

Revista SAFYBI

Volumen 58

N° 158
Junio 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: FARMACOPEA ARGENTINA, ACTUALIZACIÓN

**CONICET: NUEVAS ESTRATEGIAS,
RESISTENCIA MICROBIANA**

USP: TAPONES ELASTOMÉRICOS, INYECTABLES

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: Biostat STR - Es una familia de biorreactores Single-Use con escalabilidad probada, basada en el diseño de tanque agitado convencional.

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

SAFYBI-ANMAT

- 12 Actualización de Buenas prácticas de fabricación - Disposición ANMAT 3602/18

Preparado por Magdalena Nannei

ANMAT

- 14 Atributos farmacopeicos: un nuevo paradigma

CONICET

- 16 Nuevas estrategias en la lucha contra la resistencia microbiana

Entrevista Dr. Gutkind y Dr. Di Conza

USP

- 24 Estímulo al proceso de revisión Fundamentos y Cambios Propuestos para la Revisión del capítulo Tapones Elastoméricos para Inyectables <381>

Diane Paskiet, Renaud Janssen, Dana Guazzo, Doug Ball, Michael Eakins, Desmond Hunt, Dennis Jenke, John Kaufman, Doug Kiehl, Heinz Kirchmeyer, Philippe LeGall, Daniel Norwood, Michael Ruberto, John Wong, Lisa Yoest

ARTÍCULOS

Biología

- 34 Hito en el tratamiento del cáncer: la FDA aprobó la primera terapia basada en Células T con receptores quiméricos

Entrevista a la Dra. Ada Blidner

Recursos Humanos

- 38 Desempeño. Otra forma de pensarlo

Mag. Viviana Trejo

Nuestros anunciantes

- 42 **Aptar**
Eliminación de la necesidad de aditivos en formulaciones multidosis sin conservantes para el cuidado de la vista
- 48 **Schott**
SCHOTT presenta la plataforma iQ™ para estandarizar el llenado de jeringas, frascos y carpules en la industria farmacéutica
- 50 **D'Amico Sistemas**
Cuantificación de adalimumab en suero/plasma por LC-MS/MS
- 58 **Sartorius**
Almacenamiento y transporte de IFAs congelados en recipientes Single-use
- 64 **Asisthos celebra sus 25 años**





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



Editorial



Habíamos indicado en nuestro último editorial que *“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.”* Y los hechos que sucedieran posteriormente confirmaron esa suposición, ya que la aprobación de la disposición 3602/18, ACTUALIZACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN, significará un cambio de paradigma trascendental en la operatoria de la industria farmacéutica argentina.

Nuestro primer artículo es una introducción precisamente a este tema, recogiendo algunos comentarios que la Bioquímica Inés Rizzo, Inspectora Senior del Departamento de Inspectoría del INAME e Inspectora Mercosur, PICs y WHO, efectuara durante la CONFERENCIA, ACTUALIZACIÓN Y DEBATE, ANMAT: Nueva Norma GMP, evento organizado por SAFYBI y la ANMAT. Nos hemos concentrado para focalizar las áreas estratégicas de esta nueva norma en un solo tema por la enorme importancia del mismo, la Gestión del Riesgo de la Calidad. A pesar de ello no pudimos abarcar todo lo indicado por la Bioq. Rizzo con respecto al mismo y solo pretendimos señalar algunos aspectos relevantes. Este programa ha sido un desarrollo del Comité de Expertos en Aseguramiento de la Calidad al cual va nuestro reconocimiento.

La ANMAT contribuyó además con otro tema de especial interés, ATRIBUTOS FARMACOPEICOS: UN NUEVO PARADIGMA, ya que esta Agencia ha encarado la tarea de actualizar la Farmacopea Argentina mediante un *“novedoso enfoque.”* Es especialmente interesante revisar la serie de interrogantes que se planteó la Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina para encarar la tarea de renovación.

El esfuerzo de vinculación tecnológica entre las universidades, los investigadores y la industria que lleva adelante el CONICET presenta algunos descubrimientos y desarrollos tan trascendentales que seguramente tendrán un efecto disruptivo en muchísimas actividades. En esta oportunidad presentamos la entrevista efectuada a los Drs. Gutkind,

Profesor Titular de la UBA e Investigador Principal del CONICET y Dr. Di Conza, Profesor Adjunto de la UBA e Investigador Adjunto del CONICET, sobre NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA LUCHA CONTRA LA RESISTENCIA MICROBIANA, en el que nos describen las características de un nuevo método de detección justamente de la resistencia microbiana.

Con referencia al artículo presentado por la USP, nuevamente el Riesgo es la gran palabra a considerar, así, en el artículo FUNDAMENTOS Y CAMBIOS PROPUESTOS PARA LA REVISIÓN DEL CAPÍTULO TAPONES ELASTOMÉRICOS PARA INYECTABLES <381>, se presenta un análisis basado en *“modernizar e incorporar estrategias basadas en riesgos”* e indicando que *“el propósito de esta revisión es subsanar deficiencias y permitir la selección de componentes teniendo en consideración el riesgo para la seguridad y calidad del medicamento.”*

La Dra. Guillermina Forno nos presenta un artículo con la entrevista que realizara a la Dra. Ada Blidner, Licenciada en Ciencias Biológicas e Investigadora Asistente de CONICET y que se ha titulado HITO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: LA FDA APROBÓ LA PRIMERA TERAPIA BASADA EN CÉLULAS T CON RECEPTORES QUIMÉRICOS. Este artículo es un desarrollo del Comité de Expertos en Biotecnología y deseamos agradecer especialmente dentro del mismo a la Dra. Forno, quién realizara la entrevista, y a la Dra. María Eugenia Provenzano, quién mediante su gestión nos facilitó la comunicación para concretar este artículo.

Con referencia a nuestra sección sobre Recursos Humanos, la licenciada Viviana Trejo, habitual colaboradora de la Revista SAFYBI, desarrolla un tema sobre las formas novedosas de evaluación de personal DESEMPEÑO. OTRA FORMA DE PENSARLO. En el mismo se enfoca la cuestión del análisis del trabajo con una serie de interrogantes que van más allá de la ingeniería de los procesos para focalizarse en el aspecto humano.

Magdalena Nannei
Directora de la Revista

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

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



Palabras de la Presidencia

El cierre de este número de la revista encuentra a la Dra. Mirta Fariña, Presidenta de SAFYBI, en unas merecidas vacaciones y me ha delegado la responsabilidad de estas palabras.

Los temas sobresalientes que en estos meses han impactado a nuestras profesiones y al ejercicio en el área industrial han sido varios pero sin duda los más destacados fueron la resolución 1254/2018 del Ministerio de Educación limitando las actividades profesionales reservadas exclusivamente al título de distintas profesiones, entre ellas las de Farmacéuticos y Bioquímicos y las disposiciones emitidas por la ANMAT sobre Buenas Prácticas de Distribución y Fabricación de Medicamentos.

Respecto a la resolución del Ministerio de Educación, nos encontramos trabajando con la COFA, el Colegio de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal y la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA en una presentación conjunta. Entendemos que la resolución afecta especialmente a los colegas que se desarrollan en el área de Productos Médicos. SAFYBI, a través de sus Comités de Expertos, se encuentra permanentemente generando actividades que potencien las habilidades de los colegas para su desarrollo profesional. Con orgullo podemos decir que la Carrera de Especialista en Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos dictada en conjunto entre SAFYBI y la Universidad Kennedy que lleva el reconocimiento oficial de CONEAU tiene 32 inscriptos en su segunda cohorte y que ya estamos inscribiendo para la 3era cohorte. En los primeros días de Julio hemos sido testigos de los primeros egresados de la carrera después de haber aprobado 5 cuatrimestres de materias dictadas por expertos de excelente trayectoria y un examen final integrador. El conocimiento es la mejor herramienta para defender nuestras incumbencias profesionales y SAFYBI, gracias al esfuerzo de los colegas que formamos parte de ella, hace su aporte.

Otro aspecto que ha impactado, ahora sí, más en el ámbito de la fabricación y distribución de medicamentos pero, por propiedad transitiva, también a los colegas que nos desempeñamos en esas áreas, es la sanción por parte de la ANMAT de las disposiciones 2069/2018 sobre "Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos" y la 3602/2018 denominada "Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano". La primera normati-

va afecta principalmente a las droguerías, distribuidoras y operadores logísticos pero fija requerimientos totalmente extrapolables a los establecimientos elaboradores. Las exigencias que surgen de esta nueva disposición buscan garantizar la eficacia y seguridad del medicamento a lo largo de todas las etapas de almacenamiento y distribución en su camino hacia el paciente.

Respecto a la disposición 3602/2018, la ANMAT ha actualizado las BPF luego de un largo proceso de consenso con los distintos actores de la comunidad farmacéutica. Una actualización necesaria después de 14 años de vigencia de la disposición 2819/2004. La nueva reglamentación armoniza los requerimientos de PICs del cual Argentina es el segundo miembro de todo el continente americano. Canadá lo es desde el año 1999. La US FDA se integró al esquema PICs en el 2011 y la COFEPRIS de México a partir de enero del 2018. La ANMAT supo ganarse un espacio de reconocimiento internacional que requiere un alto estándar normativo y que resulta de mucho valor para la comunidad farmacéutica argentina. Ser miembros de PICs impacta positivamente en la apreciación de la calidad argentina en los mercados internacionales facilitando el registro y la exportación de especialidades medicinales. La seguridad y eficacia de los medicamentos que producimos se logra invirtiendo permanentemente en calidad. Calidad que se obtiene desarrollando los recursos humanos del sector, invirtiendo en nuevas tecnologías, generando condiciones para la innovación y amparados por un marco normativo que acompañe ese proceso. Argentina cuenta con una matriz única de ciencia e investigación y capacidad productiva que debemos fomentar en su interacción para volver a ocupar espacios de innovación que nos permitan mantener nuestra comunidad farmacéutica activa y plena de oportunidades de desarrollo profesional. En un mundo cada vez más globalizado, no hay dudas de que el esfuerzo es cada vez más grande y las únicas herramientas son el conocimiento y un objetivo común y consensuado que se sostenga en el tiempo. Desde SAFYBI generamos un espacio de encuentro y de difusión del conocimiento para el desarrollo de nuestra comunidad.

Dr. Federico Montes de Oca
Vicepresidente

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

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:

Farm. Andrea Guida

Dr. Gustavo Hernán Aguirre
Dra. Silvina Bessone
Farm. Hugo Calandriello
Dr. Martín Dobovsek
Dr. Guillermo Alberto Duda
Dr. Alejandro Meneghini
Bioq. Virginia Noreira
Bioq. Sergio Oviedo
Lic. Pablo Ponziani
Dra. Sandra Rumiano
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

Biotechnología

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 Orselli
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 Fernández

Material de Empaque

Coordinador:

Dra. María Gisela Bologna

Lic. Esteban Ali
Ing. Alberto Esteban Alvarez
Ing. Gustavo Grobe
Ing. Pablo Andres 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:

Dra. Nora Vizioli

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

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 Budzvicky
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. Victor Morando
Dr. Pablo Musi

Diseño gráfico y
comunicación visual

Virginia Gallino

virginiagallino.com.ar

info@virginiagallino.com.ar

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

Actualización de Buenas prácticas de fabricación - Disposición ANMAT 3602/18

Comentarios sobre la conferencia, actualización y debate organizados por SAFYBI en conjunto con ANMAT

Conferenciante: Dra. Inés Rizzo

El día 14 de junio pasado la Dra. Inés Rizzo, Inspectora Senior del Departamento de Inspectoría del INAME e Inspectora Mercosur, PICs y WHO, realizó la presentación de la Disposición 3602/18 ante una audiencia de colegas que diría es record histórico, máxime teniendo en cuenta la innumerable cantidad de gente que eligieron la alternativa de seguir la misma vía *on-line*. Tanto es así, que el día 18 de junio hubo que repetir el evento y nuevamente el encuentro fue multitudinario. Es importante resaltar que en 60 días hábiles después de publicada esta Disposición, la misma será de cumplimiento obligatorio.

La fecha exacta de publicación en el Boletín oficial fue el 18 de abril del 2018 y estará vigente a partir del 18 de julio del 2018.

Está claro el interés del tema ya que el paradigma que se usaba en nuestro país para regular los aspectos tecnológicos de la elaboración de medicamentos estaban basados en la disposición 2819 que había sido aprobada en junio del año 2004. Si se piensa en la impresionante cantidad de



documentos internacionales después de la aparición de la disposición 2819/04, los cuales produjeron una marcada diferencia en los requerimientos hacia la industria farmacéutica y que fueron adoptados por la globalización imperante en los aspectos regulatorios, queda claro porque era tan necesaria esta actualización. Basta nombrar algunos de esos documentos que figuran expresamente en la disposición 3602/18: ICH Q5A, ICH Q5D, ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, ICH Q11. La Dra. Rizzo agregó además los correspondientes a la OMS del año 2015, la guía PIC'S PE 009-12/215 y anejos del año 2017 y los lineamientos ISO.

La conferencia fue sumamente clara pero abre además muchos interrogantes por los importantes desafíos que están implícitos en esta Disposición. Hay muchos temas para comentar, pero en la serie de artículo que comenzamos sobre estos contenidos, hay uno que es esencial y es resaltado por una frase, la **Gestión del Riesgo de la Calidad**. La palabra **Riesgo** está mencionada 394 veces en la Disposición 3602/18 y la Dra. Rizzo la menciona en su presentación





265 veces. Y además fue muy enfática al respecto. Recordemos algunas de sus afirmaciones:

- Dentro del Sistema de Calidad Farmacéutico
- *"... Se incluye un gran cambio [entre la 3602 y la 2618] que es que el diseño del sistema debe incorporar principios de la Gestión de Riesgo, o sea que para todas las actividades a desarrollar dentro de un establecimiento elaborador de medicamentos se debe aplicar la Gestión de Riesgo. Y esto sí es un cambio ya que actualmente en nuestra industria la mayor parte está aplicando Análisis de Riesgo sobre todo para validaciones en la parte de producción pero hay otros temas en que no se están aplicando las herramientas adecuadas para tomar las decisiones. Y esto es lo que se incorpora como cambio dentro de la 3602."*
- Con respecto a la Revisión Anual del Producto *"No está incluido, no es mandatorio, pero me pareció oportuno expresarlo, ya que tenemos que hacer la Revisión Anual de Producto incluyendo tantos atributos para analizar, también podría llegar a ser oportuno incluir los parámetros críticos de proceso. Si nosotros incluimos los parámetros críticos ya definidos a través de un Análisis de Riesgo del proceso, vamos a poder demostrar la permanencia en el tiempo del estado validado del proceso..."*
- *...Vamos a hacer una revisión de cuáles son las aplicaciones posibles de un Análisis de Riesgo, estamos hablando de gestión de calidad integrada o sea que aplica a Análisis de Riesgo en cuanto a manejo de documentación, formación y educación del personal que es importantísimo, defectos de calidad, auditoría. En las instalaciones equipos y servicios de acuerdo al diseño de la nueva instalación o al diseño de las áreas que tenemos hoy para hacer las actividades productivas. En higiene, calibra-*

ción, mantenimiento, también en control ambiental, ya que esta guía de Buenas Prácticas de Fabricación está destinada no solo a la protección del producto sino también a la protección del personal y del medio ambiente .O sea que el Análisis de Riesgo del control ambiental es importante. Sistemas informáticos, gestión de materiales, evaluación de los proveedores y fabricantes contratados, [...] laboratorios de control [...], acondicionamiento...". La lista indicada por la Dra. Rizzo continua mencionando muchas otras actividades, y eso destaca que el Análisis de Riesgo es el modelo a seguir para la gestión de las actividades de la industria farmacéutica.

- Hablando de zonas de producción y contaminación cruzada indicó *"Obviamente tenemos que aplicar Análisis de Riesgo para la Calidad y evaluar y controlar los Riesgos que dicha producción puede ocasionar. Entonces haciendo Análisis de Riesgo podremos determinar si se requieren instalaciones dedicadas para la fabricación cuando un medicamento presenta un Riesgo. Ahora, si no lo podemos avalar con el Análisis de Riesgo, directamente, que el mismo no pueda ser adecuadamente controlado, no podemos compartir ninguna de las áreas productivas y debe hacerse la elaboración en áreas dedicadas. Si la evaluación toxicológica no avala que el Riesgo es controlable tampoco, por ej., en el caso de betalactámicos, es muy difícil que un Análisis de Riesgo para betalactámicos soporte que se haga en un área compartida con otro tipo de producto. Y cuando los límites de residuos según la evaluación que uno hace para la validación de limpieza no me permita contar con un método analítico validado para determinar esas trazas, entonces por supuesto vamos a tener que evitar, o áreas, o equipos o partes de equipos según como sea el proceso."*
- En el caso de los depósitos y los mapeos térmicos aclaró que *"Cada uno hará un Análisis de Riesgo para determinar con qué frecuencia hay que hacer los mapeos térmicos de los depósitos."*

Podríamos seguir con muchos más comentarios de la Dra. Rizzo sobre la **Gestión del Riesgo de la Calidad** pero no nos alcanzaría ni con varios números de la Revista. En esta oportunidad solo queremos presentar una introducción al tema para señalar la trascendencia del mismo en la nueva disposición 3602 sobre Buenas Prácticas de Fabricación. ■

Resumen preparado por Magdalena Nannei



Atributos farmacopeicos: un nuevo paradigma

La Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) se encuentra abocada actualmente a la desafiante y prometedora tarea de actualizar la Farmacopea Argentina. Este camino se propone un novedoso enfoque orientado a dar respuesta a los nuevos problemas que la salud demanda en el mundo moderno.

La Farmacopea Argentina (FA) es el código oficial donde se describen las especificaciones de calidad para productos y materias primas empleados en el cuidado de la salud. Constituye la piedra angular de consulta para profesionales del área, académicos y estudiantes, y resulta imprescindible para asegurar la uniformidad, seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos que apuntalan la salud de la población.

En el mundo hay más de veinte farmacopeas activas y diferentes grupos de armonización cuyo principal objetivo es establecer criterios de control unificados que trasciendan las fronteras.

Desde los inicios de la FA en su Primera Edición, aprobada por el Honorable Congreso de la Nación en 1.893 y su entrada en vigencia en 1.898, son más de 120 años transcurridos y siete ediciones publicadas. Es indudable que el proceso de actualización y aprobación legal no ha resultado un camino sencillo. Aun así, el objetivo es mantener y superar los modelos actuales, respondiendo a la necesidad de mantenerse al día de los adelantos tecnológicos, los avances médicos, el desarrollo de la industria farmacéutica y fundamentalmente de las necesidades de nuestra población, además de responder satisfactoriamente a los estándares internacionales.

La FA posee la particularidad de depender directamente de la Autoridad Sanitaria del país, lo que posibilita la detección de riesgos sanitarios y le confiere la capacidad de realizar un abordaje interdisciplinario de los mismos.

En este contexto el principal desafío es realizar un aporte sustancial a las mejoras de la salud pública ofreciendo un instrumento actualizado de consulta que asegure normas de calidad.

Para comprender esta visión podemos plantear un claro ejemplo: a través de notificaciones recibidas por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia y Programas de Investigación/Fiscalización transversales a la Institución, se detectaron, en determinados grupos de especialidades medicinales, respuestas terapéuticas variables que no pudieron ser evidenciadas dado que en todos los casos se verificó el cumplimiento de los requisitos farmacopéicos. Otro ejemplo, lo constituye el auge de registros para nuevos medicamentos basados en nanopartículas/nanotecnología, que demandan requerimientos en base al diseño de ensayos farmacotécnicos específicos.

En este sentido y como respuesta a las complejidades planteadas anteriormente, la Comisión Permanente (CP)

de la Farmacopea Argentina se planteó una serie de interrogantes:

¿Resulta necesario seguir destinando recursos para la codificación de requerimientos para aquellos productos cuyos métodos y especificaciones se encuentran ampliamente difundidos a nivel mundial?

¿Cómo pueden los atributos farmacopéicos fortalecer la política de medicamentos multifuente que se presenta actualmente?

¿Se ha realizado un exhaustivo análisis de riesgo para el establecimiento de todos los estándares y límites de impurezas con lo oneroso que esto resulta?

¿Los ensayos codificados reflejan lo que ocurre en la terapéutica o es necesario un rediseño de los mismos?

En el año 2.011 la FA presentó una síntesis de los cuestionamientos planteados como "hot topic" a farmacopeas y autoridades del mundo en la reunión "First Global Summit of World Pharmacopoeias" realizada en Beijing, China. Fue la primera vez que se mencionó esta idea de Farmacopea.

Actualmente, la Comisión Permanente se encuentra trabajando en el diseño de un Plan Estratégico que permita identificar líneas de trabajo en función de estas inquietudes y gestar documentos farmacopeicos en concordancia con las mismas. Es una labor articulada, colaborativa y de compleja resolución.

Asumimos este desafío, porque entendemos que estamos encarando un camino innovador y de mayor relevancia para toda la industria y la población en general.

La Farmacopea Argentina invita a aquellos profesionales que compartan esta visión a acompañarnos en este camino proponiendo nuevos temas, compartiendo experiencias o formando parte de nuestros grupos de trabajo, como gestores de un nuevo paradigma. ■

Secretaría Técnica Farmacopea Argentina

Los profesionales que deseen participar pueden mandar una nota a la Secretaría Técnica manifestando su intención junto con una copia de su CV, los que serán evaluados por la Comisión Permanente para aprobar su incorporación a alguna de las Subcomisiones. Asimismo, las entidades académicas de farmacia y bioquímica y/o otras asociaciones profesionales pueden proponer la incorporación de profesionales en base a su experticia en algún área en particular.

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

Nuevas estrategias en la lucha contra la resistencia microbiana

Presentamos en este artículo el resultado de una conversación con los Dres. Gutkind y Di Conza, Investigadores del CONICET, sobre un tema que tiene plena actualidad. Los mismos están liderando un equipo que entre otros temas, se ha abocado al desarrollo de una tecnología disruptiva en el campo de la detección de la resistencia microbiana y que indudablemente contribuirá a salvar muchas vidas.

Dr. Gabriel Gutkind y Dr. José A- Di Conza



El **Dr. Gabriel O. Gutkind** es Profesor Titular de la UBA e Investigador Principal (CONICET). Es Farmacéutico (1980), Bioquímico (1982), Doctor en Farmacia y Bioquímica (1987) y además ha sido Becario Post Doctoral en el Instituto Weizmann de Israel. También actuó como Profesor Invitado o Científico Visitante en varias universidades extranjeras, incluyendo entre otras, las de Louisville, la Universidad Autónoma de Madrid, la de Lieja, la de Siena y la Universidad Autónoma del Estado de México. Es Miembro de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.



El **Dr. José A. Di Conza** es Profesor Adjunto de la UBA e Investigador Adjunto del CONICET. Se graduó como Bioquímico en la Universidad Nacional del Litoral (1996), y obtuvo su Doctorado en la UBA (2004). Es Director de la Revista Argentina de Microbiología (AAM). Ha recibido la beca de Doctorado FOMEC y la beca del Programa ALFA, red RICERBIOMO al Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" de la Universidad Autónoma de Madrid, España (1999- 2001). Además recibió la Beca Postdoctoral Externo para jóvenes investigadores del CONICET (2012).

¿Cuál es la historia y a qué se dedican en el grupo de trabajo?

Dr. G. Gutkind: EL grupo* está constituido hoy por más de treinta personas, la mayor parte docentes (profesores o auxiliares docentes de la UBA) e investigadores (CONICET), habiendo obtenido sus doctorados dentro del mismo unos treinta tesis. Desde sus inicios, nuestro grupo trabaja de manera constante en la detección y caracterización de β -lactamasas y otros mecanismos como responsables de la resistencia observada en aislamientos de origen clínico, muchos de ellos productores de brotes intra-hospitalarios asociados a fallas en el tratamiento antibiótico. Creo que hemos contribuido especialmente a generar conocimientos en el tema de la resistencia enzimática a β -lactámicos que estamos convencidos pueden contribuir a la implementación de técnicas de detección temprana de estas enzimas, a la prevención de su diseminación y al adecuado tratamiento de los patógenos.

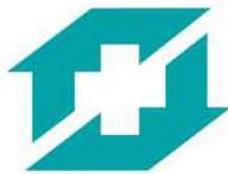
Algunos de nosotros colaboramos en la definición de criterios de resistencia en los ensayos de sensibilidad a antibióticos, proponiendo (y utilizando en nuestro país desde 1989) los puntos de corte para las oximino-cefalosporinas que recién a partir de 2001 adoptara el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS, ahora *Clinical Laboratory Standards Institute*, CLSI) luego de más de 10 años y numerosas comunicaciones para permitir la detección o sospecha de su presencia en algunas especies.

En particular, hemos contribuido en la descripción de la emergencia y epidemiología de las "cefotaximasas", sus entornos genéticos, y su evolución, ya que demostramos su origen cromosómico en enterobacterias poco frecuentes (como el género *Kluyvera*) desde donde fueron reclutadas para poder ser diseminadas en plásmidos de las enterobacterias clínicamente más relevantes.

Dr. J. Di Conza: Mas recientemente, y anticipándonos a la adopción en nuestro país de los conceptos hoy en boga de "una salud" (tratar a la resistencia microbiana como un problema que no es separable en medicina humana, veterinaria o ambiental sino como conceptos interrelacionados), colaboramos desde hace casi 10 años con grupos de otras instituciones (la Facultad de Veterinaria de la UBA, la Univ. Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (en Tandil), el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, la Universidad de la Plata, y la Universidad de San Pablo, con quienes analizamos aislamientos de origen veterinario, confirmando la estrecha vinculación entre los problemas de resistencia a nivel humano y animal, y, también en colaboración con investigadores de otros países (Colombia, Bolivia, Perú y Brasil) analizamos numerosos mecanismos asociados a la resistencia a la mayor parte de los antibióticos clínicamente relevantes.

¿Por qué las infecciones hospitalarias y la resistencia (o multirresistencia) son importantes en el sistema de salud?

Dr. J. Di Conza: Las infecciones producidas por bacterias resistentes están en constante aumento en los centros de salud de todo el mundo, y especialmente en los servicios de cuidados intensivos, cirugía y en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades predisponentes. Estas infecciones, presentan a menudo mayor riesgo, requiriendo tratamientos más largos, complejos y costosos. Se calcula que las infecciones relacionadas con la atención sanitaria en los Estados Unidos generan un costo de entre 4.500 millones y 5.700 millones de US\$ (<http://www.who.int/gpsc/background/es> octubre de 2017). Las consecuencias en términos de morbilidad y mortalidad son de tal magnitud que si las infecciones intrahospitalarias fueran consideradas en los reportes de mortalidad, representarían la cuarta causa de muerte.



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

Además del aumento en la frecuencia de las infecciones hospitalarias, los microorganismos causantes de las mismas resultan resistentes a un mayor número de drogas antimicrobianas incluyendo a los antibióticos más activos. En este contexto los bacilos gram-negativos resistentes a los antibióticos β -lactámicos más activos encuentran en el ambiente hospitalario un hábitat propicio para su permanencia y diseminación, constituyendo agentes causales de muchas de las infecciones adquiridas en el hospital.

Dr. G. Gutkind: La resistencia a antimicrobianos (RAM) de uso clínico es un problema complejo que afecta a toda la sociedad, que depende de múltiples factores relacionados entre sí. Es una amenaza cada vez mayor no solo para la salud pública mundial. Durante la 71ª Asamblea General de las Naciones Unidas (2016) se declaró a la RAM como una de los principales amenazas globales para la humanidad

(no solo por los problemas de salud humana y animal, sino también por las consecuencias sobre el comercio, producción, transporte, y migraciones), criterio también compartido en las declaraciones de líderes del G20 (G20 Leaders' Declaration, Alemania, 2017).

Para minimizar el uso empírico de antibióticos de reserva, es imprescindible reducir significativamente el tiempo de procesamiento de las muestras en pacientes críticos, porque la demora en el inicio de un tratamiento correcto (disponibles en general tres días después de la toma de muestras) se asocia con mal pronóstico, llegando a triplicar los riesgos relativos ("Odds ratio") en series de pacientes bien analizados.

Las instituciones de mediana a muy alta complejidad tienen montados sistemas basados en la automatización de los cultivos para la detección de cultivos positivos, su identificación y ensayos de sensibilidad. En ellas, la espectrometría de masa es cada vez más utilizada para la iden-

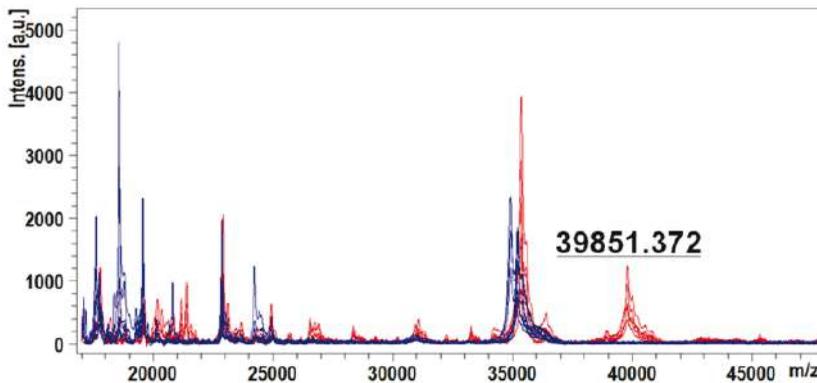


Figura 1: Espectro característico de *E. coli* que expresan CMY-2 madura. Los espectros muestran la presencia o ausencia del pico CMY-2 alrededor de 39850 Da. Los espectros rojos corresponden a *E. coli* productora de CMY-2. Los espectros azules corresponden a cepas sensibles a antibióticos o cepas productoras de otras β -lactamasas.

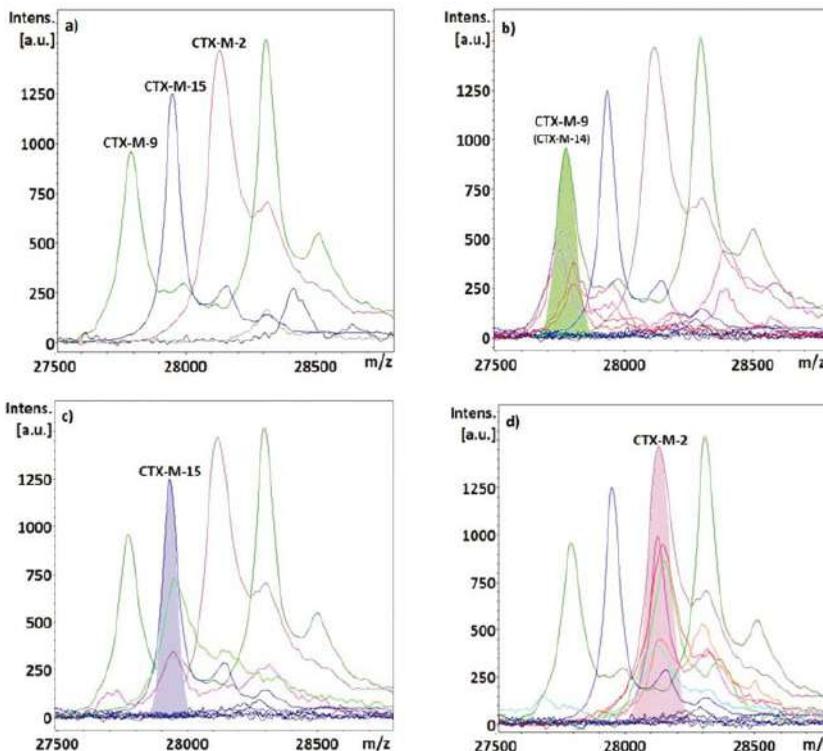


Figura 2: Picos de espectros MALDI-TOF de distintas enzimas CTX-M a) Se detectaron los picos de cepas recombinante productoras de CTX-M-9 (verde), CTX-M-15 (azul) y CTX-M-2 (magenta), respectivamente. Espectros de aislamientos clínicos que producen (b) CTX-M-9/-14, (c) CTX-M-15 y (d) CTX-M-2. Se asignó un color específico a cada especie bacteriana. Los espectros grises o azules oscuros en gráficos b), c) y d) corresponden a cepas que no producen CTX-M (sensibles a β -lactámicos o productoras de otras enzimas).

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



tificación, y los costos de instalación son amortizables (utilizando términos económicos) en función del bajísimo costo de procesamiento por muestra, y justificados (en términos sanitarios) por la rapidez y precisión en la identificación.

¿Cómo puede mejorarse el diagnóstico de manera de optimizar el uso de antibióticos eficaces para controlar las infecciones en esos pacientes críticos?

Dr. J. Di Conza: Si bien muchos métodos están en desarrollo, requieren incorporar, además de los sistemas ya montados en los hospitales, de nuevo equipamiento diseñado *ad hoc*, y adquirido específicamente para este fin.

En nuestro caso, creemos que las aplicaciones de la espectrometría de masa (con equipamiento ya existente de espectrometría de masa Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization-Time of Flight" (MALDI-TOF), diferentes a la identificación pero que puedan ser realizadas al mismo tiempo, y ser automatizables tendrán un profundo impacto en los flujos de trabajo dentro de los laboratorios que avalará en cuanto a costos-efectividad la implantación de esta innovación tecnológica en microbiología.

En este marco es particularmente relevante la resistencia a las distintas generaciones de cefalosporinas, a la combinación de β -lactámicos-inhibidores de β -lactamasas y a los carbapenemes (una parte significativa de los esquemas de tratamiento en el ambiente hospitalario) y a otras familias de antimicrobianos como las quinolonas (y la asociación de estos marcadores a diferentes plataformas o vehículos génicos de diseminación), que lleva a un uso exagerado de carbapenemes y otros antibióticos de último recurso en las unidades críticas. Se debe tomar conciencia sobre la urgencia y magnitud de la amenaza, y tener presente que salvaguardar los antibióticos requerirá un esfuerzo concertado de todos los actores y promover un diálogo interdisciplinario que contribuya a dar respuestas efectivas y un amplio consenso sobre la mejor manera de proceder.

¿Cuál fue el desarrollo concreto que hicieron?

Dr. J. Di Conza y Dr. G. Gutkind: Teniendo en cuenta que la mayor dificultad radica en adquirir el equipo de MALDI-TOF MS propiamente dicho, consideramos que una vez que se dispone de este equipo en el laboratorio se debe ampliar las aplicaciones del mismo lo cual ayuda a amortizar el gasto. Por ello, nos hemos planteado como grupo de investigación y desarrollo, explorar un proceso que permita identificar mecanismos de resistencia empleando esta tecnología. Hoy, cuando independientemente del gen o genes que estén presentes, es la actividad enzimática la que puede ser mejor predictora de resistencias de alto nivel, podemos emplear la experiencia adquirida para desarrollar y validar nuevas metodologías de diagnóstico de la resistencia.

En 2016 incorporamos al grupo un becario latinoamericano de CONICET (Msc. Roque Figueroa) quien comenzó su tesis de doctorado recientemente, en la caracterización directa de β -lactamasas de relevancia clínica mediante MALDI-TOF. A continuación profundizamos los aspectos más relevantes de nuestra invención detallando los antecedentes del tema y los principales rasgos metodológicos.

Importancia de los mecanismos detectados

El principal mecanismo de resistencia a antibióticos en bacilos gram negativos (incluidas las enterobacterias) es la producción de β -lactamasas, las cuales hidrolizan distintos sustratos β -lactámicos con la consecuente inactivación del antimicrobiano. Existen diferentes tipos de estas enzimas y dentro de las clínicamente relevantes podemos citar a las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefalosporinasas de codificación plasmídicas (AmpCp), y las carbapenemasas. Las BLEEs (donde se destacan principalmente los diferentes grupos de CTX-M) y las AmpCp (como CMY-2), tienen la particularidad de inactivar oximino-cefalosporinas mientras que las carbapenemasas (tipo KPC) además actúan sobre los carbapenemes.

En el laboratorio de microbiología clínica de mediana o baja complejidad, la detección de β -lactamasas se realiza mediante métodos fenotípicos y los resultados se obtienen a las 24-48 horas de obtención del microorganismo aislado.

Usos de MALDI-TOF MS en microbiología clínica

En el laboratorio de microbiología clínica, el equipo puede ser utilizado para diferentes propósitos:

- Identificación del microorganismo desde la colonia en un periodo no mayor a 2 horas.
- Identificación del microorganismo directamente desde la muestra o caldo de crecimiento previo al aislamiento como por ejemplo en hemocultivos.
- Detección de algunos mecanismos de resistencia por hidrólisis del sustrato, los cuales ponen en evidencia la actividad enzimática pero no caracteriza la proteína.
- Detección de señales que suelen acompañar a la presencia de estos marcadores de resistencia pero que no suelen ser exclusivos (o pueden perderse).

Metas del Invento

Se nos ocurrió pensar entonces en un método con MALDI-TOF MS que pueda realizar la detección directa de las proteínas responsables de los mecanismos de resistencia de interés clínico.

En principio, el invento describe una metodología sencilla y rápida para la detección y caracterización de β -lactamasas plasmídicas clínicamente relevantes (BLEE, ampC, carbapenemasas) y otros mecanismos de resistencia presentes en aislamientos clínicos bacterianos. El ensayo se realiza mediante MALDI-TOF y emplea un método de extracción sobre muestra bacteriana directa que se realiza en un tiempo no mayor a 30 min. En este análisis se ha modificado el rango de masas de detección de acuerdo al peso molecular teórico de las proteínas a detectar (17.000 - 50.000 Da). Estas determinaciones podrán realizarse casi en simultáneo con la identificación bacteriana lo que representa una instauración precoz (48-72 h antes) de tratamiento antimicrobiano adecuado con el consecuente beneficio para el paciente y los sistemas de salud.

Hasta el momento se ha optimizado la detección directa de la enzima CMY-2 y otras enzimas relevantes como CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-15 y KPC-2. A modo de ejemplo se muestran en las figuras 1 y 2 distin-



Aptar Pharma Ophthalmic Squeeze Dispenser

El primer y único sistema multidosis aprobado por la FDA para fórmulas oftálmicas sin conservantes

El sistema multidosis de Aptar Pharma para fórmulas oftálmicas, de gran versatilidad, establece un nuevo estándar para medicamentos y productos de consumo sin conservantes. Su inigualable seguridad microbiológica está demostrada. Su combinación de ergonomía y diseño de tamaño de bolsillo resulta en un sistema práctico y flexible, con una reducida fuerza de aplicación.



Delivering solutions, shaping the future.

Aptar 
pharma

Aptar Pharma Argentina | Venezuela 3867, B1667HLC Tortuguitas, Argentina
Contacto: Ariel Alvarez Novoa (+54 33) 2745 2300 - ariel.novoa@aptar.com

tos picos correspondientes a la producción de diferentes enzimas tipo CMY-2 y CTX-M, respectivamente. Su detección se logró en aislamientos clínicos de distintas especies de enterobacterias incluyendo también su detección directa a partir de hemocultivo. Estos resultados fueron parcialmente publicados (1) y presentados en diferentes eventos científicos internacionales (MICROBE, USA y ECC-MID, España).

La tecnología MALDI-TOF MS puede ser utilizada para detectar rápidamente la presencia directa de mecanismos de resistencia en enterobacterias y otros microorganismos a partir de la colonia aislada y desde botellas de hemocultivo positivizadas. El tiempo ganado permite la instauración precisa del tratamiento antimicrobiano en forma temprana (48 h antes que lo requerido si se emplean métodos fenotípicos tradicionales con el consecuente beneficio para cada paciente individual, y sobre la ecología de los microorganismos que son menos presionados para la selección de resistencia en el sistema hospitalario en general). La estandarización de este protocolo de preparación de muestras y parámetros para su determinación fue patentada en USA (a través del área de vinculación tecnológica de CONICET) (2).

Se prevé crear una base de datos de espectros para identificación de estos mecanismos luego del análisis de un número relevante de aislamientos, como cimiento para futuras investigaciones para detectar otras β -lactamasas o incluso

otros marcadores de resistencia. Creemos firmemente que las validaciones apropiadas conducirán definitivamente a la creación de una base de datos suplementaria de MALDI-TOF para aplicaciones futuras en laboratorios de diagnóstico y centros de referencia. ■

Bibliografía

- (1) Figueroa Espinosa R, Rumi V, M Marchisio M, D Cejas D, M Radice M, C Vay C, Barrios R, Gutkind G, Di Conza J. (2018). Fast and easy detection of CMY-2 in *Escherichia coli* by direct MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Journal of Microbiological Methods*. 148:22-28. ISSN: 0167-7012
- (2) Roque Arnulfo Figueroa Espinosa; Gabriel Osvaldo Gutkind; José Alejandro Di Conza. Patente provisional en USA n° 62/547,001. Título de la invención: "Direct detection of resistance mechanisms by MALDI-TOF Mass Spectrometry". Fecha: 17 de agosto de 2017.

Notas

- * No se describen las actividades de todo el grupo, ya que escapan a los fines del presente artículo.

Agradecimientos de los entrevistados

Este trabajo fue realizado gracias a la gentil cooperación del grupo de trabajo del Dr. Carlos Vay en el laboratorio de Bacteriología Clínica del Hospital de Clínicas, que nos permite usar un equipo de MALDI-TOF-MS de su servicio. Las actividades aquí reportadas fueron financiadas con proyecto otorgados por la ANPCyT (PICT 2015-1925). CONICET ha financiado la incorporación de un becario doctoral (R. Figueroa) y es responsable de los derechos de Propiedad Intelectual.

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

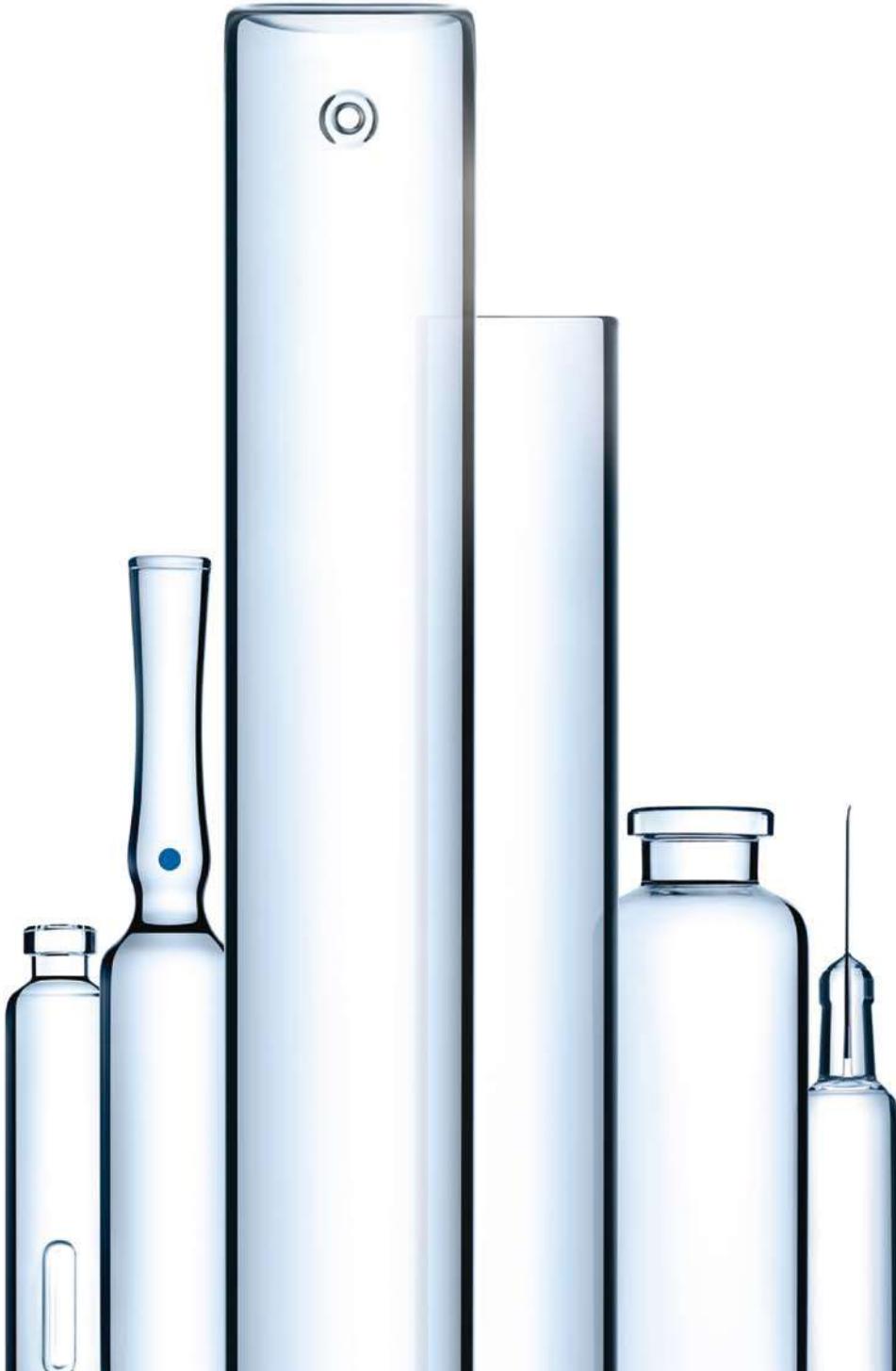
Software de Análisis de Datos Libre!

- > 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

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

Fundamentos y Cambios Propuestos para la Revisión del capítulo Tapones Elastoméricos para Inyectables <381>

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

Panel de expertos: Diane Paskiet, Renaud Janssen, Dana Guazzo, Doug Ball, Michael Eakins, Desmond Hunt,¹ Dennis Jenke, John Kaufman, Doug Kiehl, Heinz Kirchmeyer, Philippe LeGall, Daniel Norwood, Michael Ruberto, John Wong, Lisa Yoest

Resumen

El propósito de este artículo de *Estímulo* es presentar los fundamentos para los cambios propuestos para el capítulo *Tapones Elastoméricos para Inyectables <381>* de la USP y un resumen de las revisiones propuestas. El capítulo vigente se revisó en 2009 con el fin de alinearlo con el capítulo 3.2.9 *Rubber Closures for Containers for Aqueous Parenteral Preparations, for Powders and for Freeze-Dried Powders* de la *Farmacopea Europea*. El Comité de Expertos en Envasado y Distribución ha iniciado recientemente una evaluación exhaustiva del capítulo, la cual ha derivado en revisiones importantes, especialmente en las pruebas de metales pesados y de funcionalidad. Como iniciativa para modernizar e incorporar estrategias basadas en riesgos, el Comité de Expertos en Envasado y Distribución desarrolló una metodología para elementos extraíbles y creó un capítulo independiente para las pruebas de funcionalidad, *Funcionalidad de Cierres Elastoméricos en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración de Inyectables <382>*, al igual que capítulos generales de información nuevos, *Evaluación de Componentes Elastoméricos Usados en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración <1381>* y *Evaluación de Funcionalidad de Cierres Elastoméricos en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración de Inyectables <1382>* para asistir a los usuarios de los capítulos <381> y <382>. Estos cuatro capítulos nuevos han sido publicados en el *Pharmacopeial Forum (Foro Farmacopeico) (PF)* 43(3) [mayo-junio 2017]; y los comentarios serán evaluados e incluidos en los capítulos. En caso de que fuese necesaria una evaluación adicional, los capítulos revisados serán publicados nuevamente en el PF.

Introducción

El desarrollo de nuevos medicamentos y productos biológicos sigue teniendo influencia en el diseño y el uso de sistemas de envase y de administración. Los componentes elastoméricos deben ser aptos para su uso con una variedad de medicamentos y compatibles con múltiples envases

y sistema de administración. La diversidad de componentes elastoméricos y usos presenta factores de riesgo adicionales que se deben tener en cuenta cuando se califica un componente para su uso previsto. Se reestructuró el capítulo *Tapones Elastoméricos para Inyectables <381>* vigente en cuatro capítulos individuales para definir y aclarar la aptitud de los componentes elastoméricos para su uso previsto.

El título del capítulo <381> se sustituyó por *Componentes Elastoméricos Usados en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración de Inyectables*. Los componentes elastoméricos individuales deben cumplir con requisitos mínimos y se deben calificar adicionalmente para el sistema final. Los requisitos mínimos incluyen una evaluación de las características fisicoquímicas, la reactividad biológica y los elementos extraíbles. Un cambio importante es la sustitución del método vigente para determinar impurezas elementales usando el capítulo *Metales Pesados <231>*. Este método no contaba con especificidad, capacidad de detección y sensibilidad suficientes para elementos, y será eliminado del compendio USP en el 2018. Los elementos de interés en el capítulo <381> no estaban especificados ni se ajustaban a los principios basados en riesgos del capítulo *Impurezas Elementales—Límites <232>*, así como tampoco se implementó una metodología moderna para que estuviese en consonancia con el capítulo *Impurezas Elementales—Procedimientos <233>*. El propósito de esta revisión es subsanar deficiencias y permitir la selección de componentes teniendo en consideración el riesgo para la seguridad y calidad del medicamento.

Se exploró y optimizó la metodología de extracción para asegurar la recuperación de elementos volátiles, p. ej., arsénico (As), mercurio (Hg) (elementos tóxicos de Clase I). Se desarrolló un procedimiento de extracción nuevo usando una mezcla de ácido nítrico 0,2 N y ácido clorhídrico 0,05 (HCl) con 200 ppb de oro como estabilizante para sustituir el agua que se usaba anteriormente para extraer meta-

les pesados. El método se verificó usando espectrometría de masas de plasma inductivamente acoplado (ICP/MS). En esta revisión no se hizo ningún cambio a la prueba de reactividad biológica. Las pruebas fisicoquímicas no han cambiado, pero el procedimiento de extracción se modificó para eliminar la etapa de lavado previo. La naturaleza compleja y diversa de los componentes usados en los sistemas de administración de inyectables llevó a desarrollar un capítulo de orientación nuevo para ayudar a integrar el uso apropiado con los enfoques basados en riesgos. Se desarrolló un capítulo nuevo titulado *Evaluación de Componentes Elastoméricos Usados en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración* <1381> con el fin de proveer información y explicaciones adicionales para interpretar el capítulo <381>. Estos dos capítulos proveen pruebas químicas/fisicoquímicas de referencia para juzgar si un componente es apto para someterse a calificaciones adicionales con el fin de demostrar que es adecuado para su propósito.

Las características químicas/fisicoquímicas de los elastómeros son factores claves para entender la composición del componente y las posibles alertas de seguridad. Las propiedades funcionales y mecánicas son críticas para asegurar que los componentes del sistema se acoplen correctamente y tengan un desempeño acorde a los requisitos específicos. Se determinó que la prueba de funcionalidad

vigente del capítulo <381> era inadecuada para indicar el desempeño de los diversos componentes debido a que los métodos de prueba funcionales existentes no representaban el uso previsto de todos los sistemas y envases- producto. Fue evidente que los requisitos funcionales eran demasiado numerosos y complejos para ser incluidos en el capítulo <381>, por esta razón, se creó el capítulo nuevo *Funcionalidad de Cierres Elastoméricos en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración de Inyectables* <382>. El capítulo <382> incluye pruebas funcionales más amplias para incluir otros componentes elastoméricos (es decir, émbolos, capuchones de aguja, etc.) y pruebas. De igual manera, teniendo en cuenta que existen otras normas de la Organización Internacional de Normalización (ISO, por sus siglas en inglés) para pruebas funcionales de los sistemas de administración de inyectables, se desarrolló el capítulo nuevo *Evaluación de Funcionalidad de Cierres Elastoméricos en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración de Inyectables* <1382> como guía para calificar sistemas aptos para su uso.

Los diferentes capítulos sobre elastómeros se basan en el concepto de que la forma más definitiva de establecer la aptitud del componente es llevar a cabo pruebas del sistema de envase con el medicamento final. Los límites aceptables deben tener en consideración los componentes del

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



envase y el sistema para obtener evidencia sobre el desempeño, función y posible interacción entre el medicamento y el sistema de envase. A continuación, se provee un resumen adicional sobre los cambios y capítulos nuevos.

Componentes Elastoméricos Usados en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración de Inyectables <381>

El propósito de este capítulo es proveer requisitos de referencia basados en pruebas fisicoquímicas y elementos extraíbles para la selección de componentes elastoméricos que se deben calificar adicionalmente para uso en el sistema de envase/administración final. Estos mismos principios para elementos fisicoquímicos/extraíbles pueden aplicarse a los componentes elastoméricos usados en dispositivos médicos y productos de combinación, teniendo en consideración los documentos de orientación reglamentaria correspondientes.

Las especificaciones fisicoquímicas siguen siendo las mismas; sin embargo, se modificó la preparación de la Solución S (agua) para eliminar el paso de lavado previo. Esto puede afectar las designaciones de elastómeros Tipo I y Tipo II basadas en el resultado de las pruebas fisicoquímicas (apariencia, color, acidez/alcalinidad, absorbancia, sustancias reductoras, sulfuros volátiles y amonio).

- La justificación para eliminar el paso de lavado previo fue obtener una mejor representación del componente final para determinar los diseños de estudio apropiados para los estudios de calificación adicionales. La evaluación fisicoquímica de referencia indica la aptitud, pero no provee información específica del compuesto para los propósitos de calificación. Las indicaciones acerca de la seguridad se proveen con base al cumplimiento con los capítulos *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vitro* <87> o *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vivo* <88>. Una vez que los datos de referencia indiquen la aptitud, se puede diseñar estudios futuros con referencia a los capítulos *Evaluación de Sustancias Extraíbles Relacionadas con Envases Farmacéuticos y Sistemas de Administración* <1663> y *Evaluación de Sustancias Lixiviables en Medicamentos Relacionadas con Envases Farmacéuticos y Sistemas de Administración* <1664>.
- La prueba de metales pesados se modificó para elementos extraíbles con el objetivo de respaldar especificaciones para impurezas elementales en medicamentos. La premisa del capítulo <232> era implementar una evaluación basada en riesgos para calificar las impurezas elementales en los medicamentos terminados. De este modo, los elementos se informarán según se encuentren en relación con el com-

SERVICIO TÉCNICO PARA EVENTOS



GRUPO GUIBA

SERVICIOS TÉCNICOS PARA EVENTOS

Traducción Simultánea por Infrarrojo

Pantallas de Leds

Circuito Cerrado de TV

Videoconferencias

Proyecciones Multimedia Full HD

Sonorización Profesional

Computadoras y Notebooks

LCD y LED

Centro de Informes - Busca Personas

Pje. Angaco 4237 C1257AAE - CABA

Tel: (011) 4922-9899 / info@guibatecnica.com

www.guibatecnica.com



CENTRO DE ESTUDIOS 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

ponente específico en lugar de utilizar un límite de cumplimiento/no cumplimiento. Los elementos de interés se basaron en aquellos que se consideran en una evaluación de riesgos para la administración parenteral. Anteriormente, se especificaba el cinc en el capítulo <381> y se incluía también debido a preocupaciones acerca de su impacto en la calidad de los medicamentos. Otros elementos que se sabe son agregados intencionalmente a las formulaciones de elastómeros serán incluidos caso por caso. La razón de "informar los valores obtenidos" en lugar de límites es permitir la evaluación de riesgos de impurezas elementales en los medicamentos terminados. Se optimizaron las extracciones con base a la contribución elemental más baja por componente. Se correlacionó el límite de detección con los elementos más tóxicos. De igual manera, se entiende que, si bien ciertos elementos pueden no ser tóxicos, pueden constituir un riesgo para la calidad del medicamento. Se deben también tener en consideración los elementos no tóxicos que se agregan de manera intencional y los casos en que existan sensibilidades del medicamento conocidas.

Los límites de impurezas elementales en el capítulo <232> se alinean con la *Q3D Guideline for Elemental Impurities (Guía para Impurezas Elementales Q3D)* de la Conferencia Inter-

nacional de Armonización (ICH) y se adhieren al enfoque basado en riesgos con el fin de justificar que el envase es un factor contribuyente de impurezas en el medicamento. Se reconoce también que los elastómeros tienen el potencial de contribuir a las impurezas elementales ubicuas y/o agregadas intencionalmente. La nueva metodología de extracción del capítulo <381> provee medios para conocer y eliminar los riesgos para la seguridad y la calidad por posibles elementos extraíbles antes de calificar un sistema de envase.

El método colorimétrico vigente del capítulo <231> se eliminará y los elementos extraíbles se analizarán usando ICP/MS o espectroscopía de emisión óptica (OES). Se optimizaron las soluciones de extracción para garantizar la recuperación de los elementos a 70° después de 24 horas. Ya que los elementos normalmente tendrán solubilidad limitada, las extracciones tenían como propósito ser fuertes para revelar elementos que pudiesen estar presentes en la fórmula del elastómero, pero que no necesariamente lixivien en los medicamentos. Las evaluaciones de sustancias lixiviables según el capítulo <1664> servirán de guía para la calificación adicional de los sistemas de envase/administración.

La solución de extracción del capítulo <381> es ácida e incluye un agente complejante para garantizar la recupe-

BIOPORE

contacto@biopore.com.ar

SKANFOG® STI

Testeo de esterilidad seguro y fácil de operar.
Utiliza una Micro-nebulización
de Peróxido de Hidrógeno
rápida y efectiva.



ración de elementos. Debido a cambios importantes en la metodología, se llevó a cabo un estudio de verificación del método con ocho tipos diferentes de componentes elastoméricos. Se informaron los valores obtenidos en $\mu\text{g}/\text{componente}$ para facilitar la evaluación de riesgos. Los resultados de los elementos extraíbles usando ICP/MS y las recuperaciones se encuentran en la *Tabla 1* y la *Tabla 2*.

Los datos demostraron que las extracciones y recuperaciones se pueden verificar mediante ICP/MS. Los puntos claves a tener en cuenta en la metodología USP incluyen:

- Puede ser necesario aumentar el volumen de disolvente y corregirlo por dilución, especialmente para componentes de mayor tamaño que no se sumergen completamente.
- Los metales de transición con frecuencia causan interferencias isotópicas y puede ser necesario hacer el ajuste del ICP/MS para garantizar lecturas apropiadas.
- Se pueden usar métodos alternativos siempre que se pueda verificar la sensibilidad requerida.

Evaluación de Componentes Elastoméricos Usados en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración <1381>

La información de referencia sobre los componentes elastoméricos proveerá evidencia inicial de su aptitud; sin embargo, es necesario tener un entendimiento general de los polímeros base, materiales de construcción y procesamiento para guiar los diseños de estudio. Las propiedades del desempeño de elastómeros se definen por la química del componente, que puede ser única debido a la gran variedad de formulaciones elastoméricas, postratamientos y las condiciones de procesamiento para uso final. El propósito del capítulo <1381> es proveer antecedentes breves acerca de la química de los elastómeros y el potencial de variabilidad de componentes. Se describen los procesos típicos de fabricación y esterilización, al igual que las alertas relacionadas con posibles compuestos de interés.

Este capítulo tiene ante todo fines informativos, pero provee orientación acerca de las responsabilidades del usuario final y del proveedor, información contenida anteriormente en el capítulo <381>. Los requisitos de prueba para los cierres y las responsabilidades del proveedor y del usuario final no han cambiado, pero se consideran una recomendación más que un requisito.

Funcionalidad de Cierres Elastoméricos en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración de Inyectables <382>

Las pruebas de funcionalidad se trasladaron del capítulo <381> a un capítulo nuevo, <382>. Esto permitirá que se lleven a cabo pruebas apropiadas en una variedad más amplia de sistemas, con base a las propiedades funcionales y de desempeño requeridas por el usuario final.

- La justificación para el capítulo <382> es proveer pruebas adecuadas que se correlacionen con el uso final y no con una especificación que pueda no representar el uso real.

Las pruebas de funcionalidad del capítulo <381> se han limitado a analizar la penetrabilidad, fragmentación y capacidad de autosellado de cierres destinados a la perforación por aguja hipodérmica. Este tipo de cierres se encuentran con frecuencia en forma de tapones de 13 y 20 mm destinados a sueros y liofilización. Sin embargo, existen muchos otros cierres elastoméricos que forman parte de los sistemas de envase para los cuales la USP no ha establecido requisitos de funcionalidad. Estos tipos de sistemas incluyen frascos, envases de soplado-llenado-sellado (BFS, por sus siglas en inglés) con tapas de plástico que cuentan con recubrimiento interno elastomérico, cartuchos de uso odontológico, cartuchos de pluma inyectora y envases de plástico para inyecciones intravenosas. Los componentes elastoméricos correspondientes incluyen cierres de frascos, tapas con recubrimiento interno para envases BFS, émbolos para cartuchos, tapas con recubrimiento interno

Tabla 1: Elementos Extraíbles Detectados por Encima del Límite de Cuantificación (LOQ, por sus siglas en inglés)

Analitos Detectados por Encima del LOQ ^a ($\mu\text{g}/\text{Componente}$)			
Configuración	Tamaño (mm)	Peso Promedio (g)	Cinc (Zn)
Tapón del vial	20	1,8	0,16
Tapón del vial	13	0,5	<LOQ
Tapón del vial	13	0,5	3,5
Capuchón de aguja	N/A	0,2	4,1
Tapa protectora	N/A	0,6	0,25
Tapón para viales o frascos para liofilización	13	0,7	<LOQ
Émbolo de jeringa	N/A	0,2	<LOQ
Tapón del vial	20	1,7	0,11
Tapón del vial	20	0,6	16

^a LOQ = 0,05 $\mu\text{g}/\text{g}$ elementos extraídos del material <LOQ = arsénico (As), cadmio (Cd), cobalto (Co), cromo (Cr), cobre (Cu), mercurio (Hg), litio (Li), níquel (Ni), plomo (Pb), antimonio (Sb), estaño (Sn), vanadio (V).



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 2: Recuperación de Elementos Extraídos usando ICP/MS

Elemento (gas)	Promedio de Cantidades Conocidas Agregadas (ppb)	Cantidad Conocida Agregada (ppb)	Recuperación (%)
7_Li_(sin gas)	527,50	665,84	79
51_V_(He)	602,37	666,50	90
52_Cr_(He)	590,83	667,49	89
59_Co_(He)	679,87	666,72	102
60_Ni_(He)	683,14	665,95	103
63_Cu_(He)	631,85	667,49	95
66_Zn_(sin gas)	624,67	665,95	94
66_Zn_(He)	632,41	665,95	95
75_As_(He)	667,71	665,39	100
75_As_(He)	643,56	665,39	97
95_Mo_(He)	629,10	659,21	95
111_Cd_(sin gas)	538,07	666,83	81
118_Sn_(sin gas)	495,41	665,50	74
121_Sb_(sin gas)	514,57	666,83	77
137_Ba_(sin gas)	663,10	667,93	99
202_Hg_(sin gas)	633,17	676,32	94
206_Pb_(sin gas)	687,99	666,06	103
207_Pb_(sin gas)	670,35	666,06	101
208_Pb_(sin gas)	687,84	666,06	103

elastomérico insertado para cartuchos, émbolos para jeringas, tapas protectoras elastoméricas y capuchones elastoméricos para agujas para jeringas, y puertos de inyección elastoméricos para envases de plástico usados para inyecciones intravenosas. Con el fin de resolver este vacío, en el capítulo nuevo <382> se tratan los requisitos de aptitud para el uso previsto (funcionalidad) para varios sistemas de envase/administración destinados al uso con formas farmacéuticas inyectables. Esto incluye componentes del envase primario fabricados, completa o parcialmente, a partir de material elastomérico.

Cuando los cierres elastoméricos se ajustan adecuadamente deben tener dimensiones compatibles con el sistema de envase/administración para lograr proteger y contener el medicamento mientras permiten su administración segura y efectiva en el momento de uso. Las pruebas de funcionalidad para los sistemas de envase pueden dividirse en las siguientes categorías principales: integridad del envase, funcionalidad de acceso para agujas y punzones, funcionalidad del émbolo, y funcionalidad para tapas protectoras y capuchones para agujas. El Panel de Expertos del capítulo <381> decidió incluir las pruebas de funcionalidad y requisitos en un capítulo nuevo.

- La razón para eliminar las pruebas de funcionalidad del capítulo <381> se basa en que las pruebas fisicoquímicas, de reactividad biológica y elementos extraíbles están

destinadas a evaluar componentes individuales, mientras que las pruebas de funcionalidad solo pueden llevarse a cabo en el sistema de envase completo. El capítulo de funcionalidad nuevo se enfoca en los requisitos para varios sistemas y permite evaluaciones eficientes.

Evaluación de Funcionalidad de Cierres Elastoméricos en Sistemas Farmacéuticos de Envase y Administración de Inyectables <1382>

El capítulo nuevo <1382> complementa al capítulo <382>. En primer lugar, el capítulo <1382> contiene información y orientación que apoyan la evaluación inicial de los cierres durante el desarrollo inicial del envase. En segundo lugar, incluye orientación destinada a ayudar al usuario al momento de realizar la evaluación obligatoria de funcionalidad de cierres elastoméricos establecida en el capítulo <382> como parte de la verificación de la aptitud para el uso previsto de los sistemas de envase/administración para formas farmacéuticas inyectables.

En las etapas iniciales del desarrollo del envase del producto, el sistema de envase final y sus cierres pueden no estar completamente definidos, y los requisitos de funcionalidad pueden no estar todavía establecidos totalmente. Para ayudar al usuario a identificar candidatos adecuados para cierres elastoméricos con base a su funcionalidad, el capítulo <1382> inicia con una lista de pruebas de funcio-

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.

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:

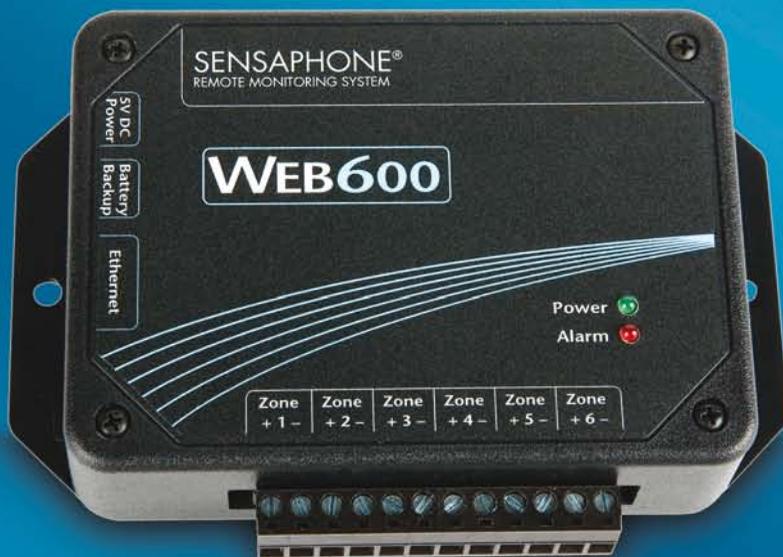


Conecta hasta 6 sensores externos, controlando diferentes equipos y condiciones ambientales. Cada Input se puede conectar a un sensor de temperatura, un transductor analógico, o un interruptor de contacto seco.

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.

nalidad para sistemas de envase que se encuentran conformes con las normas publicadas por la ISO. Aunque no es obligatoria, una evaluación de los componentes del cierre y/o sistemas de envase con cierre en base a estas normas puede proveer información útil.

El capítulo <1382> provee orientación para la realización de las pruebas obligatorias del capítulo <382>. Las pruebas del capítulo <382> están diseñadas para apoyar la evaluación final del envase con el fin de demostrar su aptitud para el uso previsto. Según se mencionó, el capítulo <382> a menudo hace referencia a las pruebas de las normas ISO. Sin embargo, se enfatiza que pruebas como las de ISO no deben usarse prescriptivamente, ya que pueden no proveer una evaluación completa o adecuada de la capacidad del cierre elastomérico para cumplir con las exigencias funcionales del sistema de envase final específicas para el producto. Se recalca que sigue siendo responsabilidad del solicitante desarrollar un conjunto de pruebas lógicas de evaluación de la funcionalidad para cierres elastoméricos que evalúen de la manera más adecuada el sistema de envase final previsto. Esto significa que los desafíos a los cuales se someta el envase-producto final durante las pruebas funcionales para aptitud para el uso previsto deben imitar aquellos que probablemente enfrentará el producto durante el almacenamiento/distribución, caducidad del producto y uso final. Puede que esto signifique que los desafíos de la simulación tengan que exceder aquellos en las normas referenciadas y que puedan ser necesarias pruebas adicionales que no se provean en las mismas para evaluar completamente la funcionalidad del sistema. De igual manera, las pruebas funcionales tienen que ser representativas del diseño y la dimensión del sistema de envase, procesamiento del componente, ensamblaje del envase y contenido del producto.

Finalmente, el capítulo <1382> incluye una discusión acerca de los criterios de aceptación para varias pruebas de evaluación funcionales incluidas en el capítulo <382>.

Los criterios de evaluación se recomiendan cuando se consideran apropiados, mientras que en otros casos se ofrece una guía que permita al usuario especificar los límites de cumplimiento/no cumplimiento apropiados. En todos los casos, es responsabilidad del solicitante identificar y realizar apropiadamente las pruebas funcionales, y juzgar el resultado de dichas pruebas de manera que se pueda demostrar que la funcionalidad del sistema de envase cumple con las exigencias de desempeño esperadas para el sistema de envase de producto previsto.

Resumen

El capítulo <381> se ha revisado extensamente y será reemplazado por cuatro capítulos nuevos publicados en el *PF 43(3)* [mayo-junio 2017]. Por lo tanto, el capítulo <381> cubrirá los requisitos para elementos fisicoquímicos y extraíbles, y el capítulo <382> cubrirá los requisitos de funcionalidad. Se actualizó la prueba de metales pesados para elementos extraíbles con el fin de permitir la correlación con la evaluación de riesgos para impurezas elementales en medicamentos. La sección de funcionalidad se ha revisado extensamente para ampliar las pruebas que incluirán estudios de aptitud para el uso. Los dos capítulos de orientación, <1381> y <1382>, proveerán información complementaria para la evaluación y especificaciones. Estos capítulos están destinados al uso de componentes elastoméricos en sistemas de envase/administración de inyectables. Las revisiones futuras pueden incluir componentes elastoméricos de uso en dispositivos para inhalación y en sistemas de fabricación. ■

1 Enviar toda correspondencia a: Desmond G. Hunt, PhD, Principal Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, 20852-1790; Tel. +1-301-816-8341; Email: dgh@usp.org.

ÁREAS LIMPIAS

Paños FG Clean Wipes

Sólo los paños de Eticor cumplen con los requerimientos para ser utilizados en Áreas Clase 100 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



Hito en el tratamiento del cáncer: la FDA aprobó la primera terapia basada en Células T con receptores quiméricos

Este artículo fue preparado por la Dra. Guillermina Forno del Comité de Expertos en Biotecnología



Dra. Ada Blidner: Licenciada en Ciencias Biológicas, comenzó sus estudios doctorales en el Instituto de Oncología "Angel H. Roffo" de Buenos Aires, donde realizó su tesis sobre la modulación del Sistema inmunológico para controlar la progresión tumoral. En 2013 recibe su título de Doctora de la Universidad de Buenos Aires y comienza su beca post-doctoral en el Laboratorio de Inmunopatología, dirigido por el Dr. Gabriel Rabinovich, en el Instituto de Biología y Medicina Experimental entrenándose en glicobiología y medicina traslacional. Actualmente trabaja en dos proyectos dedicados a estimular la respuesta inmunológica para atacar más eficientemente el crecimiento tumoral y desarrollar al mismo tiempo inmunoterapias de precisión. En 2016 recibe su cargo de Investigadora Asistente de CONICET y su proyecto es premiado por la Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer de los Estados Unidos.

La FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos) aprobó recientemente la primera terapia basada en células T con receptores quiméricos (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T) para el tratamiento de pacientes de 3 a 25 años que padecen leucemia linfoblástica aguda refractaria de células B. Previamente, el Comité Asesor en Drogas Oncológicas había votado unánimemente, 10 a 0, en favor de este nuevo tipo de terapia teniendo en cuenta su perfil de riesgo beneficio. El principio activo se denomina tisagenlecleucel y es comercializado bajo el nombre de Kymriah.

Entrevistamos a la Dra. Ada Blidner, para conocer su opinión sobre este acontecimiento.

¿En qué consiste la terapia con Células T modificadas?

Consiste en utilizar las mismas células T del paciente, extraerlas, modificarlas genéticamente con receptores que reconozcan muy eficientemente a antígenos tumorales, activarlas y volver a inyectarlas al paciente como herramienta terapéutica.

¿Cuáles son las bases científicas de esta innovación?

Esta Innovación se basa en a) la capacidad citotóxica de las células T de reconocer y eliminar a la células tumorales, b) la capacidad de los receptores de células B de reconocer antígenos en su forma nativa, es decir de no necesitar la presentación antigénica que sí necesitan los receptores de células T, por lo que los Receptores de Antígenos Quiméricos (CAR) son una mezcla entre el receptor de célula B y moléculas co-estimuladoras propias de las células, c) la formación de células T de memoria que puedan proteger al paciente a largo plazo.

¿Este tipo de tratamientos es indicado para cáncer exclusivamente o podría ser empleado también en otro tipo de patologías?

Este tratamiento ha sido aprobado en Octubre para tratar leucemias y linfomas B en pacientes pediátricos y adultos, sin

embargo los primeros ensayos fueron en pacientes con HIV. Dado que en infecciones crónicas como HIV, tuberculosis, etc., los patógenos vencen al sistema inmunológico del paciente, esta terapia podría servir como contraataque, generando una respuesta más eficiente que pueda eliminar al patógeno.

¿Cómo se realiza la producción de las CAR-T? ¿Cuáles son los controles en proceso y control de calidad del producto que se implementan habitualmente?

El primer paso es extraer de la sangre del paciente los glóbulos blancos, para eso se conecta al paciente a una máquina que extrae los mismos y devuelve los glóbulos rojos y las plaquetas. Luego se seleccionan las células T y se las reprograma con vectores virales que llevan la información para expresar el nuevo receptor quimérico (CAR). El tercer paso implica la expansión de estas células para conseguir un número importante de células reprogramadas que se inyecten al paciente. Luego se debe tratar al paciente con quimioterapia que elimine las defensas propias del paciente para que no rechace a las células T reprogramadas y finalmente se transfunden las células T quiméricas al paciente y se monitorea la respuesta. Los controles se dan en cada una de las etapas, en principio, debe controlarse que la reprogramación haya sido exitosa, que las células logren sobrevivir en la placa de Petri, activarse y proliferar, que la cantidad de células sea la correcta para lograr una respuesta antitumoral pero no sea excesiva para generar efectos adversos.

¿Cuáles son los riesgos de corto y largo plazo asociados a este tipo de terapias y cuáles son las acciones tomadas para mitigar estos riesgos?

Los riesgos van de la mano de una respuesta inmunológica exacerbada. Estas células están modificadas para ser muy eficientes en eliminar células tumorales y generar la amplificación de las propias respuestas del paciente. A corto plazo, si no se controla el proceso, se puede dar lo que se denomina «tormenta de citoquinas», la cual puede generar graves como inflamación cerebral, daños renales y fallas hepáticas o muerte. Por otro lado, algunos antígenos tumorales tienen secuencias compartidas con proteínas que expresan células normales, por lo que podría generarse daño en células normales que expresan el mismo antígeno que el tumor (de hecho los pacientes con linfomas y leucemias B luego de la terapia con CAR-T cells quedan sin células B sanas también, sin embargo los humanos podemos vivir sin células B, siempre y cuando se administren inmunoglobulinas cuando sea necesario). Para evitar el daño a células normales, se están desarrollando CAR-T cells que necesiten

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

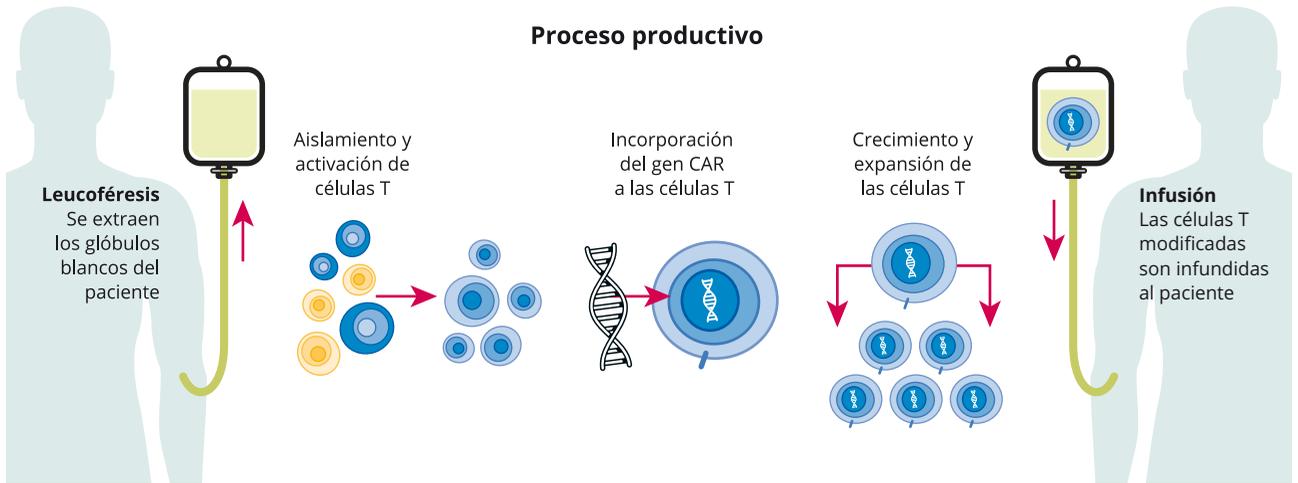
ACG Argentina, subsidiaria de ACG Films & Foils le asegurará

- 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



más de un antígeno tumoral para eliminar la célula, de esta manera la probabilidad de que una célula normal exprese las dos proteínas es muy baja. También se puede tratar a los pacientes que sufran los efectos de inflamaciones graves con anticuerpos que bloquean las citoquinas que producen dicho síndrome. Finalmente, a largo plazo se piensa que podría ser necesario deshacerse de estas células, si ya se curó al paciente del tumor. En este sentido, se están generando CAR-T cells que sean capaces de morir en respuesta a una droga, la cual se le administraría al paciente.

El costo del tratamiento con CAR-T cells es sumamente elevado rondando los 475.000 dólares, lo cual ha generado un debate sobre la accesibilidad de los pacientes al mismo, ¿cuál es su opinión al respecto?

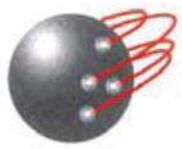
Todos los tratamientos denominados “biológicos” tienen un costo muy elevado, haciendo estos tratamientos privativos. Los costos están siendo discutidos a nivel mundial, especialmente en países con buenas políticas de salud pública, los cuales cubren por completo estos tratamientos, pero se encuentran con un sistema de salud que podría no ser capaz de absorber estos costos a futuro. Las empresas multinacionales invierten millones en múltiples líneas de investigación de las cuales un porcentaje muy bajo logra ser efectiva y llegar a la clínica, es por eso que el precio de ese medicamento absorbe los gastos de todas las otras líneas que no fueron exitosas. De todas formas, el margen entre el costo y el precio es muy grande y sería importante establecer, al menos, políticas que beneficien a pacientes que no puedan acceder a estos tratamientos. Por otro lado, con el tiempo los tratamientos suelen abarataarse, quizás dentro de unos años ya no sea tan caro acceder a estos medicamentos.

¿Cuál es nivel de desarrollo de este campo en nuestro país?

El nivel de desarrollo es muy bajo. Por ahora no se utiliza esta terapia en nuestro país, pero tengo entendido que hay planes para disponer de ella en el próximo año. En cuanto a otras inmunoterapias como anti-CTLA4 o anti-PD-1 que son muy costosas también, la mayoría de los seguros cubren de forma completa a los pacientes siempre y cuando esté aprobada.

¿Cuáles son las principales barreras/oportunidades para su progreso?

Esta terapia necesita un hospital que además tenga personal capacitado y maquinaria para realizar técnicas de cultivo celular e ingeniería genética. Actualmente no hay muchos centros hospitalarios capacitados para dicha tarea, por lo que va a ser necesario la educación de los médicos o la colaboración entre médicos y biólogos/bioquímicos para realizar correctamente todos los pasos de dicho tratamiento. Los costos de la realización del tratamiento también será una barrera importante. ■



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



MEDIGLOVE

38 años
a la vanguardia

Guantes descartables, industriales

Plásticos para industria Accesorios en polietileno Ropa descartable



mediglove.com.ar

Desempeño. Otra forma de pensarlo

Mag. Viviana Trejo

Desde hace años ha quedado clara la importancia que adquieren las evaluaciones y las devoluciones sobre el desempeño de los colaboradores. El hecho de detenerse a examinar el desenvolvimiento de las personas al llevar a cabo sus tareas deriva en un alcance más claro de los objetivos. Este fenómeno no distingue generaciones, más aún se vuelve un requisito sustancial para aquellos que se vienen sumando a la fuerza laboral en los últimos años.

Si bien las herramientas informáticas han permitido un avance en el modo en el cual se ingresan y comunican los objetivos a cumplir, básicamente los pasos fundamentales que hacen al proceso se mantienen invariables. En este sentido, es recurrente encontrarse con organizaciones en las cuales se enfrentan las gerencias una y otra vez con inconvenientes a la hora de llevar adelante en forma eficiente los procesos y procedimientos. En un mundo cada vez más competitivo, en donde cada entidad está constantemente pensando nuevos modos de destacarse, en pocas ocasiones se escuchan cuestionamientos respecto del diseño de los trabajos. ¿Es genuinamente la mejor forma de llevar adelante la tarea aquella en la cual se instruye a los nuevos empleados? ¿Existen alternativas que lleven al mismo resultado por caminos menos engorrosos? ¿El problema se resolvería eventualmente con un cambio de operador, o existe algo más allá?

El diseño de los puestos de trabajo, en numerosas organizaciones, transita distintos estadios hasta alcanzar la forma en la cual la persona se desenvuelve en el mismo. Si bien el cambio es necesario y una fuente de oportunidad, cualquiera fuera el ámbito del que se hable, el permanente dinamismo puede volverse un arma de doble filo si no se sabe cuál es el objetivo y no se encuentra correctamente comunicado. En empresas de considerable magnitud, es habitual encontrar departamentos exclusivamente enfocados en la mejora, en el estudio del trabajo, en el análisis del cómo se desarrollan las funciones. Sin embargo, en tantas otras, en las cuales los recursos de nómina son más limitados, suele importar más la impronta del líder a cargo que el análisis pormenorizado de la función. Por consiguiente, en estas situaciones es habitual encontrar ajustes a los procedimientos o reticencia a la incorporación de innovaciones que vayan más allá de los paradigmas de las personas trabajando en el área.

Por su parte, un diseño de los procesos y procedimientos deficiente no suele ser fácilmente identificable. Se escuchan frecuentemente cuestionamientos en torno al desempeño de la persona que lleva a cabo la tarea, cuando, en realidad, puede ser la causa de la falla o sólo un instrumento que evidencia otra problemática en función del trabajo en sí mismo. Ante estas situaciones, el camino más fácil consiste en cambiar al colaborador por otro que se considera cumple con las competencias y el conocimiento para alcanzar mejores resultados. Si el problema no radica en el sujeto, el final de la película se repite una y otra vez.

Aquella empresa que más rápidamente se detenga a evaluar estas situaciones será la que ponga un pie delante del resto, cualquiera sea la industria.

Para adicionar un condimento a esta cuestión, la vorágine de los negocios actuales, las urgencias y preocupaciones, especialmente en contextos turbulentos como el de Argentina, el entender el diseño del trabajo no siempre está en la agenda de los líderes de las empresas locales de la industria farmacéutica. Un esquema rígido de trabajo tiene como contrapartida una previsibilidad que conlleva un entendimiento de cada paso dentro del todo. Por otro lado, el beneficio de realizar un cambio en este sentido no es inmediato, al menos no es percibido como tal en el corto plazo. Al inicio, el hecho de llevar a un colaborador a cambiar el modo de hacer su trabajo requiere capacitación, altos márgenes de error y la inevitable transición dentro de la curva de aprendizaje. Ello sin tener en cuenta que no necesariamente la persona que está efectivamente trabajando allí cuenta con las nuevas competencias requeridas para el nuevo modelo, ya sea por falta de conocimiento o flexibilidad para adaptarse a la nueva realidad. Cada una de estas cuestiones se traduce en costos, que seguramente luego serán ganancias, pero no siempre se cuenta con margen. Naturalmente el talento del capital humano que forma parte de los equipos de trabajo de las organizaciones crecerá y se solidificará, redundando incluso en un círculo virtuoso que saca de las zonas confortables al personal en pos de un mejor mañana. Esta trampa a la cual se enfrentan quienes están al frente de las entidades no es siempre tan consciente ni fácil de descifrar.

La bibliografía sobre esta temática es amplia y frecuentemente no contempla las limitaciones. Sumado a ello, es recurrente escuchar organizaciones que han invertido tiempo, dinero y otros recursos para obtener planes de mejora que en la teoría resultan sumamente atractivos pero que luego son difíciles de aplicar o las circunstancias en las cuales han sido pensados han cambiado, por consiguiente, dejan de ser útiles. Para evitar una cuestión de este estilo ha de tenerse en cuenta la cultura de la empresa en la cual se aplicarán eventualmente los cambios, cuáles son los valores que se abogan, cuál es el espíritu que delinea al personal y sus prioridades. Es menester señalar la necesidad de que los altos mandos tengan un compromiso respecto del cambio y que ellos se conviertan en los agentes del mismo. Ello no es solamente responsabilidad de un consultor o un departamento al cual se le ha asignado el proyecto de repensar estas cuestiones. Por el contrario, de ser así no será más que una pérdida de recursos, pero sobre todo de esperanza de que se alcance verdaderamente un cambio que resuelva problemáticas vigentes.

Es importante destacar la necesidad de evitar, frente a un proceso de rediseño de los puestos, el señalar defi-



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

ciencias en función de las personas, sino abordando la cuestión desde un punto de vista de las genuinas causas y circunstancias que están generando los inconvenientes. De lo contrario, se estará perdiendo el foco respecto del objetivo principal del estudio que consiste en una mejor comprensión del cómo, cuándo, dónde y por qué, mucho más allá del quién. Existen diferentes estrategias para identificar si la problemática gira en torno a un individuo o a la tarea en sí misma. Por ejemplo, el test de la sustitución, el cual consiste en reemplazar al colaborador por otro que se considera cuenta con los requeridos para alcanzar satisfactoriamente los resultados propuestos, y estudiar su desenvolvimiento. Si frente a las mismas circunstancias, la consecuencia es la misma, se tendrá a la vista una cuestión a analizar desde la perspectiva de cómo se ha diseñado la forma de hacer la tarea. Si las decisiones que ambos sujetos han tomado son las mismas, el líder sabrá que existe algo más allá de quién sea el que preste tareas.

La comunicación es fundamental para no generar falsas expectativas o temores que hagan perder el foco o quitar colaboración para tener mejores resultados. Debe tenerse en cuenta que para generar un cambio profundo, el compromiso de los colaboradores es indispensable para alertar cuando se generen desvíos y sugerir mejores o advertir errores a la hora de repensar las formas de operar. Los colaboradores más cercanos a la problemática son seguramente quienes más conocen sobre la misma. Ergo, cuán importante es escuchar esas voces, en ámbitos en los cuales se sientan cómodos, seguros y contenidos.

Antes de embarcarse en un estudio profundo sobre la estrategia a aplicar en el diseño del trabajo es indispensable que aquellos que están arriba en la pirámide de la organización se encuentren dispuestos a asumir que los cambios derivarán en que difícilmente se logren resultados satisfactorios inmediatos, que las primeras veces que se asuman las modificaciones no serán las mejores, que los resultados demorarán en hacerse visibles, pero que la foto final será claramente diferencial. El asumir el riesgo en este sentido abre la posibilidad de generar ventajas estratégicas claves a la hora de enfrentar a los competidores actuales y potenciales. De nuevo, para alcanzar los resultados esperados el compromiso de la gerencia y la correcta y transparente comunicación deben pensarse como una prioridad. La confianza de los colaboradores, el compromiso, la cultura que prima en la organización, son elementos que no deben perderse de vista antes de entender los objetivos a los cuales apuntan los cambios, para evitar encarar el desafío en vano. Los potenciales resultados son exponenciales; el tener en claro el norte, el comienzo. ■



Mg. Viviana Trejo: Magíster en Administración con orientación en Recursos Humanos (UB), Posgrado en Contabilidad, Auditoría y Tributación Internacionales (UADE), Contadora Pública y Licenciada en Relaciones Industriales (UADE). Docente de carreras de grado y posgrado y Tutora de Tesis. Autora, conferencista y expositora. Dirige su propia consultora RRHH Inteligente, especializada en Human Capital y lidera numerosos proyectos de consultoría en Administración, Gestión de Recursos Humanos y formación gerencial en importantes empresas nacionales y multinacionales.



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				
	TP04521	TP04522	TP04523	TH04520
Rango de Temperatura	-40/ +85°C	0/ +125°C	15 a 140°C	-20/ +85°C 0 a 100%H.R.
Resolución	0,5°C	0,5°C 0,0625°C	0,5°C	0,6% H.R. 0,04% H.R
Exactitud	+/- 1°C	+/- 0,5°C entre 20°C y 90°C; +/- 1°C entre 100 y 110°C; +/- 1,5°C a 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)



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 metroológicos 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



Eliminación de la necesidad de aditivos en formulaciones multidosis sin conservantes para el cuidado de la vista

En 1892, el Dr. Rudolf Rempel patentó un sistema inteligente de conservación de alimentos que no requería agregar aditivos o productos químicos a los alimentos (como sal, ácidos, etanol o azúcar). El método se hizo famoso rápidamente en todo el mundo cuando Johann Weck lo comercializó con éxito en los frascos de Weck con las típicas arandelas de goma [ref. 1]. Hay muchas posibilidades que un sistema sencillo y fiable para colirios triunfe tanto en el mundo de la oftalmología como el frasco de Weck en el ámbito alimentario.

Los colirios comenzaron a usarse de forma más generalizada en la década de 1960 con las gotas con conservante tiomersal envasadas en viales pequeños de vidrio. El tiomersal es un compuesto de organomercurio con propiedades antisépticas y antifúngicas. Fue muy eficaz, pero no tardó en causar una serie de efectos secundarios graves atribuidos al conservante [ref. 2], por lo que se sustituyó por cloruro de benzalconio (CB) en los dosificadores multidosis. El CB se tolera mucho mejor, aunque ha quedado obsoleto en pruebas científicas recientes, especialmente para el tratamiento de enfermedades oculares crónicas [ref. 3]. Esto ha generado una demanda de sistemas de administración de colirios multidosis que sean rentables y admitan formulaciones sin conservantes para tratamientos a largo plazo, como los del ojo seco y el glaucoma. Existen algunos sistemas comercializados que afirman funcionar sin conservantes, pero no todos son tan sencillos e innovadores como los frascos de Weck. Por lo tanto, este artículo servirá para revisar los sistemas disponibles en la actualidad. Uno de ellos es el dosificador oftálmico flexible (OSD, por sus siglas en inglés) de Aptar Pharma, un dispensador multidosis que depende únicamente de medidas mecánicas para evitar la contaminación microbiana del contenido del frasco. Es de uso común en Europa y en todo el mundo para productos de venta sin receta médica, y hace poco se ha aprobado su uso para el colirio Restasis MultiDose™ de Allergan en los Estados Unidos. Los organismos reguladores mundiales también han autorizado el sistema para otros productos con receta, como los tratamientos contra el aumento de la presión intraocular.

Tipos de envasado de colirios para formulaciones sin conservantes

A fecha de hoy, la tecnología más usada para los colirios sin conservantes son los dosificadores de dosis única de soplado, llenado y sellado (BFS, por sus siglas en inglés). BFS se refiere a la tecnología de llenado que se emplea para productos líquidos, en la que los recipientes poliméricos se fabrican, llenan y sellan en un único ciclo. Este envasado de gran simplicidad es una variación del sistema de embotellado

de Rommelag y se impuso en el campo de las gotas para los ojos en los años 70. Se utiliza para medicamentos oftálmicos y permite envasar dosis unitarias con un volumen comprendido entre 0,3 ml y 1,0 ml aproximadamente. El proceso en sí exige un sobrellenado sustancial, lo que carece mucho más las dosis únicas en comparación con los dispensadores multidosis. Dependiendo de su forma y tamaño, estos dosificadores no siempre les resultan fáciles de manejar a personas con destreza limitada o discapacidad visual. Una preocupación que se ha planteado últimamente es la considerable cantidad de residuos plásticos que genera este tipo de envasado de dosis únicas.

A principios de los años 90, apareció en Europa la bomba multidosis Comod® de AeroPump para colirios [ref. 4]. Existe en el mercado una bomba de pulverización nasal parecida (el sistema 3K®) que aplica las mismas medidas para impedir la contaminación microbiana. Aunque se afirma que carece de conservantes, lleva un alambre de plata cerca de la punta de salida para proteger de la contaminación microbiana al líquido que queda en el orificio de salida. La formulación se introduce en un recipiente especial con una bolsa plegable, lo que impide el contacto con el aire ambiental. La fuerza de accionamiento de ~25-28 N necesaria para obtener las gotas que contienen ácido hialurónico (probada con los colirios comercializados HyloComod® e HyloGel®) es bastante alta comparada con la de los frascos flexibles de 3 piezas habituales, que oscila entre 7 y 10 N. La maniobra de accionamiento es parecida a la de las bombas de pulverización nasal y hay que realizar un movimiento determinado dirigido hacia los ojos. No todos los pacientes valoran este modo de accionamiento [ref. 5].

En 1989, Thea Laboratories lanzó la primera generación de su sistema ABAK® [ref. 6], que filtraba una formulación con conservante a través de una filtro microporoso para eliminar el conservante antes de que la gota llegara al ojo. Los primeros sistemas también llevaban una malla de plata



Imagen 1: Unidades de dosis únicas de soplado, llenado y sellado



Imagen 2: Recipientes multidosis sin conservantes basados en sistemas de bomba

alrededor del orificio de administración. El sistema se fue mejorando poco a poco y la versión actual se basa en la filtración estéril del colirio mediante un filtro microporoso especial y una membrana hidrofílica. De este modo, con el diseño actual, no es necesario que la formulación contenga conservantes. El filtro poroso y la membrana hidrofílica ejercen una resistencia considerable en el recorrido del producto, lo que requiere una fuerza de accionamiento de entre 17 y 20 N (probada con Hyabak® con 0,15 % de ácido hialurónico de Thea Laboratories). Además, el diseño del filtro y la membrana limitan el uso de esta tecnología a formulaciones de baja viscosidad.

El primer producto para el que se utilizó el dosificador oftálmico flexible de Aptar salió al mercado en 2011: el nuevo colirio VISMED® MULTI de TRB Chemedica. Este sistema sin conservantes sigue un enfoque puramente mecánico. Su característica principal es la punta sellada a través de un resorte. La válvula con resorte se encuentra justo debajo de la abertura del orificio de la punta e imposibilita la entrada al sistema de microbios que se desplacen desde las superficies o los líquidos en contacto. La punta sellada mantiene el sistema cerrado hasta que se alcanza una presión concreta con el accionamiento, que fuerza a la formulación a salir por el orificio. Cuando desciende la presión al final del accionamiento, el sello de la punta cierra inmediatamente el orificio mediante un movimiento hacia afuera. Así no es posible el reflujo de medicamentos que puedan estar contaminados ni de otros líquidos. A diferencia de los sistemas alternativos para medicamentos oftálmicos sin conservantes, el líquido no se filtra ni entra en contacto con partes metálicas en ningún momento. Solo el aire de ventilación necesario para equilibrar el recipiente tras la dispensación se filtra de forma estéril a través de un filtro hidrofóbico, lo que evita la contaminación microbiana por esta vía.

Para el accionamiento basta con apretar el recipiente, mecanismo similar al de millones de frascos usados para medicamentos con conservantes. El dosificador oftálmico flexible (OSD) tuvo buena acogida en el mercado. Hoy en día, más de 125 productos comercializados en todo el mundo están equipados con la tecnología OSD, no solo medicamentos con receta, sino también productos de consumo, como por ejemplo, las lágrimas artificiales. En 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados

Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó Restasis Multi-Dose™ de Allergan como el primer medicamento con receta envasado en un dosificador multidosis sin conservantes.

En 2010, Rexam (ahora Nemera) presentó su sistema Novelia®, en el que se utiliza una tecnología parecida a la del dosificador oftálmico flexible, pero con algunas diferencias importantes: cuenta con un mecanismo de válvula de silicona llamado «tecnología PureFlow™» y el recipiente se ventila por difusión de aire a través de esta membrana de silicona. Para garantizar la integridad microbiana, se añade plata al material plástico del activador, al tapón protector y a la válvula de silicona del diseño actual. En consecuencia, los prospectos de productos de reciente aprobación incluyen la advertencia de que, si se tienen antecedentes de hipersensibilidad de contacto a la plata, no debe utilizarse el producto [ref. 7]. En abril de 2017, Nemera anunció la disponibilidad de un tapón con ventilación especial para el dosificador Novelia® que subsanaba las dificultades de las formulaciones especialmente pegajosas. La información de dominio público actual todavía no deja claro si los aditivos de plata podrían quedar obsoletos con el uso de este tapón nuevo.

Aditivos antimicrobianos en el material de envasado para formulaciones oftálmicas

Hay bastantes elementos disponibles que se utilizan por sus propiedades oligodinámicas o antimicrobianas en los materiales de envasado, pero la plata es, sin duda, el aditivo dominante entre ellos. La plata se usa ampliamente por sus propiedades antisépticas, ya que es eficaz y se considera segura. En el sector sanitario, se emplea para desinfectar el agua, como apósito para heridas o para prevenir la formación de biopelículas en los catéteres. Para que los iones de plata ejerzan sus efectos biocidas, deben liberarse en la formulación o en los líquidos corporales, de modo que puedan interactuar con las paredes celulares de las bacterias ante una contaminación accidental. Por eso, cuando se utilice en el material de envasado, es preciso tener en cuenta que se liberan iones de plata que también podrían reaccionar con la formulación. Antes de añadir algunos lotes maestros de plata al material del envase, uno debería considerar las consecuencias para el desarrollo del producto. Un aditivo como este no debería afectar en modo alguno a la conveniencia, compatibilidad o seguridad de los materiales de construcción, ni perjudicar la eficacia, estabilidad o calidad del producto farmacéutico.

La plata no figura en el capítulo <232> de la USP sobre impurezas elementales, pero sí se trata en las normativas de la industria ICH Q3D sobre impurezas elementales publicadas en 2015, donde se la clasifica como un elemento de clase 2B. Los elementos de clase 2B tienen una probabilidad reducida de presencia en un producto farmacéutico. Por lo tanto, en condiciones normales, la plata puede omitirse en la evaluación de los riesgos, a menos que se agregue deliberadamente durante la fabricación de sustancias farmacéuticas, excipientes u otros componentes de productos farmacéuticos. Por eso, es necesario llevar a cabo una evaluación de los riesgos y poner en práctica una estrategia de mitigación cuando se use la plata como antimicrobiano en el material



Imagen 3: Frascos flexibles multidosis sin conservantes



Imagen 4: Restasis MultiDose™ con el dosificador oftálmico flexible de Aptar Pharma

del cierre de un recipiente. También debe darse por sentado que la plata interactúa con el producto farmacéutico para ejercer sus propiedades protectoras y, como consecuencia, es fundamental «evaluar la presencia de una impureza elemental particular en el producto farmacéutico determinando el nivel observado o previsto de la impureza y comparándolo con la EDP (exposición diaria permitida) establecida». Basándose en la pauta posológica recomendada para el producto farmacéutico (frecuencia de administración y volumen de dosis), se puede calcular la exposición probable. Para la exposición a la plata por vía oral, la EDP es

de 167 µg/día; para la administración parenteral, de 14 µg/día; y para la inhalación, 7 µg/día. Sin embargo, no se indica ningún valor para la administración por vía tópica (normativas ICH Q3D). En general, si los valores de exposición calculados para un elemento son inferiores a los límites publicados, el sistema de cierre del recipiente puede utilizarse para el medicamento en cuestión. Por otra parte, debe señalarse que no se trata de un enfoque válido para todos los casos, ya que hay muchos factores que influyen, como las propiedades de la formulación y la pauta posológica.

Hace poco ha entrado en el dominio público otro aditi-

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



vo, llamado PyClear, de Pylote SA (Francia). La clave de esta tecnología son unas microesferas minerales, que se incorporan al material de envasado y generalmente se consideran responsables del «efecto Pylote». Se publicó un resumen que demostraba la eficacia antimicrobiana de PyClear en algunos dosificadores multidosis en un estudio de exposición [ref. 8], pero lamentablemente, el documento no daba una explicación clara del mecanismo de acción antimicrobiana ni de su posible interacción con la formulación. Asimismo, faltan datos de estudios sobre el uso real y con posterioridad a un almacenamiento prolongado. Es justo suponer que se necesita más trabajo científico para que esta tecnología se abra camino entre los sistemas de dispensación de productos farmacéuticos. Con toda razón, las autoridades reguladoras son bastante formales en cuanto a los requisitos de datos y es probable que haya que establecer una EDP para el «efecto Pylote».

Es importante entender que, al incorporar un antimicrobiano en un producto sanitario o material de envasado, hay que generar datos que justifiquen su uso y eficacia. En julio de 2007, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) publicó un documento preliminar con normativas titulado «Pre-market Notification [510(k)] Submissions for Medical Devices that Include Antimicrobial Agents» [ref. 9]. Incluso 10 años después, no se ha publicado una guía final, pero la versión preliminar de 2007 ofrece cierta orientación sobre la información indispensable que se necesitaría para una presentación:

- Descripción detallada de la química antimicrobiana y de todos los componentes auxiliares, como los recubrimientos lubricantes utilizados como portadores del aditivo antimicrobiano.
- Descripción detallada del mecanismo de acción, espectro de actividad del antimicrobiano y concentración mínima eficaz.
- Cinética de liberación y descripción del mecanismo de liberación.
- Descripción detallada de la cinética de distribución, toxicidad, metabolitos y productos de degradación en el cuerpo humano.

Por consiguiente, al agregar un antimicrobiano al material de envasado aumentará indudablemente la complejidad del proceso de desarrollo del producto. Podría resultar engorroso evaluar los posibles productos lixiviables, así como los productos de degradación resultantes de un proceso de esterilización y sus interacciones con la formulación. Este es uno de los motivos por los que Aptar Pharma recomienda y sigue el enfoque estrictamente mecánico descrito antes para su dosificador oftálmico flexible.

Mejora continua del dosificador oftálmico flexible

Dada la importancia de la visión para la calidad de vida, es difícil consolidar en el mercado un nuevo concepto de envasado para productos tan cruciales como los remedios oftálmicos, independientemente de si se trata de productos de consumo o de medicamentos con receta. El sistema debe ser seguro y fácil de usar, a fin de no poner en peli-



Imagen 5: Versatilidad de la gama de productos del dosificador oftálmico flexible

gro los ojos de nadie. Además, las autoridades reguladoras y los organismos notificados deben estar convencidos de que el nuevo producto es seguro.

Al diseñar el dosificador oftálmico flexible, Aptar Pharma se centró principalmente en la integridad microbiana y robustez del nuevo sistema de envasado. Teniendo esto en cuenta, es más fácil entender que en las primeras versiones del dosificador oftálmico flexible se requería una fuerza de compresión (o fuerza de accionamiento) comparativamente alta, de alrededor de 30 N para un frasco de 10 ml con solo 2 ml de líquido. Esto se debía a que la presión de apertura de la punta sellada era elevada, pero se consideraba necesaria para garantizar la integridad microbiana incluso en condiciones de alta exposición microbiana.

Habida cuenta de las críticas del mercado, las autoridades y otras investigaciones, se optimizó el dosificador oftálmico flexible, manteniendo sus barreras microbianas, sin perjudicar la integridad microbiológica ni la seguridad de los pacientes. También se mejoró el recipiente, una parte integral del dispositivo. Cuando la tecnología se lanzó inicialmente en 2011, la oferta era limitada, pero ahora se dispone de una gama completa de recipientes que pueden usarse con el dosificador oftálmico flexible. Difieren en volumen, geometría y material (p. ej., polietileno y COC), por lo que ofrecen oportunidades diversas tanto para fabricantes como comercializadores. Con los recipientes de «próxima generación» existentes en la actualidad, la fuerza de accionamiento ha disminuido de forma significativa y se sitúa ahora entre 10 y 20 N sin afectar al funcionamiento de la barrera microbiana.

Se han inventado también otras características adicionales. Por ejemplo, aunque la membrana para filtrar el aire que ingresa al sistema es hidrofóbica, algunas formulaciones perjudican sus propiedades de ventilación. Para evitarlo, existe una característica que impide de forma permanente que el filtro entre en contacto con la formulación. En el caso de los líquidos que tienden a cristalizarse, se dispone de una versión de tapa con una almohadilla de revestimiento especial que mantiene el funcionamiento correcto del dosificador oftálmico flexible. La demanda de protección adicional antes del primer uso, que solicitan ciertos organismos reguladores, se satisface con la variedad de opciones en el diseño de la tapa.

Aptar Pharma se ha asociado hace poco con Kali Care para combinar el dosificador oftálmico flexible con el primer sistema de vigilancia digital para medicamentos oftálmicos del mundo. Esta tecnología revolucionaria reemplazará las suposiciones que se hacen ahora en los ensayos clínicos mediante la recopilación de datos objetivos y es probable que mejore las bajas tasas de cumplimiento terapéutico, cifradas en solo un 43 % a un 78 %, entre los pacientes que reciben tratamientos contra afecciones oculares crónicas [ref. 10].

El dosificador oftálmico flexible (OSD) no es un dispensador sencillo, sino un sistema versátil y flexible que puede adaptarse a una amplia gama de formulaciones. El proceso para identificar la configuración óptima está muy consolidado. Por último, su enfoque estrictamente mecánico evita las molestias que supone la caracterización extensa de los aditivos incluidos en el sistema dosificador. ■

Referencias

- 1 Die Geschichte der Firma WECK, extraído de www.weck.de/docs/Geschichte_WECK.pdf en julio de 2017.
- 2 Hong J and Bielory L: Allergy to Ophthalmic Preservatives, *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9 (5): 447-453.
- 3 Baudouin C et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* Epub, 11 de junio de 2012.
- 4 Grob D. The COMOD-System – a preservative free drug therapy against glaucoma. 321-328, in *Orgül/Flammer (Editors): Pharmacotherapie in glaucoma*, Bern 2000.
- 5 Birkhoff M and Marx D: New devices for dispensing ophthalmic treatments may be the key to managing the life-cycle of established products with low investments in filling technology. *IPI*, 2010, Spring edition, 44-46.
- 6 ABAK – pure technology in a bottle, retrieved from http://www.laboratoires-thea.com/medias/abak_brochure_eng.pdf in July 2017
- 7 Eyopto 2,5 mg/ml & 5,0 mg/ml timolol eye drops, prospecto, junio de 2016, extraído de http://mri.medagencies.org/download/DK_H_2456_001_FinalPL.pdf
- 8 Marchin I et al: Unpreserved ophthalmic formula: PYCLEAR® Protection fully controlled risk of contamination with common 3 parts eye dropper, ARVO 2016 Annual Meeting, Abstract Number: 768 - C0057.
- 9 Draft Guidance for Industry and FDA Staff: Premarket Notification [510(k)] Submissions for Medical Devices that Include Antimicrobial Agents. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2007.
- 10 Osterberg L and Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005; 353: 487-97.

El **Dr. Degenhard Marx** es director de Asuntos Científicos de la División de Atención Médica al Consumidor de Aptar Pharma. Tras finalizar sus estudios de Medicina Veterinaria y concluir con éxito su tesis en la Universidad de Leipzig en 1992, se incorporó a la industria farmacéutica, donde adquirió amplia experiencia en el desarrollo de fármacos antiinflamatorios y cardiovasculares. En 2008, se convirtió en gerente de Desarrollo Comercial de Aptar Pharma.

Matthias Birkhoff es vicepresidente de Desarrollo Comercial de Aptar Pharma. En su cargo, Matthias es responsable del programa de Cuidado de la Vista de Aptar Pharma y coordina actividades de investigación y desarrollo, evaluación microbiológica y estrategias comerciales. Empezó su trayectoria profesional en ventas farmacéuticas en una importante multinacional de este campo y después se incorporó a Aptar hace 19 años. Antes de desempeñar tareas de marketing y desarrollo comercial, Matthias tenía a cargo las ventas de la región de Asia Pacífico. Estudió medicina en la Universidad de Dusseldorf, Alemania, y tiene título de enfermero. Últimamente, Matthias ha participado como orador en eventos internacionales, tales como NDD (Nasal Drug Delivery) en Londres (Reino Unido), PMP (Pharmaceutical Plastics) en Copenhague (Dinamarca), Interphex en Tokio (Japón), CPHI, Pharmapack, AAPS o la conferencia IPA en Mumbai (India).

Materias Primas
para la Industria Farmacéutica

Elaboración de
Cápsulas de Gelatina Blanda



DROMEX
ARGENTINA

SCHOTT presenta la plataforma iQ™ para estandarizar el llenado de jeringas, frascos y carpules en la industria farmacéutica

Esta novedad mejora los procesos de envasado de medicamentos, maximizando la flexibilidad y reduciendo la complejidad.



SCHOTT, empresa de tecnología global que suministra embalaje primario de alta calidad de vidrio del tipo I o polímero COC para la industria farmacéutica, anuncia su plataforma iQ™ que estandariza el nido y el contenedor (nest-and-tub, en inglés) de los envases listos para llenar, como jeringas, frascos y carpules, dentro de un único formato de cubeta para operar en una misma línea de llenado.

Los conceptos de envases listos para usar permiten a las empresas farmacéuticas llenar jeringas, frascos y carpules de manera flexible. Actualmente, las soluciones de los proveedores de envases disponibles en el mercado exigen que los fabricantes de medicamentos adapten sus máquinas cuando cambian de un recipiente a otro. Esto significa que el equipo necesita un proceso frecuente de configuración para adecuarse a los productos individualmente, o sea, realizará el mismo trabajo varias veces.

Con la plataforma iQ™ de SCHOTT, los fabricantes farmacéuticos pueden envasar varios medicamentos en la misma línea de llenado con cortos períodos de configuración, ya que todos los recipientes están en el mismo tipo de envase. El desarrollo de la plataforma iQ™ se basa en el formato nido y en el contenedor de las jeringas listas para usar. En base a esto, la plataforma iQ™ se ha desarrollado para cumplir importantes requisitos, como: incrementar la flexibilidad y reducir la complejidad.

El sistema fue diseñado junto a los mejores proveedores de máquinas y componentes del mundo para simplificar el proceso de envasado y garantizar la oferta de sistemas prevializados y flexibles. Esta medida pretende reducir aún más los esfuerzos con pruebas, mejorar la calidad de la plataforma y acelerar el tiempo de comercialización del producto final. La plataforma iQ™ viene acompañada por un portafolio versátil de recipientes, que incluye jeringas listas para llenar syriQ® de SCHOTT y los frascos adaptiQ®, así como los nuevos carpules cartriQ™, disponibles en breve. Además, la plataforma iQ™ es compatible con más de 30 modelos de máquinas de envasado y diferentes proveedores.

Asimismo, la plataforma iQ™ de SCHOTT permite a las empresas farmacéuticas reducir el costo total de propiedad (TCO). Un caso de estudio específico y verificado de SCHOTT reveló que la plataforma iQ™ disminuye la cantidad de equipos que serán utilizados. Por eso, las empresas pueden reducir sus inversiones en hasta un 40%, en espacios de sala limpia un 60% y en los costos de funcionamiento en hasta un 40%. Además, los medicamentos deben ser fabricados en lotes cada vez más pequeños y en períodos

más cortos. Mientras se adhieren a un estándar de calidad superior, el formato de contenedor estandarizado de la plataforma iQ™ aumenta la flexibilidad de llenado y reduce su complejidad. En consecuencia, las empresas farmacéuticas logran acelerar el tiempo de comercialización al desarrollar nuevos medicamentos.

“Con alta calidad y tecnología reconocida en vidrio tipo I representada por la marca FIOLAX® y asociada a configuraciones de alojamiento en nido, la plataforma iQ™ elimina el contacto con el vidrio durante los procesos de llenado, liofilización, transporte y almacenamiento. De esta forma, el riesgo de arañazos y defectos disminuye significativamente. Además, la cantidad de partículas se minimiza en todos los recipientes listos para usar de SCHOTT, ya que se suministran limpios, estériles y libre de pirógenos. La plataforma iQ™, por lo tanto, también proporciona una solución para varias necesidades en la industria, como por ejemplo la rotura del vidrio y la reducción de partículas”, explica Jayme Fagundes, Gerente de Productos de SCHOTT para Sudamérica.

Acerca de SCHOTT

SCHOTT es un grupo de tecnología, líder internacional en el área de vidrio especial y vitrocerámica. La empresa tiene más de 130 años de experiencia en desarrollo, materiales y tecnología y ofrece un amplio portafolio de productos de alta calidad y soluciones inteligentes. SCHOTT innova para muchas industrias, incluyendo las áreas de aplicación de tecnologías para el hogar, farmacéutica, electrónica, óptica, ciencias de la vida, automotriz y aviación. SCHOTT se destaca por desempeñar un papel importante en la vida de todos y está comprometida con la innovación y el éxito sostenible. El grupo mantiene una presencia global con fábricas y oficinas de ventas en 34 países. Con una fuerza de trabajo de unos 15.000 colaboradores, se generaron ventas por valor de 2,05 millones de euros en el año fiscal 2016/2017. SCHOTT AG tiene su sede en Mainz, Alemania, y es propiedad exclusiva de la Fundación Carl Zeiss. Como empresa fundadora, SCHOTT asume una responsabilidad especial por sus colaboradores, la sociedad y el medio ambiente. ■

Contacto:

Entercomm Argentina

Mercedes Puddu – mpuddu@entercomm.com
(11) 6815-7222



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

Cuantificación de adalimumab en suero/plasma por LC-MS/MS



Efecto de la preparación de la muestra en la performance del método

Introducción

El adalimumab (HUMIRA®) es un anticuerpo monoclonal (mAb) humanizado que actúa sobre el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y se utiliza en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (RA), la psoriasis y la enfermedad de Crohn¹. El adalimumab es uno de los medicamentos más vendidos en el mundo² y varias de sus patentes han vencido en el año 2017³. Con el vencimiento de las patentes de adalimumab y de otros productos terapéuticos populares a base de proteínas, la cuantificación bioanalítica de proteínas se ha vuelto esencial en el respaldo de la investigación farmacológica para los desarrolladores de fármacos biosimilares y la industria farmacéutica innovadora⁴⁻⁶. Además, en la investigación clínica existe un gran interés en medir con exactitud las concentraciones de mAb como una estrategia para optimizar la dosis terapéutica a fin de mejorar la eficacia o minimizar los efectos secundarios^{7,8}.

Aunque el adalimumab puede cuantificarse con alta sensibilidad utilizando métodos de inmunofinidad (IA), como ELISA, estos ensayos suelen adolecer de deficiencias en la estandarización y la reproducibilidad de los reactivos entre los distintos proveedores, reactividad cruzada, y su desarrollo puede tomar meses o años. Con su capacidad de multiplexación y alta especificidad, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, LC-MS, es una interesante alternativa para la cuantificación de productos biológicos.

La estrategia más común para preparar proteínas para el análisis cuantitativo por MS es el enfoque de péptido sustituto o de abajo hacia arriba, que emplea una digestión enzimática y el análisis subsiguiente de los péptidos resultantes. Si bien se lo ha adoptado en forma generalizada, este enfoque puede ser complejo y laborioso, requiriendo la optimización de varios pasos del procesamiento de las muestras y por lo tanto resulta desafiante desarrollar métodos sensibles y robustos para un científico de "moléculas pequeñas" tradicionales. Sumado a esta complejidad, a menudo se requieren técnicas de enriquecimiento como purificación por extracción en fase sólida SPE a nivel de péptidos e inmunofinidad a nivel de proteínas para lograr la máxima sensibilidad o mejorar la robustez.

Un enfoque genérico, pero estandarizado, para cuantificar mAb, que se preste a diversos niveles de preparación de muestras, reduciría enormemente la complejidad del desarrollo de métodos y facilitaría el desarrollo de un método de LC-MS/MS de gran aplicabilidad que podría respaldar estudios en investigación y desarrollo de fármacos. En esta aplicación se describe la cuantificación sensible y

selectiva de adalimumab a partir de suero/plasma utilizando un enfoque basado en un kit para la digestión de la muestra y una purificación a nivel de péptidos. Dicho enfoque, que puede acoplarse fácilmente al enriquecimiento por inmunofinidad inicial cuando se requiere una mayor sensibilidad, se utilizó para lograr un LLOQ (Lower Limit Of Quantitation) de adalimumab de entre 5 y 100 ng/ml en suero / plasma.

Parte experimental

Preparación de las muestras

Preparación de muestras, estándares de calibración y muestras de control de calidad

Se prepararon estándares de curvas de calibración y muestras de control de calidad (QC) de adalimumab en varios niveles de concentración (1-500.000 ng/ml) en plasma de rata y suero humano. Se utilizó un anticuerpo monoclonal marcado con un isótopo estable (¹⁵N¹³C), SILu™MAB como estándar interno (ISTD). Todos los estándares de curvas de calibración, muestras de niveles de QC y de blanco de suero/plasma (no enriquecidas) se prepararon por triplicado. Se emplearon tres estrategias de preparación de muestras: (1) Digestión directa (sin purificación a nivel de proteínas) de suero humano y enriquecimiento subsiguiente de la muestra por SPE a nivel de péptidos, (2) enriquecimiento por inmunofinidad genérica a nivel de proteínas (Proteína A) en suero humano seguido de digestión y enriquecimiento por SPE a nivel de péptidos, y (3) enriquecimiento por inmunofinidad específico a nivel de proteínas (captura por anti-IgG FC) en plasma de rata seguido de digestión. Estos flujos de trabajo se describen con mayor detalle a continuación.

Método de preparación de muestras 1: Digestión directa + SPE

Se digirieron muestras de suero humano enriquecido con adalimumab (75 μ l) utilizando el kit ProteinWorks eXpress Direct Digest (p/n 176003688) y se incorporó un protocolo de cinco pasos. La purificación posterior a la digestión de los péptidos de firma se realizó utilizando el kit ProteinWorks μ Elution SPE Clean-Up (p/n 186008304). En concreto, 50 μ l de la muestra posterior a la digestión se procesaron mediante SPE, se eluyeron con 50 μ l de solución de elución y se diluyeron con 50 μ l de agua antes del análisis por LC-MS.

Método de preparación de muestras 2: Purificación genérica a nivel de proteínas + digestión + SPE

El adalimumab se inmunopurificó a partir de suero humano (75 µl) mediante una placa de agarosa con Proteína A de 96 pocillos (GE Healthcare p/n: 28-9031-33) y utilizando el protocolo suministrado por el proveedor. Se neutralizaron 300 µl de la muestra purificada post-afinidad (pH 8) y se evaporaron con un concentrador. El suero purificado post-afinidad se digirió con el kit ProteinWorks eXpress Digest (p/n 176003689). Se utilizaron 120 µl de solución tampón de digestión para reconstituir la muestra inmunopurificada que posteriormente se digirió utilizando el protocolo de ProteinWorks de cinco pasos. La purificación posterior a la digestión de los péptidos de firma se realizó utilizando el kit ProteinWorks µElution SPE Clean-up y el protocolo incluido. En concreto, 140 µl de la muestra posterior a la digestión se procesaron mediante SPE, se eluyeron con 50 µl de solución de elución y se diluyeron con 50 µl de agua. Las muestras resultantes se inyectaron a continuación para el análisis por LC-MS.

Método de preparación de muestras 3: Purificación específica a nivel de proteínas + digestión

El adalimumab se inmunopurificó a partir de plasma de rata (100 µl) utilizando un anticuerpo IgG anti-humano bio-

tinilado de cabra conjugado a una suspensión de perlas de estreptavidina (Promega p/n V7820 y V7830). Después de la purificación por afinidad, las muestras se digirieron utilizando el kit ProteinWorks eXpress Digest y se incorporó un protocolo de cinco pasos. En concreto, se neutralizaron 50 µl de muestra purificada por afinidad (pH 8), se diluyeron a 120 µl con solución tampón de digestión ProteinWorks y posteriormente se digirieron utilizando el protocolo de cinco pasos. Las muestras resultantes se inyectaron para su análisis por LC-MS.

Condiciones del método de LC-MS

Sistema de LC:	Acquity UPLC
Detección:	Espectrómetro de masas
Xevo TQ-XS, ESI+	
Columna:	ACQUITY UPLC Peptide BEH C ₁₈ , 300Å, 1,7 µm, 2,1 x 150 mm
Temperatura de la columna:	55 °C
Temperatura de la muestra:	15 °C
Volumen de inyección:	10 µL
Fases móviles:	A: Acido fórmico 0,1 % en agua B: Acido fórmico 0,1 % en acetonitrilo

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



Sistemas Mantenic S.A.
Sistemas Químicos de Mantenimiento

Av. Cabildo 3242 P. 6º Of. D (C1429AAQ) C.A.B.A. Argentina
Tel: (54 11) 4547-0900 (rotativas) – Fax: (54 11) 4542-8286
E-mail: info@mantenic.com.ar – <http://www.mantenic.com.ar>

Gradiente:

Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	% A	% B
Inicial	0,3	95	5
1,5	0,3	95	5
9,5	0,3	65	35
10,9	0,3	10	90
11,0	0,3	10	90
11,5	0,3	95	5
13,5	0,3	95	5

Condiciones de MS

Sistema:	MS/MS: Xevo TQ-XS
Modo de Ionización:	ESI+
Capilar:	2,9 KV
Cono:	32 V
Compensación de la fuente:	30 V
Temperatura de la fuente:	150 °C
Temperatura de desolvatación:	600 °C
Caudal, gas de cono:	150 L/h
Caudal, gas de desolvatación:	1000 L/h
Caudal, gas de colisión:	0,15 mL/min
Software de control:	MassLynx (v4.1)
Software de Cuantificación:	TargetLynx

Resultados y discusión

Espectrometría de masas

La identificación y optimización de péptidos de firma trípticos derivados de la proteína de interés son un aspecto crítico necesario para el desarrollo exitoso de un método de MS. Este proceso puede ser complejo y desafiante, particularmente para un científico bioanalítico de "moléculas pequeñas" tradicionales. Para simplificar este

proceso se utilizó Skyline (MacCoss Labs, Universidad of Washington)¹², un software de acceso abierto, para predecir y desarrollar un método de LC-MS para adalimumab. Utilizando Skyline, se realizó una digestión tríptica *in silico* de adalimumab para predecir las secuencias de péptidos trípticos, los estados de carga, los iones de fragmentos y las energías de colisión correspondientes a las transiciones de MRM. Las secuencias de péptidos trípticos resultantes se compararon entonces con el proteoma del plasma humano (NCBI BLAST)¹³ a fin de excluir péptidos que no eran exclusivos del adalimumab (presentes en el proteoma del plasma). La secuencia completa de aminoácidos de adalimumab¹ y sus péptidos de firma exclusivos APYTFGQGTK, NYLAWYQQKPGK, GLEWVS-AITWNSGHIDYADSVEGR (resaltados en color azul), se ilustran en la **Figura 1**. Luego de la identificación de los péptidos de firma exclusivos, el desarrollo y la optimización del método de MRM se realizó experimentalmente mediante Skyline / MassLynx en un sistema cuadrupolo tándem Xevo TQ-XS con un digerido tríptico de adalimumab en solución tampón y en matriz de plasma. Los péptidos trípticos de adalimumab utilizados para la cuantificación se eligieron en última instancia con base en la intensidad de las señales, la selectividad en la matriz y el desempeño cromatográfico.

Debido a que se trata de un mAb completamente humanizado, el adalimumab es particularmente difícil de cuantificar en suero/plasma humano, ya que comparte una homología de secuencias muy estrecha con la IgG endógena humana. Esto restringe de forma drástica las opciones de péptidos trípticos disponibles para su cuantificación. Finalmente, se seleccionaron tres péptidos trípticos particulares del adalimumab para la cuantificación. Las condiciones optimizadas de MS y las transiciones de MRM correspondientes a los péptidos trípticos de adalimumab y SILuMAB (ISTD) se listan en la Tabla 1. Las transiciones de MRM utilizadas para la cuantificación se resaltan en color azul.

Tabla 1: Condiciones finales de MS para los péptidos trípticos de adalimumab y SILuMAB, incluidos precursores e iones fragmentos. Las transiciones de MRM utilizadas para la cuantificación se resaltan en color azul.

*Lisinas y argininas marcadas con el isótopo estable ¹⁵N/¹³C.

Proteína	Péptido	Estado de carga del precursor	Transición de MRM	Voltaje del cono (V)	Energía de colisión (eV)	Identificación del ion del producto
Adalimumab	APYTFGQGTK	[M+2H] ²⁺	535,27>901,44	56	19	[1H+] ¹ /y8
			535,27>499,75	40	16	[2H+] ² /y9
	NYLAWYQQKPGK	[M+3H] ³⁺	499,26>553,29	42	11	[2H+] ² /y9
			499,26>609,84	35	11	[2H+] ² /y10
GLEWVS-AITWNSGHIDYADSVEGR	[M+3H] ³⁺	888,09>903,91	42	22	[2H+] ² /y16	
		888,09>1039,48	46	23	[2H+] ² /y19	
MAB SILu™* (Estándar interno)	DTLMISR	[M+2H] ²⁺	423,22>385,24	35	14	[1H+] ¹ /y3
			423,22>516,28	35	14	[1H+] ¹ /y4
	LMIYDATK	[M+2H] ²⁺	481,76>605,30	35	17	[1H+] ¹ /y5
			481,76>718,39	35	17	[1H+] ¹ /y6
GPSVFPLAPSSK	[M+2H] ²⁺	597,83>426,24	35	21	[1H+] ¹ /y4	
		597,83>707,42	35	21	[1H+] ¹ /y7	

Figura 1: Secuencia de aminoácidos de adalimumab; los péptidos trípticos utilizados para la cuantificación se resaltan en color azul.

CADENA LIGERA:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGI**NYLAWYQQKPGK**
 APKLLIYAAS**TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS**LQPEDVATYYC
 QRYNR**APYTFGGQTK**VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
 VCLLNNFY**PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ**DSKSTYSL
 SSTLTLSKADY**EKHVKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR**GEC

CADENA PESADA:

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK
GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMN
 SLRAEDTAVYYCAK**VS**YLTASSLDYWGQGT**LVTVSS**ASTKGPS
 VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVH
 TFP**AVLQSSGLYSLSSVTV**PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK**VDK**
 KVEPKSC

Cromatografía

El objetivo era desarrollar un método de LC que pudiera alcanzar la sensibilidad analítica deseada, resolver cromatográficamente las interferencias endógenas y mantener un rendimiento adecuado. La separación cromatográfica de péptidos trípticos de adalimumab y SILuMAb se logró utilizando una columna ACQUITY UPLC Peptide BEH C₁₈ 300 Å, 1,7 µm, 2,1 x 150 mm. La **Figura 2** destaca la separación cromatográfica de los tres péptidos de adalimumab (resaltados en color azul) y de los tres péptidos de SILuMAb, Un gradiente prolongado y poco empinado de 5% a 35% de B durante 8 minutos proporcionó la mayor resolución cromatográfica posible para los tres péptidos de adalimumab, cada uno con anchos de pico < 5 segundos. Con tan pocos péptidos de firma exclusivos para adalimumab, era importante garantizar que todos los péptidos se cuantificaran de forma reproducible, en algunos casos a expensas de la sensibilidad global. Por ejemplo, la cuantificación del péptido GLEWVSAITWNSGHIDYADSV**EGR** podía mejorarse aumentando el porcentaje de compuesto orgánico al comienzo del gradiente y haciendo a este último poco empinado. Sin embargo, esto afectó de forma drástica el desempeño cromatográfico y la reproducibilidad de los péptidos APYTFGGQTK y NYLAWYQQKPGK.

Preparación de las muestras

El desarrollo de una estrategia efectiva de preparación de muestras para la cuantificación de proteínas por LC-MS que sea exacta y reproducible puede ser bastante problemático. Debido a la gran complejidad de las matrices biológicas con cientos de proteínas endógenas, la variedad de los productos terapéuticos proteicos y el amplio rango de sensibilidad deseado (baja concentración en ng/ml - µg/ml), suelen requerirse diversas técnicas analíticas para las muestras (por ejemplo, enriquecimiento por inmunoafinidad, digestión de muestras y SPE). Con las numerosas interferencias endógenas presentes en el suero/plasma y los pocos péptidos de firma exclusivos disponibles para la cuantificación de adalimumab, se evaluaron para su cuantificación tres métodos de preparación de muestras: (1) Digestión directa (sin purificación a nivel de proteínas) de suero humano y purificación subsiguiente por SPE a nivel de péptidos, (2) Purificación genérica a ni-



Nano Zetasizer Pro & Ultra

DISEÑO AVANZADO DE ALTA CONFIABILIDAD



NUEVO

- » Multi Angle de Dinamic light Scattering (MADLS)
- » Nuevo software intuitivo SZ XPLORER
- » Filtros ópticos para flexibilidad de análisis
- » Variedad de accesorios para las diferentes aplicaciones



Para aplicaciones en:

- » Biociencias y biofarmacéuticas
- » Pinturas, tintas y recubrimientos
- » Nano materiales
- » Alimentos y bebidas
- » Universidades e institutos de investigación
- » Productos de consumo
- » Farmacia y DRUG DELIVERY



ISO 9001:2015 NUESTRO COMPROMISO CON LA GESTIÓN DE CALIDAD

SERVICIO DE ENSAYOS

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

Nuevos ensayos para detección de fugas en envases

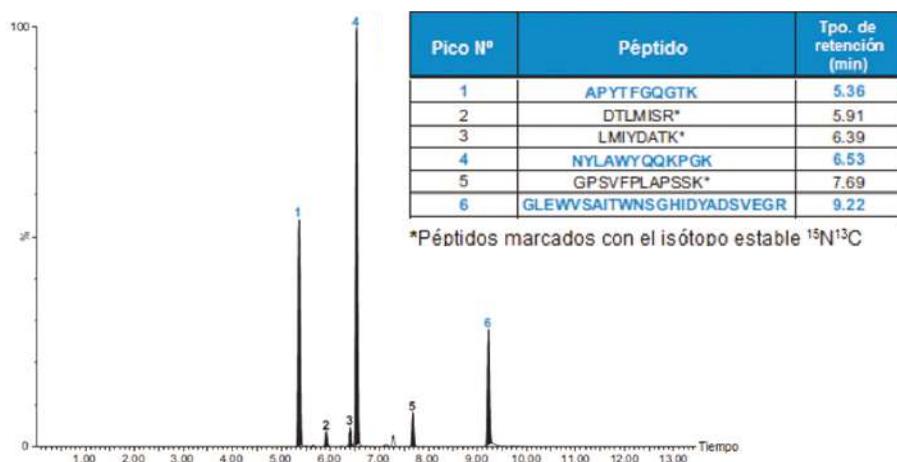


C.A.S. Instrumental S.R.L.

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



Figura 2. Separación cromatográfica por UPLC de péptidos trípticos de adalimumab (10 µg/ml) y SILuMAb (1 µg/ml), digeridos en plasma de rata (Método 3) utilizando una columna ACQUITY UPLC Péptido BEH C₁₈, 1,7 µm, 21 x 150 mm.



vel de proteínas (Proteína A) en suero humano seguido de digestión y purificación por SPE a nivel de péptidos, y (3) Captura específica por afinidad (anti-hIgG FC) en plasma de rata seguido por digestión. Para simplificar y estandarizar la preparación de la muestra para digestión y SPE, se han utilizado los kits ProteinWorks eXpress Digest (protocolo de cinco pasos) y µElution SPE Clean-up. El digerido de ProteinWorks y los protocolos de SPE se muestran en las Figuras 3A y 3B, respectivamente.

Si bien puede lograrse una cuantificación exacta y reproducible de adalimumab con digestión directa y/o afinidad genérica y digestión subsiguiente, la sensibilidad y la especificidad pueden ser limitadas. Debido a la gran carga proteica presente en el suero/plasma, las interferencias endógenas son altas y compiten por la señal en el espectrómetro de masas, lo que lleva a una señal más baja para los péptidos de interés. El empleo de la purificación con SPE a nivel de péptidos permite disminuir la complejidad de la muestra, eliminar posibles interferencias de la matriz

y proporcionar la concentración de la muestra. Esta ventaja se ilustra en la Figura 4 para el Método 1 (Digestión directa) y el Método 2 (Afinidad genérica + Digestión), respectivamente. Utilizando la purificación por SPE, puede verse un aumento del doble en la intensidad de la señal correspondiente al péptido GLEWWSAITWNSGHIDYADSVETR.

Linealidad, precisión y exactitud

Se logró una cuantificación exacta, lineal y precisa para los tres métodos de preparación de muestras. Las curvas de calibración de los tres péptidos trípticos de adalimumab preparados utilizando los tres métodos fueron lineales en un rango de 1,0 a 4,0 órdenes de magnitud con valores de R² >0,99 utilizando regresiones de 1/X² ponderadas. Las exactitudes medias para todas las curvas estándar variaron de 88,0 a 111,1%. En la Tabla 2 se presenta un resumen del desempeño de las curvas estándar para los péptidos trípticos APYTFGQGTK, NYLAWYQQKPGK y GLEWWSAITWNSGHIDYADSVETR.

Utilizando el enfoque de preparación de muestras más simple, con digestión directa y SPE (Método 1), se lograron límites de cuantificación de 1.000-40.000 ng/ml. El empleo de captura por afinidad genérica, digestión y SPE (Método 2) proporcionó límites de cuantificación que fueron de un orden de magnitud menor que el Método 1, con límites de cuantificación entre 100-10.000 ng/ml. La máxima sensibilidad se alcanzó con captura por afinidad específica y digestión subsiguiente (Método 3), logrando límites de cuantificación de entre 5-25 ng/ml.

El desempeño de las muestras de QC para los Métodos 1-3 se resalta en la **Tabla 3** (paneles A-C), mientras que en la **figura 5** se resalta el desempeño cromatográfico de las muestras de QC para el péptido tríptico GLEWWSAITWNSGHIDYADSVETR.

El desempeño de las muestras de QC en cuanto a exactitud y precisión para los tres métodos de preparación de muestras cumplió con las directrices de la FDA y la EMA^{14,15} con RSD% medias <15% y rangos de exactitud % de las muestras de QC de 91,4 - 107,0 (Método 1), 91,4 - 108,3 (Método 2) y 88,0 - 111,1 (Método 3), respectivamente.

Figura 3. Protocolo de ProteinWorks eXpress Digest utilizado para la digestión tríptica de adalimumab en suero / plasma (A) y Protocolo del Kit ProteinWorks µElution SPE Clean-up para la purificación de péptidos trípticos (B).

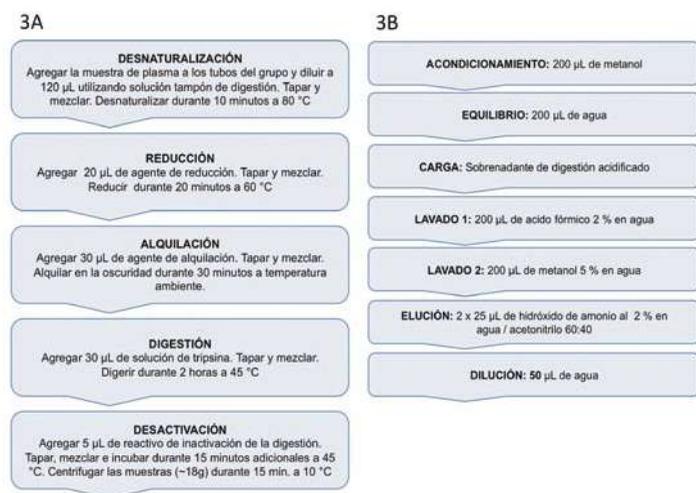


Tabla 2. Parámetros estadísticos del rango dinámico lineal y la curva estándar para los péptidos trípticos de adalimumab APYTFGQGTK, NYLAWYQKPGK y GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGR. Se emplearon tres estrategias de preparación de muestras: Digestión directa + SPE de suero humano (Método 1), Captura por afinidad genérica (Proteína A) a partir de suero humano+ Digestión + SPE (Método 2), y Captura por afinidad con anticuerpo anti-humano (anti-hlgG FC) a partir de plasma de rata + Digestión (Método 3).

Péptido	Preparación de la muestra	Curva (ng/ml)	Ponderación	Ajuste lineal (R ²)	Rango de exactitud %	LOD (ng/ml)
APYTFGQGTK	Método 1	10.000-500.000	1/X ²	0,994	94,2-105,0	10.000
	Método 2	5.000-100.000		0,996	97,7-103,0	5.000
	Método 3	25-50.000		0,994	92,5-105,0	25
NYLAWYQKPGK	Método 1	40.000-500.000	1/X ²	0,987	92,6-107,0	40.000
	Método 2	10.000-100.000		0,990	93,9-106,9	10.000
	Método 3	5-50.000		0,993	88,1-110,1	1
GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGR	Método 1	1.000 - 500.000	1/X ²	0,992	91,4-105,1	500
	Método 2	100-100.000		0,992	91,4-108,3	100
	Método 3	25-50.000		0,996	97,0-105,6	25

Figura 4. Cromatogramas representativos que demuestran mejor sensibilidad del péptido GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGR de adalimumab en suero humano empleando un paso de purificación utilizando SPE de modo mixto para el Método 1 (Digestión directa) y el Método 2 (Afinidad genérica + Digestión) en el nivel de QC bajo-medio (LMQC).

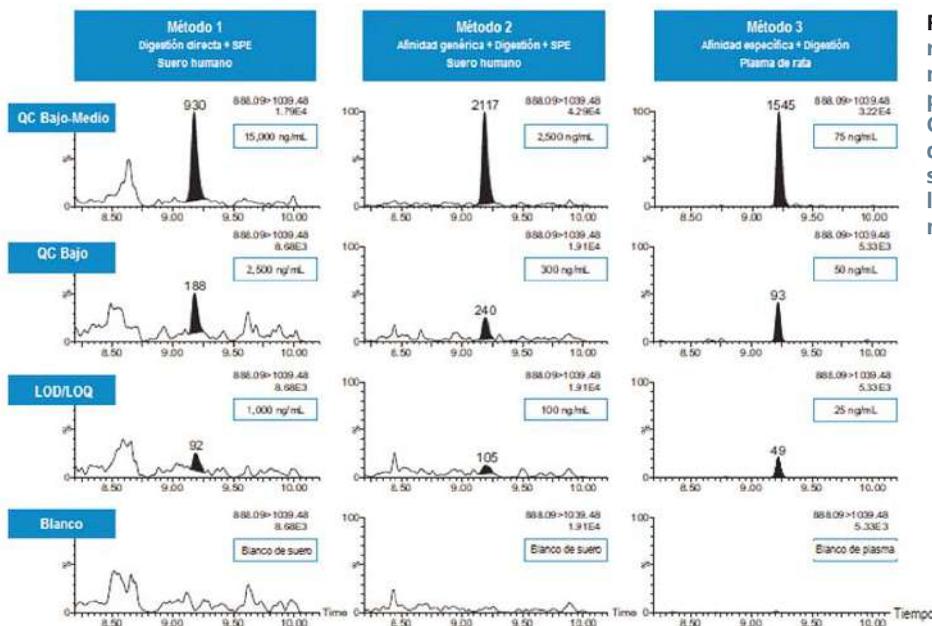
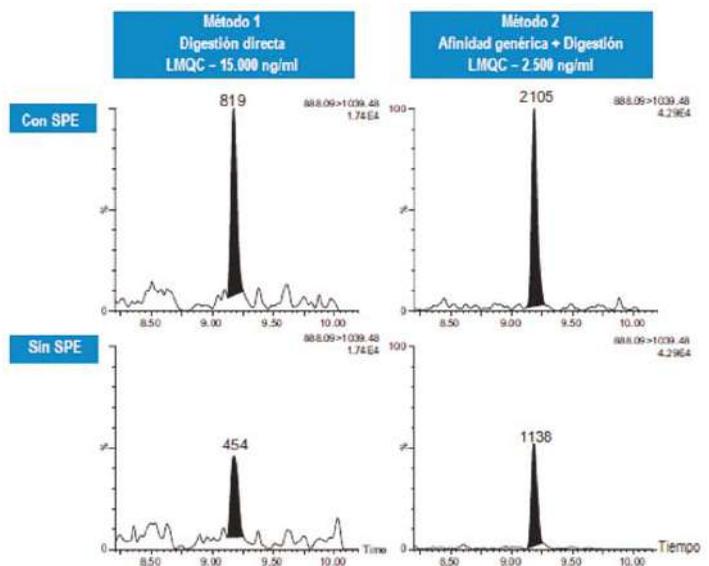


Figura 5. Cromatogramas representativos de las muestras de QC para el péptido de adalimumab GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGR que resaltan las diferencias de sensibilidad y especificidad entre los métodos de preparación de muestras.

Tabla 3. Parámetros estadísticos de las muestras de QC correspondientes a los péptidos trípticos de adalimumab APYTFGQGTK, NYLAWYQQKPGK y GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGR, preparados mediante tres estrategias de preparación de muestras: (A) Digestión directa + SPE de suero humano (Método 1), (B) Captura por afinidad genérica (Proteína A) a partir de suero humano + Digestión + SPE (Método 2), y (C) Captura por afinidad con anticuerpo anti-humano (anti-IgG FC) a partir de plasma de rata + Digestión (Método 3).

A.	Péptido	Concentración de las muestras de QC de adalimumab (ng/ml)	Concentración de la muestra de QC calculada media (N=3) (ng/ml)	Exactitud % media (N=3)	RSD%
A.	APYTFGQGTK	15.000	15.087	100,6	1,9
		50.000	48.115	96,3	0,2
		80.000	82.480	103,1	8,6
		400.000	424.295	106,1	7,7
	NYLAWYQQKPGK	50.000	55.152	110,3	2,4
		80.000	69.395	86,8	1,9
		400.000	375.907	94,0	14,5
	GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGR	2.500	2.229	89,2	4,9
		15.000	14.834	98,9	9,3
		50.000	53.134	106,3	3,1
		80.000	89.326	111,7	0,1
		400.000	418.431	104,6	5,7
B.	APYTFGQGTK	15.000	14.029	93,5	1,6
		50.000	47.004	94,0	4,8
		80.000	75.594	94,5	14,0
	NYLAWYQQKPGK	15.000	14.711	98,1	5,2
		50.000	47.040	94,1	10,4
		80.000	75.782	94,7	2,7
	GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGR	300	272	90,7	6,8
		2.500	2.484	99,3	8,2
		15.000	14.624	97,5	10,7
		50.000	50.357	100,7	10,9
		80.000	70.763	88,5	5,3
	C.	APYTFGQGTK	50	52	103,4
75			81	108,3	3,5
7.500			7.711	102,8	6,1
20.000			21.605	108,0	1,8
40.000			45.063	112,7	1,0
NYLAWYQQKPGK		10	10	97,4	7,4
		50	55	108,8	6,5
		75	84	112,3	0,8
		7.500	8.175	109,0	0,5
		20.000	19.221	96,1	7,1
		40.000	37.639	94,1	1,5
		40.000	38.487	96,2	2,9
GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGR		50	57	114,0	1,3
		75	76	101,7	3,8
		7.500	7.284	97,1	5,6
		20.000	18.654	93,3	3,1
		40.000	38.487	96,2	2,9

Conclusiones

El acoplamiento de diferentes técnicas de enriquecimiento al enfoque estandarizado de los kits ProteinWorks eXpress Digest y SPE Clean-up proporcionó un beneficio de sensibilidad sustancial con el incremento en la complejidad de cada técnica. Utilizando un conjunto típico de curva estándar y muestras de QC en suero/plasma, se lograron límites de cuantificación de entre 5-100 ng/ml cuando se empleó una captura de inmunofinidad inicial.

En todas las técnicas (Métodos 1-3), se alcanzaron una linealidad y exactitud excelentes con RSD% <15% para todas las muestras de QC. La utilización de un kit para el desarrollo de un método bioanalítico para adalimumab, simplificó y estandarizó el flujo de trabajo y facilitó su cuantificación exacta y robusta en las diferentes técnicas de preparación de muestras. Este enfoque permite desarrollar rápida y exitosamente métodos de LC-MS para la cuantificación de proteínas a partir de matrices biológicas complejas. ■

Referencias

La presente nota es traducción de: Accurate and Sensitive LC-MS/MS Quantification of Adalimumab in Serum/Plasma: Impact of Sample Preparation on Method Performance - Caitlin Dunning, Mary Lane, Steven Calciano y Kelly Doering - Waters Corporation, Milford, MA, EE.UU.

1. Adalimumab, protein sequence. Retrieved 26 Oct 2017 from <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00051>.
2. List of largest selling pharmaceutical products. Retrieved 26 Oct 2017 from https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_largest_selling_pharmaceutical_products.
3. GaBi Journal Editor. "Patent expiry dates for biologicals: 2016 update." *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 6.1 (2017): 27-30.
4. Colbert A, Umble-Romero A, Prokop S, Fung-Sing Chow V, Wong T, DeSimone D, Zhou L, and S Pederson. "Bioanalytical strategy used in development of pharmacokinetic (PK) methods that support biosimilar programs." *MABs*. 6.5 (2014): 1178-1189.
5. Nowatzke WL, Rogers K, Wells E, Bowsher RR, Ray C, and S Unger. "Unique challenges of providing bioanalytical support for biological therapeutic pharmacokinetic programs." *Bioanalysis*. 3.5 (2011): 509-521.
6. R Islam. "Bioanalytical challenges of biosimilars." *Bioanalysis*. 6.3 (2014): 349-356.
7. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, and D Pascual-Salcedo. "Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases." *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 9 (2017): 101-111.
8. Ladwig PM, Barnidge DR, and MAV Willrich. (2017). "Mass spectrometry approaches for identification and quantitation of therapeutic monoclonal antibodies in the clinical laboratory." *Clinical and Vaccine Immunology (CVI)*. 24.5 (2017): e00545-16.
9. Abbot Laboratories (2002) HUMIRA (adalimumab) United States Package Insert.
10. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispsen T, and G Wolbink. "Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve." *Annals of the Rheumatic Diseases*. 74.3 (2015): 513-518.
11. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, Tseng JC, Chen YH, Hsieh CW, Hung WT, and JL Lan. "Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases*. 74.3 (2015): e16.
12. Skyline Targeted Mass Spec Environment (2017). Downloaded July 2017 from <https://skyline.ms/project/home/software/Skyline/begin.view>.
13. National Center for Biotechnology Information, Basic Local Alignment Search Tool. Blastp suite. Accessed July 2017. <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
14. FDA Guidance for Industry for Bioanalytical Method Validation, CDER.
15. EMA Guideline on Bioanalytical method validation. (2011) Rev. 1 Corr. 2, CHMP.



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-lethal



3 Exposición Letal / Crecimiento Negativo



4 Exposición Extendida



5 Plazo más largo de Exposición

Crecimiento Negativo con degradación térmica del medio

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

Almacenamiento y transporte de IFAs congelados en recipientes Single-use

A medida que más empresas separan la sustancia del producto final, un enfoque integrado puede garantizar una logística segura y confiable para el almacenamiento y el transporte congelados.



Autores: Cédric Gentile y Mike Marciniak

Cédric Gentile es Field Marketing Manager en Sartorius Stedim Biotech en Aubagne, Francia; y Mike Marciniak es Senior Product Manager, Freeze-thaw Technologies en Sartorius Stedim Biotech, EE.UU.

Las empresas biofarmacéuticas están expandiendo sus redes globales de fabricación para llevar más medicamentos a un mayor número de pacientes más rápidamente. Ellos están construyendo lotes finales de producción en los mercados locales, para atender a un número creciente de mandatos legales para invertir en instalaciones locales, en lugar de importar materiales. Esta tendencia general de separación de la sustancia de los locales de fabricación final aumenta la necesidad de transferencias de productos seguros, confiables y bien calificados en todo el mundo.

Este artículo introduce un método que se puede utilizar para obtener transferencias exitosas de sustancias medicinales usando una solución integrada de congelación y descongelación single-use. La sustancia se congela primero en contenedores de uso sencillo y, a continuación, se envía en recipientes diseñados para garantizar la integridad del transporte. Esta cadena logística completa protege y preserva la integridad de las sustancias a lo largo de todo su ciclo de vida: congelar, almacenar, transportar y descongelar.

Alcanzar la implementación exitosa de un proceso de congelación y descongelación requiere un enfoque en la logística de transporte y un énfasis en la calificación física y térmica para asegurar que el producto esté protegido



adecuadamente a lo largo de su ciclo de vida. Métodos normalizados tales como la D4169 Práctica estándar de la American Society for Testing Materials (ASTM) para pruebas de rendimiento de los contenedores y sistemas de transporte (1) y los requisitos establecidos por la Asociación Internacional de Tránsito Seguro (ISTA) (2,3) se utilizan para mostrar la integridad del transporte y la robustez del embalaje.

Finalmente, el artículo explora la posibilidad ofrecida por las tecnologías de congelación y descongelación Single-use para logística unidireccional para simplificar las cadenas de suministro biofarmacéuticas globales, aumentar la eficiencia y la flexibilidad del proceso y reducir los costos de operación.

Tercecerización aumentada y cadenas de suministro más complejas

A medida que las empresas continúan expandiendo su distribución global de sustancias farmacéuticas en masa, las redes se están volviendo cada vez más complejas, incluyendo no sólo los centros de producción tradicionales, sino también los locales de producción de las organizaciones de fabricación contratada (CMOs), instalaciones offshore e instalaciones greenfield.

Figura 1: las operaciones de congelación y descongelación se utilizan a lo largo de todo el proceso de purificación aguas abajo, desde el procesamiento de biomoléculas hasta la fabricación biofarmacéutica final, como se describe aquí.



Instituciones reguladoras en países de todo el mundo publicaron nuevas directrices que conceden acceso al mercado sólo para empresas con capacidad de producción local. Esto llevó a las empresas biofarmacéuticas a ubicar la producción de medicamentos finales en los mercados objetivo que desean servir.

Como resultado, muchas empresas están separando la sustancia de los productos farmacéuticos. Esto significa que las sustancias y / o IFA valiosos deben pasar por estas redes a un ritmo frenético, y deben almacenarse y transportarse a lugares remotos en todo el mundo.

Cualquier transferencia entre los sitios puede ser compleja, especialmente porque las sustancias medicinales valen millones de dólares. En este punto, la industria aún no ha desarrollado métodos estandarizados para afrontar los retos asociados a las transferencias de productos. Así, corresponde a los fabricantes crear operaciones seguras, confiables y adaptativas para atender sus redes en expansión.

Para responder a este desafío, es necesario el procesamiento del sistema cerrado, la integridad del embalaje y la logística simplificada. Las tecnologías Single-use ya están siendo usadas para reducir el riesgo de contaminación cruzada, mejorar la robustez del proceso y la implementación de la velocidad (4).

En bajas temperaturas, la estabilidad a largo plazo del producto es mejor mantenida cuando las sustancias farmacológicas en masa se transportan en estado congelado y no líquido. El transporte de sustancias congeladas en contenedores Single-use a los locales finales de fabricación puede ayudar a los fabricantes de biofármacos a cumplir con las regulaciones para mantener la seguridad y la calidad de sus productos a lo largo de sus ciclos de vida (5).

Operaciones de congelamiento en la fabricación

La industria prefiere cada vez más operaciones de congelación para mantener la estabilidad y la calidad de las proteínas durante el desarrollo y la producción de productos biofarmacéuticos (6). La producción de productos biológicos es cara y, para optimizar la eficiencia, los fabricantes generalmente separan la producción de la sustancia del producto final del medicamento y almacenan la solución a granel en forma congelada.

La congelación de la sustancia farmacológica maximiza la productividad y reduce los costes globales de producción (7). Mejora la flexibilidad operativa y ahorra costes, permitiendo el procesamiento por lotes. El almacenamiento congelado también proporciona una vida de estante mucho mayor, desacelerando las reacciones químicas y de degradación física y reduciendo el riesgo de crecimiento microbiano. Cuando el medicamento y los sitios de productos farmacéuticos están separados, el transporte de productos en un estado congelado promueve requisitos de control de temperatura más fáciles y limita las interacciones entre el producto y el recipiente (8).

La aplicación de procesos de congelación y descongelación puede extenderse a productos intermedios de recogida y purificación para permitir períodos de espera más largos entre las operaciones de la unidad de fabricación (véase la Figura 1).

Considerando necesidades de transporte durante el desarrollo del producto

Las sustancias medicinales congeladas normalmente se almacenan a temperaturas que oscilan entre -20° C y -80° C (9). Las temperaturas de almacenamiento, transporte y manipulación deben establecerse durante estudios de prueba de estabilidad, y deben elegirse temperaturas congeladas que mantengan el producto en la fase vítrea, a menos que la proteína sea lo suficientemente robusta para tolerar temperaturas más altas (5). La infraestructura operativa y logística para el almacenamiento y el envío de productos son favorables a temperaturas más altas - dentro de este rango de temperatura; por lo tanto, el objetivo es desarrollar una formulación de sustancia que esté entre -20 ° C y -80 ° C (9).

Los estudios de estabilidad que consideran la distribución del producto en toda la red de fabricación es un concepto relativamente nuevo para los productos biofarmacéuticos. Estos estudios pueden probar el producto en envíos reales o en configuraciones simuladas.

Sin embargo, este enfoque puede aumentar el rango de temperatura permitida de la red controlada por temperatura, reduciendo así los costos, mejorando el nivel de servicio y disminuyendo las no conformidades (10).

Desarrollar formulaciones robustas y aplicar el conocimiento del proceso, son aspectos críticos para los propietarios de procesos saber cómo transferir productos congelados de instalaciones bien controladas a países extranjeros de forma segura y confiable. Deben revisar estos aspectos, junto con las opciones técnicas disponibles para nuevas actividades de expansión.

Integridad y calidad del producto en todo el ciclo de vida

La selección del sistema de congelación y descongelación, así como la plataforma logística asociada a

Figura 2: Un enfoque integrado para la selección de conjuntos robustos Single-use para transferencias de sustancias medicinales congeladas.



las transferencias internacionales de transporte en todo el mundo, debe primordialmente garantizar la integridad del producto y preservar su calidad a lo largo de su ciclo de vida. Los proveedores de procesos deben demostrar un excelente desempeño mecánico y térmico para que esta información pueda ser fomentada durante las actividades de desarrollo de procesos y estudios de estabilidad.

La consideración cuidadosa de la biofísica, los principios de ingeniería, la gestión de la cadena de frío y la escala de proceso son esenciales para vincular sustancias medicinales a sitios de productos farmacéuticos en todo el mundo. Las soluciones únicas de uso sencillo, completas y escalables son necesarias para diseñar transferencias congeladas con éxito.

Proyectando transferencias congeladas single-use

Cuando las soluciones de transferencia de sustancias medicamentosas congeladas que involucran tecnologías Single-use están mal diseñadas, los resultados pueden ser devastadores. Las bolsas de uso único congeladas desprotegidas fallan cuando se derrumban o entran en choque mecánico, y los tubos congelados se rompen cuando se manipulan incorrectamente. Cualquier violación puede costar caro y, a menudo peor, puede causar un tiempo de espera de dos meses en la fabricación de una bolsa sustituta, interrumpiendo la cadena de suministros. La protección de sustancias congeladas de alto valor requiere soluciones diseñadas para minimizar restricciones ligadas a ambientes de baja temperatura. Al utilizar tecnologías Single-use, el material plástico tiende a tornarse quebradizo a bajas temperaturas y que, por lo tanto, debe estar debidamente protegido de las tensiones mecánicas que pueden ocurrir durante operaciones típicas de manejo y transporte.

El mejor enfoque combina el uso de bolsos Single-use con marcos integrados (por ejemplo, recipientes primarios), embalajes secundarios (por ejemplo, caja aislada) y rendimiento comprobado del sistema a través de pruebas extensivas (ver Figura 2). Este enfoque permite a los fabricantes confiar en que una solución de uso único proteja las sustancias congeladas a lo largo de sus ciclos de vida. La ciencia de los materiales, la experiencia en extrusión de películas y la garantía de aprovisionamiento deben evaluarse cuidadosamente al seleccionar proveedores de tecnologías Single-use.

Estos son los atributos críticos que garantizan un rendimiento consistente de producción de la película de la bolsa single-use con el nivel de calidad requerido.

El recipiente primario asociado a las cajas aisladas debe mostrar la capacidad de proteger el producto de fallo mecánico (es decir, la integridad de cierre del recipiente asegurada en las condiciones establecidas durante los estudios de estabilidad) y de las excursiones de temperatura (es decir, exposición a una rango de temperatura fuera de las condiciones recomendadas establecidas durante los estudios de estabilidad).

Las propiedades mecánicas de uso final de los montajes Single-use son complejas. Ellos dependen no sólo de los materiales de construcción (es decir, película, tubería y conector), sino también en el diseño y configuración de la

bolsa Single-use soportado por el embalaje o marco integral. Por lo tanto, es importante que los modos de robustez y falla de la configuración final sean evaluados en condiciones típicas y extremas de manejo y transporte.

Los estudios de estabilidad que consideran la distribución del producto en toda una red de fabricación son un concepto biofarmacéutico relativamente nuevo.

Comprender el ciclo de vida del producto y los riesgos asociados son requisitos previos para establecer un enfoque de prueba de calificación adecuada. Las pruebas de conexión, ciclos de congelación y descongelación y pruebas de robustez con líquidos y congelados (es decir, pruebas de rotación, elevación y caída) abordan las tensiones mecánicas que ocurren durante el manejo de bolsas con líquidos y congelados, almacenamiento congelado y transferencia entre los sitios de fabricación. Se requieren ensayos de transporte para confirmar la protección contra la pérdida de cierre del recipiente debido a choques y vibraciones mecánicas, o daños a sustancias debido a diferencias térmicas durante el transporte.

Una vez que hay una gran cantidad de rutas de envío y cada ruta de transporte puede ser específica, la evaluación de las cajas de modelos estándares industriales bien definidos proporciona una base sólida para predecir desempeños en condiciones reales. La selección del ciclo de distribución (los tipos de pruebas mecánicas y las secuencias de procedimientos para recrear lo que el transportador puede experimentar durante el transporte) y el perfil ambiental (la temperatura esperada por el transportista durante el transporte) son cruciales para calificar un sistema de envío que soporte las condiciones de proceso reales y ofrezca una solución amparada por datos robustos.

El D4169 de ASTM en el Nivel de Garantía 1- Práctica estándar para la prueba de rendimiento de los contenedores de envío y los perfiles térmicos 7D (2) o 7E de ISTA son métodos adecuados de prueba de estrés para embalajes primarios más cajas aisladas. Estos pueden demostrar el rendimiento mecánico de los recipientes de transporte y los perfiles térmicos 7D (2) o 7E de la ISTA (3) adecuados para el envase primario y el expedidor pueden demostrar niveles de rendimiento mecánico y térmico en condiciones severas.

La selección de soluciones probadas y robustas Single-

Figura 3: Plan maestro de validación de distribución (dVMP).



Fuente: Adaptado de referencia 10

use proporciona a los clientes recipientes de manipulación seguros y fáciles de usar para minimizar el riesgo de pérdida de productos. Garantiza tanto el mantenimiento a largo plazo de la integridad del producto como las entregas internacionales seguras sin excursiones temporales.

Soluciones completas

La definición del flujo y los requisitos del proceso es la base para definir el plan de prueba para calificar y validar transferencias congeladas de sustancias. El concepto del plan maestro de validación puede aplicarse a tal fin (10) (ver Figura 3).

El proceso de calificación del transporte debe reunir información sobre la calificación física del expedidor, prueba de estrés térmico y calificación del proyecto (carga min / max). La calificación de diseño (QD) y la calificación operativa (QO) se deben realizar en un entorno de laboratorio. Durante el rendimiento de rendimiento (PD), las cargas simuladas con fecha de registro se envían a un conjunto de destinos. Estos son representativos de las rutas de distribución en las que los fabricantes enviarán las sustancias. Se recomienda que los embarques durante las temperaturas extremas estacionales se incluyan en el proceso de calificación para obtener los datos más robustos de estos experimentos.

Escoge perfiles de choque

También es crucial que los fabricantes de biofármacos escojan los perfiles térmicos y los mecánicos (choque y vibración). Estos datos serán vitales para calificar las cajas aisladas durante DQ y QO.

Esta información también es necesaria para la validación y así lograr el éxito del proyecto. El fallo en la selección correcta puede conducir al fallo del QP, resultando en la necesidad de retrabajo durante las fases QD y QO.

Rutas de distribución, mapa y monitoreo

Las empresas deben asignar y monitorear sus rutas de distribución para obtener datos de temperatura y otros peligros ambientales relevantes (por ejemplo, humedad, luz, vibración) antes del desarrollo de envases de transporte. De hecho, el proceso de desarrollo de nuevos envíos es complejo, demorado y puede implicar costos asociados considerables. Las pruebas ocurren en compartimentos ambientales frente a condiciones de transporte simuladas. Las pruebas adicionales en condiciones mecánicas aceleradas siguen antes de que una empresa pueda pasar a pruebas de envío reales. En promedio, el desarrollo de un nuevo envío tarda hasta nueve meses.

Para superar estos desafíos, los transportistas precalificados y las bolsas Single-use asociadas fueron validadas frente a las pruebas de transporte mecánicas y térmicas estándar relevantes de la industria. Ellos pueden ofrecer un gran valor a los fabricantes, permitiendo que ellos avancen con confianza a QP con pruebas de envío en condiciones reales, ignorando las fases QD y QO para las cuales los datos ya están disponibles.

Las consideraciones para la transferencia congelada exitosa, a menudo se limitan a través del rendimiento del

propio proceso de distribución, deben ampliarse a lo largo de todo el ciclo de vida de la sustancia farmacológica, desde el llenado del producto hasta el drenaje. El ciclo de vida incluye varias etapas del proceso que requieren equipos y accesorios, especialmente para lotes de fabricación de gran volumen.

Las soluciones completas (por ejemplo, bolsos Single-use, sistemas de congelación y descongelación, accesorios de logística y transportes precalificados) de un solo proveedor crean la plataforma de logística más confiable para operaciones consistentes. Esta consistencia ayuda a los fabricantes a construir operaciones en cadena, mejorando las fases QD y QO para las que los datos ya están disponibles.

Soluciones escalables

La transferencia congelada de sustancias puede ser necesaria en diferentes etapas del proceso de desarrollo en la fabricación comercial. Las soluciones técnicas mantenidas para desacoplar la fabricación de productos de actividades de relleno y acabado siempre deben adaptarse a diferentes tamaños de lote, requisitos de proceso o expectativas regulatorias que pueden variar a lo largo de estas fases. Consideraciones como el volumen de la bolsa Single-use, los esfuerzos de validación, la logística, el control del proceso, la velocidad para la fase clínica o el mercado, y los costos



LABCO®
Laboratorio de Control S.A.

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

Nuestro servicio incluye:

- Espectrofotometría de Absorción Atómica
- Espectrofotometría Infrarroja
- 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



IQAM
GESTIÓN DE LA CALIDAD
Rt: 9000-2738



CERTIFIED
ISO 9001:2008
MANAGEMENT SYSTEM



Ministerio de Salud
Punto de Atención
(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

Figura 4: Soluciones escalables para congelación y descongelación Single-use: requisitos de diseño y proceso.



son esenciales para la selección de la plataforma más adecuada (ver Figura 4).

Los datos de estabilidad del producto definirán los parámetros críticos del proceso durante la transferencia congelada de sustancias a escala de producción. Se necesitan modelos de escala que reproducen sistemas de gran escala para estudios de desarrollo y ciencias regulatorias. La ejecución de estudios a escala de laboratorio ha sido tradicionalmente limitada a la evaluación de materiales de construcción de contenedores para la presencia de extraíbles y lixiviables, y para la compatibilidad del producto o la adsorción del producto (11).

Los fabricantes deben seleccionar cuidadosamente tecnologías Single-use que les permitan ampliar y reducir sus operaciones, dependiendo de la fase de desarrollo del producto. También deben elegir sistemas que pueden ser alterados, en respuesta a modificaciones en los requisitos de proceso, sin que tengan que repetir estos estudios.

Los estudios a escala de laboratorio realizados desde una perspectiva de proceso también pueden ser necesarios para obtener perfiles de tiempo / temperatura similares en todas las escalas de proceso y gestionar el impacto de las tasas de congelación y descongelación de las sustancias. En este caso, las soluciones escalables basadas en dimensiones de transferencia de calor y masa se vuelven críticas, y el mantenimiento continuo de los procesos es necesario. Algunas formulaciones de proteínas son lo suficientemente robustas para ser procesadas en tasas lentas. Los métodos de congelación y descongelación, utilizando la infraestructura existente, son entonces los más fáciles, más rápidos y menos costosos.

Prevenir la degradación de la ifa por la optimización del diseño del sistema

Sin embargo, las tasas lentas de congelación y descongelación pueden causar la degradación del ingrediente activo debido a la crio-concentración en otras soluciones de proteína (12). La transferencia de calor debe ser maximizada y

el diseño del sistema optimizado para proporcionar ciclos térmicos rápidos y reproducibles. Este tipo de plataforma preserva la estabilidad del producto y puede permitir el monitoreo de los parámetros críticos del proceso de congelación y descongelación y control de proceso completo para una combinación perfecta en los procesos de fabricación GMP.

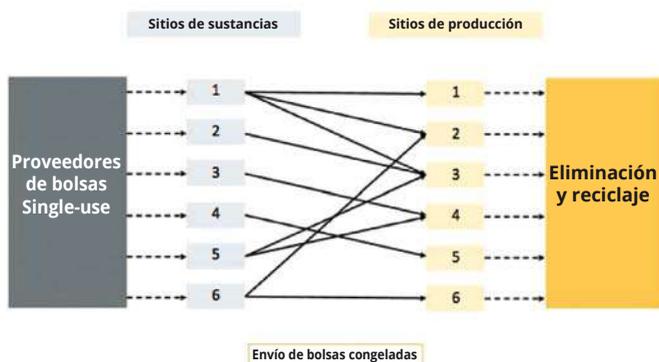
Las soluciones escalables GMP de laboratorio para escala de producción y de fase clínica a comercial garantizan la fácil adopción de éstas por los fabricantes y crean oportunidades para las transferencias congeladas del futuro. Ofrece flexibilidad para expandir la producción y mantener una calidad consistente para garantizar la continuidad del negocio. Las evaluaciones de estabilidad se pueden realizar para desarrollarlas con seguridad para decisiones anteriores y más inteligentes del proceso.

Logística única

Las ventajas proporcionadas por la congelación y la descongelación en bolsas Single-use en relación con los métodos tradicionales de congelación y descongelación (es decir, uso de tanques de acero inoxidable) se describen bien en la literatura (8, 9, 11, 13, 14, 15). La tecnología desechable mejora la flexibilidad operativa y reduce los requisitos de capital, así como los costos de validación, operación y mantenimiento. Los montajes Single-use pre-esterilizados y cerrados reducen el riesgo de contaminación cruzada. Las tecnologías Single-use también reducen la complejidad durante la distribución, y las intervenciones manuales generalmente son necesarias durante la congelación, descongelación, manipulación y transporte, optimizando así los aspectos ergonómicos y de seguridad del procesamiento de sustancias medicamentosas. Las bolsas congeladas se pueden almacenar en varios tipos de congeladores (por ejemplo, caja fuerte, vertical, walk-in o blast). Se pueden diseñar para proporcionar una distancia de longitud de ruta de congelación más corta por volumen que los contenedores rígidos comercialmente disponibles, reduciendo así la resistencia a la transferencia de calor de forma significativa. Una longitud de camino de congelación más corta y las tasas de transferencia de calor suficientemente superiores pueden superar la difusión de la proteína para preservar la estabilidad de la sustancia, que es la base del proyecto para sistemas eficientes de congelación y descongelación de tasa controlada Single-use.

La división de productos entre varias bolsas desechables Single-use permite a los fabricantes del sitio de productos farmacéuticos la flexibilidad para descongelar y usar sólo lo que es necesario sin someter todo un lote a un nuevo ciclo de congelación y descongelación. Esta característica es especialmente relevante para campañas comerciales en tiempo real o ensayos clínicos, en los que la demanda puede no ser previsible; para productos de corta duración; o para procesos de fabricación en los que la concentración de la sustancia puede variar.

Figura 5: Logística de una sola vía aplicada a la transferencia de sustancias medicinales.



La flexibilidad en la configuración de la bolsa Single-use mejora la eficiencia del proceso con operación de relleno múltiple, permitida cuando se monta en colectores. También aborda las diferencias en las prácticas encontradas entre la sustancia medicamentosa y los sitios de productos farmacéuticos, cuyas tecnologías de conexión y desconexión pueden ser diferentes. La amplia gama de bolsas Single-use que se han integrado en soluciones pre-diseñadas facilita la implementación de descarte en transferencia de sustancia congelada.

Finalmente, el uso de bolsas Single-use para congelación y descongelación reduce los requisitos de almacenamiento en el almacén o durante el proceso en los congeladores en comparación con el uso de recipientes de acero inoxidable u otros contenedores rígidos.

El diseño de una cadena de suministros desechable completa para la transferencia de sustancias congeladas con bolsas Single-use elimina los costos de la logística reversa.

Junto con otras tecnologías Single-use, las bolsas de congelación y descongelación reducen significativamente la complejidad de la cadena de suministro a través de la logística unidireccional (ver Figura 5) (16). La logística unidireccional significa que no hay retorno sustantivo de los materiales de embarque del sitio de destino de vuelta a la instalación de origen. La cadena de suministros puede ser más fácil de predecir, ya que los suministros Single-use se suministran directamente a los fabricantes de fármacos y se rellenan y se envían al sitio de producción.

Reducción de costos logísticos y complejidad del procedimiento global

Una vez que la sustancia se entrega en el lugar de destino, los recipientes Single-use se descartan o se recogen para el reciclaje local. Este enfoque no sólo simplifica la cadena de suministro de sustancias, pero reduce los costos operativos y crea eficiencias de fabricación.

Las mediciones de riesgo de la cadena de suministros para el inventario y el inventario de ciclo y seguridad pueden ser administradas por el proveedor, en contraste con la gestión de contenedores. De acero inoxidable reutilizables. El diseño de una cadena de suministro desechable completa para la transferencia de sustancias medicinales con bolsas Single-use evita el proceso complejo y los costos extensivos de la logística reversa con servicios de contención primaria o de retorno de la caja aislada, limpieza, esterilización y remodelación. Los fabricantes deben eliminar los residuos de acuerdo con las buenas prácticas medioambientales, y los proveedores de tecnología Single-use deben ofrecer opciones de reciclaje.

El almacenamiento congelado y el envío de las sustancias farmacológicas a granel de alto valor se están volviendo cada vez más importantes para las redes de fabricación globales de hoy, ya que más sitios de fabricación de sustancias se separan de los sitios de producción final. Las bolsas Single-use ya ofrecen beneficios significativos a los fabricantes de fármacos, reduciendo el riesgo de contaminación y mejorando la robustez del embalaje y la eficiencia operativa. La congelación de bolsas Single-use puede proporcionar beneficios adicionales, garantizando la estabilidad del producto, prolongando la vida útil de la sustancia y simplificando la logística.

Las soluciones completas bien calificadas, basadas en bolsas Single-use, garantizan que la plataforma esté bien integrada y que sus componentes hayan sido probados juntos, antes de llegar al mercado. Las bolsas Single-use deben ser protegidas por un contenedor o marco secundario, luego montados en un cargador diseñado y probado extensivamente para alcanzar ese objetivo. El resultado es la máxima seguridad del producto, excelente confiabilidad y flexibilidad del proceso. Las economías considerables también resultan de la logística unidireccional que elimina el reprocesamiento de materiales y garantiza una cadena de suministros fuerte y consistente. ■

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

Referencias

1. A. McKinlay, "Measuring Package Performance to Avoid Shipper Damage," astm.org, October 4, 2004, www.astm.org/SNEWS/OCTOBER_2004/mckinlay_oct04.html
2. ISTA, Overview, Temperature Test 7D for Transportation Packaging, ista.org, www.ista.org/forms/7Doverview.pdf
3. ISTA, Overview, Temperature Test 7E, ista.org, www.ista.org/forms/7Doverview.pdf
4. V. Voute et al., Bioprocess International, 2(9), S40-S43, (2004).
5. S.K. Singh, S.K., et al., Bioprocess International 7(9), 32-44, (2009).
6. X., Le Saout et al., BioPharm International, 2011, 23(12), 28-43 (2011).
7. M. Puri et al., BioProcess International, 2015, 13(1), 34-45 (2015).
8. C. Padala et al., PDA J. Pharm. Sci. and Tech. 64, 290-298, 2010.
9. K. Ho et al., American Pharmaceutical Review, 11(5), 64-70, (2008).
10. J. Anderson et al., "Life Sciences Logistics Playbook," Healthcare Packaging, 2015.
11. S.K. Singh et al., Bioprocess International, 2009, 7(10), 34-42 (2009).
12. U.T. Lashmar et al., Bioprocess International 5(6), 44-54 (2007)
13. A. Bezawada et al, Bioprocess International, 9(9), 42-51, (2009).
14. A. Goldstein et al., BioPharm International, S4-S14, 2009.
15. J. Weidner, americanpharmaceutical-review.com, "Scale-up Case Study for Long Term Storage of a Process intermediate in Bags," 2008, www.americanpharmaceuticalreview.com/ViewArticle.aspx?ContentID=3486
16. A. Goldstein et al., "Freeze Bulk Bags: A Case Study in Disposables Implementation," americanpharmaceuticalreview.com, 2012, www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/126890-Disposable-Freeze-Systems-in-the-Pharmaceutical-Industry

Asisthos celebra sus 25 años



ASISTHOS, empresa argentina especializada en esterilización y descontaminación de productos para terceros, cumple 25 años en el mercado y lo celebra con grandes expectativas de crecimiento, encarando nuevos desafíos y afianzando su posición en el mercado como líder en calidad.

Crecimiento continuo

La empresa se encuentra en proceso de ampliación de planta, habiendo adquirido dos predios lindantes que significan una incorporación de 2000 mts², crecimiento que le permitirá contar con el espacio para desarrollar mejoras logísticas y productivas para optimizar su oferta de servicios.

Calidad Certificada

Siendo la primera empresa de Latinoamérica en certificar la planta bajo normas internacionales de gestión de calidad y de esterilización, ASISTHOS se enorgullece en comunicar que ha renovado la certificación de su Sistema de Gestión de Calidad, según la norma ISO 9001:2015.

“Ser una empresa de Clase Mundial no es algo sencillo, pero tampoco resulta imposible, ni siquiera para las PyMES. Con esa meta y en línea con el recorrido iniciado hace ya casi 20 años junto con nuestra primera certificación de sistema de Gestión de Calidad ISO 9002:1994, nos complace anunciar que luego de un arduo pero provechoso camino, hemos recertificado nuestro actual Sistema de Gestión De Calidad, de acuerdo con la última revisión de dicha norma: ISO 9001:2015.” Comentó el Dr. Gustavo Luis Enriquez, Director Técnico de Asisthos.

Servicios de vanguardia

Asisthos es la única empresa argentina en realizar servicios de Biotransformación de Áreas Críticas mediante vaporización de peróxido de hidrógeno (VPH). El VPH está

establecido como un agente biodescontaminante debido a su amplio espectro de eficacia y su capacidad para inactivar rápidamente los microorganismos más resistentes que pueden encontrarse en áreas limpias, sectores de elaboración controlada, o cualquier sector que por su funcionalidad requiera una baja o nula carga microbiana.

Esta es una respuesta eficiente a las necesidades de los laboratorios para eliminar la posibilidad de contaminación en áreas de procesos críticos, con frecuencia implementada en sectores que requieren descontaminación periódica, previo a la inauguración de un área o en épocas de parada de planta.

Filosofía de formación

Uno de los pilares de la filosofía de Asisthos es la formación continua, tanto interna como hacia sus clientes y la comunidad. Por lo que constantemente participan en congresos y actividades de formación, como EXPOFYBI 2017, aportando su experiencia en los rubros donde la esterilización es un aspecto crítico en la cadena productiva.

“Es nuestro deseo poder colaborar en la divulgación del conocimiento, no solo a nivel académico, sino también derramarlo hacia la actividad laboral de nuestros clientes y, de esta forma, acompañarlos en el camino hacia la calidad de primer nivel mundial”, comentó el Lic. Martín Frey, Gerente General de Asisthos.

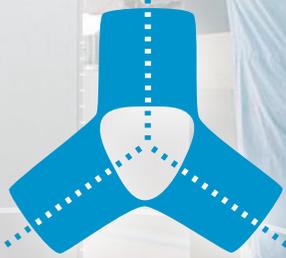
Acerca de ASISTHOS

Desde el año 1992, ASISTHOS es referente en la esterilización y descontaminación de productos para terceros, utilizando sistemas a base de Óxido de Etileno, Vapor de Agua y Plasma de Peróxido de Hidrógeno. Su diferencial radica en la calidad técnica de sus servicios, tanto como en su propuesta integral: fraccionamiento y acondicionamiento, consultoría, medición de óxido de etileno en ambiente, análisis de laboratorios, validación y diseños de procedimientos destinados a disminuir o eliminar la carga microbiana del material. ■

Anuncian en este número



2MS.....	39	CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS	26	LOG-IC.....	22
2MS.....	57	COSTER GROUP	7	MEDIGLOVE	37
ACG - PHARMA PACK	35	D'AMICO	RET. TAPA	NOVOCAP	5
AEROFARMA	19	DROMEX.....	47	PAT GROUP	1
AKRIBIS	49	EDYAFE.....	36	ROEMMERS	3
AKRIMET.....	41	ETICOR	33	SARTORIUS.....	CONTRATAPA
ANDREANI	43	FARMAWALL.....	RET. CONTRATAPA	SCHOTT	23
APTAR PHARMA.....	21	GRUPO GUIBA	26	SENSAPHONE	32
ASISTHOS.....	17	HÖGNER	9	SINAX	45
BIOPORE.....	27	IBUTTON DEVICES.....	40	SISTEMAS MANTENIC.....	51
CARPE SCHEIDER.....	25	INTEXA CONSULTING.....	1	TESTO ARGENTINA	31
CAS INSTRUMENTAL.....	53	IONICS	11	URBANO / DIVISIÓN PHARMA	29
CATALENT.....	15	LABORATORIOS DE CONTROL	61	VIRGINIA GALLINO.....	10



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.



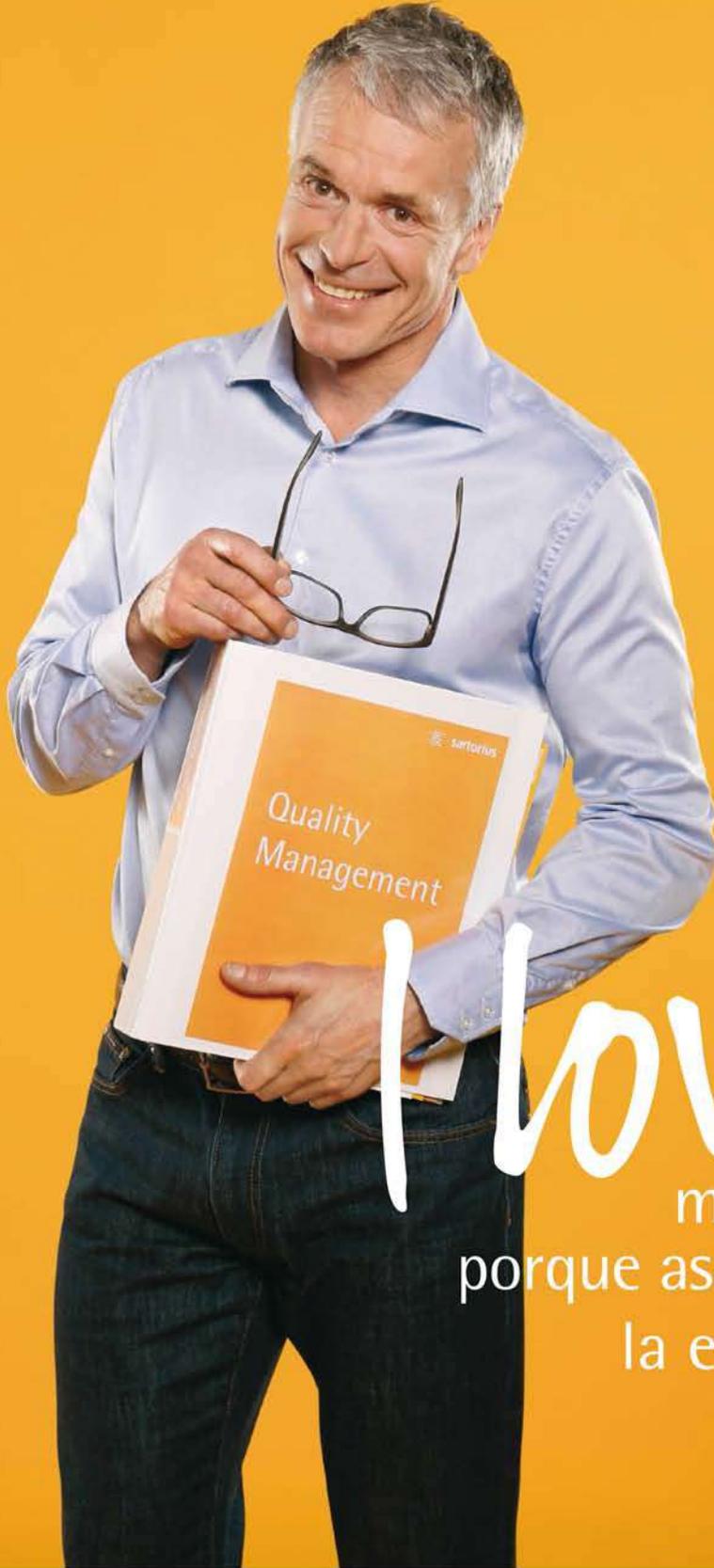
- Salas limpias
- Quirófanos
- Sistemas constructivos
- Areas de trabajo
- Muebles para laboratorio
- Puertas para salas limpias

- 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