el marco legal de todas las actividades involucradas desde las habilitaciones hasta la comercialización de los medicamentos. Ofrece además, la oportunidad de capacitarse con disertantes expertos en la operatoria industrial y de su contraparte: la visión de la autoridad sanitaria.

Otra área de gran importancia en la que este año tenemos previsto dictar varios cursos, tanto de introducción como de alta especialización, es la de productos biológicos y biotecnológicos. El abordaje de este tema se hace imprescindible teniendo en cuenta su excepcional crecimiento en todo el mundo, muy especialmente en los países desarrollados. En Argentina se prevé un aumento significativo de las inversio-

nes empresarias que buscan aumentar su inserción en el mercado con productos de alto valor agregado en los distintos campos de la salud humana, animal, alimentos y de insumos agro-industriales que indefectiblemente requerirán personal técnico altamente especializado.

Productos médicos, es otro campo que ha registrado un notable crecimiento en los últimos veinte años produciendo adelantos técnicos en el diseño y el desarrollo de nuevos biomateriales para su construcción, lo que constituyó una mejora sustancial en los rendimientos esperados. De este modo, se logró multiplicar sus usos y aplicaciones en el ámbito de la salud humana generando un espacio en el trabajo técnico-profesional multidisciplinario basado de manera especial en los conocimientos de los profesionales farmacéuticos. La curva de crecimiento y la inmensa variedad de estos productos generan la necesidad de capacitación en todas las áreas que involucra esta industria: desde el diseño, la fabricación, el almacenamiento, distribución hasta su dispensación. El posgrado que dicta SAFYBI junto con la Universidad Kennedy constituye una excelente propuesta para todos los interesados en incorporarse a este campo tecnológico.

Además, se desarrollarán una gran variedad de cursos que cubrirán todas las etapas productivas desde el desarrollo hasta la aprobación de un producto terminando con calidad asegurada que llegue al paciente a través de una cadena de distribución controlada y eficiente.

No podemos dejar de mencionar la enorme importancia y responsabilidad que tiene la fabricación de gases medicinales e industriales por su uso en instituciones hospitalarias como en la producción de productos sensibles que también tendrán llegada al paciente.

Estamos incorporando además, temas necesarios para el desarrollo personal en áreas directivas que complementen los conocimientos técnicos: Habilidades gerenciales, Gestión de proyectos, Administración eficaz del tiempo y muchos otros que iremos anunciando oportunamente.

Es momento de agradecer a todos los colaboradores que incansablemente trabajan en la organización de actividades en las distintas subespecialidades de la farmacia Industrial y a los disertantes que transmiten generosamente su conocimiento reconocido y siempre valorado.

Los invitamos a formar parte de los comités de expertos de SAFYBI y a compartir este espacio de formación profesional.

Mirta B. Fariña

Presidenta de SAFYBI

Ionización Gamma

Es un método de esterilización físico, frío, basado en la interacción de radiaciones ionizantes con los productos.

Único por su penetración y eficacia, posee una amplia variedad de aplicaciones para esterilización, descontaminación y desparasitación.

- Puede aplicarse a los productos en sus envases definitivos
- Los productos quedan listos para utilizarse o consumirse, no requieren cuarentena.
- Extensión de vida comercial de los productos
- Es totalmente inocuo
- Importante para el aseguramiento de la calidad
- La ionización es amigable con el medio ambiente



Farmacéuticos



Veterinarios



Dispositivos Médicos



Cosméticos



Nutracéuticos



Agronómicos



Alimenticios



Domisanitarios


Energía al servicio de la salud

Ionics S.A.

José Ingenieros 2475, (B1610ESC) B° Ricardo Rojas, Tigre - Prov. de Bs. As.
Tel. (011) 2150-6670 al 74 / (011) 4740-0566 / 6318 / 4788 / 7443
comercial@ionics.com.ar

www.ionics.com.ar

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. Nélica 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

Dra. Silvia Boni
Dra. Claudia Bruno
Magnasco
Dr. Leonardo Fullone
Dra. Laura García del Busto
Dra. Rosana Hilal
Dra. Verónica Ibarra
Dr. Roberto Kuktosky
Dra. Graciela Luque
Dra. María Teresa Manzolido
Dra. Carina Rismondo
Dra. Nayla Daniela Sabbatella
Dra. Carolina Sian
Dra. Andrea Simanski
Dra. Viviana Ureña

Biocología

Coordinador:

Dr. Esteban Fuentes

Co-coordinadores:

Dra. María Eugenia Provenzano

y 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
Dra. María Teles
Mgter. María Susana Vitali
Lic. Elena Yeyati

Gases Medicinales

Coordinador:

Dr. Mauricio González

Co-coordinador:

Dra. Marcela Arce

Dr. Miguel Baduy
Dra. Amalia Barboza
Dr. Rubén Orsell
Dr. Sergio Pallotto
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 Fernandez

Material de Empaque

Coordinador:

Dra. María Gisela Bologna

Lic. Esteban Alí
Ing. Alberto Esteban Álvarez
Ing. Gustavo Grobe
Ing. Pablo Andrés Maiorana
Ing. Horacio Nieco
Ing. Guillermo Javier Sessa
Ing. Diego Alexis Szkvarka

Materias Primas

Farmacéuticas

Coordinador:

Dra. Viviana Boaglio

Co-coordinador:

Dr. Ignacio De Sala

Dra. Viviana Graciela Dabbene
Dra. Sonia Faudone
Dr. Carlos Fernández
Dra. Silvia Foray

Dr. Pedro Medina
Dr. Martín Miicelli
Dra. Patricia Orrea
Dr. Pablo Rouge
Dra. Cecilia Sobrero
Dr. Vicente Tarsia
Dra. Ana Paula Vilches

Microbiología

Coordinador:

Dra. Stella Maris Stagnaro

Co-coordinador:

Dra. Juana Flotta

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

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. Laura Lava
Dra. Paula Marotta
Dra. Romina Rodoni
Lic. Diego Szkvarka

Química Analítica

Coordinador:

Dra. Mariana Osorio

Co-coordinador:

Lic. Pablo González

Dra. Silvia Chiarelli
Dra. Alicia Gentile
Dra. María Emilia Gimenez
Dr. Bernardo Gutman
Lic. Hernan Invenenato
Lic. Andrés Jimenez del Pino
Dra. Marcia Rusjan
Dra. Adriana Segall
Dra. Nora Vizioli
Dra. María Emilia Gimenez

Sistemas Informáticos y Automatización Industrial

Coordinador:

Dr. Gustavo Lago

Co-coordinador:

Dra. María Laura Borzone

Ing. Rodolfo Díaz
Dr. Pablo Martín Koval

Tecnología Farmacéutica

Coordinador:

Dra. M. Laura Maurizio

Co-coordinador:

Dr. Sebastián Barber

Dr. Jorge Budzicky
Dr. Fabián De Bonis
Dr. Rodolfo Díaz
Dr. Germán Fernández Otero
Dr. Jorge Ferrari
Dra. Rosana Kelman
Dr. Gabriel Monsalvo
Dra. Magdalena Nannei
Dr. Gustavo Barzola
Dra. María Ester Lucca
Dr. Víctor Morando
Dr. Pablo Musi

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

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

Foro Permanente de Regulación de Biológicos de las Américas

La complejidad y características de los medicamentos de origen biológico exigen un marco normativo sólido y eficaz que responda al objetivo de promover procesos regulatorios más eficientes desde la perspectiva de la salud pública.

La Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Productos Médicos (ANMAT) ha venido desarrollando múltiples acciones que dan cuenta de este desafío. Uno de ellos es la constitución de un espacio de trabajo conjunto, de intercambio de experiencias e información sustentable en el tiempo para el fortalecimiento y la convergencia regulatoria en el área de biológicos en la Región de las Américas.

En diciembre del 2017, se llevó a cabo en la sede de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en Estados Unidos, el encuentro que reunió a las Autoridades Regulatorias de Referencia de la Región de las Américas: ANMAT, ANVISA (Brasil), INVIMA (Colombia), CECMED (Cuba), COFEPRIS (México), Health Canadá (Canadá), ISP (Chile) y FDA (Estados Unidos).

En ese marco, se realizó la reunión del Comité Directivo de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica - Red PARF (OPS/OMS), oportunidad en que se aprobó por unanimidad el nuevo proyecto presentado por ANMAT **“Foro Permanente de Regulación de Biológicos de las Américas”**.

Antecedentes

La Red PARF es una iniciativa de las Autoridades Regulatorias Nacionales de la Región (ARNr) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) destinada a apoyar los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica en las Américas, considerando las realidades y las políticas sanitarias nacionales y subregionales y el reconocimiento de las asimetrías pre-existentes.

Tiene como objetivos generales el fortalecimiento de las funciones y los sistemas regulatorios de los países de la Región; el desarrollo, aprobación e implementación de propuestas comunes en el área de regulación de las tecnologías sanitarias orientadas a la convergencia regulatoria; y el desarrollo de competencias básicas para el fortalecimiento de las buenas prácticas regulatorias y el uso de las ciencias regulatorias en los Estados Miembros.

Uno de los instrumentos utilizados para el logro de los objetivos planteados, es la constitución de grupos de expertos en áreas prioritarias para la armonización farmacéutica.

En este contexto se realizó en octubre de 2016 el **“Taller sobre Regulación de Productos Biológicos en las Américas”** en Buenos Aires, Argentina, por OPS junto a ANMAT y HEALTH CANADA. El Taller, del que participaron representantes de las Autoridades Regulatorias Nacionales (ARNs) de un total de 17 países y representantes de Asociación Latinoamericana de Industria Farmacéutica (ALIFAR) y la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) se orientó a fortalecer los sistemas regulado-

res de medicamentos de origen biológico, el desarrollo y actualización de requisitos para su evaluación, así como generar iniciativas de convergencia regulatoria.

En la sesión realizada el último día la propuesta de ANMAT de generar un foro de regulación de Biológicos en la Región de las Américas contó con el apoyo unánime de los representantes de las ARNs presentes.

Así surgió el Proyecto **“Foro Permanente de Regulación de Biológicos de las Américas”**.

Alcance

Se trata de un esquema que, con la participación de representantes de las ARNs y Asociaciones de la Industria Farmacéutica facilitará el intercambio de información, discusión, consulta y retroalimentación de documentos guía para el sector; el uso de lineamientos de la Organización Mundial de la Salud, el desarrollo de los recursos humanos que deben afrontar los nuevos desafíos regulatorios en el área de biológicos y la generación e intercambio de información.

La propuesta se desarrolló sobre la base de tres ejes temáticos:

1) Espacio de Convergencia regulatoria

- Difusión y discusión de lineamientos de la OMS
- Difusión y discusión de documentos borradores de la OMS puestos en consulta pública de forma tal de facilitar su comprensión, generar conocimiento y, eventualmente establecer una postura regional respecto de los mismos.
- Equipos de trabajo para el abordaje de temas y reglamentaciones específicas relacionadas con la regulación de los diferentes productos biológicos, aspectos de Buenas Prácticas y otros temas de interés. Se espera se generen documentos de trabajo a partir del estudio y discusión de los nuevos desafíos regulatorios, identificación de debilidades y amenazas para su implementación, y en función de ello sugerencias de potenciales estrategias para su implementación.
- Desarrollo de estrategias para la Mejora de los estándares regulatorios en la Región.

2) Espacio de Capacitación, intercambio de experiencias y entrenamiento

- Generar una base de datos de oportunidades de capacitación ofrecidas por las diferentes ARNs.
- Identificar necesidades de capacitación y entrenamiento generales y específicos y canalizar las mismas para su generación, en caso de vacancia en los temas planteados.
- Generar espacios de intercambio de experiencias entre reguladores a través del trabajo en red.

3) Espacio de Cooperación en Vigilancia Sanitaria

- Facilitar el intercambio de información sobre decisiones

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

- reguladoras adoptadas por las diferentes ARNs.
- Facilitar la difusión de Alertas rápidos.
- Facilitar información sobre inspecciones realizadas en plantas localizadas fuera de la región que permita ser considerada al momento de la planificación de inspecciones por parte de las diferentes ARNs.
- Difundir capacidades de los LNC de la Región que puedan ofrecer sus servicios a ARNs que así lo requieran.

Plan de trabajo

Se propuso un Plan de ejecución en dos Fases. Finalizadas las mismas se establecerán los lineamientos para el sostenimiento en el tiempo de la iniciativa. El proyecto fue aprobado en diciembre del 2017 y tiene 2 años de vigencia. Actualmente se encuentra en la fase I.

FASE I

Fase de Desarrollo de la organización y estructura del Foro y su implementación

- 1 Organización y estructura del Foro considerando los tres ejes propuestos.
- 2 Puesta en conocimiento a las ARNs de la Organización y Estructura.
- 3 Puesta en marcha del eje Espacio de Convergencia Regulatoria.
- 4 Puesta en marcha del eje Espacio de Capacitación, intercambio de experiencias y entrenamiento.

- 5 Puesta en marcha del eje Espacio de Cooperación en Vigilancia Sanitaria.
- 6 Monitoreo, Evaluación y documentación del enfoque, resultados y lecciones de la iniciativa sobre la base del marco lógico establecido. El marco lógico incluye los indicadores (medidas que muestran los progresos logrados), medios de verificación (fuentes de información y métodos empleados para mostrar esos logrados) y supuestos (acontecimientos, condiciones o decisiones que están fuera del control del proyecto).
- 7 Ajustes

FASE II

Fase de Implantación o fortalecimiento del Foro

- 1 Establecimiento de Plan operativo
- 2 Establecimiento del nuevo marco lógico

Este proyecto aspira a identificar las problemáticas que son comunes a las autoridades reguladoras de referencia de la región de las Américas. En base a esto, generar información de campo y elaborar productos sobre estrategias de mejora en la regulación, que le permita a cada Agencia optimizar sus aspectos regulatorios y propender a su vez al fortalecimiento de las capacidades regulatorias de la región en el área de productos biológicos.

La ANMAT ha logrado constituirse en un referente regional manteniendo un espíritu dinámico y abierto. El Foro Permanente de Regulación de Productos Biológicos es un compromiso más para dar cuenta de ello. ■



iButton® Devices

THERMObUTTON

Revolucionarios Data Loggers digitales de Temperatura y Humedad

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

THERMOBUTTONS				
	TPD4521	TPD4522	TPD4523	THD4520
Rango de Temperatura	-40/ +85°C	0/ +125°C	15 a 140°C	-20/ +85°C 0 a 100%RH.R.
Resolución	0,5°C	0,5°C 0,0625°C	0,5°C	0,6% H.R. 0,04%RH.R
Exactitud	+/- 1°C	+/-0,5°C entre 20°C y 90°C ; +/- 1°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:

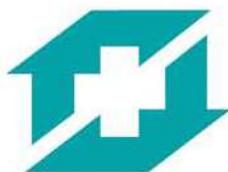
- ✓ PROCESO DE FABRICACION
- ✓ ALMACENAMIENTO
- ✓ TRANSPORTE
- ✓ CADENA DE FRIO
- ✓ IDENTIFICACION DE PUNTOS CRITICOS EN HACCP
- ✓ VALIDACION DE PROCESOS



info@akribis.info
www.akribis.info

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





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

Centro de Medicina Comparada (ICiVet-Litoral), plataforma integral para el análisis de fármacos y productos biofarmacéuticos

Dr. Hugo H. Ortega y Dra. Natalia R. Salvetti

Introducción

El descubrimiento de un nuevo principio activo comprende el estudio de los procesos de síntesis, aislamiento de una fuente natural o la obtención biotecnológica, la caracterización de su actividad y toda la fase preclínica, incluida la toxicología; de manera tal que nos confirmen que el compuesto es aceptable en cuanto eficacia y seguridad para su ensayo en seres humanos. Por otra parte, la fase de desarrollo comprende los estudios clínicos y el registro farmacéutico ante las autoridades regulatorias. Se ha descrito que sólo 1 de cada 10.000 moléculas con posible actividad terapéutica descubierta pasa a la fase de desarrollo, 1 de cada 100.000 supera los ensayos clínicos y logra registrarse, y sólo 3 de cada 10 nuevos medicamentos registrados recupera su inversión inicial (Marovac, 2001). Por tal motivo, el diseño racional de fármacos y de métodos para su estudio, constituye una herramienta casi indispensable en el desarrollo actual de nuevos medicamentos, contribuyendo a un aumento de las posibilidades de éxitos y a un decrecimiento de los costos.

El desarrollo de medicamentos cada vez más seguros, adecuados y efectivos en el tratamiento de enfermedades, es una tarea que requiere del esfuerzo coordinado e inteligente de un elevado número de profesionales de formación diversa y dedicación, en la que la capacidad de deducción, la institución y en muchos casos, la suerte, han jugado un papel fundamental. Reconociendo la importante contribución del azar en el resultado positivo de este esfuerzo, es preciso destacar que su base está sólidamente anclada en un diseño inteligente y racional, ya que sólo acudiendo al azar, nunca se obtendrán medicamentos eficaces y seguros.

Es por ello que los ensayos biológicos son fundamentales en las ciencias biomédicas, no sólo para comprender los mecanismos celulares que son la base de la vida que conocemos, sino además, para favorecer el desarrollo de mejores métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que afectan al ser humano y a los animales. El uso de animales de experimentación en el laboratorio es también indispensable para las pruebas de potencia, alcance y seguridad de sustancias biológicas utilizadas en medicina, y para la determinación de la toxicidad de un gran número de compuestos que se preparan por síntesis química cuyo uso puede representar un riesgo para la salud.

En la actualidad, se sintetizan cada año más de 1000

nuevos productos entre sustancias químicas, medicamentos, cosméticos, plaguicidas, aditivos alimentarios, etc. En este sentido, como ya mencionamos, es indiscutible la importancia que los modelos animales han tenido hasta el momento en el avance de la investigación biológica, en medicina humana y veterinaria. Las sustancias antes mencionadas, ya sea en las instancias de investigación básica o ya en las etapas preclínicas, deben ser estudiadas mediante el desarrollo de protocolos experimentales adecuados que, cualquiera sea su naturaleza, implican la interacción de reactivos físicos, químicos y/o biológicos. De este modo, debemos considerar a los animales de laboratorio, como verdaderos reactivos biológicos, que participan en un modelo experimental. Al realizar sus investigaciones, un científico debe trabajar con sustancias puras, libres de contaminantes y el mismo criterio debe ser considerado cuando se utiliza un modelo experimental.

Teniendo en cuenta el concepto de reactivo biológico, se sobreentiende que la obtención de animales de laboratorio, adecuadamente controlados, involucra la adopción de técnicas de crianza y manutención específicas, que deben ser rigurosamente controladas. Como hemos mencionado, la calidad de los animales de laboratorio, puede interferir de modo significativo en el resultado de un experimento, llevando a interpretaciones incorrectas en modelos experimentales. Si consideramos que el fin de la mayor parte de las investigaciones es servir directa o indirectamente a la salud (tanto animal como humana), cualquier progreso en éste área representa una valiosa contribución para el desarrollo y mejora de la ciencia.

Concepto de plataforma tecnológica

De acuerdo a lo propuesto por el Parque Científico de Barcelona, España (www.pcb.uab.edu), una plataforma tecnológica es "una agrupación de equipamientos técnicos y humanos destinados a ofrecer recursos tecnológicos de elevado nivel acompañados de excelentes conocimientos científicos a una comunidad de usuarios, públicos y privados, tanto a nivel local, regional como nacional".

Según el modelo de *Plates-formes de Recherche* de la Ley de Innovación y de Investigación francesa de 1999, el concepto de Plataforma Tecnológica está elaborado con la finalidad de promover e institucionalizar el soporte a la innovación mediante la transferencia de tecnología de las instituciones públicas de investigación.

Las plataformas tecnológicas deben tener recursos hu-

Catalent®

productos innovadores.
comercialización
más rápida.
suministro confiable.

Más de 80 años de Innovación en formas farmacéuticas preferidas por nuestros consumidores. Más de 300 productos lanzados en 70 mercados, desarrollados localmente y suministrados desde 13 plantas en los 5 continentes.



Beneficios de las cápsulas blandas preferidos en todo el mundo

Efectiva
Rápida Acción
Fácil de tragar y digerir
Seguro
Múltiples formas, tamaños y colores



Catalent. More products. Better treatments. Reliably supplied.
T+54 11 4008 8400 F+54 11 4008 8400

 DEVELOPMENT

 DELIVERY

 SUPPLY

Discover more solutions at
latam.catalent.com
brasil.catalent.com



Figura 1

manos de elevado nivel de conocimiento tecnológico y científico. Además, se caracterizan por la constante actualización mediante la combinación de la investigación propia asociada a grupos de investigación relacionados con los coordinadores científicos de la plataforma, la investigación colaborativa y el servicio tecnológico.

En nuestro caso, la plataforma integral para el análisis de fármacos y productos biofarmacéuticos, se asemejaría en su constitución a las Plataformas Biotecnológicas definidas por el Parque Científico de Barcelona como estructuras científico-tecnológicas de apoyo a la investigación en biotecnología, biomedicina y química farmacéutica que agrupan equipos e instrumentos de última generación con técnicos altamente especializados. El campo de aplicación hace que un enfoque de servicio clásico no sea el adecuado y compromete una participación activa de la plataforma en proyectos de investigación, redes de plataformas, proyectos de desarrollo tecnológico y convenios que van más allá en tiempo y complejidad del servicio puntual.

En general, se pueden dividir las actividades a desarrollar por dentro la Plataforma en cuatro grandes áreas:

- Servicios científicos de apoyo a la investigación translacional.
- Asistencia en asuntos regulatorios.
- Desarrollo tecnológico.
- Participación en proyectos de investigación mixtos (con empresas o grupos de investigación).

Para comprender la importancia de este tipo de organizaciones funcionales en Investigación y Desarrollo, se puede citar que para seguir siendo competitiva, la industria europea, en particular la española, ha planteado la generación de estas Plataformas Tecnológicas (Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España, 2009). Además, se han constituido como agentes de peso en el desarrollo de la política de investigación europea, orientando a las necesidades industriales dentro del VII Programa Marco de la Unión Europea. Mediante estas herramientas, con apoyo gubernamental, proponen solucionar la necesidad de especializarse más en áreas de alta tecnología, contemplando aumentos en la inversión en investigación, mejorando la coordinación entre los agentes relevantes y elevando el contenido tecnológico de la actividad industrial.

Acerca del Centro de Medicina Comparada

El Centro de Medicina Comparada (CMC), se encuentra ubicado en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral, en la ciudad de Esperanza, Santa Fe y forma parte del Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-Litoral), Instituto de doble dependencia UNL-CONICET (www.cmc.unl.edu.ar). Este Centro fue creado en noviembre de 1997 para abordar en forma integral la realización de ensayos biológicos mediante el uso de animales de laboratorio a través de diversos modelos experimentales en investigación y el desarrollo. A lo largo de los años ha podido aumentarse el grado de complejidad de dichos ensayos mediante la incorporación de equipamiento de última generación para el seguimiento de los ensayos. Durante los últimos 3 años se han superado los 80 protocolos de ensayos anuales, alcanzando más de 600 desde la implementación del sistema de gestión de calidad en el año 2006.

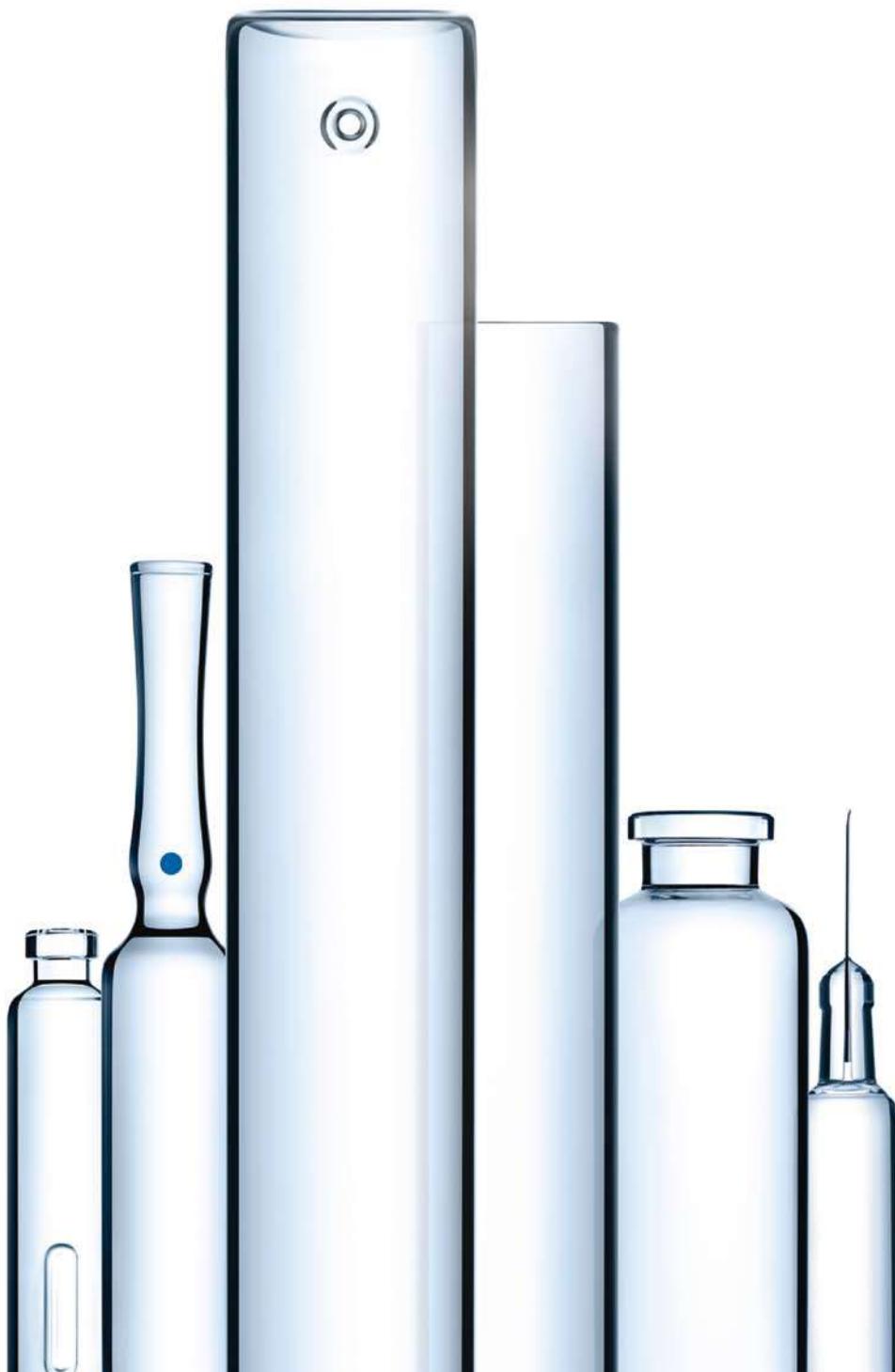
El CMC trata de proveer a los usuarios el asesoramiento y el ámbito para que efectúen todas las labores en un único lugar, incluyendo pruebas complementarias de alta complejidad. Actualmente brinda soporte tecnológico y contribuye a la realización de ensayos para más de 45 grupos de investigación (incluyendo numerosos Institutos del CONICET) y más de 40 empresas, de 11 provincias y del exterior.

Acreditaciones y Certificaciones

El CMC ha sido inspeccionado en el año 2007 por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certificando el cumplimiento de la Disposición ANMAT 6344/96 referida al "Reglamentación para Bioterios de laboratorios elaboradores de especialidades medicinales y/o de análisis para terceros". Además, desde el año 2008, forma parte de la Red Nacional de Laboratorios Autorizados por el Servicio Nacional de Calidad Agroalimentaria (SENASA), para la provisión de animales de laboratorio y realización de ensayos biológicos y ha certificado el cumplimiento de la Resolución 617/2002 referida a "Requisitos, condiciones y procedimientos para la habilitación técnica de laboratorios que posean bioterios de producción, mantenimiento y local de experimentación". Ambas certificaciones han sido revalidadas en el año 2014 con el apoyo del Fondo de Promoción de CONICET. En el año 2014, el CMC recibe por parte del Instituto Argentino de Normalización y Certificación (IRAM), el certificado de calidad ISO 9001 que alcanza a la producción de animales de laboratorio, logrando en 2017, una ampliación inherente a la realización de ensayos biológicos y recertificando bajo la última versión de la norma ISO 9001:2015 siendo actualmente el alcance: "Producción de ratas, ratones y conejos de laboratorio de cepas reconocidas y el diseño, ejecución y control de ensayos biológicos destinados a instituciones científicas, académicas y empresas".

Además, el Centro de Medicina Comparada es la primera entidad estatal en obtener el certificado que acredita que realiza estudios preclínicos en conformidad con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) de la Or-

Partimos del vidrio premium **SCHOTT FIOLAX®**
para elaborar un envase **SCHOTT** de alta calidad.
Presencia global y garantía de suministro en **Sudamérica**.



Pharmaceutical Systems
SCHOTT Envases Argentina S.A.
Primera Junta 3181
(B1605EQU) - Munro - Buenos Aires
Argentina
Tel: +54 11 4756 2800
Fax: +54 11 4756 4245
ventas.ppl@schott.com
www.schott.com/argentina

SCHOTT
glass made of ideas

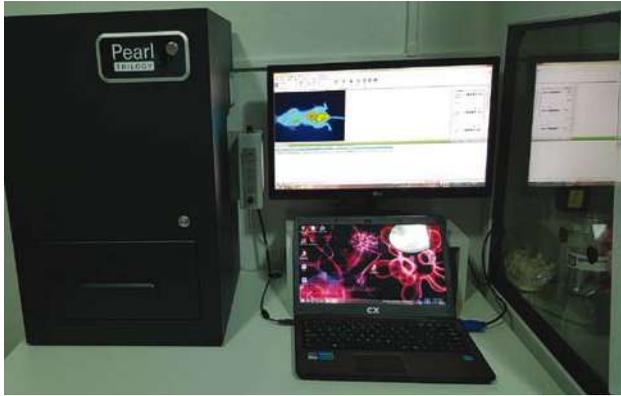


Figura 2

ganización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), con alcance específico para ensayos destinados a productos farmacéuticos. En particular las áreas de competencia incluidas son Estudios de Toxicidad, Mutagenicidad, Toxicocinética, Farmacocinética y Evaluación de seguridad preclínica de productos biotecnológicos farmacéuticos. En 2017 se logró la ampliación del alcance a productos químicos industriales y agroquímicos pasando a formar parte de las entidades dentro del MAD (Mutual Acceptance of Data) de la OCDE. Resulta relevante destacar que, de esta forma, el CMC se consolida como el único Centro integrado a una institución del Sistema Científico-Tecnológico en el país que conjuga las certificaciones y habilitaciones correspondientes a SENASA, ANMAT, ISO 9001 y BPL-OCDE.

Ensayos biológicos

Las etapas avanzadas de evaluación de nuevos productos biológicos y farmacéuticos requieren de pruebas de concepto y ensayos preclínicos para asegurar que los beneficios excederán cualquier riesgo potencial. Estos ensayos incluyen procedimientos diseñados para evaluar la citotoxicidad; toxicidad aguda, subcrónica y crónica; sensibilización; inmunogenicidad, hemocompatibilidad; efectos de la implantación a corto plazo; genotoxicidad; carcinogenicidad y efectos sobre la reproducción, incluidos los efectos sobre el desarrollo.

En los últimos años, las diferentes entidades regulatorias a nivel mundial han incrementado las exigencias normativas para la aprobación de estudios preclínicos. Dado que muchos de estos estudios se realizan para ensayos en la etapa de desarrollo de fármacos destinados a su registro en entidades regulatorias, resulta imprescindible contar con instalaciones para los animales que garanticen la seguridad de los mismos y del operador. Además, dado lo crítico que es mantener las condiciones adecuadas de alojamiento de los animales, es necesario disponer de sistemas de soporte y respaldo. Es por ello que siguiendo esta demanda, el Centro de Medicina Comparada del ICIvet-Litoral, posee equipamiento para el alojamiento y manejo de animales de última generación que cumplen los más altos estándares internacionales. Estos incluyen sistemas de cajas individualmente ventiladas que utilizan aire con filtrado HEPA (Figura 1). De esta forma se garantizan eficazmente los requerimientos de ventilación para los animales y el mante-

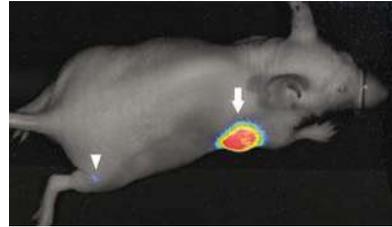


Figura 3

nimiento de todas las condiciones ambientales y de bienestar requeridas. Una característica importante de estos sistemas es minimizar la

diseminación de cualquier contaminante transmitido por el aire entre cajas o grupos de cajas y que pueden afectar a los animales y operarios. Permiten un control automático y monitoreo permanente y en tiempo real de la temperatura, humedad y renovaciones de aire en cada jaula. A esto se suma un sistema de climatización de todas las áreas destinadas a ensayos y un sistema de control centralizado de condiciones críticas para ambiente y equipos que permite el seguimiento continuo de dichas condiciones y la detección temprana de cualquier modificación que pudiese afectar a los equipos.

Estudios de alta complejidad

Como mencionamos, la evaluación de nuevos productos farmacéuticos asociados al desarrollo de terapias para diferentes enfermedades requiere de datos sobre pruebas preclínicas para asegurar que los beneficios excederán cualquier riesgo potencial. En este sentido, son permanentes los esfuerzos para mejorar la eficiencia de este proceso siendo implementadas nuevas tecnologías en el ámbito de la investigación translacional.

En los últimos años, muchas entidades regulatorias a nivel mundial han incrementado las exigencias normativas para la aprobación de estudios preclínicos. Siguiendo esta demanda, el CMC convencido de la necesidad de consolidar una plataforma tecnológica de alto nivel con el máximo equipamiento tecnológico, ha incorporado diferentes equipos que permiten llegar a una alta complejidad analítica. Entre ellos se destacan:

Sistema generador de bioimágenes por Fluorescencia e Infrarrojo cercano, LiCor Pearl Trilogy, que por sus características es único en el país y uno de los pocos disponibles en Latinoamérica (Figuras 2 y 3).

Este sistema permite estudios in vivo de alta complejidad, para los que existe una gran demanda tanto de grupos de investigación y desarrollo como de empresas privadas. En este sentido, el uso de bioimágenes constituye una herramienta fundamental para mejorar la eficiencia del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos (Wang et al., 2013). La capacidad de visualizar procesos celulares e interacciones biológicas en tiempo real, sin la necesidad de sacrificar los animales, permite obtener imágenes seriadas de un mismo individuo. Sumado a ello, la posibilidad de monitorear continuamente al mismo individuo, reduce el nivel de variaciones inter-animal e intra-ensayo. En conjunto estas herramientas son sumamente útiles en estudios de farmacocinética y farmacodinamia in vivo, para comprender diferentes aspectos sobre la distribución y eliminación de nuevas drogas, teniendo importantes ventajas sobre los métodos tradicionales ya que no requieren la eutanasia de animales en cada punto del estudio ni el uso de radioactivos como otros métodos

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

• AEROSOLES 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





Figura 5

Ecógrafo doppler color: Un ecógrafo doppler Mindray Z6Vet, con transductores lineales y microconvexos de alta frecuencia y alta resolución permite lograr imágenes con alta resolución que faciliten la recopilación correcta de datos en diferentes estudios (Figura 4). Este equipo es útil en la exploración de órganos y estructuras en animales de laboratorio, incluyendo estudios abdominales, de partes pequeñas, cardiovasculares y oftalmológicos. Además, al contar con ultrasonido doppler, permite evaluar la velocidad, dirección y frecuencia espectral, así como los índices de resistencia y de pulsatilidad del flujo sanguíneo. Estas prestaciones resultan fundamentales durante la evaluación del desarrollo tumoral y respuesta a tratamientos en modelos in vivo aplicados a oncología, entre muchas otras prestaciones.

Autoanalizador hematológico: El autoanalizador Mindray BC-2800 Vet permite realizar todas las etapas analíticas de hematología bajo Buenas Prácticas de Laboratorio y con rutinas validadas para diferentes especies y permite analizar en forma automática y con pequeños volúmenes 19 biomarcadores hematológicos en ensayos de toxicología e inocuidad.

Electrocardiógrafo digital: Para dar respuesta a normas

internacionales que exigen la evaluación de cardiotoxicidad en ensayos preclínicos de nuevos medicamentos destinados a su uso en humanos, incorporamos un electrocardiógrafo Cardiocom Digital CC12Der, que permite trabajar con 7 derivaciones simultáneas, exploración manual y automática, y un software específico para animales de laboratorio que automatiza el análisis de los diferentes segmentos del electrocardiograma. Esto permite realizar una evaluación integral del ritmo y la función cardíaca a través de un registro de actividad eléctrica del corazón. Dirigido al diagnóstico de problemas cardíacos, alteraciones pulmonares, trastornos de iones entre otras es indispensable para la determinación de la actividad de diversas drogas sobre el organismo, utilizando así un método complementario más para la optimización de los análisis y monitoreo de la salud de los animales de laboratorio en ensayos de alta complejidad.

A estos equipos se suman otros de relevancia como ser:

- Sistema LC-MS/MS (Cromatógrafo Líquido Shimadzu UFLC XR y espectrómetro de masas de triple cuadrupolo con trampa de iones lineal AB Sciex Q-Trap 3200).
- Espectrofotómetro infrarrojo cercano (NIR) Shimadzu modelo IR Prestige.
- Autoanalizador clínico Metrolab 2300 plus.
- Citómetro de flujo de enfoque acústico Attune NxT

Sumado a ello, la evaluación de las alteraciones patológicas inducidas por nuevos fármacos o procedimientos quirúrgicos en animales representa la base para analizar la seguridad de los mismos antes de que puedan ser utilizados en medicina humana. Este tipo de evaluación, se basa en gran medida en las técnicas de examen post-mortem e histopatológicas convencionales, y representa una contribución importante al desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades humanas y animales. A fin de dar cumplimiento a las más altas exigencias de calidad de nuestros clientes, hemos consolidado un servicio de histopatología dentro de nuestra área analítica. Esto busca ga-



Figura 4

rantizar que todas las etapas de los estudios efectuados se desarrollen bajo nuestro sistema de gestión de calidad. Para ello, se incorporaron 2 patólogos veterinarios, con amplia formación en el área y se equipó un laboratorio con tecnología de última generación que incluye micrótomos automáticos y microscopios equipados con sistemas de digitalización imágenes. A ello se suma un sistema de análisis digital de imágenes con servidores de alta capacidad, que permite caracterizar variables cuantitativas en las muestras procesadas. Adicionalmente, un panel de más de 250 anticuerpos permite profundizar la resolución de hallazgos a través de técnicas de inmunohistoquímica. Debe destacarse que los patólogos cuentan con una amplia formación específica en patología animal orientada a animales de laboratorio e incluso formación en el exterior en patología en estudios preclínicos (*European Course on the Pathology of Laboratory Animals; Insitute of Animal Pathology. Vetsuisse Faculty of Bern. UniS, Schanzenneckstrasse Berna, Suiza*).

Por último, la demanda del uso de sistemas *in vitro* para la evaluación de la seguridad y la eficacia de productos farmacéuticos y biotecnológicos destinados al uso humano y veterinario ha ido aumentando en los últimos años. En respuesta a la demanda actual, el CMC ha desarrollado diferentes tipos de ensayos:

- Citotoxicidad celular
- Estudio del ciclo celular
- Apoptosis
- Ensayos celulares basados en fluorescencia
- Ensayos de viabilidad celular
- Marcadores bioquímicos y genéticos
- Desarrollo rápido de ensayos específicos
- Desarrollo de ensayos miniaturizados

Equipo de trabajo

Consideramos que la mayor fortaleza del CMC es su grupo humano (*Figura 5*). El grupo de trabajo está integrado por más de 50 personas que incluyen Médicos Veterinarios, Licenciados en Biotecnología, Licenciados en Biodiversidad, Bioquímicos, Biólogos y Licenciados en Química. La mayoría de ellos con estudios de posgrado concluidos o en curso. Se incluyen 16 miembros de la Carrera de Investigador Científico y Tecnológico del CONICET de las áreas de Ciencias Veterinarias y Desarrollo tecnológico y social proyectos complejos, Docentes de la UNL, personal de apoyo y becarios.

Las especialidades abarcadas incluyen: Medicina Comparada, Clínica, Patología, Biología Molecular, Cirugía, Bioquímica, Inmunología, Asuntos Regulatorios, Química fina, Cultivos Celulares, Biotecnología, Diagnóstico por Imágenes, etc. ■



Dr. Hugo H. Ortega Director del Centro de Medicina Comparada. Investigador Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Profesor Titular de la Cátedra de Biología Celular de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral.



Dra. Natalia R. Salvetti Responsable de Gestión de Calidad del Centro de Medicina Comparada. Investigador Independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Profesora Adjunta de la Cátedra de Biología Celular de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral.

Referencias

- Marovac, Jacqueline. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. Rev. Méd. Chile, 2001, vol.129, n.1, pp.99-106.
- Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España. 2009. Informe Plataformas Tecnológicas.
- Wang, Z.J, Chang, T.A., and Slaughter R. Use of Imaging for Preclinical Evaluation, In A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development, edited by Faqi, A.S., Academic Press, 2013, Pages 759-775

Resulta relevante destacar que, de esta forma, el CMC se consolida como el único Centro integrado a una institución del Sistema Científico-Tecnológico en el país que conjuga las certificaciones y habilitaciones correspondientes a SENASA, ANMAT, ISO 9001 y BPL-OCDE.

Sistema generador de bioimágenes por Fluorescencia e Infrarrojo cercano, LiCor Pearl Trilogy, que por sus características es único en el país y uno de los pocos disponibles en Latinoamérica.

El CMC trata de proveer a los usuarios el asesoramiento y el ámbito para que efectúen todas las labores en un único lugar, incluyendo pruebas complementarias de alta complejidad. Actualmente brinda soporte tecnológico y contribuye a la realización de ensayos para más de 45 grupos de investigación (incluyendo numerosos Institutos del CONICET) y más de 40 empresas, de 11 provincias y del exterior.

Para más información sobre los servicios tecnológicos que se mencionan así como otros servicios y desarrollos contactar a la Gerencia de Vinculación Tecnológica: vinculacion@conicet.gov.ar



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

Nuestro servicio incluye:

A PARTIR DE MAYO 2018 ICP

- Espectrofotometría de Absorción Atómica
- Espectrofotometría Infrarrojo
- Análisis por Cromatografía Líquida (IR-DAD-UV-FL-COND)
- Microbiología
- Ensayos Físicoquímicos (Gluten - Alfatoxinas)
- Desarrollo y Validaciones de técnicas analíticas
- Análisis de efluentes
- Cromatografía gaseosa (Detectores FID, μ DCE, DCT)
- Tamaño de Partícula (por Difracción Laser)

Servicio de retiro de muestras en C.A.B.A. y Gran Bs. As.*

*Consultar por monto mínimo

HABILITACIONES CERTIFICACIONES



GESTION DE LA CALIDAD

Rf: 9000-2738



ISO 9001:2008



(Disp. N°0688)

Tte. Gral. Guido 1095 (1708) Morón

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

Estructuras de Orden Superior de Proteínas en el Desarrollo Biofarmacéutico

Estímulo al proceso de revisión

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

**Yves Aubin^a, Michael D Brenowitz^b,
Edward Chess^c, Thomas Laue^d, Jasper Lin^e,
Donald MacLean^f, John P Marino^g, Linda Narhi^h,
William F Weiss IVⁱ, Qin Zou^{ik}**

Resumen

Es importante caracterizar y entender las estructuras de orden superior (HOS, por sus siglas en inglés) de las proteínas durante el proceso de desarrollo de medicamentos biológicos. Aunque se usan varias técnicas analíticas para la caracterización de estructuras de orden superior, no existen guías públicas o guías de prácticas ideales para el uso de técnicas fisicoquímicas en la caracterización de las propiedades específicas de este tipo de estructuras. Este momento es favorable para el desarrollo de guías o prácticas ideales que faciliten el desarrollo y caracterización de productos biológicos. Estas guías brindarían información para las actividades de investigación y desarrollo, promoverían el entendimiento de procesos y garantizarían la calidad de los medicamentos. Con este propósito, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) organizó en diciembre de 2016 una mesa redonda a la cual asistieron científicos y agentes reguladores invitados, con experiencia en técnicas de estructuras de orden superior y sus usos correspondientes. Como participantes en esta mesa redonda, debatimos sobre varios asuntos prácticos y planteamos cuestiones que debían tratarse con mayor profundidad. Se llegó a un consenso acerca del uso actual y de las ventajas y desventajas de muchas de las técnicas analíticas para la caracterización de estructuras de orden superior (*Tabla 1*). Como organización independiente, científica, sin fines de lucro y encargada de establecer normas, la USP, especialmente a través de sus capítulos de información, se encuentra en una posición única para facilitar estas iniciativas. Con el fin de lograr comparaciones más significativas entre moléculas y laboratorios, solicitamos de manera activa comentarios, sugerencias y opiniones de todas las partes interesadas acerca del contenido expresado en este documento, y acerca de los pasos apropiados a seguir, puesto que buscamos hacer del análisis de estructuras de orden superior una práctica más uniforme y obtener resultados más definitivos.

Introducción

La caracterización de estructuras de orden superior es un aspecto importante de la investigación y el desarrollo de medicamentos biológicos. Durante el desarrollo de nuevos biofármacos proteicos, la caracterización de estructuras de orden superior constituye una etapa crítica, ya que la estructura de orden superior de la proteína desempeñará un papel clave en el funcionamiento y seguridad del medicamento. Por lo tanto, se necesita una estrategia robusta para la caracterización de estructuras de orden superior a lo largo de todo el proceso de desarrollo de medicamentos biológicos, desde la selección de posibles moléculas y la elección de la formulación, hasta la optimización del proceso y la fabricación del producto.

Si se comparan con valoraciones de potencia o de unión funcional, la mayoría de las técnicas analíticas de estructuras de orden superior pueden proveer una medición más directa y, con frecuencia, más sensible de la estructura de la proteína. Los métodos analíticos también pueden demostrar si la estructura de una proteína terapéutica sufre cambios en condiciones de estrés. De igual manera, los métodos de estructuras de orden superior se usan algunas veces en investigaciones del producto o del proceso para ayudar a comprender la causa fundamental.

Es importante tener en cuenta que diferentes cantidades de proteína presente en su conformación nativa pueden alterar la eficacia del medicamento, o pueden potencialmente causar efectos inmunogénicos en los pacientes que reciben el medicamento. En la mayoría de los casos, la conformación nativa no es una conformación única, sino un conjunto heterogéneo de estados, por lo tanto, se debe tener en cuenta la medición de los cambios en la dinámica conformacional y en el conjunto de estados. La exposición a diferentes conformaciones puede también causar un incremento en la segmentación o en la formación de agregados y estas especies podrían tener una seguridad y/o eficacia diferente en comparación con la proteína terapéutica intacta.

Be sure. **testo**



Medición, registro y emisión de alarmas **Testo Saveris**

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

www.testo.com.ar/saveris

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

Actualmente, las agencias reguladoras exigen los datos de la caracterización de estructuras de orden superior para confirmar la estructura deseada. Las guías recientemente publicadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) y el Consejo Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) muestran que expectativas crecientes en cuanto a la caracterización analítica cuantitativa de estructuras, incluso en lo referente a estructuras de orden superior, para la caracterización de productos, así como estudios de comparabilidad/biosimilitud tanto para el desarrollo de productos innovadores como biosimilares.

Alcance y propósito de la mesa redonda

Se organizó una mesa redonda de un día sobre la caracterización de estructuras de orden superior el 1º de diciembre de 2016 en las oficinas de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) en Rockville, MD. Tuvimos también como participantes a otros científicos y agentes reguladores invitados con conocimientos sobre estructuras de orden superior, provenientes de compañías biofarmacéuticas, instituciones académicas, entes gubernamentales y agencias reguladoras. Debatimos sobre tecnologías analíticas actuales, usos, expectativas reglamentarias y prácticas ideales para la caracterización de estructuras

de orden superior. Definimos y abordamos preguntas acerca de las ventajas y desventajas, los usos y las posibilidades futuras de muchas técnicas para estructuras de orden superior. El alcance de la reunión se limitó a estructuras de orden superior de proteínas, principalmente de proteínas recombinantes, y al desarrollo de procesos y productos. Conocer el efecto de los cambios en las estructuras de orden superior en la seguridad y la eficacia de los medicamentos biológicos es un área importante de la investigación; sin embargo, no fue incluida en este debate. Algunos participantes presentaron estudios de casos para ilustrar los retos y problemas que pueden presentarse durante la caracterización de estructuras de orden superior y compartieron las ventajas y desventajas de las técnicas usadas, ejemplos de cómo resolver problemas y lecciones aprendidas.

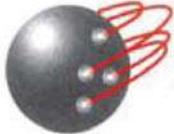
El propósito de este artículo de *estímulo* es describir los debates de la mesa redonda sobre temas actuales y preguntas relacionados con la caracterización de estructuras de orden superior, así como solicitar de manera activa comentarios y aportes de todas las partes interesadas sobre estos temas. Asimismo, se solicitan aportes acerca de los pasos apropiados a seguir, puesto que buscamos hacer del análisis de estructuras de orden superior una práctica más uniforme entre laboratorios y obtener resultados más cuantitativos para que sea posible llevar a cabo comparaciones significativas entre laboratorios y moléculas.

Un objetivo central de la mesa redonda fue explorar la posibilidad de elaborar un capítulo general USP sobre la caracterización de estructuras de orden superior. Si se elabora un capítulo general, se espera que sea un capítulo de información (con numeración mayor a 1000) que provea orientación a la industria biofarmacéutica para el desarrollo de productos innovadores y biosimilares. Se proveería información acerca de las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas analíticas disponibles, y sugerencias sobre cómo usarlas. Esto facilitaría la uniformidad en el uso de las prácticas ideales, al igual que estimularía el progreso de la caracterización de estructuras de orden superior.

Cuestiones y preguntas acerca de las estructuras de orden superior en productos biofarmacéuticos

Durante la mesa redonda se debatieron muchas cuestiones pertinentes a la caracterización de estructuras de orden superior, entre ellas:

- ¿Cuándo se debe usar el análisis de estructuras de orden superior (diseñado según niveles; ciclo de desarrollo)?
- ¿Qué técnicas se deben usar (aptitud para el propósito)?
- ¿Cómo se define la aptitud para el propósito?
- ¿Cuáles son las sensibilidades de los métodos?
- ¿Cómo analizar los datos (de manera cualitativa vs. numérica/cuantitativa)?
- ¿Cómo asegurar la calidad de los datos (es necesaria la calificación del método)?



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

¿Cómo se puede integrar la caracterización de estructuras de orden superior en el sistema de calidad farmacéutico?

¿Cómo se definen los criterios de aceptación significativos para las moléculas o productos cuya comparabilidad será evaluada por los agentes reguladores?

Se puede conceptualizar la variedad de técnicas como herramientas en una caja de herramientas. Técnicas diferentes ponen al descubierto diferentes aspectos de la estructura de orden superior de una proteína. En casos en los que se usen diversas técnicas, se puede usar un análisis de datos multivariante para combinar los resultados de los diferentes métodos para obtener una caracterización más exhaustiva. Sin embargo, es necesario hacer una distinción entre las técnicas ortogonales y las técnicas redundantes. Redundancias innecesarias pueden agotar recursos limitados y también causar demoras en la aprobación de medicamentos que pueden salvar vidas.

Es importante tener en cuenta que, la exhaustividad de la caracterización de estructuras de orden superior debe diseñarse según la fase específica dentro del ciclo de vida del desarrollo del producto. En algunos casos, es difícil aplicar un enfoque de calificación tradicional a las técnicas para estructuras de orden superior, como es el caso de la evalua-

ción de la exactitud y la linealidad. No obstante, se espera siempre que se demuestre la repetibilidad del método. La cuestión de la comparabilidad es crítica y muchas partes interesadas de la industria han formulado preguntas con el propósito de buscar orientación y claridad con respecto al grado de comparabilidad necesario para obtener aprobación reglamentaria. Durante etapas tempranas del desarrollo de un medicamento, las mediciones de estructuras de orden superior se pueden aplicar de una manera limitada y apta para el propósito. Sin embargo, cuando se usan mediciones de estructuras de orden superior para evaluar la comparabilidad, el enfoque debe ser diferente; en este escenario, los agentes reguladores deben decidir si se han llevado a cabo suficientes mediciones para determinar, con un grado de confianza aceptable, que dos moléculas tienen estructuras de orden superior comparables.

Una serie de artículos titulada "Technical decision-making with higher order structure data", publicada en el *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1-7) en el periodo 2015-2016, fue el punto de partida para este debate. Esta serie provee perspectivas acerca de cómo y cuándo se deben utilizar métodos biofísicos, y cómo se deben usar los resultados durante la toma de decisiones en el proceso de desarrollo de medicamentos. Los artículos ofrecen estudios de casos sobre el desarrollo de una estrategia robusta para la carac-

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 μ
- 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



terización de estructuras de orden superior, incluidas formas para adaptar dicha estrategia a un producto biológico específico.

En esta serie de artículos se clasificaron las técnicas para estructuras de orden superior en una escala de “no útil” a “extremadamente útil” para seis aplicaciones diferentes: selección de candidatos, desarrollo de la formulación, desarrollo del proceso, elucidación de estructuras y caracterización del producto, comparabilidad y biosimilitud. Por ejemplo, la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) obtuvo una clasificación de “muy útil” para la mayoría de las seis aplicaciones. En contraste, el fraccionamiento en campo de flujo (FFF, por sus siglas en inglés) obtuvo una clasificación de “medianamente útil” a “inútil” para las seis aplicaciones. La mayoría de las técnicas, como es el caso de la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), fueron de gran utilidad para algunas aplicaciones específicas, pero inútiles para otras.

Durante la mesa redonda, también se formularon preguntas acerca de los requisitos reglamentarios para los datos obtenidos de la caracterización de estructuras de orden superior. Teniendo en cuenta lo debatido, parece que, en general, los agentes reguladores no prescribirán técnicas específicas, sino que se enfocarán en identificar si las técnicas seleccionadas fueron aptas para el propósito. Los agentes reguladores desean saber si los métodos usados por el patrocinador son los que mejor miden los atributos de calidad críticos de estructuras de orden superior y sus cambios.

En algunos casos, cambios en las estructuras de orden superior no tienen efectos evidentes en la eficacia del medicamento. Por ejemplo, dos lotes de un medicamento pueden tener estructuras de orden superior ligeramente diferentes, pero ambos cumplen con la prueba de liberación, e incluso no presentan cambios en la medición de su actividad biológica. Si la eficacia y la seguridad no se vieran afectadas, la pregunta es: ¿son los cambios en las estructuras de orden superior un motivo de preocupación? Un enfoque sostiene que los recursos solo deben usarse para abordar cambios pertinentes a la seguridad y la eficacia. Sin embargo, en otros casos, un cambio en las estructuras de orden superior puede hacer ineficaz a un medicamento, esto incluye una reducción significativa, o pérdida completa, de la actividad biológica. Para estos casos, es claro que evaluar las estructuras de orden superior es muy útil, y que conocer cuál técnica o técnicas utilizar puede ahorrar tiempo y recursos considerables.

No obstante, para otros medicamentos, los científicos pueden tener una experiencia limitada con una molécula en particular debido a que solo se fabricó un número reducido de lotes durante el desarrollo del producto. Esto puede suceder cuando los materiales de origen son escasos. Si en las pruebas de caracterización de estructuras de orden superior se encuentran pequeñas diferencias, la relevancia de estas no es clara, ya que no se cuenta con un conocimiento completo de dicha molécula.

Durante la mesa redonda, los participantes llegaron al acuerdo de que, en general, se debe hacer énfasis en la medición de estructuras de orden superior en lo que se re-

fiere a la eficacia y seguridad clínica. Los fabricantes deben tener un conocimiento completo de su molécula, ya que ningún agente regulador puede ofrecerles dicho conocimiento. El fabricante debe recopilar antecedentes completos sobre la molécula de interés. Cuando corresponda, se puede aprovechar también la información histórica de la misma familia de estructuras [p.ej., la misma subclase de inmunoglobulina G (IgG).]

El uso de estos estudios de estructuras de orden superior también debe ser apropiado para la fase y tener en cuenta factores como la cantidad de material disponible, el tiempo necesario antes de que se requieran los resultados para poder tomar decisiones oportunas, y la necesidad de llevar a cabo una cuantificación. Con frecuencia, las técnicas apropiadas para estructuras de orden superior durante la selección de candidatos no son las mismas técnicas usadas en estudios de comparabilidad durante las etapas finales. De igual manera, no siempre es factible tener un valor cuantitativo como criterio de aceptación. Esto depende tanto de la técnica como de la fase de desarrollo. Durante la selección de candidatos, es suficiente una evaluación cualitativa, ya que lo importante es la clasificación relativa de una molécula con potencial terapéutico. Para las etapas finales del desarrollo, con mayor experiencia y conocimiento acerca del producto y el método, se podrían desarrollar criterios de aceptación numéricos o cuantitativos para aplicaciones, incluida la comparabilidad.

Un factor adicional que se debe considerar es la implementación de la caracterización de estructuras de orden superior en el laboratorio, incluidos parámetros instrumentales, capacitación del analista y preparación de muestras. Todos estos aspectos son críticos para el resultado final. Por lo tanto, se debe controlar estrictamente el procedimiento y la capacitación, de manera similar a otras técnicas que están bien establecidas en sistemas controlados típicos.

Técnicas para la caracterización de estructuras de orden superior

En la actualidad se usan varias técnicas para caracterizar las estructuras de orden superior de proteínas. Los participantes de la mesa redonda hablaron sobre las técnicas disponibles y crearon la tabla que se presenta a continuación (*Tabla 1*), que muestra las técnicas usadas más comúnmente, sus usos, ventajas, desventajas o limitaciones. Al momento de decidir qué técnica es adecuada, se debe tener en cuenta la molécula que se está evaluando, al igual que la etapa de desarrollo. Esto se debe a que la selección de técnicas para estructuras de orden superior es específica para el producto y la fase.

De igual manera, se observó que existen muchas “respuestas adecuadas” al momento de seleccionar las técnicas para lograr obtener la exhaustividad deseada durante la caracterización de estructuras de orden superior. Si se logra alcanzar el objetivo de caracterización con una técnica, entonces esa técnica es apta para el propósito. En otros casos (es decir, con diferentes moléculas), se pueden necesitar múltiples técnicas para cumplir con el objetivo.



URBANO / DIVISIÓN PHARMA

Capilaridad, tecnología y personalización
al servicio de la ciencia.

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

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

www.urbano.com.ar

Tabla 1. Lista de Técnicas Analíticas para la Caracterización de Estructuras de Orden Superior

Técnica	Usos para Estructuras de Orden Superior	Ventajas	Desventajas/Limitaciones
Dicroísmo Circular en el UV Lejano	Estructura secundaria (hélice α , lámina β , plegamiento aleatorio); elucidación de la estructura, apoyo a investigaciones.	Estructura secundaria absoluta. Se puede deducir —“esta es su molécula”. Puede ser usada para estudios de estabilidad química. Combinar con un método terciario para determinar si presenta un estado globular fundido. Se puede cuantificar la comparabilidad.	Baja sensibilidad. Muchas/la mayoría de las formulaciones interfieren en cierta medida. Relegada a <2 mg/mL debido a que longitudes de paso más pequeñas llevan a la caracterización de superficies, pero no de las propiedades de toda la masa.
Dicroísmo Circular en el UV Cercano	Estructura terciaria; comparabilidad, apoyo a investigaciones.	Uno de los métodos de estructuras de orden superior más sensibles para producir huellas dactilares (<i>fingerprinting</i>) de estructuras terciarias. De uso bien establecido en el campo. Un análisis bastante rutinario que es apto para una capacidad de procesamiento de muestras moderada/alta. Se pueden cuantificar las comparaciones.	Da una “huella dactilar” en lugar de una medición absoluta. Puede tener una definición incongruente de cambio.
Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)	Estructura secundaria; elucidación de estructuras, apoyo a investigaciones; especialmente útil para lámina β y transiciones a agregado intermolecular.	Huella dactilar de la estructura secundaria absoluta—“esta es su molécula.” Relativamente menos interferencia proveniente de los excipientes de la formulación en comparación con el Dicroísmo Circular en el UV Lejano. Se puede llevar a cabo en sólidos y líquidos.	Baja sensibilidad. La principal dificultad con FTIR es la sustracción de la señal de agua.
Fluorescencia intrínseca	Estructura terciaria; comparabilidad, estabilidad.	Simple, económica. Estabilidad de transición térmica. Determina si el desplegamiento es reversible. Desplegamiento de pasos múltiples. Puede ser una técnica muy buena, pero se debe combinar con una técnica de estrés como rampa de temperatura u oxidación. Cuantos menos marcadores en la molécula, más eficiente será este método.	En muchos casos presenta baja resolución/contenido de datos. Se vuelve menos útil a medida que aumenta el número de fluoróforos presentes en la proteína.
Fluorescencia extrínseca	Estructura terciaria; interacciones y mecanismos.	Funciona con pequeñas cantidades de material. Útil para estimar el contenido de la zona hidrofóbica [colorantes de ácido 8- anilinoftaleno-1-sulfónico (ANS)] y lámina β (tioflavina T). Puede ser usada para estudios de estabilidad, detectar uniones, examinar indirectamente la estabilidad térmica. Si se aprovecha este método se puede determinar la estabilidad térmica relativa de alto rendimiento.	Usado de manera fenomenológica: útil para casos específicos, pero en muchos casos presenta baja resolución/contenido de datos. Se debe determinar la proporción correcta entre el colorante y la molécula.
Espectroscopía UV-Vis	Estructura terciaria.	Simple, económica.	Falta de sensibilidad cuando se trata de interpretar cambios muy pequeños en la 2da o 4ta derivada. En comparación con el dicroísmo circular en el UV cercano los resultados pueden ser sensibles a los detalles del procedimiento experimental y el procesamiento de datos, por lo cual se necesita interpolar/suavizar.
Espectroscopía Raman	Estructuras secundaria y terciaria.	Menor interferencia del agua en el ambiente que con FTIR. Se requieren volúmenes pequeños. Puede llevarse a cabo en formulaciones sólidas y líquidas.	La interpretación de resultados y del posible efecto de los excipientes puede ser difícil. Requiere concentraciones superiores a 10 mg/mL.

(Continúa en pág. 32)

ACG

**Aluminio Blister
y Alu-Alu de
ACG ahora
están disponibles
en Argentina**



Alu Alu | Aluminio Blister | CR/SF foils | Tropical blister foils

Soluciones de empaque de Aluminio

- Máxima protección
- Excelente formabilidad
- Gran atractivo estético
- Nivel superior de impresión

ACG Argentina, subsidiaria de ACG Films & Foils le asegurará

- Entrega rápida de materiales
- Servicio Técnico
- Servicio post venta Inmediato

Solicite hoy su muestra sin cargo, email: sales.argentina@acg-world.com

ACG

Centro Industrial Florida Oeste, Av. Gral. Julio A. Roca, No. 4250/80 - Unidad 110
(1602) Florida - Vicente Lopez, Buenos Aires, Argentina
Tel: +54.11.4709.2010

Tabla 1. Lista de Técnicas Analíticas para la Caracterización de Estructuras de Orden Superior (cont.)

Técnica	Usos para Estructuras de Orden Superior	Ventajas	Desventajas/Limitaciones
Dispersión dinámica de luz	Agregados; mide el tamaño y ciertas formas; evalúa la presencia de agregados solubles.	Rápida, sensible a agregados de gran tamaño. Puede usarse para detectar y caracterizar la auto asociación reversible.	No hay separación, la resolución es limitada—p. ej., no hay resolución de pequeños niveles de dímero con respecto al monómero (se presentaría como una variación en el pico en lugar de un pico separado).
Ultracentrifugación analítica	Agregados; pureza; cuantificación y determinación del tamaño de agregados y fragmentos menores.	Principio fundamental, separación sin uso de matrices, ortogonal a SEC. Técnica suave que permite recuperar la muestra para usos adicionales. Es el mejor método para detectar y caracterizar la auto asociación reversible.	Bajo rendimiento; bajo límite de cuantificación (LOQ); alta variabilidad cuando existen niveles bajos de agregados. Los cambios pequeños en el valor S (conformación) son difíciles de interpretar durante el análisis en términos de variación instrumental (alineación, temperatura, calibración radial, etc.).
Cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) con detección mediante dispersión de luz multiangular (MALS)	Agregados; pureza; cuantificación y determinación del tamaño de agregados y fragmentos menores.	Método rutinario, óptimo para trabajo de rendimiento moderado o alto. Altamente automatizado. Puede usarse para detectar y caracterizar la auto asociación reversible.	Rango de tamaño más pequeño. El rendimiento de la recuperación y el perfil de la muestra pueden verse afectados por la adsorción de columna o fritas, cambio en la solución de la fase móvil o interacciones con la columna.
Fraccionamiento campo-flujo (FFF)-MALS	Agregados; principalmente tamaño con alguna forma y peso molecular; pureza; cuantificación y determinación del tamaño de agregados y fragmentos menores para apoyar las investigaciones.	Método único de separación, útil para algunas muestras (muestras altamente agregadas o cargadas de partículas, virus, vacunas). Puede usarse para detectar y caracterizar la auto asociación reversible.	La robustez/confiabilidad del método puede limitar una mayor implementación de esta técnica. El rendimiento de la recuperación y el perfil de la muestra pueden verse afectados por la etapa de enfoque (concentración de la muestra), cambio en la solución de la fase móvil o interacciones con la membrana. Se usan múltiples mecanismos en la separación.
Resonancia magnética nuclear (RMN)	Estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria; RMN unidimensional como técnica de detección de cambios en estructuras de orden superior, evaluaciones de comparabilidad; los experimentos con RMN bidimensional proveen información sobre las estructuras primaria, secundaria y terciaria en una lectura.	La RMN unidimensional es rápida; no necesita marcado y se necesita menos manipulación de datos que con la RMN bidimensional. Flexible, enfoque multinuclear para asignar una estructura dinámica media en la fase de solución Especialmente útil para H, C, N y P. Muy sensible a los cambios estructurales más pequeños.	Costosa; se necesitan especialistas para desarrollar métodos e interpretar datos complejos. Nivel relativamente bajo de sensibilidad, especialmente para muestras no enriquecidas. Tiempos de adquisición prolongados para algunos experimentos. El tamaño de la proteína todavía afecta la obtención de espectros de alta calidad.
Espectrometría de masas estructural	Estequiometría (especialmente para conjugados), estructura, flexibilidad [intercambio hidrógeno- deuterio (HDX) y otros].	Información sensible y específica sobre las estructuras.	Costosa; se necesitan especialistas para desarrollar métodos e interpretar datos complejos.

Tabla 1. Lista de Técnicas Analíticas para la Caracterización de Estructuras de Orden Superior (cont.)

Técnica	Usos para Estructuras de Orden Superior	Ventajas	Desventajas/Limitaciones
Calorimetría diferencial de barrido	Estabilidad conformacional o estabilidad termodinámica si es reversible; evaluación, comparabilidad, apoyo a investigaciones.	Uno de los métodos de estructuras de orden superior más sensibles, ya que puede detectar la estabilidad del dominio y, por lo tanto, cambios en las estructuras secundaria y terciaria. Es posible la automatización. De uso bien establecido en el campo. En muchos casos, es fácil interpretar los datos. Un análisis bastante rutinario que es apto para una capacidad de carga de muestras moderada/alta. Puede determinar si el desplegamiento es reversible. Son posibles concentraciones altas y bajas.	Provee información al nivel del "dominio", así que es útil para detectar cambios, pero no para identificarlos. Las transiciones endotérmicas y exotérmicas pueden cancelar la señal. Los cambios pueden depender de la formulación y no reflejar los cambios en el conjunto de conformaciones nativas.
Cristalografía de rayos X	Estructura detallada de la fase cristalina; elucidación completa de la estructura de formas cristalinas sólidas.	Se revelan todas las estructuras de orden superior. Los cristales son "prueba" de la pureza de la muestra.	Equipo costoso. Se requiere de un especialista para la operación interpretación. Es difícil elaborar cristales. Puede que no se observen las regiones dinámicas de la estructura del cristal y estas son con frecuencia las regiones activas en las cuales es importante llevar a cabo una comparación de estructuras de orden superior. Ya que existe el potencial de tener cristales de múltiples formas, su uso puede ser difícil para el propósito de evaluar la comparabilidad/biosimilitud.
Criomicroscopía electrónica (Cryo-EM)	Estructura terciaria, morfología, dinámica.	Se revelan todas las estructuras de orden superior. Las muestras se preparan en hielo vitrificado, por lo cual no se necesitan cristales bien formados.	Se desconoce su sensibilidad a cambios en estructuras de orden superior.
Dispersión de rayos X a bajo ángulo (SAXS)	Estructura terciaria, morfología, dinámica.	Alta sensibilidad. Puede usarse en muestras completamente formuladas a una concentración alta.	Sensible a los agregados, requiere de equipo costoso y conocimientos especiales. Puede ser difícil interpretar los datos.
Dispersión de neutrones a bajo ángulo (SANS)	Estructura terciaria, morfología, dinámica.	Puede usarse en muestras completamente formuladas a altas concentraciones. Se puede combinar contrastes para "destacar" los subcomponentes de las mezclas de la formulación.	Equipo costoso/conocimientos especiales. Necesita acceso al laboratorio nacional.

ÁREAS LIMPIAS

Paños FG Clean Wipes

Sólo los paños de Eticor cumplen con los requerimientos para ser utilizados en Areas Clase100 según la norma FS 209E y Clase 5 según norma ISO 14644-1, 2015

FG Clean Wipes (USA)*
Paños y accesorios para Áreas Limpias Clase 100

* Ex LYM TECH Scientific (USA), Essentra Porous Technologies (USA).



Representante exclusivo
ETICOR

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

Próximos pasos e indicaciones para el futuro

Un tema central durante la mesa redonda fue la necesidad de colaboración entre las partes interesadas—incluidas la industria, el mundo académico y los agentes reguladores—en la evaluación, selección y el uso de métodos para la caracterización de estructuras de orden superior. La colaboración efectiva será crítica a medida que las partes interesadas trabajan para lograr el uso productivo y uniforme de la caracterización de estructuras de orden superior en toda la industria biofarmacéutica, al igual que hacia el entendimiento de la variabilidad de las técnicas entre laboratorios.

Como resultado de este debate, se identificaron muchas áreas de futura exploración, así como oportunidades para lograr llegar a un acuerdo:

Un asunto clínico de gran prioridad es la conexión entre cambios en las estructuras de orden superior y posibles cambios en la inmunogenicidad. ¿Puede la caracterización de estructuras de orden superior ayudar a reducir la inmunogenicidad?

Se requiere de más estudios de comparación entre laboratorios para evaluar la reproducibilidad de los resultados de diferentes laboratorios y para evaluar la sensibilidad de las diferentes técnicas a los cambios en la conformación de las proteínas.

Las comparaciones también son necesarias con relación al uso de diferentes instrumentos y diferentes métodos analíticos para medir el mismo parámetro (p. ej., comparación entre CD y FTIR para la composición porcentual de elementos de estructura secundaria). ¿Cuál método es más sensible a ciertos tipos de cambios?

¿Cómo identificar qué herramienta se debe usar para resolver una pregunta específica?

Debido a los rápidos avances instrumentales, se debe tener en cuenta en las futuras pruebas interlaboratorio al fabricante del instrumento y, en algunos casos, de los paquetes de software analítico. Los fabricantes pueden proveer información útil.

En la actualidad, para cuestiones analíticas, los datos de cada técnica para estructuras de orden superior se analizan individualmente. En el futuro, sería útil que todos los

datos sobre estructuras de orden superior se combinaran, como es el caso en la quimiometría, para obtener resultados más beneficiosos.

Sería conveniente desarrollar la capacidad de analizar estructuras de orden superior directamente en estado sólido, en lugar de la práctica actual de analizar el medicamento cuando se encuentra en estado líquido (las excepciones son FTIR/Raman, DSC y fluorescencia).

En el ámbito clínico, a menudo existe un manejo erróneo de productos biofarmacéuticos por parte de profesionales de la salud que no han sido debidamente capacitados en la manipulación adecuada de estos productos proteínicos sensibles. Se requiere urgentemente la capacitación del personal para que estos medicamentos no pierdan su beneficio terapéutico antes de ser administrados a los pacientes.

Tal vez de mayor importancia es la necesidad de definir cómo puede ayudar la caracterización de estructuras de orden superior en las primeras etapas del desarrollo, solicitud de licencias y producción comercial de proteínas terapéuticas. ¿Qué funciones tiene la caracterización de estructuras de orden superior y qué tipo de ventajas ofrecen estas técnicas biofísicas en comparación con otros métodos? Por otra parte, ¿cuáles con las desventajas y limitaciones de las técnicas para estructuras de orden superior? Basándose en los debates y datos compartidos en esta mesa redonda, los participantes estuvieron de acuerdo en que sería útil contar con un capítulo general de carácter informativo que trate sobre la caracterización de estructuras de orden superior para uso durante el desarrollo biofarmacéutico.

Se solicitan activamente comentarios, sugerencias y opiniones acerca del contenido de este artículo de *estímulo*, al igual que sobre la propuesta para elaborar un capítulo general informativo.

Agradecimientos

Los autores, un subconjunto de los participantes de la mesa redonda, agradecen los debates provechosos de los otros participantes. De igual manera, los autores agradecen a los miembros del personal de la USP Christina Chase, Michael Huang y Maura Kibbey, por su colaboración en la redacción y edición de este artículo. ■

Referencias Bibliográficas

- Gabrielson JP, Weiss WF 4th. Technical decision-making with higher order structure data: starting a new dialogue. *J Pharm Sci.* 2015;104(4):1240–1245.
- Jiang Y, Li C, Li J, Gabrielson JP, Wen J. Technical decision-making with higher order structure data: higher order structural characterization during protein therapeutic candidate screening. *J Pharm Sci.* 2015;104(4):1533–1538.
- Gruia F, Du J, Santacroce PV, Remmele RL Jr, Bee JS. Technical decision-making with higher order structure data: impact of a formulation change on the higher order structure and stability of a mAb. *J Pharm Sci.* 2015;104(4):1539–1542.
- Budyak IL, Doyle BL, Weiss WF 4th. Technical decision-making with higher order structure data: specific binding of a nonionic detergent perturbs higher order structure of a therapeutic monoclonal antibody. *J Pharm Sci.* 2015;104(4):1543–1547.
- Arthur KK, Dinh N, Gabrielson JP. Technical decision-making with higher order structure data: utilization of differential scanning calorimetry to elucidate critical protein structural changes resulting from oxidation. *J Pharm Sci.* 2015;104(4):1548–1554.
- Wei JY, Bou-Assaf GM, Houde D, Weiskopf A. Technical decision-making with higher order structure data: detecting reversible concentration-dependent self-association in a monoclonal antibody and a preliminary investigation to eliminate it. *J Pharm Sci.* 2015;104(11):3984–3989.

- Weiss WF 4th, Gabrielson JP, Al-Azzam W, Chen G, Davis DL, Das TK, et al. Technical decision-making with higher order structure data: perspectives on higher order structure characterization from the biopharmaceutical industry. *J Pharm Sci.* 2016;105(12):3465–3470.

- Health Canada, Ottawa, Ontario.
- Albert Einstein College of Medicine, New York, NY.
- BioPhia Consulting Inc., Lake Forest, IL.
- University of New Hampshire, Durham, NH.
- Genentech, South San Francisco, CA.
- Bayer Pharmaceuticals, Berkeley, CA.
- National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD.
- Amgen Inc., Thousand Oaks, CA.
- Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN.
- Pfizer Inc., San Luis, MO.
- Enviar correspondencia a: Michael Huang, Ph.D., Global Biologics, US Pharmacopeia, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790; Tel: 1.301.692.3348; correo electrónico: BMH@usp.org.



MEDIGLOVE

38 años
a la vanguardia

Guantes descartables, industriales

Plásticos para industria Accesorios en polietileno Ropa descartable



mediglove.com.ar

Auditorías Internas y Externas

Un tándem efectivo para confirmar calidad de los medicamentos

Farmacéutica Silvia Peretti de García

La industria farmacéutica no es una excepción a los principales factores requeridos para brindar servicio y crecer. Debe construir la calidad en los productos desde su etapa de desarrollo, mantenerla durante toda su vida útil y mejorar continuamente el rendimiento de sus procesos para adaptarse a los cambios del mercado y seguir siendo competitivos.

Para que una compañía farmacéutica pueda confiar en los productos que distribuye en el mercado, su personal directivo y operativo debe conocer perfectamente el grado de riesgo de sus procesos y productos.

La regulación en la industria farmacéutica se intensificó a mediados del siglo XX cuando los problemas de seguridad relacionados con el uso de medicamentos hicieron eclosión. Casos de medicamentos tóxicos afectaron a cientos de pacientes. En respuesta a los desastres acontecidos, una de las primeras exigencias fue que las empresas farmacéuticas realizaran pruebas de seguridad a sus nuevos medicamentos y enviaran los datos a la autoridad regulatoria, antes de recibir autorización para comercializar sus productos.

Posteriormente, se sumaron con fuerza legal requerimientos, no solamente para el ingreso al mercado de nuevas especialidades, sino para la totalidad de los aspectos que impactan en la calidad, efectividad, seguridad e inocuidad de cada lote de producto antes de ser aprobado para su comercialización. Los requisitos de buenas prácticas de fabricación (BPF o GMP), habían surgido.

Actualmente todos los procesos deben monitorearse y mejorarse de manera oportuna. El sistema de gestión de calidad (SGC) está diseñado para garantizar la calidad del producto farmacéutico. Y entre sus requerimientos, las auditorías internas y externas son un componente importante del SGC, ya que constituyen una de las herramientas que se utilizan para controlar el grado de cumplimiento de los estándares y requisitos legales establecidos.

El suceso de la compañía no estará basado solamente en cumplir con los parámetros exigibles para liberar al mercado una nueva forma farmacéutica o una formulación adicional. Producido el lanzamiento al mercado, además de respirar el alivio de la meta alcanzada, todos los involucrados disfrutarán de un merecido pero momentáneo relax. En la nueva etapa, deben confirmar que las exigencias para el nuevo producto así como para todos los restantes ya en línea, se mantienen en tiempo y forma.

Los Auditores

Cuando la empresa no cuente con auditores formados, será conveniente requerir los servicios de un Auditor experimentado en la industria farmacéutica y seguir las valiosas propuestas de capacitación de la Magister Viviana Trejo en su excelente artículo "El reto de gestionar el cambio y desarrollar el talento".

Se identificarán colaboradores con talento para realizar auditorías de:

- Las propias instalaciones, sistemas y procesos.
- Sitio de elaboradores por contrato.
- Proveedores de insumos productivos.

La selección del personal para estas tareas, requiere de la habilidad del seleccionador para la detección de personal de planta con conocimientos de la operatoria de la empresa, de las características de sus productos y de la reglamentación que los impacta.

Aun poseyendo esos conocimientos, hay que descubrir al colaborador con ciertos atributos básicos:

- Saber observar y preguntar.
- Detectar hechos u operatorias dudosas o erróneas.
- Aprender a expresar una observación.
- Estar capacitado para argumentar cuando el representante del sector o planta auditada se muestre en desacuerdo con la objeción.
- Redactar de forma clara y concisa el informe de desvíos detectados.

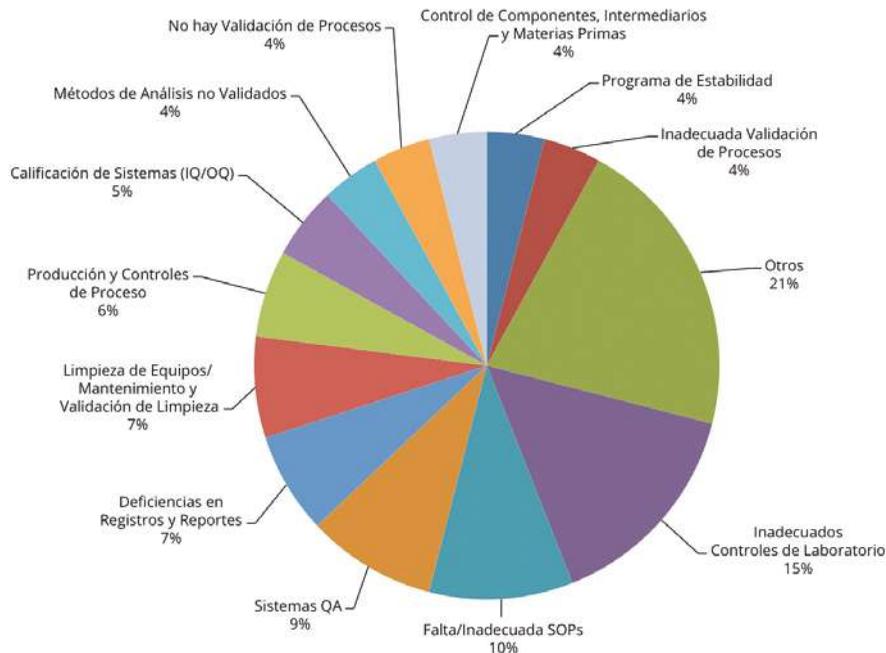
Si bien un Procedimiento Operativo Standard debe establecer cómo se llevarán a cabo las auditorías internas y externas, su cumplimiento no es siempre suficiente para alcanzar el objetivo por cualquier miembro del personal. Es conveniente que una planta mediana cuente con varios profesionales y/o técnicos entrenados como auditores.

Tipos de Auditoría

• Auditoría Horizontal

La auditoría horizontal implica el seguimiento de un proceso particular de un extremo a otro. Por ejemplo, hacer un seguimiento de una materia prima desde su ingreso a planta, y evaluar el proceso productivo a través de todas sus etapas: control, dictamen, asignación a un lote de producto, pesada, remisión al área de elaboración, cuarentena, análisis del producto, acondicionamiento y despacho al mercado del producto terminado.

Figura 1: Deficiencias cGMP citadas por FDA en inspecciones internacionales en 2010



• Auditoría Vertical

La auditoría vertical se lleva a cabo tradicionalmente como proceso descendente: el tan conocido up-down (de allí la denominación de "vertical"), por la cual se auditan en detalle sectores y procesos. Este enfoque es muy útil cuando un departamento necesita de una evaluación exhaustiva. Por ejemplo, una auditoría de la Central de Pesadas, que en muchas plantas no depende del Responsable de Producción. Este tipo de auditoría se usó preferentemente desde el inicio de la aplicación obligatoria de las cGMP, porque es una herramienta clave para entender cómo funciona una organización.

Auditorías Internas y Externas

Ambas son variantes de un requisito con el mismo propósito: conocer el grado de cumplimiento de los requerimientos establecidos. Las auditorías internas se definen por su tono y las externas por su formalidad.

Tono: actitud requerida por parte de los auditores para realizar su tarea en contacto con el personal del sector auditado (que son compañeros de tarea), en ocasión de una auditoría interna.

Formalidad: Los aspectos que regulan la preparación, el anuncio, ejecución y conclusiones, para llevar a cabo una auditoría externa.

El tono de la auditoría interna

Es una actividad realizada por profesionales entrenados como auditores que desempeñan regularmente su trabajo en distintas áreas o procesos de la misma firma a la que auditan periódicamente.

La cuestión si la auditoría interna es más fácil que la externa, es discutible.

El auditor adopta su rol, tal como debe ser. Pero, para lo-

La cuestión si la auditoría interna es más fácil que la externa, es discutible

grarlo debe despojarse del hecho que él mismo comparte aciertos y desvíos por ser un miembro estable de la compañía.

La información que provee la auditoría interna correctamente planeada, realizada y difundida en la empresa, según establecido en el procedimiento aprobado y en vigencia, proporciona una visión de las observaciones o desvíos en el sitio auditado y una tendencia en su totalidad.

La factibilidad de representar estadísticamente la magnitud porcentual de las observaciones a lo largo de un período de auditorías internas, permitirá identificar más fácilmente las áreas o procesos que requieren corrección con mayor urgencia. Ver Figura 1.

Hay algunas pautas de aplicación indispensable que se describen a continuación.

- No pretender comportarse como si fuera una inspección definitiva llevada a cabo por autoridades. Por ejemplo, el auditor no demostrará lejanía con los que son sus propios compañeros, o comenzará el proceso de auditoría interna sin previo aviso. El procedimiento que regula esta actividad establecerá como indispensable un programa anual y los ajustes finales de fecha se realizarán con los responsables de los sectores a auditar.
- Deben ser auditorías instructivas e informativas: señalar observaciones, explicar el fundamento y si fuera requerido, proporcionar la referencia de las mismas. Escuchar atentamente las razones que llevaron a los responsables del sector a aplicar los aspectos objetados.
- Auditores con mente abierta y honestidad es la forma de establecer el tono adecuado para trabajar en cooperación con colegas y compañeros de todo nivel jerárquico, para



PYROSTAR™

Productos y Reactivos LAL para la Detección de
ENDOTOXINA BACTERIANA

SERIE ES-F Y ACCESORIOS RELACIONADOS CON LAS PRUEBAS DE ENDOTOXINA

Viales de ensayo único, tubos de reacción para coagulación de gel, Serie de puntas Bioclean® y agua reactiva LAL.

SISTEMA DE DETECCIÓN DE ENDOTOXINA EL TOXINÓMETRO® ET-6000

Un lector cinético de incubación manejado por computadora, viene con el software de prueba Toximaster® QC7

Para obtener más información acerca de Wako y nuestra exclusiva línea de productos LAL, le invitamos a que visite nuestra página web en

wakopyrostar.com



SERIE ES-F



TUBOS DE REACCIÓN PARA
COAGULACIÓN DE GEL



SERIE DE PUNTAS BIOCLEAN®



VIALES DE ENSAYO ÚNICO



AGUA REACTIVA LAL



TOXINÓMETRO®



Wako

Wako Chemicals USA, Inc.
© Wako Chemicals USA, Inc. - 2016



www.wakopyrostar.com

LLerena 3192 - C1427DEP - CABA - Tel./FAX: +54 11 45247878 /7979
www.2ms.com.ar - e-mail: 2ms@2ms.com.ar

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.

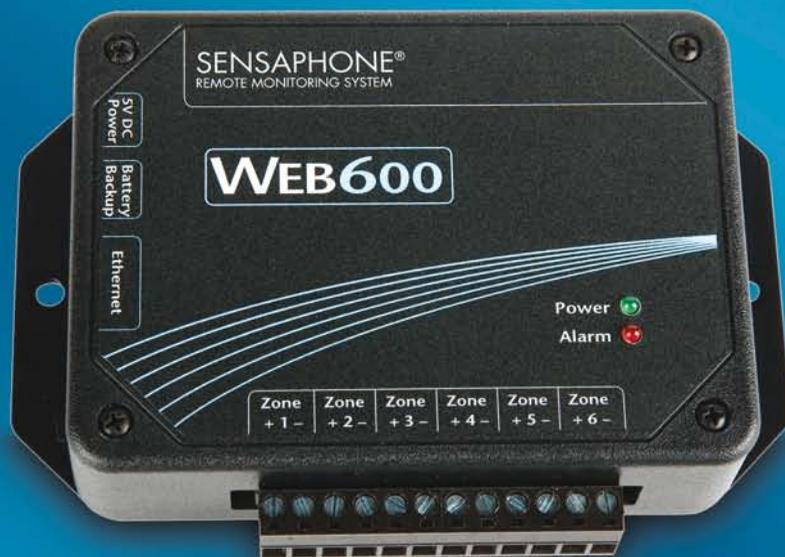
SOLUCIONES DE MONITOREO REMOTO

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.

Auditor y Auditado deben comprender que no son enemigos, sino socios.

El éxito de la auditoría depende de la preparación de los auditores.

- identificar y corregir desvíos. El tono ideal para una auditoría interna es publicar el cronograma de auditoría por adelantado y asegurarse de que las áreas funcionales estén informadas del mismo. La auditoría en sí misma debe ser progresiva en su alcance. Los auditores deben trabajar con el área funcional y hablar con la mayor cantidad de empleados posible para identificar los temas de preocupación.
- Los colaboradores que son responsables de realizar las actividades rutinarias a menudo tienen clara idea de lo que está funcionando bien y de lo que debe mejorarse. Excluirlos de la participación en el proceso de auditoría podría dar como resultado pasar por alto un problema que puede surgir después, durante una inspección reglamentaria. Para poder obtener la información más valiosa acerca de las posibles fallas de cumplimiento que enfrenta la organización, las auditorías internas no de-

- ben ser pura crítica o crear tensiones entre el personal.
- Los auditores deben utilizar la oportunidad de la auditoría interna para explicar a sus compañeros por qué se están haciendo preguntas específicas y proporcionando citas reglamentarias como fundamento, cuando detectan algún desvío.
 - Otro comportamiento fundamental es la capacidad de escuchar las respuestas a las preguntas y abstenerse de juzgar al que contesta. Se debe adoptar un enfoque proactivo de la auditoría y observar los elementos que se evalúan. Por sobre todo, el auditor debe ser amigable.

El comportamiento definido para el auditor, debe ser similar por parte de los auditados. Ellos también deben ser directos en sus respuestas y no desviar del tema con las mismas. También deben ser instructivos y tomarse el tiempo para explicar las razones que los llevaron a realizar las tareas, registros u otra actividad, de la manera en que las hacen. Deben escuchar las inquietudes del auditor y señalar temas preocupantes en busca de consejo u opinión para corregirlos.

Auditor y Auditado deben comprender que no son enemigos, sino socios.

La formalidad de la Auditoría Externa

El éxito de la auditoría depende de la preparación de los auditores.

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:



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



El esquema básico de realización de una auditoría es siempre el mismo, pero quien la lleve a cabo debe prepararse con anticipación, en especial cuando auditará procesos o formas nuevas, o que no controla desde hace tiempo.

Las auditorías externas GMP, SGC o de análisis de riesgos, son habitualmente llevadas a cabo en la elaboración de productos farmacéuticos, bio-farmacéuticos, ingredientes activos y excipientes, unidades de investigación y desarrollo, elaboración de muestras clínicas, elaboradores de productos veterinarios, depósitos de almacenamiento y/o distribución y terceros.

El auditor externo debe recabar toda la información posible respecto del cumplimiento en el sitio, la zona o país donde llevará a cabo la auditoría. Identificará anticipadamente información tal como se exhibe en la tabla a continuación.

En algunos casos la información proviene de estadísticas publicadas, o suministrada por la misma empresa solicitante de la auditoría, que desea facilitar el proceso para obtener resultados fidedignos. Ver *Tabla A*.

Tabla A: FDA and MHRA Break Down Foreign Inspection Data January 2017. Traducción: Silvia Peretti

TOP 10 = Áreas de Desvío más mencionadas

Orden	Área	Crítico	Mayor	Menor
1	Sistema de Calidad	27	293	555
2	Reclamos y Recuperaciones del mercado	10	25	94
3	Documentación	9	138	372
4	Control de Calidad	4	26	136
5	Sistemas Computarizados	1	21	19
6	Producción	0	161	357
7	Instalaciones y Equipamiento	0	107	311
8	Validaciones	0	93	128
9	Personal	0	41	95
10	Gestión de Materiales	0	19	134

Las auditorías externas, no son en su ejecución, diferentes de las auditorías internas. Los auditores recorren, observan, hacen preguntas y emiten su juicio acerca de hechos, procesos, sistemas que presentan desvíos de las reglamentaciones vigentes o de los procedimientos establecidos por la misma compañía.

Son más formales en su convocatoria, diálogo y emisión del informe final. Requieren de profesionales que conozcan en profundidad los procesos y tecnologías que evaluarán en el sitio. Dependiendo del alcance, se requiere un equipo de uno o más auditores.

Se designará y remitirá con anticipación el nombre del Auditor Líder y de los Co-auditores. Se contactará a la ge-

rencia del sitio a auditar para acordar la fecha en que se llevará a cabo la auditoría (es de práctica evaluar varias fechas y así poder elegir la más conveniente para ambas partes).

Algunos ejemplos de documentos que deberán estar disponibles:

- Organigrama actualizado.
- Plano de instalaciones de planta.
- Plan Maestro de Validación.
- Investigaciones CAPA en proceso.
- Investigaciones OOS de los últimos 12 meses.

Al llegar al sitio de la Auditoría, se realizará la reunión de apertura donde el Auditor Líder y el/los Co-auditores se presentarán, comunicarán el plan y horario de trabajo.

Diariamente, durante el proceso, los auditores convocarán a una breve reunión antes de retirarse, para comunicar las observaciones registradas. La versión final del informe de auditoría completo se leerá en la reunión de cierre quedando una copia en poder de la empresa.

El éxito en el cumplimiento de la legislación vigente y las pautas específicas para el control de sistemas, procesos y productos, depende significativamente de la calidad de su sistema de auditorías internas y externas, y ésta a su vez de la competencia de sus auditores. ■

Referencias

- Trejo V, El reto de gestionar el cambio y desarrollar el talento, Revista de SAFYBI N° 156, Diciembre 2017.
- International Conference on Harmonization, Guidance for Industry Q10, "Pharmaceutical Quality System", April 2009.
- Linna A1, Korhonen M, Mannermaa JP, Airaksinen M, Juppoo AM. Developing a tool for the preparation of GMP audit of pharmaceutical contract manufacturer *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;69(2):786-92.
- ISO 9001-2015 Quality Management Systems — Requirements, International Standards Organization, Geneva. 5th edition, September 2015.
- Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature, *Health Econ.* 2001 10(7):601-15 Pharmaceutical Quality System. European Commission, *EudraLex*, Volume 4, Chapter 1.
- Pharmaceutical Technology Volume 2013 Supplement, Issue 1 Achieving More Effective and Efficient GMP Auditing Feb 01, 2013.



Silvia Peretti de García es Farmacéutica por la Universidad Nacional de Buenos Aires, Auditor Líder por el Institute of Quality Assurance de Londres, y Manager Ambiental por la Deutsche Gesellschaft für Qualität. Es fundadora y dirige actualmente *CSG Calidad Silvia García*, Servicios de Consultoría en Calidad y GMP para la industria farmacéutica y afines. Realizó auditorías GMP en plantas farmacéuticas de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México, Uruguay y países del Cercano Oriente. Evaluó terceristas y proveedores de materiales en América y Europa. Se desempeñó como Gerente de Calidad de Merck Sharp & Dohme Argentina (7 años), Gerente de Aseguramiento de Calidad y Directora Técnica de Boehringer Ingelheim S.A. Argentina (11 años) y Miembro del Equipo Corporativo de Auditores GMP de Boehringer Ingelheim GmbH Alemania (4 años). Como Consultor, sus actividades más requeridas son las auditorías del sistema de gestión de calidad y la capacitación en GMP para personal de planta a todo nivel.



NOSOTROS SABEMOS

SOLUCIONES INNOVADORAS EN PLANTAS
DE PROCESAMIENTO DE FLUIDOS



Somos especialistas en investigación, diseño y desarrollo a medida de plantas “llave en mano” de gran envergadura y proyectos para pequeñas unidades:

- ~ Plantas de tratamiento térmico
- ~ Estaciones CIP completas
- ~ Líneas de dosificación y mezcla
- ~ Plantas de homogeneización y ruptura celular

* Nuestras soluciones cuentan con calificación DQ/IQ/OQ y soporte para ejecución PQ.

www.edelflex.com - info@edelflex.com

edelflex

¿Qué es una Organización de investigación por contrato: CRO?

Farmacéutica Paula Andrea Pirson

Una “CRO” es una organización de investigación por contrato que brinda servicios externalizados de consultoría a la industria biofarmacéutica, mediante un acuerdo establecido entre ambas partes.

Las CROs también apoyan a fundaciones, instituciones de investigación, y universidades, además de organizaciones gubernamentales (como los NIH, la EMA, etc.). Estas compañías varían desde grandes organizaciones internacionales con más de 1000 empleados de **servicio completo** hasta pequeños grupos abocados a nichos **especializados**.

¿Por qué las compañías farmacéuticas contratan una CRO?

Esto se debe fundamentalmente a los beneficios ofrecidos ya permiten aumentar significativamente la rentabilidad de la industria. Globalmente y por más de dos décadas, una gran cantidad de CROs han proporcionado respaldo para los Estudios y Ensayos Clínicos de fármacos y/o dispositivos médicos de uso humano y/o animal.

Las organizaciones por contrato ponen a disposición de sus clientes el *knowhow* especializado para coordinar las todas etapas de un fármaco o dispositivo nuevo; desde su concepción hasta la aprobación de la comercialización por parte de la autoridad sanitaria local (FDA/EMA/ANMAT/AN-VISA, etc.). De este modo no existe la necesidad de que el patrocinador del producto tenga que disponer de un personal a cargo de estos servicios. Las fases que van desde el descubrimiento a la aprobación se detallan en la *Figura 1*.

De alguna manera se han convertido en un aliado muy

importante para la industria de la Investigación Clínica y su gran demanda se debe a que se ajustan a los más altos estándares de calidad científica y ética médica. Actualmente, las CROs constituyen aproximadamente la mitad de la fuerza laboral de investigación involucrada en el desarrollo de medicamentos y productos médicos.

¿Cuáles son los beneficios de contratar una CRO?

Las ventajas de contar con este tipo de servicios no se reducen simplemente a uno o dos aspectos, sino que, por el contrario, son múltiples. Pero sin duda alguna, el mayor beneficio de contratación de consultoría en asuntos regulatorios es costo-efectivo (*cost-effective*) y reside en **optimizar el rendimiento y el valor de la cartera de clientes**. Las CROs acompañan a sus clientes en el proceso completo e informan la toma de decisiones a lo largo de su desarrollo, asegurándoles la base más sólida posible para probar el valor y la efectividad.

Los servicios de Tercerización (*Outsourcing*) Regulatorio incluyen:

- Gestión de envío
- Compilación, publicación y envío de expedientes regulatorios
- Solicitudes de investigación y mantenimiento del ciclo de vida (*Lifecycle*)
- Documentos de autorización de comercialización y mantenimiento de productos
- Mantenimiento del ciclo de vida posterior a la aprobación

Figura 1: Fases de los estudios de farmacología clínica



- Recopilación y publicación de informes
- Creación de contenido y servicios de documentos.

¿Por qué recurrir a la Tercerización de Asuntos Regulatorios?

Los servicios de subcontratación regulatoria de las CROs adoptan un modelo operativo específicamente diseñado para ofrecer una solución de alta calidad y rentabilidad para el mantenimiento del ciclo de vida (*Lifecycle*) de los productos establecidos. En su mayoría las CROs combinan de manera única los sistemas tecnológicos adecuados para la aprobación de sus registros, los recursos operativos y la inteligencia normativa global y local para ofrecer estos servicios. El resultado es un modelo de externalización escalable y flexible que genera significativos ahorros predecibles año tras año y aborda complejidades regulatorias, mayores cargas de trabajo y presupuestos limitados que enfrenta la industria. En los últimos cinco años las farmacéuticas están evolucionando hacia el modelo **Full-Service** debido a la relación costo/beneficio satisfactoria que han experimentado al implementar esta política de negocios.

Según las encuestas especializadas de estos últimos cinco años, se estima que las empresas biofarmacéuticas pueden gastar hasta dos tercios de sus presupuestos destinados a los recursos regulatorios para el mantenimiento de sus productos aprobados y comercializados.

En consecuencia, la **tercerización** se ha convertido en una estrategia muy atractiva y clave en la industria sanitaria, permitiendo a los clientes enfocar su experiencia en las competencias centrales y la **innovación** mientras se mueven a modelos de costos variables a través de una fuerza de trabajo más ágil. Considerando los datos provenientes de las agencias reguladoras, se puede mencionar a las áreas terapéuticas de mayor incidencia en el mercado internacional en la Investigación y Desarrollo (I&D) de drogas donde se destacan la Oncología, Cardiología, Sistema Nervioso Central, Metabolismo, Infectología, Sistema Respiratorio, Gastroenterología, Obstetricia y Ginecología. Al aplicar la experiencia multidisciplinaria tanto interna como externamente donde más se necesita, el *outsourcing* regulatorio sin duda alguna reduce en gran medida los costos, permitiendo mejorar los procesos y acelerar las aprobaciones para salir al mercado.

Las CROs en la Argentina

En nuestro país, las CRO's están capacitadas para ofrecer y brindar el servicio tercerizado al mismo nivel que en el resto del mundo ya que cuentan con equipos multidisciplinarios de remarcada excelencia y a costos altamente competitivos. Como expertos en Investigación Clínica, los equipos de trabajo de las CROs cumplimentan rigurosamente con los estándares de Buenas Prácticas Clínicas (GPC) y de

Materias Primas
para la Industria Farmacéutica

Elaboración de
Cápsulas de Gelatina Blanda



DROMEX
A R G E N T I N A

Laboratorios (GPL) establecidas por las agencias internacionales de control. Es fundamental su adhesión al Código de Ética que establece los derechos de la seguridad de los pacientes que intervienen en un Estudio Clínico.

Las inspecciones realizadas por agencias reguladoras internacionales como FDA o EMA a centros de Estudios Clínicos y Laboratorios elaboradores de medicamentos o Dispositivos Médicos argentinos han sido muy exitosas y reconocidas por el alto porcentaje de cumplimiento de la legislación vigente proveniente de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica), agencia sanitaria nacional. Es por ello que la Argentina es considerada como referente regional para la conducción de la Investigación Clínica en términos de los estándares aplicados y de la logística disponible, que otorgan confianza sobre la validez ética y las conclusiones científicas alcanzadas por estos ensayos clínicos.

Medida de mercado y crecimiento

Existen en la actualidad alrededor de 1100 CROs en el mundo, a pesar de las continuas tendencias hacia la consolidación, últimamente muchas CROs están siendo adquiridas u otras han cerrado. Es una industria muy fragmentada y las 10 compañías principales controlaban el 56,1 % del mercado en 2008 y descendieron al 55 % en 2009. El cálculo realizado por expertos en el área, estableció que el mercado llegaría a \$24 000 millones en 2010 y que crecería en una proporción de 8,5 % durante 2015.

Los datos más recientes revelan un importante aumento del 15,5 % en gastos de investigación y desarrollo en el periodo del 2015 al 2020. Los incrementos de los costos del ciclo de vida de un nuevo producto acompañado de las pérdidas de utilidades se deben a que los **Medicamentos Genéricos** han ocasionado la gran demanda de la investigación por contrato de nuevos productos biológicos.

A partir del 2016, se considera que las 10 CRO principales en función de los ingresos son los que se mencionan en la *Figura 2*.

Figura 2: Algunas de las más importantes CROs globales

- | | |
|-----------------|-----------------|
| ■ QUINTILES IMS | ■ PRA HS |
| ■ LABCORP | ■ ICON |
| ■ PAREXEL | ■ WUXI |
| ■ PPD | ■ CHARLES RIVER |
| ■ INC RH | ■ ADVENT INT. |

Aspectos regulatorios

Específicamente aquellas CRO que proporcionan servicios de Ensayos Clínicos se rigen por la **Conferencia Internacional en la Armonización** de requisitos técnicos para la inscripción de productos farmacéuticos para uso humano (ICH-GCP) (E6 1.20). En este sentido, según la ICH-GCP (E6) se establecen detalladamente las consideraciones sobre las funciones y obligaciones de los patro-

cinadores de los Ensayos Clínicos y las organizaciones contratadas.

La Investigación Clínica debe ser abordada con absoluta transparencia, garantizando al máximo la protección de los participantes. Por ello esta actividad se debe desarrollar según las directrices que proponen **Declaración de Helsinki** (en su última versión vigente), aprobada por la Asociación Médica Mundial, el **Documento de las Américas y las legislaciones locales** relacionadas. Este marco regulatorio tiene por objetivo evitar cualquier tipo de abuso y desvíos de los estándares establecidos.

Las CROs más reconocidas globalmente que ocupan los primeros puestos del ranking, están localizadas con oficinas centrales en los países más desarrollados, con numerosas filiales regionales alrededor del mundo y reclutan a especialistas de todas las nacionalidades quienes articulan internamente con los equipos de trabajo para lograr el éxito de los proyectos asignados. Han contribuido, de este modo, al desarrollo de más del 95% de los 200 productos farmacéuticos más vendidos en el mundo. ■

Referencias bibliográficas

- The CRO Market[®], Association of Clinical Research Organizations.
- Bio-Definitions, Biotech Media.
- Clinical Outsourcing Market To See Continued Growth Through 2020. www.clinicalleader.com
- Global Growth Story Remains Strong For CROs in 2008, Beyond[®], CenterWatch Monthly March 2008.
- KMR Group, Inc.
- PAREXEL's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2004/2005.
- PAREXEL's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2003/2004. p26
- ACRO Association of Clinical Research Organizations
- Contract Research Organization. Activa CRO.
- <https://web.archive.org/web/20091219102131/http://www.acrohealth.org:80/cro-outsourcing.php>
- International organizations and Foreign Government Agencies <https://web.archive.org/web/20100119134550/http://www.fda.gov/InternationalPrograms/Agreements/ucm131179.htm#intlorg>
- Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. ANMAT Disposición 6677/2010 http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf / http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_4008-17.pdf
- Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos. Bs. As., 9/11/2007 http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_1490-2007.pdf
- SAIC Sociedad Argentina de Investigación Clínica <https://www.saic.org.ar/>
- Integrated Product Development <https://www.parexel.com/solutions/consulting/integrated-product-development>



Paula Andrea Pirson es Farmacéutica recibida en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de Buenos Aires. Es especialista en Asuntos Regulatorios Internacionales con más de diez años de experiencia tanto en el campo de las normativas sanitarias locales (ANMAT) y regionales (MERCOSUR) así como en la prestación de Servicios de Consultoría para empresas biofarmacéuticas globales. Desde 2016 es especialista de ASUNTOS REGULATORIOS en PAREXEL INTERNACIONAL (CROs), sede Argentina. En la ANMAT trabajó en el Departamento de Registro y Fiscalización durante 4 años como Evaluadora de Dossiers de Productos Regulados para consumo Humano y Animal y luego en la Unidad de Auditoría Interna. Posteriormente se perfeccionó en el área de Regulación Sanitaria Internacional para EE.UU. y Europa (FDA y EMEA) en Maryland, EE.UU. Es Líder de proyectos y posee competencia en innovación y administración general en Comités de Salud de diferentes cámaras de comercio bilaterales de Argentina, EE.UU. y China. Se ha desempeñado como docente en la Universidad de Buenos Aires y Maimónides. Como Conferencista bilingüe inglés-español organizó y participó en Trainings, Workshops y Seminarios en la Argentina y EE.UU. <https://www.linkedin.com/in/paula-andrea-pirson-59285b5f/>



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

Utilidad de estudios farmacocinéticos exploratorios en el desarrollo de productos farmacéuticos

Farmacéutico Marcelo Sciandra y Dra. Silvia Giarcovich

Introducción

El desarrollo de productos farmacéuticos requiere una inversión significativa no exenta de riesgos y hay casos especiales que pueden demandar una inversión y un riesgo aún mayor:

- **Diseño de productos genéricos o similares no infringentes:** Por ejemplo, diferente sal, diferente mecanismo de liberación, diferente forma farmacéutica, diferencias en la formulación.
- **Desarrollo de formulaciones innovadoras de activos conocidos:** Por ejemplo, nuevas asociaciones, nuevo perfil de disolución, nuevas formas farmacéuticas, nueva potencia.

En la *Tabla A* se muestran las etapas que deben recorrerse a fin de lograr diseñar una formulación galénica segura, eficaz, estable y lograr la Bioequivalencia (BE)¹ o la adecuada farmacocinética.

Estas etapas requieren recursos varios escalonados en el tiempo que se ejemplifican en la *Tabla B* con una estimación para el caso de un producto de liberación modificada.

Tabla B: distribución de costos de un proyecto

Evaluación previa, Preformulación, Desarrollo galénico y analítico y Estabilidad preliminar.	29%
Elaboración de lote GMP para estudio exploratorio de farmacocinética comparativa y realización del estudio <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> .	8%
Producción de lotes piloto, validación del proceso de producción, estudios de estabilidad y demostración de equivalencia terapéutica <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> .	63%
Total	100%

La *Tabla B* muestra que la mayor parte de la inversión ocurre en la etapa final luego de que eventualmente se haya realizado el estudio exploratorio de farmacocinética comparativa. En otras palabras, carecería de sentido avanzar con el proyecto si el estudio exploratorio de farmacocinética comparativa no produjera un resultado satisfactorio.

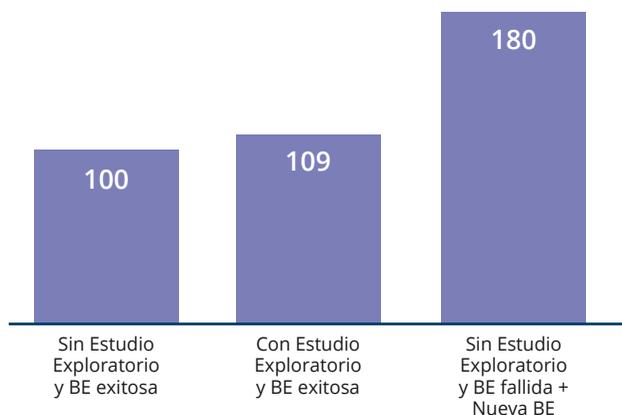
Para mayor claridad, en la *Figura 1* se analiza el impacto que tendría la decisión de realizar o no el estudio farmaco-

Tabla A: Principales etapas del desarrollo de una formulación

Evaluación previa	Preformulación	Desarrollo galénico	Desarrollo analítico	Estabilidades	Estudios Exploratorios PK y finales de BE
Análisis de Producto de Referencia	Caracterización del IFA	Diseño de proceso	Desarrollo de técnicas analíticas	Pruebas de estrés	Diseño de protocolo
Análisis de patentes	Evaluación de nuevos excipientes	Ensayos y lotes a escala desarrollo	Perfiles de disolución	Evaluación de acondicionamiento primario	Aprobaciones regulatorias
Búsqueda y evaluación de proveedores del IFA y excipientes	Evaluación de riesgo / seguridad	Escalado a equipos industriales / GMP	Validación de métodos	Estabilidad acelerada	Etapas Clínicas
Estudio de costos	Estudio de compatibilidad de IFA/Excipientes	Elaboración de lotes piloto y Escalado a lote comercial	Análisis <i>on line</i> durante el desarrollo	Estudios de <i>holding time</i> (productos intermedios, productos en proceso)	Etapas Analíticas
Viabilidad del proyecto	Validación de limpieza	Validación de métodos de producción	Equivalencias <i>in vitro</i>	Estabilidad natural	Etapas Estadísticas e Informe final

cinético exploratorio dependiendo del resultado del estudio final de Bioequivalencia.

Figura 1: Comparativa de costos



En la Figura 1 se han asignado valores referenciales de 100 y 109 al costo final total de un proyecto con BE final exitosa sin y con, respectivamente, la realización de un estudio farmacocinético exploratorio durante el desarrollo. En otras palabras, la decisión de realizar o no un estudio farmacocinético exploratorio tendrá bajo impacto en los casos en los que el estudio final de BE resulte satisfactorio.

Sin embargo, este resultado no siempre podrá predecirse en base a los estudios comparativos de disolución *in vitro*. De forma tal que, la decisión de no realizar un estudio farmacocinético exploratorio podría tener alto impacto en los recursos requeridos si el estudio final de Bioequivalencia no fuera satisfactorio, pudiendo incluso hacer peligrar la continuidad del proyecto en su totalidad.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es analizar distintos casos de nuestra experiencia con el fin de obtener conclusiones generales en relación a la predictibilidad de los estudios comparativos de disolución *in vitro* y a los beneficios del empleo de los estudios farmacocinéticos exploratorios como herramienta en el desarrollo de productos a fin de disminuir el riesgo y asegurar el éxito de la inversión.

Resultados

A continuación, se reseñan cuatro casos de nuestra experiencia y los resultados se resumen en la Tabla C.

Caso 1: Producto de liberación prolongada utilizando una sal diferente

El diseño galénico de ambos productos, test y referencia, es un comprimido de matriz hidrofílica de liberación prolongada. El producto de referencia utiliza un IFA salificado Clase I, muy soluble y permeable según el Sistema

Productos especiales para la industria farmacéutica

DEGRAL® AC-2
LIMPIADOR DESINFECTANTE ACIDO PARA CIRCUITOS CIP

DEGRAL® AL-K
LIMPIADOR ALCALINO PARA SISTEMAS CIP

DEGRAL® 9108
LIMPIADOR DE PUNZONES PARA MAQUINAS COMPRIMIDAS

Productos inscriptos en ANMAT

de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el cual tenía una protección de patente. Como estrategia para no infringir dicha patente, en el desarrollo del producto test se decidió utilizar una forma química sin salificar a pesar de su menor solubilidad, siendo su SCB II. Como ambos activos tenían alta permeabilidad, el desafío fue lograr un perfil de disolución *in vitro* comparable. Para esto se desarrolló una formulación test con excipientes similares al producto de referencia, pero formando un microambiente en el núcleo con excipientes que generaran un pH tal que la solubilidad del IFA sin salificar se viera favorecida. Los perfiles comparativos de disolución *in vitro* fueron similares en los tres medios testeados. Luego de haber logrado una disolución comparable y sabiendo que en ambos casos test y referencia tenían activos de alta permeabilidad, se infirió que en un futuro estudio farmacocinético comparativo, tanto $C_{máx}$ como ABC serían comparables. El resumen de este caso y la predictibilidad resultante del estudio farmacocinético comparativo se muestra en la *Tabla C*.

Caso 2: Producto de liberación entérica, diferente diseño galénico

El diseño galénico del producto de referencia utiliza una formulación de micropellets comprimidos en una tableta (denominada tecnología MUPS). Mientras que el producto test era un comprimido monolítico recubierto desarrollado inicialmente por el patrocinante. Tanto el producto test como el de referencia utilizan la misma sal y el mismo hidrato y la SCB del IFA utilizado tanto del producto test como el de referencia era clase II. Con el objetivo de obtener una formulación más simple y económica, el patrocinante había desarrollado el comprimido monolítico convencional sobre el cual se aplicó una capa aislante y un recubrimiento entérico de forma similar a los MUPS en los que también los microgránulos estaban recubiertos con una capa aislante y una cubierta entérica. Los comprimidos MUPS se

desintegran ya en el estómago liberando los pellets que, al tener la cubierta gastrorresistente, pasan al intestino donde se disuelve la cubierta y se absorbe el principio activo; mientras que el comprimido monolítico pasa por el estómago sin desintegrarse, dado que la desintegración recién ocurre en el intestino.

Los perfiles comparativos de disolución *in vitro* de los productos test y referencia se realizaron utilizando el ensayo codificado en USP y un ensayo diseñado para verificar gastrorresistencia. El ensayo de USP mostró perfiles de disolución comparables y arrojó resultados de factor de similitud (F2) satisfactorios. En ambos casos, test y referencia, cumplieron el ensayo de gastrorresistencia con 99% de recuperación del activo luego de pasar por medio ácido (HCl 0,1N). Por lo tanto, como el IFA es Clase II inferimos que como se obtuvieron perfiles de disolución *in vitro* comparables también se lograría comparabilidad tanto de $C_{máx}$ como de ABC en un futuro estudio farmacocinético comparativo. El resumen de este caso y la predictibilidad resultante del estudio farmacocinético comparativo se muestra en la *Tabla C*.

Caso 3: Producto innovador de liberación prolongada

El diseño galénico para el producto test fue una cápsula con pellets de liberación modificada, mientras que el producto de referencia es un comprimido de liberación inmediata. Tanto el producto test como el de referencia poseen la misma dosis y el mismo IFA siendo su SCB Clase I. El objetivo del desarrollo fue prolongar el efecto terapéutico del IFA que se comercializaba como comprimidos de liberación inmediata. En este caso, se diseñó una formulación de liberación modificada que consistió en dos fracciones de microgránulos en cápsulas de gelatina dura. Una primera fracción de liberación rápida y una segunda fracción de liberación retardada. Para poder verificar el comporta-

Tabla C: Resumen de cuatro casos y predictibilidad *in vitro*

Caso	Características	SCB	Predictibilidad <i>in vitro</i> del comportamiento <i>in vivo</i>
1	Producto de liberación prolongada, utilizando una sal diferente: IFA Test: Base insoluble IFA Ref: Sal soluble Test y Ref: Comprimidos de liberación prolongada de matriz hidrofílica	T: Clase II R: Clase I	Ensayo <i>in vitro</i>: Predictivo
2	Producto de liberación entérica, utilizando un diseño galénico diferente: IFAs Test y Ref: Misma sal e hidrato Test: Comprimido monolítico recubierto Ref: Comprimido con micropellets (MUPS)	T y R: Clase II	Ensayo <i>in vitro</i>: No Predictivo
3	Producto innovador de liberación prolongada: IFAs Test y Ref: Misma sal e hidrato Test: Cápsula liberación prolongada (2 pulsos) Ref: Comprimido liberación inmediata	T y R: Clase I	Ensayo <i>in vitro</i>: No Predictivo
4	Producto de liberación inmediata, utilizando una diferente forma farmacéutica: IFAs Test y Ref: Misma base Test: Cápsula dura conteniendo microgránulos de liberación inmediata Ref: Cápsula blanda de liberación inmediata con activo disuelto	T y R: Clase II	Ensayo <i>in vitro</i>: Predictivo

Tabla D: ¿Es indispensable realizar estudios farmacocinéticos exploratorios *in vivo*?

NO		No concluyente		SI		
Liberación inmediata IFA Clase I	Liberación inmediata IFA Clase III	Liberación inmediata IFA Clase I	Liberación inmediata IFA Clase II	Liberación inmediata IFA Clase III o IV	Liberación modificada IFA Clase I a IV	Formulaciones innovadoras IFA Clase I a IV
Rápida Disolución o Muy Rápida Disolución	Muy Rápida Disolución	Disolución No Rápida	Preferentemente Mayor Velocidad de Disolución	Excepto Clase III con Muy Rápida Disolución	Especialmente cuando el mecanismo de liberación es distinto	Nuevo perfil de disolución, nueva forma farmacéutica, etc.

miento *in vitro* se desarrolló un método de análisis de dos pasos: medio gástrico en una primera etapa e intestinal en la segunda, donde se pudo verificar la disolución de un primer pulso de aproximadamente el 50% de la dosis con una cinética rápida y el otro 50% que comenzaba a liberar el activo a partir de la 2ª hora. En base a estos resultados *in vitro*, se esperaba un C_{\max} Test aproximadamente 50% menor que el C_{\max} Ref, manteniéndose similares ABC para lograr el efecto de eficacia prolongada. El resumen de este caso y la predictibilidad resultante del estudio farmacocinético comparativo se muestra en la *Tabla C*.

Caso 4: Producto de liberación inmediata en diferente forma farmacéutica

El diseño galénico del producto test tuvo como objetivo una forma farmacéutica en cápsula con microgránulos de liberación inmediata, mientras que el producto de referencia, también de liberación inmediata, es una cápsula blanda con el activo disuelto. El IFA utilizado en ambos casos es el mismo y según el SCB es Clase II. En este caso, en la comparación *in vitro*, si bien los perfiles de disolución eran muy próximos, no cumplían el factor de similitud (f_2) con valores cercanos pero menores a 50. Las disoluciones de los microgránulos test en cápsulas tenían una disolución un poco más lenta que las cápsulas blandas de referencia, no así los microgránulos a granel directamente analizados en el test de disolución *in vitro*. Estos marcaban una diferencia también pero tampoco cumplían f_2 , la disolución era más rápida. Por lo anterior, estimamos que tal vez se obtendría comparabilidad de las ABC; pero era incierto si se cumpliría la similaridad del C_{\max} . El resumen de este caso y la predictibilidad resultante del estudio farmacocinético comparativo se muestra en la *Tabla C*.

Conclusiones

De acuerdo a nuestra experiencia, aplicada a los casos en que se requiere un Estudio de Bioequivalencia o el cumplimiento de determinada farmacocinética para registro, consideramos que conviene realizar estudios exploratorios *in vivo*, cuando posibles diferencias entre Test y Referencia no puedan ser detectadas en el estudio de equivalencia *in vitro*, según resume la *Tabla D*.

Adicionalmente, los estudios exploratorios durante el desarrollo de un producto permiten también:

- **Optimizar el diseño de los estudios de Bioequivalencia definitivos:** Diseño del estudio (cruzado, replicado,

secuencial, truncado), estimación de tamaño de muestra (especialmente en IFAs de alta variabilidad), número de muestras a extraer/voluntario/periodo, horarios de extracción y hora última extracción, forma de administración (con o sin comida), duración de tiempo de lavado o *washout*.

- **Desarrollar una correlación *in vivo-in vitro*:** Esta correlación es una herramienta poderosa tanto en la etapa de desarrollo como ante cambios en el escalado y/o post registro.

Conclusión final

Realizar estudios farmacocinéticos exploratorios durante el desarrollo de un producto farmacéutico no es una práctica obligatoria desde el punto de vista regulatorio; sin embargo, en los casos donde está justificada, permite al minimizar los riesgos y arribar a los objetivos empleando los recursos estimados.

Los estudios farmacocinéticos exploratorios permiten establecer correlaciones *in vivo-in vitro* y mejorar tanto las formulaciones como optimizar el diseño de los estudios de BE definitivos, maximizando la probabilidad de éxito. ■



Marcelo A. Sciandra es Farmacéutico, Universidad J.F. Kennedy. Diplomatura en Ciencias Sociales, Licenciatura en Administración, Universidad Nacional de Quilmes. Actualmente es Jefe de Productos Especiales en Novocap SA. Anteriormente se desempeñó como Líder de Optimización de Procesos y Jefe de Producción en Novocap SA y como Analista de Calidad en Laboratorio Reckitt & Colman.
marcelo.sciandra@novocap.com



Dra. Silvia Susana Giarcovich es Farmacéutica y Dra en Bioquímica, UBA y *Master of Science*, Liverpool, Inglaterra. Fue Gte de Farmacología y de Gta de Calidad en Lab Beta y DT y Gte de Estudios Clínicos en Lab Novocap. Fue Profesora Regular Adjunta de la Cátedra de Farmacología y VB de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Ha realizado estudios de Fase I y de Biodisponibilidad y Bioequivalencia con más de 40 IFAs. Integra la Subcomisión Técnica de BD/BE y Equivalencia Farmacéutica de la Farmacopea Nacional Argentina e integró el GT de BE de la Red PARF y participó en el Comité de Expertos de USP-MC. Es miembro de la SAFyBI. Actualmente es Consultora Independiente en registro sanitario, cambios post registro, evaluación de nuevos desarrollos, estudios clínicos, de BD y BE y bioexenciones e integra el equipo de profesionales de FP Clinical Pharma en calidad de Asesora Científica. silviagiarcovich@centro-eclin.com.ar

¹ En el presente trabajo se utilizará el término Bioequivalencia de forma general, al referirse al estudio final de equivalencia terapéutica que puede ser realizado por métodos *in vivo* o *in vitro*.

Asociarse con la excelencia es el factor clave de éxito

Mtr. Sandro Lerma

Traducción: Magdalena Nannei

La complejidad de la manufactura de los Productos Médicos es bien conocida, pero quizás no sea familiar para muchos que Italia tiene un rol mayor en este campo, con actividades de producción y R&D de absoluta excelencia.

Hay muchos datos que indican claramente que la industria de Productos Médicos italiana se caracteriza por:

- una fuerte cultura de creación de empresas con énfasis en la producción local, las compañías productoras italianas de Productos Médicos son generalmente empresas pequeñas a medianas que sirven a la industria de la salud local y simultáneamente exportan sus productos a otros países europeos o de otros continentes;
- ser amplia y extremadamente heterogénea, difícil de “enjaular” en números y estadísticas, con una extensión que va mucho más allá, probablemente, de la idea que mucha gente tiene sobre ella;
- beneficiarse con tecnologías que provienen de una amplia variedad de campos (por supuesto, esto es una situación compartida globalmente);
- ser fuertemente innovadora y estar evolucionando constantemente, y donde las relaciones entre el mundo clínico, el *network* manufacturero, los centros de innovación y de investigación están muy cerca unos de otros y son parte de un sistema dinámico en el cual es esencial comprender los paradigmas;
- ser estratégica, porque los productos y servicios se abordan para mejorar el bienestar social.

Los Productos Médicos son un área de intensa concentración de la innovación y esta característica es un contribuyente clave para la mejora del sistema de cuidados de la salud.

Existen más de 500.000 tecnologías médicas registradas. Estas se clasifican en 16 categorías de productos:

- 1 Tecnología de implantables activos (marcapasos cardíacos, neuroestimuladores, prótesis).
- 2 Tecnología anestésica respiratoria (máscaras de oxígeno, unidades de suministro de gases, circuitos respiratorios de anestesia).
- 3 Tecnología dental (herramientas de odontología, aleaciones, resinas, hilos dentales, cepillos).
- 4 Tecnología médica electromecánica (equipos de rayos x y laser, *scanners*).
- 5 *Hardware* (camas de hospitales).
- 6 Tecnología de diagnóstico in vitro (tests de embarazo y genéticos o tiras de glucosa).
- 7 Tecnología de implantables no activos (prótesis articular de cadera o rodilla, *stents* cardíacos).
- 8 Tecnología oftálmica y óptica (anteojos, lentes de contacto, lentes intraoculares, oftalmoscopios).

- 9 Instrumentos reusables (instrumentos quirúrgicos, endoscopios rígidos, esfigmomanómetros, estetoscopios, electrodos de piel).
- 10 Tecnología de un solo uso (jeringas, tubuladuras, agujas, guantes de látex, catéteres balón).
- 11 Ayudas técnicas para discapacitados (sillas de ruedas, marcos andadores, audífonos).
- 12 Tecnología de radiaciones para diagnóstico y tratamiento (unidades radioterapéuticas).
- 13 Dispositivos terapéuticos complementarios (agujas/dispositivos para acupuntura, sistemas/*software* de mapeos de bioenergía, magnetos, dispositivos de moxibustión, ventosas).
- 14 Dispositivos derivados de biológicos (válvulas cardíacas biológicas)
- 15 Productos y adaptaciones para instalaciones de cuidados de la salud (sistemas de suministro de gases)
- 16 Equipos de laboratorio (la mayoría de los IVD [In Vitro Diagnostics, por sus siglas en inglés] que no son reactivos)

Ref: Global Medical Devices Nomenclature (GMDN) Agency, 2010.

La gestión del Abastecimiento en este tipo de entorno es un verdadero desafío. La complejidad creció considerablemente durante los últimos diez/quince años, consistentemente con la expansión de este negocio; por otro lado, la innovación es el factor distintivo de los Productos Médicos.

Si bien es cierto que los Productos Médicos pueden llegar al mercado en un lapso de tiempo relativamente más corto que el que precisa una droga activa, también es cierto que la tecnología está creciendo tan velozmente que cuando una compañía de Productos Médicos lanza un nuevo producto, generalmente hay uno nuevo en preparación (o en preparación en la competencia) que pueden hacer que el anterior sea fácilmente transformado en obsoleto. Esto hace que el “plazo de lanzamiento” sea un factor crítico ya que las nuevas tecnologías que pueden tener un impacto en la vida del Producto Médico, son desafiadas más que nada por un sistema de cuidado de la salud global que continuamente está buscando soluciones y procedimientos más seguros, eficientes y rentables en áreas como por ej., liberación de medicamentos, aplicaciones móviles, diagnósticos, imágenes, etc.

Este no es un entorno donde las negociaciones puedan ser dominadas por el posicionamiento transaccional de las partes, es decir como proveedores y compradores. Muy convenientes recortes de precios y la entrega de los bienes y servicios de acuerdo a una determinada especificación no son suficientes. Es altamente improbable que los profesio-

nales dedicados a la adquisición puedan obtener un valor extendido en el tiempo en base a una relación puramente transaccional. Encarando solamente recortes de precios, se puede esperar que tarde o temprano se encuentren con el proveedor equivocado, el cual provee bienes y servicios de pobre calidad, y lo que es más importante, que no sean capaces de garantizar el necesario soporte de IyD.

Observando el valor de producción del mercado global de Productos Médicos se puede verificar lo relevante que es este mercado y cuan interesante es su índice de desarrollo (Figura 1).

La cuestión clave para el Abastecimiento es por lo tanto: ¿Cómo cumplir los objetivos de la Compañía en un mundo cada vez más desafiante, cuando en algunas oportunidades es muy difícil lograr con los proveedores el necesario aprovechamiento de una posición estratégica, por ejemplo, por la exclusividad de los productos/*know how* de los productos que se proveen?

Es importante encontrar el acompañamiento adecuado para el tamaño del negocio. Actualmente en Italia se haya ubicado el segundo distrito del mundo para Productos Médicos y Tecnologías Biomédicas (después de Minneapolis, en EEUU). Las compañías italianas están especializadas en una manufactura flexible y son partes de un distrito donde algunas firmas son complementarias de otras (diseños y manufactura de moldes, extrusión de tubos, manufactura y mantenimiento de equipos).

Este importante distrito de Italia para Productos Médicos se halla ubicado en la Emilia-Romagna, una región que es también famosa por su excelente comida (Parmigiano Reggiano, Grana Padano, Prosciutto di Parma) y donde también se halla situada la EFSA (European Food Safety Authority).

El nacimiento de este distrito puede identificarse en el año 1963, en Mirandola. Mario Veronesi, un farmacéutico (hijo de un médico), mientras trabajaba como representante de ventas, se dio cuenta al visitar hospitales que había un problema tecnológico que no se había resuelto: el riesgo de contaminación durante las transfusiones debido al uso de tubos de látex. La práctica de aquellos tiempos era compleja y riesgosa para la salud de los pacientes. Veronesi introdujo la innovación desarrollando nuevos dispositivos descartables usando diferentes materiales. Las primeras actividades de producción en el distrito comenzaron con una compañía llamada Miraset, la cual cambió su nombre en el año 1964 a Steriplast, la cual en 1966, luego de la introducción del riñón artificial, se transformó en Dasco, la que a su vez fue adquirida por Sandoz.

Actualmente en Italia se haya ubicado el segundo distrito del mundo para Productos Médicos y Tecnologías Biomédicas (después de Minneapolis, en EEUU). Las compañías italianas están especializadas en una manufactura flexible y son partes de un distrito donde algunas firmas son complementarias de otras (diseños y manufactura de moldes, extrusión de tubos, manufactura y mantenimiento de equipos).

El distrito incluye actualmente las municipalidades de Cavazzo, Concordia, Camposanto, Finale Emilia, Medolla, Mirandola, San Felice, San Possidonio y San Prospero (Figura 2).

Yo no estaría sorprendido si algunos lectores están familiarizados con estos lugares, dado los profundos lazos entre Argentina e Italia.

El desarrollo exitoso de este distrito biomédico ha continuado gracias a otras compañías multinacionales. El cóctel que ocasionó el desarrollo constante de la presencia de estas compañías en el área ha sido debida a:

- La investigación y la invención de nuevos productos.
- Permitir el desarrollo de los mercados a los gigantes internacionales, donde la organización y el capital eran necesarios en una medida que las pequeñas compañías no podían hacerlo.

Se podrían identificar dos ondas de adquisiciones por las multinacionales:

- 1987 – 1988: Gambro, Pfizer y Sorin llegan al distrito.
- 1994-1995: Sorin y Ganbro se fortalecen; arriban Mallikrodt, Fresenius y B. Braun.

Las estrategias desarrolladas en el Distrito Mirandola atrajeron otras multinacionales como Baxter, Medtronic, Cyberonics, que se establecen adquiriendo compañías locales o recién comenzadas e invirtiendo en mejorar la eficiencia de los procesos y en desarrollar sinergias comerciales.

Al presente hay en la región más de 100 compañías que dan trabajo a aproximadamente 4000 personas y cuyas ventas alcanzan a 1 billón de euros (Figura 3).

El territorio continúa alimentando pequeñas realidades innovadoras en estado embrionario (fueron monitoreados 55 empresas nuevas en la región en los últimos cinco años) que están transformando el distrito que en su

Valor de la Producción en billones de dólares US

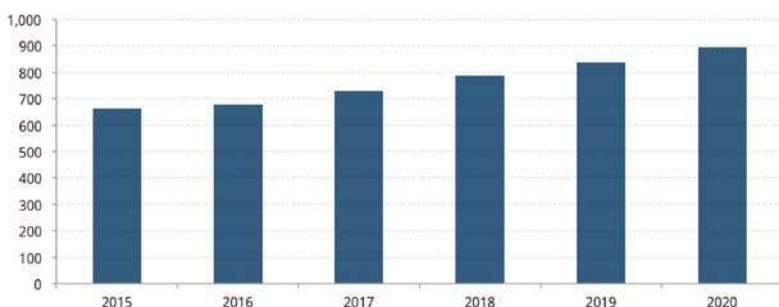


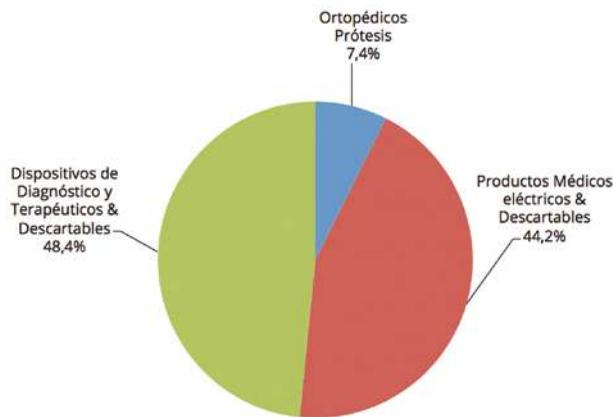
Figura 1: Previsión global de la producción de Productos Médicos - 2015 a 2020

Figura 2: Distrito Mirandola



El territorio [Mirandola] continúa alimentando pequeñas realidades innovadoras en estado embrionario (fueron monitoreados 55 empresas nuevas en la región en los últimos cinco años) que están transformando el distrito que en su nacimiento fue la producción de dispositivos de un solo uso (principalmente para diálisis) en una gran área de I+D donde se ensayan aplicaciones para farma, nanotecnología y energía.

Figura 3: Producción en el Distrito Mirandola



El nacimiento fue la producción de dispositivos de un solo uso (principalmente para diálisis) en una gran área de I+D donde se ensayan aplicaciones para farma, nanotecnología y energía.

Siguiendo esta tendencia desarrollo, en el año 2015 fue fundado Technopole de Mirandola (TPM, Figura 4), con el objetivo de estimular el desarrollo de relaciones entre las distintas áreas de negocio, universidades y el territorio. Actualmente aloja los Laboratorios de Toxicología y Proteómica, Microscopía y Biología Celular y Materiales, Sensores y Sistemas.

Luego de que un terremoto afectara el área en el año 2012, el parque científico y tecnológico de Mirandola TPM se transformó en el propulsor del renacimiento del distrito, el corazón de una incubadora de ideas y tecnologías de avanzada que cerró sus primeros dos años de vida con alrededor de 100 compañías involucradas en tareas de laboratorio y 16 centros de investigación con competencia en campos que van desde la química a la ingeniería mecánica, desde la medicina a la tecnología de la información y comunicación, una combinación que ofrece un real valor agregado a las Pymes del distrito. El TPM luego alcanzó su punto de equilibrio y actualmente está trabajando en un plan de expansión, en un entorno de siete núcleos en los cuales el Distrito ha reorganizado la cadena de investigación industrial, agrupando 66 laboratorios públicos-privados, 11 centros de Circuitos de Alta Tecnología y 24 Compañías.

Siendo la ingeniería biomédica un ingrediente tan importante para poder proveer a los pacientes con un producto seguro y confiable, debe comprenderse que esta es una razón más por la que en este campo el “abastecimiento” no significa simplemente encontrar lo que uno necesita al mejor precio. Significa crear una relación a largo plazo con el propósito de proteger el *know how* de los propios productos y de mantenerlos actualizados, en las fronteras de cualquier nuevo desarrollo tecnológico o científico.

Tal progreso en la investigación, tecnología y manufactura de los Productos Médico, produce las situaciones para construir oportunidades entre clientes y socios. “Socios”, no “Proveedores”. La diferencia entre estas dos palabras nunca fue tan significativa como en esta área, donde la asociación basada en la confianza mutua, la apertura y el compartir “riesgos y beneficios” ha sido un factor clave de éxito. Los “socios” que le aseguren la información en nuevas tecnologías y servicios, son auténticos patrimonios de valor.

Por estas numerosas razones, el Distrito se transformó en una incubadora no solamente de ideas y de tecnologías de avanzada, sino también para la colaboración por medio del co-desarrollo, compartir inversiones y acuerdos de desarrollo a largo plazo. El Distrito es un real punto de referencia para todas aquellas Compañías que buscan experiencia, manufactura flexible, precios razonables y un compromiso total con la innovación.

La industria de la salud de Italia cuenta con numerosos profesionales de talento que pueden hacer la diferencia en el TPM proveyendo innovación e investigación y desarrollando conocimientos, tecnologías, ideas, proyectos de



Figura 4: Technopole de Mirandola

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



Siendo la ingeniería biomédica un ingrediente tan importante para poder proveer a los pacientes con un producto seguro y confiable, debe comprenderse que esta es una razón más por la que en este campo el "abastecimiento" no significa simplemente encontrar lo que uno necesita al mejor precio. Significa crear una relación a largo plazo con el propósito de proteger el know how de los propios productos y de mantenerlos actualizados, en las fronteras de cualquier nuevo desarrollo tecnológico o científico.

lanzamiento y redes. Este es un lugar donde los negocios, la tecnología de avanzada y la investigación científica, facilitan un continuo proceso de innovación y la aceleración de nuevas oportunidades.

En colaboración con la Universidad de Modena & Reggio Emilia, el TPM hospeda tres laboratorios principales:

■ TOXICOLOGÍA Y PROTEÓMICA - TOP

• Toxicología, por ej.:

- Análisis de Extractables y Lixiviables para Productos Médicos para identificar y cuantificar compuestos químicos liberados (ISO 10993-18).
- Evaluación del riesgo toxicológico (ISO 10993-Part 17) y Evaluación Biológica Integral.

- Desarrollo y validación de métodos para la determinación y cuantificación de compuestos de interés.

• Proteómica, por ej.:

- Ensayo adaptado para evaluar la capacidad de remoción/adsorción de los materiales.

• Hemo-Biocompatibilidad, por ej.:

- Ensayo de la hemo-biocompatibilidad *in vitro* de los biomateriales (ISO 10993-Part 4).
- Ensayo *in vitro* de Monocitos Humanos para evaluar la citotoxicidad y la respuesta inflamatoria.

■ MICROSCOPIA APLICADA Y BIOLOGÍA CELULAR - MAB

- Ensayos de biocompatibilidad (ISO10993 - sec. 2-3-4-5).
- Biocompatibilidad para materiales novedosos (ISO 10993 - sec. 6-10-11) desarrollando estrategias de cultivos celulares alternativos y cultivos celulares en tres dimensiones (3D) y evitando ensayos en animales.
- Estrategias para ensayos de biocompatibilidad alternativos mediante:
 - Ensayos *label-free* en cultivos celulares bidimensionales.
 - Ensayos de performance y de biocompatibilidad con células humanas de biomateriales (plásticos/cerámicos/seda biológica), en los casos de medicina regenerativa, terapias basadas en células y toxicología.



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



> www.securtemp.com / info@securtemp.com

> Tel.: (54-11) 4633-9550

- **Microscopía, análisis de imágenes e histología:**
 - Histopatología en tejidos humanos y animales (incluyendo fluorescente).
 - Microscopia estereoscópica para las superficies de materiales con barrido de alta resolución y reconstrucción 3D.
 - Ensayos de performance de los Productos Médicos: eficacia de los sistemas de filtración, simulaciones *in lab* de los dispositivos, desarrollo de nuevas tecnologías relacionadas.
 - Ensayos preclínicos *In vivo* en modelos inmuno-competentes e inmuno-deficientes apoyados por bioimágenes de rayos X avanzadas.
 - Ensayos microbiológicos (en colaboración con la Universidad de Modena & Reggio Emilia).

■ MATERIALES, SENSORES & SISTEMAS – MS2

- El laboratorio MS2 apoya a las compañías en el diseño, desarrollo, caracterización y validación de nuevos materiales, productos, sistemas de medición y equipos. Agrupa la contribución del *expertise* de múltiples disciplinas de ingeniería que van de la ICT (Tecnología de la Información y Comunicación, por sus siglas en inglés) a la mecánica, electrónica, química y física.
- Diseño, estudios de factibilidad y prototipos funcionales de los Productos Médicos, desde los componentes descartables hasta el instrumental mecánico automático, sistemas de medición y equipos médicos.
- Diseño y estudios de factibilidad de nuevos materiales para aplicaciones médicas.
- Análisis químico/mecánico de materiales y componentes de los Productos Médicos.
- Desarrollo de micro y nano sensores.
- Desarrollo de sistemas microfluídicos.
- Bio-impresión y bio-fabricación con Impresoras 3D.
- Junto con el grupo MAB, el MS2 desarrolla nuevos métodos de modelos 3D coimpresos de matrices de cultivos celulares.

En resumen, este es un lugar donde los CPOs [Chief Purchasing Officer] de compañías multinacionales o locales pueden encontrar lo que necesitan: una especie de “ventanilla única” donde se pueda construir una verdadera asociación mediante la combinación de los factores indicados anteriormente: Investigación, Desarrollo, Tecnología y Manufactura de Excelencia. ■

Mi especial agradecimiento a la Dra. Laura Aldrovandi (TPM) quién brindó una invaluable colaboración en este artículo.



Sandro Lerma es el Global Procurement Director en Bracco, una compañía multinacional de origen italiano, líder en soluciones de diagnóstico por imágenes, comprometida con el descubrimiento, desarrollo, manufactura y mercadeo de agentes para imágenes y Productos Médicos. Previamente se ha desempeñado como Global Third Party Manufacturing Manager en las oficinas centrales de la División Farmacéutica de Abbott Laboratories ubicadas en Suiza y como Purchasing Manager en Abbott Italia. Tiene un grado en Economía de la Universidad de La Sapienza de Roma, un Master en Desarrollo Gerencial y Organizacional del Politécnico de Milán y una amplia experiencia en la Dirección de Abastecimiento de compañías multinacionales.



Nuestro Compromiso

CON LA GESTIÓN DE CALIDAD

Comercialización, instalación, servicio técnico de instrumentos analíticos de última generación, análisis de tamaño 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)
- » Análisis térmicos de materiales

- » Potencial Z, Peso Molecular y estabilidad de sistemas coloidales
- » Test de disolución, titulador
- » Detectores para HPLC / GPC / GC
- » Analizador de fugas en envases
- » Durómetros, Karl Fisher
- » Columnas para HPLC – GPC - GC
- » Difracción y fluorescencia de rayos X
- » Microcalorimetría ITC – DSC



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 - Seguinos

Descubrimiento y caracterización de inhibidores de las interacciones proteína / proteína

Rol fundamental de la Calorimetría Isotérmica de Titulación (ITC)

PhD. Arne Schön y PhD Ernesto Freire

Departamento de Biología de la Universidad Johns Hopkins

La inhibición de las interacciones proteína / proteína es una meta importante en el tratamiento de diferentes estados patológicos como el cáncer, inflamaciones, enfermedades autoinmunes, diabetes, osteoporosis, infecciones, etc.

Dado que las interacciones proteína-proteína desempeñan un papel crítico en la señalización biológica, la identificación y caracterización de las moléculas que inhiben esas interacciones es un objetivo importante de la investigación en la industria farmacéutica. El número de objetivos de interés está aumentando continuamente y van desde un gran número de receptores de superficie celular, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) y receptores del factor de crecimiento insulínico (IGFR) a otras proteínas implicadas en la señalización y regulación^(1,2). En el caso de la infección por HIV, por ejemplo, el primer evento es el reconocimiento y acoplamiento de proteínas de la envoltura del virión, las gp120 y gp41, y los receptores superficiales celulares sCD4^(3,4). Hasta ahora, los agentes biológicos, es decir, anticuerpos monoclonales o versiones recombinantes de proteínas de ligando y/o regiones solubles de los receptores, han definido el arsenal terapéutico destinado a la orientación de interacciones proteína / proteína. La identificación de pequeñas moléculas que cumplan el mismo objetivo se ha convertido en un nuevo desafío en la investigación de medicamentos.

La Calorimetría Isotérmica de titulación (ITC) desempeña un papel fundamental en la identificación y caracterización de los inhibidores de las interacciones proteína / proteína (PPI). La identificación de inhibidores PPI es fundamentalmente diferente a la identificación de inhibidores enzimáticos para lo cual los ensayos de inhibición son relativamente fáciles de poner en práctica usando una amplia variedad de enfoques. Para PPI, los ensayos funcionales o basados en células no revelan el blanco molecular de moléculas identificadas como activos. Por otro lado, los ensayos de unión por sí solos no pueden determinar si un ligando es también un inhibidor de la PPI. Para inhibidores PPI es necesario

contar con un ensayo que permita medir prácticamente y en forma directa la asociación entre las dos proteínas y su inhibición por los candidatos a inhibidores. Este es el ensayo en el que se destaca el ITC.

La identificación de inhibidores PPI por ITC requiere de los siguientes ensayos:

1. Medición de la unión de dos proteínas: Este experimento se realiza una vez y sirve como referencia.
2. Medición de la unión de las dos proteínas en presencia de una concentración fija de los candidatos a inhibidores.
3. La caracterización de aquellas moléculas que potencialmente actúan como inhibidores de PPI se realiza midiendo directamente la unión de los compuestos seleccionados a las proteínas en estudio.

Medición de la unión proteína / proteína

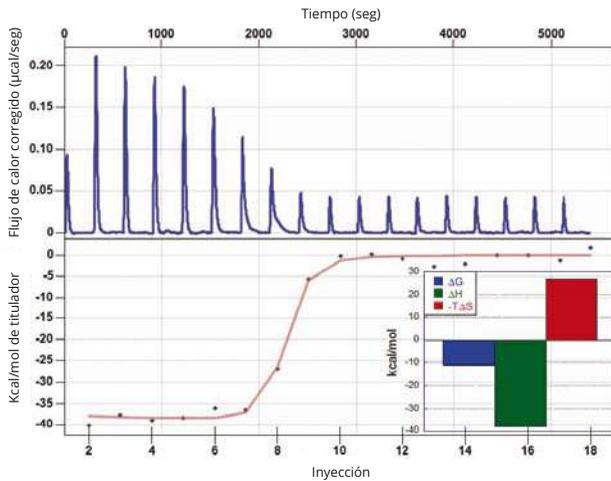
En esta nota de aplicación se utiliza, como ejemplo, el acoplamiento de la glicoproteína de envoltura HIV-1 gp120 a la forma soluble del receptor de la superficie celular sCD4.

La celda de reacción de un sistema Nano ITC de bajo volumen (TA Instruments, New Castle, DE) se llena con 0,17 ml de una solución 4,5 μM de gp120. La jeringa de inyección se llena con una solución 45 μM de sCD4. Estas soluciones de proteínas son equivalentes a 0,25 y 2,0 mg/ml respectivamente.

En todos los experimentos presentados los volúmenes de inyección son de 2 μl y, en general, en base a la precisión actual del instrumento las concentraciones de proteínas se pueden reducir 3 veces a efectos de obtener resultados más precisos. Todas las soluciones de proteínas se realizan en un buffer fosfato salino (PBS, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) de pH 7.4 con un 2 % de dimetilsulfóxido (DMSO).

La *Figura 1* muestra la titulación de gp120 con sCD4, consistente con una constante de asociación, K_a , de $1,2 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ equivalente a una constante de disociación $K_d = 1/K_a$ de 8,3 nM. Por otra parte, la entalpía de enlace ΔH , es de

Figura 1: Titulación ITC de gp120 con sCD4



-38,0 kcal / mol y la contribución de la entropía a la energía de Gibbs vinculante, $-T\Delta S$, es de 27,0 kcal / mol (1 cal = 4,184 joules). La gráfica termodinámica mostrada en el recuadro, proporciona una representación visual de la magnitud de estas contribuciones a la unión.

La unión de sCD4 a gp120 se caracteriza por una gran

entalpía favorable y un gran cambio de entropía desfavorable, indicativos de una reacción de unión asociada con un proceso importante de estructuración. En este caso, la unión de sCD4 provoca el plegamiento de dominios intrínsecamente desordenados en gp120 ^(5, 6). Las uniones proteínas / proteína no asociadas a grandes procesos de replegamiento se caracterizan por cambios de entalpía y entropía favorables.

Detección de inhibidores

La identificación de inhibidores PPI se consigue realizando el mismo experimento detallado en la *Figura 1*, excepto que la celda de reacción también contiene una concentración fija de un inhibidor candidato. Dado que generalmente los inhibidores son activos a muy bajas concentraciones, se recomienda utilizar una concentración del orden de 100 μM . Si un compuesto inhibe la interacción proteína / proteína, esto se observa como una disminución en la afinidad de unión observada o aparente, K_{app} . La magnitud de la disminución se puede expresar en términos de la relación $A = K_{app} / K_a$. Si $A = 1$, entonces el compuesto no tiene efecto en la interacción proteína / proteína. Si $A < 1$, entonces el compuesto tiene un efecto inhibitorio. Si todos los compuestos se estudian a la misma concentración, el parámetro A es suficiente para clasificarlos en términos de su potencia inhibitoria.



Comparación Colorimétrica de la Degradación Térmica del Medio de Cultivo

NO INCUBADA
(sólo para comparación de color)

Crecimiento Positivo

- 1 No expuesta
- 2 Exposición Sub-letal

Crecimiento Negativo con degradación térmica del medio

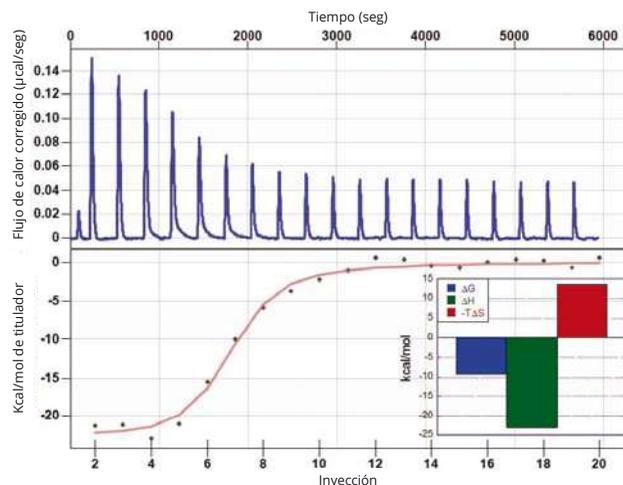
- 3 Exposición Letal / Crecimiento Negativo
- 4 Exposición Extendida
- 5 Plazo más largo de Exposición

Control Amp[®] es un indicador biológico en ampollas con esporas en suspensión para la vigilancia industrial en la esterilización por vapor de líquidos. Control Amp[®] ampollas contiene esporas bacterianas *G. Stearothermophilus* en un medio de cultivo especialmente formulado para mantener la estabilidad adecuada y visualizar que el proceso de esterilización haya sido correcto.
Presentación: Caja x 50 ampollas + 10 negativos



Llerena 3192
C1427DEP - CABA
+54 11 45247878 / 7979
www.2ms.com.ar
2ms@2ms.com.ar

Figura 2: Titulación ITC de gp120 con sCD4 en presencia de NBD-556 200 μM



A veces, se encuentra un compuesto que exhibe un valor de A mayor a uno. Este compuesto en realidad aumenta la afinidad de unión y actúa como un agonista de la interacción proteína / proteína. Si bien, la mayoría del tiempo, los investigadores y desarrolladores de drogas están a la búsqueda de inhibidores, es importante destacar que esta tecnología también permite la identificación de agonistas PPI.

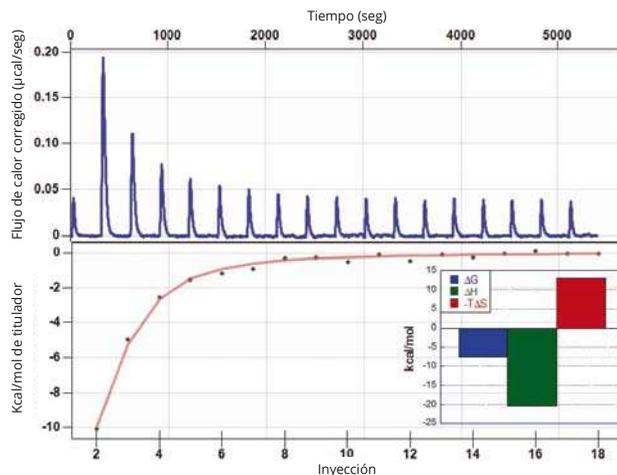
La *Figura 2* muestra una titulación similar a la que se muestra en la *Figura 1* excepto que la celda de reacción también contiene 200 μM de NBD-556, *N*-(4-clorophenyl)-*N'*-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-yl)-oxalamide, un inhibidor de la afinidad sCD4 / gp120 de bajo peso molecular (PM = 337,849) ^(5, 6). Este experimento es consistente con una constante de asociación aparente, K_{app} , de $7,7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ equivalente a una constante de disociación aparente $K_{d,app} = 1/K_{app}$ de 130 nM, lo que indica que la presencia del compuesto reduce significativamente la afinidad de sCD4 para gp120. La entalpía de unión aparente es $-23,0 \text{ kcal/mol}$ y la contribución de entropía aparente a la unión es de $13,6 \text{ kcal/mol}$. La gráfica termodinámica para este experimento también se muestra en el recuadro. Siendo lo más importante el valor obtenido para A igual a 0.064 que indica que este compuesto es un inhibidor de la PPI.

Caracterización de un inhibidor PPI

Los experimentos de las *Figuras 1* y *2* identifican un compuesto como un inhibidor de la PPI pero una caracterización más completa del mismo se obtiene mediante la medición de la termodinámica de unión a las proteínas estudiadas. Si no se conocen las proteínas, experimentos ITC independientes con cada una de las dos proteínas tienen que ser realizados. El parámetro A está relacionado con la afinidad del inhibidor a la proteína por la siguiente ecuación:

$$A = \frac{(1 + \beta K_I [I])}{(1 + K_I [I])} \quad (1)$$

Figura 3: Titulación ITC de gp120 con un inhibidor de bajo peso molecular NBD-556



donde β es el grado de competitividad del inhibidor, que para compuestos de bajo peso molecular β puede asumir un valor entre 0 y 1 ⁽⁷⁾.

Si $\beta = 0$ el inhibidor es absolutamente competitivo, es decir, ya sea el inhibidor o la proteína están unidos pero no ambos.

Si $\beta = 1$, el compuesto no afecta a la afinidad de unión de la proteína. Esta situación se puede observar para los inhibidores alostéricos de señalización de una proteína en la que la unión del inhibidor no afecta a la unión de las dos proteínas. Esto es posible porque la huella de unión de una molécula de bajo peso molecular es muy pequeña en comparación con toda la interfaz proteína / proteína y puede hacer posible que ambas moléculas puedan unirse simultáneamente. La presencia de esta molécula puede ser pensada como una mutación que reduce la afinidad, pero que no suprime la unión de la proteína con su socia.

El parámetro β se puede calcular a partir de los datos de la titulación ITC por reordenamiento de la ecuación 1:

$$\beta = \frac{A(1 + K_I [I]) - 1}{K_I [I]} \quad (2)$$

donde A es obtenido a partir de los experimentos de las *Figuras 1* y *2* y K_I de la titulación ITC de la proteína con el inhibidor.

La *Figura 3* muestra la titulación ITC con NBD-556 de gp120, que es la proteína diana en este ejemplo en particular. En este experimento, la celda de reacción contenía una solución 5 μM de gp120 y se tituló con inyecciones sucesivas de 2 μl de una solución 300 μM de NBD-556. Los resultados obtenidos son consistentes con una constante de asociación, K_I , de $3,3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ equivalente a una constante de disociación $K_{d,I} = 1/K_I$ de 3,0 μM . La entalpía de unión es de



Affinity ITC

-20,4 kcal / mol y la contribución de la entropía a la unión es 12,9 kcal / mol. La gráfica termodinámica para este experimento también se muestra en el recuadro.

La ecuación 2 indica que la unión de NBD-556 se caracteriza por un valor β de 0,05 que es característica para un inhibidor moderadamente competitivo. La optimización de inhibidores de la unión proteína / proteína requiere la maximización de la afinidad de unión y la modulación del grado de competitividad, β , con el fin de desarrollar inhibidores más o menos competitivos de acuerdo con las necesidades de diseño específicas. Los resultados presentados aquí demuestran la capacidad única de ITC para guiar la optimización de inhibidores de la proteína / proteína.

Conclusiones

La inhibición de las interacciones proteína / proteína es una meta importante para las industrias farmacéuticas y biotecnológicas.

La identificación y optimización de inhibidores de uniones proteína / proteína requiere de mediciones exactas de la afinidad de unión, así como de la eficiencia con la que compiten con la proteína diana. Los sistemas ITC están especialmente preparados para llevar a cabo esta tarea, ya que pueden proporcionar tanto la afinidad de unión como el grado de competitividad de un inhibidor.

Contrariamente a los inhibidores enzimáticos tradicionales, en los que el grado de inhibición es proporcional a la afinidad de unión, para los inhibidores proteína / proteína la afinidad de unión no es suficiente. Esto es debido al gran tamaño de la huella de la unión proteína / proteína en comparación con el tamaño de una molécula de peso molecular cercano a 500 Da, donde la optimización del inhibidor también requiere del seguimiento del grado de competitividad ya que la afinidad de unión por sí sola no refleja la potencia del inhibidor.

Los experimentos presentados aquí demuestran el papel fundamental de la Nano ITC Low Volume en el desarrollo de inhibidores de la interacción proteína / proteína. ■

Referencias

La presente nota es una traducción de la nota de aplicación del PhD. Arne Schön y el PhD Ernesto Freire del Departamento de Biología de la Universidad Johns Hopkins, publicada por TA Instruments (MCAPN-2012-01)

1. Wells, J. A., and McClendon, C. L. (2007) Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces, *Nature* 450, 1001-1009.
2. Zinzalla, G., and Thurston, D. E. (2009) Targeting protein-protein interactions for therapeutic intervention: a challenge for the future, *Future Med Chem* 1, 65-93.
3. Dalgleish, A. G., Beverley, P. C., Clapham, P. R., Crawford, D. H., Greaves, M. F., and Weiss, R. A. (1984) The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus, *Nature* 312, 763-767.
4. Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, J., Guetard, D., Hercend, T., Gluckman, J. C., and Montagnier, L. (1984) T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV, *Nature* 312, 767-768.
5. Schön, A., Madani, N., Klein, J. C., Hubicki, A., Ng, D., Yang, X., Smith, A. B., 3rd, Sodroski, J., and Freire, E. (2006) Thermodynamics of binding of a low-molecular-weight CD4 mimetic to HIV-1 gp120, *Biochemistry* 45, 10973-10980.
6. Zhao, Q., Ma, L., Jiang, S., Lu, H., Liu, S., He, Y., Strick, N., Neamati, N., and Debnath, A. K. (2005) Identification of N-phenyl-N'-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-oxalamides as a new class of HIV-1 entry inhibitors that prevent gp120 binding to CD4, *Virology* 339, 213-225.
7. Schön, A., Lam, S. Y., and Freire, E. (2011) Thermodynamics-based drug design: strategies for inhibiting protein-protein interactions, *Future Med Chem* 3, 1129-1137.

CENTRO DE ESTUDIOS CLINICOS

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

La experiencia como garantía

Estudios Farmacocinéticos y de BDBE
 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
www.centro-eclin.com.ar

Historia de éxito

Una empresa biofarmacéutica aplica un enfoque de “Quality by Design” para demostrar la robustez de la formulación (estabilidad) de un anticuerpo monoclonal



Este ejemplo de Quality-by-Design muestra cómo se puede usar un estudio multivariado para predecir con éxito la robustez de la formulación de un producto biofarmacéutico con una vida útil especificada. Utilizando Umetrics Suite, científicos de Hoffmann- Roche trabajaron con un programa de diseño de experimentos (DOE) para predecir la robustez de la fórmula de un anticuerpo monoclonal utilizando modelos de regresión que fueron estadísticamente significativos y determinaron parámetros para predecir los límites aceptables de robustez para la fórmula del producto a lo largo del tiempo. Como resultado, la compañía creó un proceso confiable de calidad por diseño que cumple con los estándares de la Conferencia Internacional de Armonización Q8 (ICHQ8) para evaluar la solidez de una formulación y podría predecir los atributos críticos de calidad para una vida útil de 36 meses utilizando menos de 24 meses de datos.

MODDE hace que el Diseño de Experimentos sea más fácil

Usando MODDE, Hoffmann-La Roche Ltd. (Basilea, Suiza) pudo aplicar un proceso de Calidad por Diseño (QbD) en el Diseño de Experimentos (DOE) para desarrollar estudios de estabilidad con el objetivo de evaluar y garantizar la robustez de la formulación de un producto biológico: un anticuerpo monoclonal.

Las investigaciones sobre robustez deben cumplir los siguientes desafíos:

- 1 El estudio debe dar como resultado un modelo de regresión con significado estadístico.
- 2 El estudio debe proporcionar parámetros (atributos de calidad) que estén dentro de los límites predefinidos.

“Usando MODDE, los científicos de Roche pudieron aplicar múltiples métodos de regresión lineal para mostrar la significación estadística en el análisis de la robustez de la formulación”, dijo Erik Johansson, Líder Científico de Datos en Sartorius Stedim Data Analytics.

“Con MODDE, la definición de los límites aceptables para evaluar la solidez se hizo más fácil también. Los científicos solo necesitan comprender la ciencia, no ser expertos en análisis estadístico para desarrollar estudios confiables de robustez”.

“Calidad por diseño (QbD) es “un enfoque sistemático para etapas de desarrollo que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión del productos, el proceso y el control del mismo, basado en la ciencia sólida y en la gestión del riesgo de calidad”.

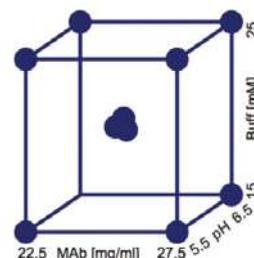
International Conference on Harmonization (ICH guidelines Q8 y Q8 (R2). Concentración de anticuerpos (MAb)

Diseñando un estudio multivariado de robustez

El estudio multivariado de estabilidad aplicado por Roche utilizó tres factores de formulación en dos niveles:

- Solución pH
- Concentración de solución buffer

Estos factores se investigaron en un diseño factorial completo que dio como resultado 8 experimentos y 3 puntos centrales.



El cubo representa una visualización del área dentro de la cual los parámetros para los atributos de calidad deben caer para ser considerados robustos.

Resultados del análisis

El estudio utilizó cuatro situaciones para evaluar qué tan bien el diseño del experimento resistió las pruebas. El primer caso fue una medida de especies de bajo peso



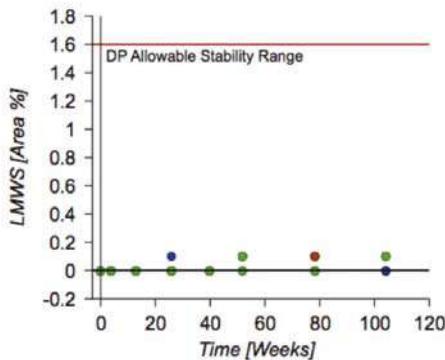
El cliente: fabricante farmacéutico de anticuerpos biológicos, F Hoffmann-La Roche Ltd. (Basilea, Suiza). El desafío: Desarrollar un diseño de experimentos confiable para identificar los parámetros de una formulación de anticuerpos que afectan la robustez del producto y pueden usarse para predecir con precisión su vida útil.

La solución: usando MODDE se desarrolló un estudio multivariado de robustez de la estabilidad de un anticuerpo monoclonal para demostrar los rangos aceptables de calidad para la formulación, definir los límites permitidos (intervalo) de su composición y predecir los requerimientos de estabilidad necesarios para alcanzar una vida útil de 36 meses. El resultado: el DOE extrapoló con éxito 24 meses de datos sólidos para definir los parámetros de composición de la formulación necesarios para poder asegurar una de vida útil del producto de 36 meses.

molecular (LMWS). Proporcionó poco conocimiento sobre cómo los factores de formulación afectan la performance del producto.

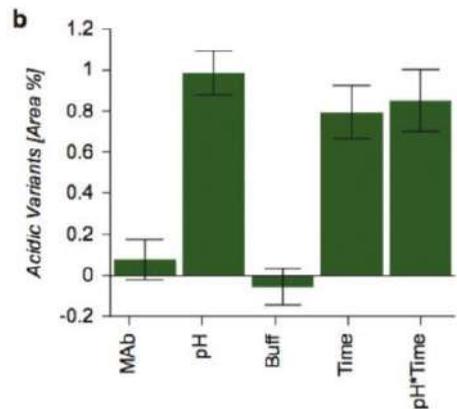
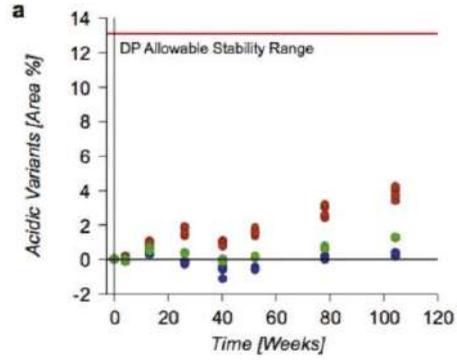
Sin embargo, representó el resultado ideal de un estudio de robustez de formulación (estabilidad) porque reflejó que la respuesta de atributo de calidad crítica no se ve significativamente afectada por las variaciones de los parámetros de entrada (formulación), confirmando así una formulación sólida dentro de los límites predefinidos.

El segundo caso ("variantes ácidas") también confirmó la robustez de la formulación dentro de los criterios de aceptación predefinidos.



Además, el modelo estadísticamente significativo muestra cómo los factores de formulación afectan el rendimiento del producto y permite la extrapolación de acuerdo con las directrices de ICH si los datos de "fin de vida útil" del producto no están disponibles en el momento del análisis.

El tercer caso ("variantes oxidadas") proporcionó información sobre cómo los factores de formulación afectan



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

el rendimiento del producto, pero mostró que la formulación no es robusta dentro del rango de composición de la formulación ensayado. Como el modelo de regresión es estadísticamente significativo, permitió la identificación de parámetros de formulación o rangos de parámetros de formulación que son responsables de los valores fuera de los límites especificados.

Además, el modelo puede ser utilizado para predecir un rango aceptable de parámetros de formulación donde todos los valores para los atributos de calidad evaluados estarán dentro de los límites especificados, apoyando así la robustez de la formulación mediante el ajuste de, por ejemplo, los rangos de parámetros de formulación.

Finalmente, el cuarto caso proporcionó poco conocimiento de formulación ya que todos los valores medidos fueron cercanos a cero (0) y muy por debajo del Rango de Estabilidad permitido, por lo que se puede asegurar la robustez de la formulación.

Conclusión

Los análisis de robustez de la formulación son importantes tanto para establecer los parámetros de una formulación, como para proporcionar una justificación para las especificaciones de atributos de calidad críticos. ■

Referencias

El estudio de Roche demostró que una formulación puede considerarse sólida si todos los conjuntos de datos y atributos de calidad crítica del producto farmacéutico permanecen dentro de sus respectivos atributos de calidad crítica de "fin de vida útil", criterio de aceptación en todo el rango de composición de la formulación. Además, el uso de soluciones como MODDE les permite a los científicos, sin importar su nivel de conocimiento estadístico, desarrollar estudios de modelos de regresión que den como resultado datos estadísticamente sig-

nificativos y puedan identificar de manera confiable los atributos que pueden afectar la vida útil del producto farmacéutico.

MODDE® de Sartorius Stedim Data Analytics. MODDE® es una solución de diseño de experimentos que lo ayuda a obtenerlo desde el principio. MODDE es parte del conjunto de soluciones de análisis de datos Umetrics™, una familia de herramientas de análisis de datos comprobadas que funcionan a la perfección.

Para más información: Sartorius Argentina, Avalos 4251, Munro - Buenos Aires, Argentina Tel. 4721-0505 - leadsarg@sartorius.com

1. C. Wurth et al. / Journal of Pharmaceutical Sciences 105 (2016) 1667e1675
2. Rathore AS. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. Trends Biotechnol. 2009;27(9):546-553.
3. US Food and Drug Administration. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk Based Approach; 2004. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswersonCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM176374.pdf>. Accessed September 8, 2017
4. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonized Tripartite Guideline: Q8(R2) Pharmaceutical Development; 2009. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073507.pdf> Accessed September 8, 2017.

Sartorius

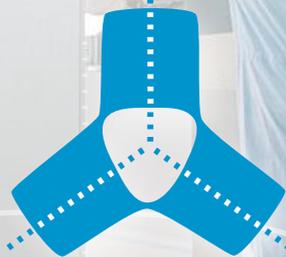
El área de Servicio Técnico de Sartorius ofrece ahora la posibilidad de contratar servicios de calibraciones en Onelab: www.onelab.com.ar



Anuncian en este número



2MS.....	39	CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS	61	IONICS	9
2MS.....	59	COSTER GROUP	5	LABORATORIOS DE CONTROL	23
ACG - PHARMA PACK	31	D'AMICO.....	RET. TAPA	LOG-IC.....	56
AEROFARMA	21	DROMEX.....	45	MEDIGLOVE	35
AKRIBIS	47	PAT GROUP	1	NOVOCAP	7
AKRIMET.....	55	EDEFLEX	43	ROEMMERS	3
ALMAZEN DE MEDIOS.....	10	EDYAFE.....	26	SARTORIUS.....	CONTRATAPA
ANDREANI	37	ETICOR	33	SCHOTT	19
APTAR PHARMA.....	13	FARMAWALL	RET. CONTRATAPA	SENSAPHONE	40
ASISTHOS.....	15	GRUPO GUIBA	63	SINAX	41
CARPE SCHEIDER.....	27	HÖGNER	11	SISTEMAS MANTENIC	49
CAS INSTRUMENTAL.....	57	IBUTTON DEVICES.....	14	TESTO ARGENTINA	25
CATALENT.....	17	INTEXA CONSULTING.....	1	URBANO / DIVISIÓN PHARMA	29



FarmaWall

Puerta hermética HDS CLEAN

Farmawall presenta en el mercado argentino, **HDS CLEAN**, de **Portalp**, la puerta hermética de alta tecnología para salas limpias, quirófanos, salas de desinfección y estériles, que asegura una mayor estanqueidad al aire, al polvo y a las agresiones químicas y bacteriológicas.



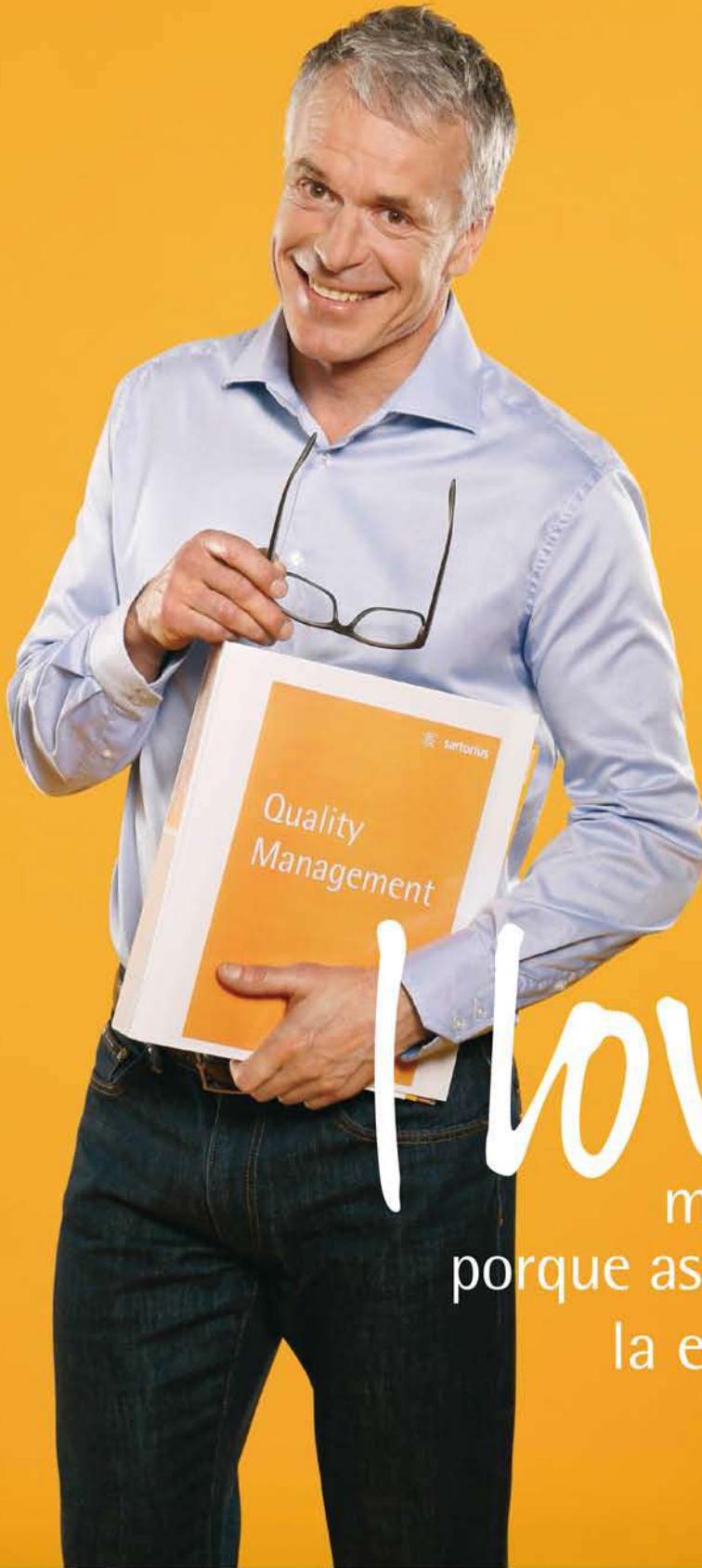
- Salas limpias
- Quirófanos
- Sistemas constructivos
- Areas de trabajo
- Muebles para laboratorio
- Puertas para salas limpias

- Puertas corredizas
- Puertas herméticas

 **FarmaWall**
Construyendo soluciones
www.farmawall.com



sartorius



I love

mi servicio Sartorius
porque asegura
la excelente calidad de
mis resultados.

#passionforscience

Servicio Sartorius.

Un equipo especializado dedicado a su éxito

Cumpla con sus exigencias de calidad sin esfuerzos. Gracias a la experiencia de Sartorius, alcance siempre los resultados según sus pretensiones. Compruebe las ventajas de nuestro equipamiento de primera línea, mantenimiento preventivo y calibración, y el beneficio de nuestros completos entrenamientos - todo a la medida de sus

OAA ✓

Organismo
Argentino de
Acreditación

Laboratorio de Calibración
LC 005