

Revista SAFYBI

Volumen 58

N° 159
Septiembre 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



ANMAT: Maestría en Ciencia Reguladora-Salud

**CONICET: Vinculación y Transferencia
Tecnológica**

USP: Incertidumbre en la Medición

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.





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

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 8

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



Foto de tapa: Microsart e.jet - Bombas de fácil mantenimiento y excelente rendimiento para una filtración suave y confiable.



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

VISA





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



SAFYBI

- 6 Editorial
- 8 Comités de Expertos

ANMAT

- 10 Maestría en Ciencia Reguladora de Productos para la Salud

CONICET

- 14 Vinculación tecnológica. El CONICET fue anfitrión de una reunión entre las Oficinas de Vinculación y Transferencia Tecnológica
Lic. Ingrid Lucero Parada

USP

- 18 Estímulo al proceso de revisión
Incertidumbre en la medición para la industria farmacéutica
ML Jane Weitzel, Juris Meija, PhD, David LeBlond, PhD, Steven Walfish

ARTÍCULOS

Calidad

- 40 Gestión de Reclamos (Complaint Management)
Dra. Sandra O. Rumiano

Investigación y desarrollo

- 44 Científicos Argentinos: Una Neurocientífica de la Universidad de Quilmes y de la UBA investiga en la UCSF
Entrevista realizada por Magdalena Nannei

Logística

- 46 Comenzando a cerrar asimetrías en la gestión del tránsito internacional de productos farmacéuticos por vía aérea (primera parte)
Lic. Gabriel Calicchia

Recursos Humanos

- 49 La era digital y el mercado de empleo
Gabriela Pipman

Nuestros anunciantes

- 52 **D'Amico Sistemas**
Determinación cuantitativa de impurezas, potencialmente mutagénicas, en Ondansetrón
- 57 **Schott**
SCHOTT es la primera planta de Argentina en conseguir la certificación *Buenas prácticas de manufactura para envases primarios medicinales*
- 58 **Sartorius**
Biorreactor de tanque agitado BIOSTAT® Cplus para cultivo de células Vero adherentes en microcarriers. Producción de la vacuna contra el virus de Peste des Petites ruminants
- 62 **CAS**
Desafiando los límites de DLS: Medición de partículas de gran tamaño con el Zetasizer Ultra en una celda de pequeño volumen

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

Editorial

La Revolución Industrial está avanzando más rápido que nunca de la mano de la innovación, los descubrimientos, y las nuevas formas de responder a los desafíos. Las situaciones actuales indican la necesidad de ser proactivos, y no meramente reactivos. No se puede esperar a que las cosas simplemente ocurran para luego ver como se reacciona ante ellas, por el contrario, es necesario promover los nuevos modelos y paradigmas para que la innovación contribuya en forma adecuada a la excelencia de la actividad industrial en el campo de la salud. Y la innovación es precisamente el tema dominante del presente número de la Revista SAFYBI.



La Ciencia Reguladora es una de las especializaciones más recientes que está tomando gran auge internacional. Universidades y Agencias Regulatorias han emprendido la necesaria tarea de construir un modelo de gestión para la actividad regulatoria a fin de construir puentes entre la necesaria innovación –explosiva por otra parte en estos momentos- y la también necesaria ciencia que debe acompañar la aprobación de los productos para la salud. La ANMAT precisamente contribuye con el artículo MAESTRÍA EN CIENCIA REGULADORA DE PRODUCTOS PARA LA SALUD, en el cual se describe la iniciativa conjunta de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Facultad de Farmacia y Bioquímica para crear la Maestría en Ciencia Reguladora de Productos para la Salud de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA.

La Transferencia de Tecnología es otra de las claves de la innovación. Es decir, la gestión de la transferencia de las innovaciones producidas en los laboratorios de investigación y desarrollo para su utilización en escala industrial. La Transferencia de Tecnología no solo implica un profundo conocimiento del producto y del proceso sino también de las reales posibilidades y limitaciones que se prevén tanto del punto de vista de la manufactura como de la factibilidad económica. El CONICET, con una clara conciencia de la importancia de esta actividad fue el anfitrión de una reunión promovida por el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. La Lic. Ingrid Lucero Parada perteneciente a Relaciones Institucionales del CONICET, presenta el artículo cubriendo esas reuniones que lleva por título VINCULACIÓN TECNOLÓGICA. EL CONICET FUE ANFITRIÓN DE UNA REUNIÓN ENTRE LAS OFICINAS DE VINCULACIÓN Y TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA.

LA USP se hace presente con la primera parte del artículo SOBRE INCERTIDUMBRE EN LA MEDICIÓN PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. El artículo es sumamente interesante planteando el dilema de que “*el valor verdadero y el error son “incognoscibles”*” y se presenta “*el vínculo entre la teoría de la probabilidad y la toma de decisiones*”. Algo que vale la pena leer con especial detenimiento es la Tabla A-1, la cual efectúa un listado comparativo de los términos metodológicos usados en el artículo y los que utiliza la industria farmacéutica, por ej., el término “*Error*”... les aseguro

que leer la definición de la industria farmacéutica es por lo menos... ¡divertido! Una buena práctica estadística es también una innovación necesaria en nuestra industria.

En la Sección de Calidad, la Dra. Sandra Rumiano, nos presenta las innovaciones surgidas en el tratamiento de los Reclamos de Calidad, especialmente en lo referente al tratamiento de los mismos mediante el uso de la Gestión del Riesgo, su título es GESTIÓN DE RECLAMOS (COMPLAINT MANAGEMENT). La “*Priorización de actividades*” y la “*Toma de decisiones*” son claramente enunciados y graficadas con algunos esquemas y figuras que ayudan y facilitan la comprensión del tema.

En la sección de Investigación y Desarrollo es obvio que se debe incluir el tema correspondiente a innovación. Lo efectuamos con una entrevista a la Dra., Mariana Casalia Investigadora Postdoctoral en la UCSF (Universidad de San Francisco, California) y lo hacemos por partida doble, por un lado por los temas en sí, ya que en la entrevista la Dra. Casalia nos habla sobre Ciencia Regulatoria y además sobre desarrollo de modelos *in vitro* para la prueba de medicamentos destinados al tratamiento de la epilepsia en la niñez, pero además porque ella es un ejemplo de innovación por el desarrollo de su carrera profesional y de la intrepidez de los profesionales argentinos, dispuestos a aceptar los más exigentes desafíos. El título de la entrevista es CIENTÍFICOS ARGENTINOS: UNA NEUROCIENCIA DE LA UNIVERSIDAD DE QUILMES Y DE LA UBA INVESTIGA EN LA UCSF.

La armonización de requerimientos es también una tarea de innovación. El Lic. Gabriel Calicchia, contribuye en la sección Logística con el artículo titulado COMENZANDO A CERRAR ASIMETRÍAS EN LA GESTIÓN DEL TRÁNSITO INTERNACIONAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR VÍA AÉREA, del cual presentamos la primera parte. La necesidad de contar con una cadena de abastecimiento que asegure la calidad de los productos destinados a la salud es parte del cambio esencial en el modelo de las regulaciones internacionales, por lo que el Lic. Calicchia presenta un glosario para “*que pueda avanzarse en la interpretación y posterior implementación de ésta y otras disposiciones*”. Es

En la sección de Recursos Humanos, la Lic. Gabriela Pimman nos demuestra como “*La era digital ha cambiado el mercado laboral y, en consecuencia, la forma de buscar empleo*”. Su título es LA ERA DIGITAL Y EL MERCADO DE EMPLEO. Es un artículo que ayuda a comprender a los profesionales en búsqueda laboral o a aquellos que estén en búsqueda de personal calificado, las múltiples opciones que se presentan hoy en día en este campo. Obviamente esto es innovación pura. Las redes sociales, aplicaciones, plataformas, etc., son presentadas en detalle y se comenta los beneficios que proveen en el apasionante y difícil tema de la selección de personal.

Magdalena Nannei

Directora de la Revista

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



- Ventajas:**
- Continuous spray
 - Spray 360°
 - Conservative Free
 - Airless System



www.coster.com



Comités de Expertos

Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos para la Salud

Coordinador:

Dr. Luis Moyano

Co-coordinador:

Dr. Norma Amaya

Dr. Pablo Álvarez
Dr. Pablo Ballester
Dra. Nélida 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:

Dr. 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:

Dr. Viviana Ureña

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 Manzolidi
Dra. Virginia Peluffo
Dra. Carina Rismondo
Dra. Nayla Daniela Sabbatella
Dra. Carolina Sian
Dra. Andrea Simanski

Biotechnología

Coordinador:

Dr. María Eugenia Provenzano

Co-coordinador:

Dr. Baltar Serrano

Dr. Esteban Fuentes
Dra. Angela Forno
Lic. Alejandro Kozlowski
Dr. Federico Montes de Oca
Lic. Francisco Fabian Nigro
Dr. Augusto Pich Otero
Dra. María Teles
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. Ruben Douglas Zeliz

Co-coordinador:

Dr. Jorge Vicente Fernández

Dr. Miguel Buccì
Dr. Carlos Eduardo Campi
Ing. María Alejandra Dumani

Lic. Pablo Ponziani

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:

Dra. Viviana Graciela Dabbene

Dra. Sonia Faudone
Dr. Carlos Fernández
Dra. Silvia Foray
Dr. Pedro Medina
Dr. Martín Miceli
Dr. Pablo Rouge
Dra. Cecilia Sobrero
Dr. Vicente Tarsia

Microbiología

Coordinador:

Dr. Sergio Ricardo Iglesias

Co-coordinador:

Dra. Stella Maris Stagnaro

Dr. Martín Domínguez
Dra. Marta Fasanella
Dra. Juana Flotta
Dr. Horacio Frade
Dr. Walter Horacio Mazzini

Productos Médicos y Esterilización

Coordinador:

Dra. Verónica Gerber

Co-coordinador:

Dra. Vanesa Martínez

Dra. Rosana Albrecht
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. Hernán Invenenato
Lic. Andrés Jiménez del Pino
Dra. Marcia Rusjan
Dra. Adriana Segall

Sistemas Informáticos y Automatización Industrial

Coordinador:

Dr. Gustavo Lago

Co-coordinador:

Dra. María Laura Borzone

Dr. Pablo Martín Koval

Tecnología Farmacéutica

Coordinador:

Dra. M. Laura Maurizio

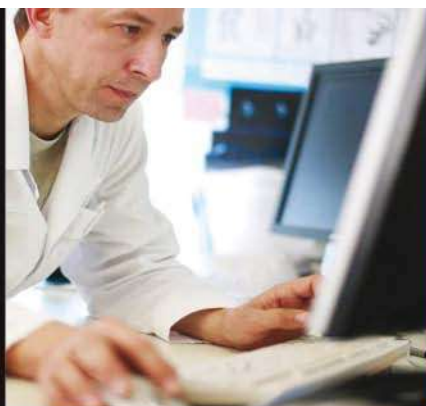
Co-coordinador:

Dr. Víctor Morando

Dr. Sebastián Barber
Dr. Gustavo Barzola
Dr. Jorge Budzicky
Dr. Fabián De Bonis
Dr. Germán Fernández Otero
Dr. Jorge Ferrari
Dr. Gabriel Monsalvo
Dr. Pablo Musi
Dra. Magdalena Nannei

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



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

ionics
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

Maestría en Ciencia Reguladora de Productos para la Salud

Por iniciativa de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y conjuntamente con la Facultad de Farmacia y Bioquímica se ha dado impulso a la creación de la Maestría en Ciencia Reguladora de Productos para la Salud de la Facultad de Farmacia y Bioquímica como una propuesta estratégica y fértil para la actualización de profesionales relacionados con la salud.

El posgrado se orienta a la generación de nuevos conocimientos científicos y Tecnológicos para asistencia a la comunidad, la provisión de servicios, la industrialización y la comercialización de productos para la salud.

El decreto N° 1490/1992 de creación de la ANMAT establece que su función primaria es la regulación, la fiscalización y la vigilancia de los productos para la salud humana con el fin de proteger y promocionar la salud de la población. Asimismo, indica que para cumplir con su misión debe fomentar el desarrollo del conocimiento científico técnico y la investigación.

Desde sus inicios este organismo se enfrentó a los desafíos regulatorios que le impone la permanente innovación de los productos que fiscaliza. El desarrollo de terapias y tecnologías emergentes como la terapia génica y celular; la ingeniería de tejidos; la nanomedicina; los sistemas de liberación controlada de medicamentos; los nuevos métodos de diagnóstico con base en técnicas moleculares; y la modelización y simulación de ensayos pre-clínicos, entre otros, exigen a la ANMAT el diseño de estrategias que permitan la evaluación temprana y eficaz de estos productos innovadores.

En este sentido, cabe decir que el paradigma de la ciencia reguladora se modifica en función de las necesidades que se le presentan a la ANMAT cuando debe evaluar el impacto social -y no sólo terapéutico- de los productos que regula. Si bien la ciencia reguladora se constituye como un proceso que supone la toma de decisiones basada en el conocimiento científico, en muchas ocasiones, el desarrollo científico-tecnológico implica trabajar en márgenes de incertidumbre e incorporar al análisis dimensiones tales como la precaución y el análisis de riesgos en función de los beneficios que su utilización tendrá en la salud de las poblaciones. De esta manera, vemos cómo entran en juego los conceptos de incertidumbre científica, principio de precaución, metodologías científicas no estándar y mejor conocimiento disponible, entre otros.

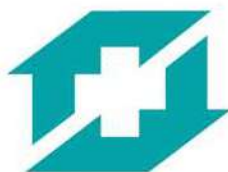
La ciencia reguladora se ocupa de la incertidumbre cien-

tífica desde el supuesto que los procedimientos, metodologías y técnicas utilizadas en la ciencia académica necesitan ser modificados y adaptados para responder a los requerimientos de la toma de decisiones en materia de regulación de productos para la salud. Complementariamente, aplica el principio de precaución, entendido como una acción de protección de la población, aun cuando se verifique una escasa evidencia científica para establecer una relación entre el problema y sus consecuencias sociales. En otras palabras, las actividades que se enmarcan bajo la "Ciencia Reguladora" requieren de una revisión de los patrones epistemológicos establecidos por la "Ciencia Académica" en función de su campo específico de acción y sus consecuencias sociales concretas.

La ciencia reguladora se define como el conjunto de conocimientos que sustentan las acciones regulatorias; o de manera más específica y de acuerdo a una de las definiciones mayormente aceptadas a nivel internacional, se entiende a la ciencia reguladora como la "ciencia que estudia el desarrollo de métodos, herramientas, estándares y criterios para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y performance de los productos sanitarios". Una segunda definición, también muy utilizada a nivel mundial, define a la ciencia reguladora como "el conjunto de disciplinas científicas que se aplican en la evaluación de seguridad, eficacia y calidad de los productos sanitarios y que sustentan la toma de decisiones a través de su ciclo de vida".

Frente a estos escenarios, la ANMAT reconoce que la capacitación y actualización del recurso humano requiere de una mirada reflexiva que establezca los nuevos conocimientos y mecanismos de acción necesarios para abordar con eficacia las actividades que desarrolla. En efecto, la formación de una masa crítica de profesionales en ciencia reguladora se presenta como un espacio necesario para legitimar sus vínculos con la sociedad y mantener su reconocimiento nacional e internacional.

En este marco se crea la Maestría en Ciencia Reguladora como un ámbito que incluye distintas perspectivas científicas, técnicas y sanitarias que contribuyan a entender las bases de la regulación de productos para la salud. Este logro puede darse gracias al impulso que la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (UBA) le otorgó al proyecto, y al consenso alcanzado para la formación de profesionales que se ubiquen a la



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.

vanguardia de la fiscalización en este campo, a partir de la aplicación de nuevos paradigmas y herramientas metodológicas.

La Resolución 690/18 del Consejo Superior de la UBA crea la Maestría en Ciencia Reguladora en la Facultad de Farmacia y Bioquímica y en colaboración con las Facultades de Ciencias Económicas, Ciencias Veterinarias, Derecho, Filosofía y Letras, Medicina y Odontología.

Este posgrado tiene una duración de dos años, con 16 asignaturas y dos orientaciones: socio-sanitaria y científico-sanitaria. El perfil interdisciplinario que posee esta maestría distinguirá a los futuros profesionales que gestionen los distintos escenarios que plantean la regulación de los medicamentos, alimentos y tecnología médica. Quienes hayan completado la Maestría obtendrán un título académico cuyo correspondiente diploma será expedido por la Universidad de Buenos Aires, según lo establecido por la mencionada Resolución. Denominación del Título que otorga: Magister de la Universidad de Buenos Aires en Ciencia Reguladora de Productos para la Salud.

El posgrado incluirá, desde distintas perspectivas científica, técnica y sanitaria, los diversos procesos involucrados en el descubrimiento, evaluación, producción y comercialización de productos sanitarios, cómo fluye y se recopila la información generada por todos los actores involucrados, cómo se identifican peligros y analizan riesgos asociados y, fundamentalmente, cómo se construye la evidencia que sustente, con la menor incertidumbre posible y en tiempo adecuado, las acciones regulatorias.

Otro aspecto a resaltar es que no está destinado exclusivamente a aquellos que se desempeñan en agencias

reguladoras gubernamentales. La Maestría se enfoca en profesionales de diferentes ámbitos, como por ejemplo a quienes se desempeñan en el ámbito académico de la ciencia reguladora, en tanto, el conjunto de conocimientos que sustenta la regulación explica la génesis, el sustento y el porque de las regulaciones, permitiendo comprender el propósito de las mismas y, fundamentalmente, dando herramientas para su comprensión, mejora o reformulación en base a los nuevos escenarios producidos por la innovación. Por ello, el potencial de los interesados es amplio abarcando no solo agentes reguladores / académicos, sino también profesionales del ámbito amplio de la regulación.

La Maestría cuenta con la riqueza y prestigio del plantel docente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y de ANMAT donde sus integrantes aportan experiencias personales y profesionales, que promueven la integración de visiones disciplinares diversas en el marco de una oferta académica que se confeccionó con contenidos actualizados, con nuevos recursos, con la utilización efectiva de nuevas tecnologías de información y comunicación al momento del diseño de la presente propuesta didáctica.

Objetivos del Posgrado:

- Difundir los principios y esquema de trabajo de la ciencia reguladora como paradigma actual en la función pública, particularmente en salud.
- Optimizar la evidencia disponible que permita la toma de mejores decisiones y asimismo seleccionar aquellas tecnologías efectivas y, en lo posible costo-efectivas, para fortalecer la transparencia de los procesos de registro y fiscalización de productos para la salud.
- Propender a la consolidación de la ciencia reguladora en ámbitos públicos y sanitarios, en beneficio de la salud de la población y el mejoramiento de la calidad de vida de los ciudadanos.
- Gestionar procesos de investigación, comunicación y docencia académica en el campo de 10s estudios sociales y económicos de la ciencia, la tecnología y la innovación.

Este nuevo desafío, implica no sólo la capacitación y actualización de profesionales expertos en gestión regulatoria, sino también en la convergencia entre Estado y Universidad, dos actores claves en el impulso de la ciencia y técnica en el país, afianzando en este caso el campo de los asuntos regulatorios en productos para la salud. ■



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

Laboratorio de Control S.A.

NUESTROS SERVICIOS

NUEVO EQUIPO ICP-OES PRECIO PROMOCIONAL

- Espectrofotometría de Absorción Atómica
- Espectrofotometría Infrarroja
- Microbiología
- Ensayos Físicoquímicos
- Análisis por Cromatografía Líquida (IR-DAD-UV-FL-COND)
- Desarrollo y Validaciones de técnicas analíticas
- Análisis de efluentes
- Cromatografía gaseosa (Detectores FID, μ DCE, DCT)
- Tamaño de Partícula (Difracción Laser - Microscopia)
- Ensayos Mét. Elisa (Micotoxinas - Gluten)
- Análisis de agua (Físicoquímico y Microbiológico S/ Ley - CAA)

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

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

HABILITACIONES CERTIFICACIONES



Tte. Gral. Guido 1095 (1708) Morón • Bs. As.
Tel.: (54-11) 4483-4494/97 ó 4627-7774 • administracion@labco.com.ar • www.labco.com.ar

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

Vinculación tecnológica

El CONICET fue anfitrión de una reunión entre las Oficinas de Vinculación y Transferencia Tecnológica

El encuentro es promovido por el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Lic. Ingrid Lucero Parada
Relaciones Institucionales del CONICET

El segundo encuentro de Oficinas de Vinculación y Transferencia Tecnológica (OVTs) impulsado por la Dirección General de Ciencia y Tecnología del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, tuvo lugar en el Centro Cultural de la Ciencia (C3) y contó con la Gerencia de Vinculación Tecnológica (GVT) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) como anfitriona y moderadora del encuentro. En ese rol brindó, de la mano de Franco Puccio y Ramiro Picasso de la GVT, una charla sobre política de **propiedad intelectual y procedimientos para la protección y transferencia de los resultados de investigación**.

Pero, ¿qué son las OVTs? Son estructuras formales con las capacidades necesarias para gestionar la protección y comercialización de los resultados de la actividad de Investigación y Desarrollo (I+D) de una institución u organismos del Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación al sector privado o a la sociedad en general. Debido a la relevancia que ha ganado la temática en el ámbito académico-científico, el número de oficinas ha aumentado y, con ello, también el número de personas dedicadas a gestionar la vinculación y transferencia: los llamados vinculadores.

La misión de las OVTs es promover la vinculación y transferencia tecnológica enlazando las demandas de **innovación tecnológica** de los sectores socio-productivos y los equipos de investigadores y profesionales capaces de responder a esos requerimientos. La vinculación, en un sentido más amplio, se ocupa de facilitar la inserción de recursos humanos de formación técnica y científica de alto nivel en el sector productivo -empresas, PyMES, emprendedores, entre otros- y el fomento de la creación de empresas o nuevas industrias de base tecnológica, promoviendo los vínculos entre la ciencia, la industria y la sociedad.

¿Por qué un encuentro de OVTs?

Hasta el momento, las OVTs trabajaban sin compartir formalmente

sus prácticas, conocimientos y experiencias, más allá del contacto diario profesional con otras oficinas afines. El Gobierno de la Ciudad detectó hace un tiempo la necesidad que tenían de poner en valor y compartir entre pares su trabajo y en este sentido promovió un espacio de intercambio y reflexión para conocer distintas experiencias, fortalecer vínculos y seguir fomentando la innovación en la industria a través de la vinculación tecnológica.

“En el marco del programa Sinaptec, empezamos a ver que las oficinas no estaban conectadas, no se conocían y que aplicaban ciertas buenas prácticas que resultaban interesantes para compartir. A partir de esto, nos pareció propicio generar un espacio para que, en principio, se conocieran entre sí, sepan quién es quién, dónde están y en qué están trabajando”, explicó Anabella Fassiano, Gerente de Vinculación Tecnológica del Gobierno de la Ciudad.

“El objetivo final es que las oficinas de alguna manera se capaciten, se profesionalicen y que a la hora de encontrarse con una oportunidad de vinculación y de transferencia tengan más herramientas de llevar un proyecto exitoso”, agregó Fassiano.

El CONICET como anfitrión

En cada encuentro una oficina es la anfitriona y la encargada de introducir un tema para compartir su experiencia con casos prácticos. En este segundo encuentro ese rol lo realizó el Consejo y los referentes de la Gerencia de Vinculación Tecnológica (GVT) realizaron una exposición sobre

cómo se gestiona la política de propiedad intelectual en la institución y la evolución del proceso de gestión de patentes en los últimos diez años.

Ramiro Picasso, Coordinador General de la GVT comenzó asegurando que se trabaja “para dar respuesta a los más de doscientos sesenta institutos de investigación de todo el país y sobre un universo de aproximadamente 11 mil investigadores, de los



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 NAALES**

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

- **JABONES MEDICINALES SÓLIDOS Y LÍQUIDOS**

- **AEROSOLAS 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





cuales una gran mayoría trabaja en temas de susceptibles de ser protegidos por alguno de los distintos derechos de propiedad intelectual”.

Explicó que “el manejo de la propiedad intelectual es muy complejo: implica negociaciones muy arduas, coordinación con otros organismos, un constante relevamiento de tecnologías susceptibles de ser protegidas y de capacidades que pueden ser ofrecidos en el mercado y, por supuesto, todo lleva intrínseco un trabajo de gestión que hacemos **día a día** quienes trabajamos en la gerencia”.

“La gestión de la propiedad intelectual conlleva un lenguaje técnico-jurídico complejo que requiere de recursos

humanos especializados que puedan actuar de interfase entre los diversos actores involucrados. Además, implica negociaciones muy arduas, coordinación con otros organismos, análisis de los proyectos y su estado de maduración, y todo lleva intrínseco un trabajo de gestión que hacemos día a día quienes trabajamos en la gerencia”, explicó.

Por su parte, Franco Puccio, quien coordina las áreas de Salud, Alimentos y Biotecnología en la GVT, señaló: “El proceso de vinculación responde a dos vías: una es la que se hace desde el Consejo, relevando las capacidades y tecnologías existentes para ofrecer al sector productivo, y la otra es a la inversa: conocer las demandas y necesidades del sector productivo para ver de qué manera el Consejo puede dar respuesta en función de sus capacidades y tecnologías”.

Para concluir, ambos especialistas acordaron que las necesidades y demandas de empresariado cambian de un año a otro. “En ese proceso, la comunicación de ida y vuelta es muy valiosa”, afirmaron.

OVTs e instituciones que participaron:

- Instituto Nacional de Tecnología Agrícola
- UBATEC
- Universidad Nacional de Quilmes
- INIS BIOTECH
- Centro de Estudio Tecnológico Nacional (CETEN)
- Instituto de Investigaciones Biotecnológicas (IIB-INTECH, CONICET-UNSAM)
- Instituto Nacional de Tecnología Industrial
- Fundación Instituto para el Desarrollo Productivo y Tecnológico Empresarial de la Argentina (DPT).
- Universidad Tecnológica Nacional
- Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación
- Instituto Balseiro
- Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBIOBA, CONICET-MPSP) ■

SERVICIO TÉCNICO PARA EVENTOS



GRUPO GUIBA

SERVICIOS TÉCNICOS PARA EVENTOS

Traducción Simultánea por Infrarrojo

Pantallas de Leds

Círculo 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



Ingrid Lucero Parada, es Licenciada en Ciencias de la Comunicación por la Universidad de Buenos Aires, y posee un postgrado en Comunicación Ambiental por la Universidad Nacional de La Plata. Forma parte del equipo de Relaciones Institucionales del CONICET, orientada específicamente a la difusión y promoción de los proyectos de transferencia tecnológica que lidera la Gerencia de Vinculación Tecnológica.



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

Incertidumbre en la medición para la industria farmacéutica

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

ML Jane Weitzel,^a Juris Meija, PhD,^b David LeBlond, PhD,^c Steven Walfish^d

Resumen

Este artículo de *Estímulo* describe la incertidumbre en la medición (MU, por sus siglas en inglés) para la industria farmacéutica.

La teoría metrológica de la incertidumbre en la medición incluye conceptos importantes, aunque sutiles, que son fundamentales entender. Este artículo de *Estímulo* presenta estos conceptos, explica su significado y los compara con términos y conceptos existentes en la industria farmacéutica. La metrología se enfoca en la ciencia de realizar mediciones que sean aptas para el propósito destinado. Se tratan ideas basadas en la metrología, tales como que el valor verdadero y el error son “incognoscibles”, lo que implica que son de poca utilidad; sin embargo, son conceptos claves, ya que el objetivo de una medición es obtener una indicación del valor verdadero y entender la incertidumbre del valor medido. Se presenta el concepto de teoría de la probabilidad como un “grado de creencia” a diferencia de la perspectiva frecuentista en el análisis de la medición. Se introduce el vínculo entre la teoría de la probabilidad y la toma de decisiones.

Luego, se presenta a grandes rasgos el proceso para evaluar la incertidumbre de la medición. Describe cómo se debe reportar la incertidumbre en la medición. Se listan referencias que incluyen varios ejemplos desarrollados que describen el proceso más a fondo y con mayor detalle. Por último, se provee un ejemplo para un análisis farmacéutico típico.

Estructura y público para este artículo de estímulo

Esta discusión metrológica sobre la incertidumbre en la medición (MU) puede presentar conceptos y términos que son nuevos o poco familiares. Con el fin de que las definiciones y discusiones acerca de estos términos y conceptos no interrumpen el flujo de este artículo de *Estímulo*, estos términos se han compilado y se presentan en el *Apéndice*. El lector puede revisar estas definiciones de manera independiente para aprender acerca de los conceptos de metrología y consultarlas cuando sea necesario. Cuando una definición sea directamente pertinente para sustentar una

explicación o discusión, esta puede repetirse en el artículo de *Estímulo*.

La terminología metrológica se toma del *International Vocabulary of Metrology*, 3a edición,¹ conocido como VIM3, y de la *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*, conocida como GUM. Estas fuentes fueron provistas por el Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM).

Este artículo de *Estímulo* está dirigido a personas en la industria farmacéutica que generan valores de informe, al igual que a aquellos que usan dichos valores—asuntos regulatorios, tecnología farmacéutica, producción y garantía de la calidad. La incertidumbre en la medición es un componente del enfoque de ciclo de vida para procedimientos analíticos y el propósito de este artículo de *Estímulo* es presentar este concepto a la industria.

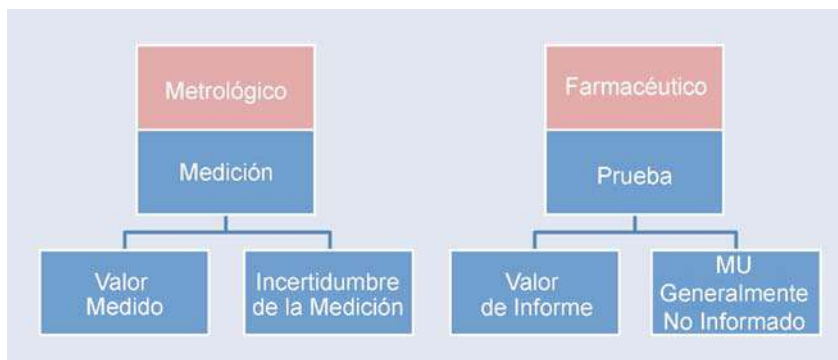
Incertidumbre en la medición

Según la norma ISO 21748:2017 de la International Organization for Standardization (ISO):²

El conocimiento de la incertidumbre asociada con los resultados de la medición es esencial para la interpretación de los resultados. Sin evaluaciones cuantitativas de la incertidumbre, es imposible decidir si las diferencias observadas entre los resultados reflejan más que una variabilidad experimental, si los artículos de prueba cumplen con las especificaciones, o si se han infringido leyes basadas en límites. Sin información acerca de la incertidumbre, existe el riesgo de que haya una malinterpretación de los resultados. Las decisiones incorrectas tomadas en estos términos pueden resultar en gastos innecesarios en el sector industrial, procesamiento jurídico incorrecto o tener consecuencias de salud o sociales desfavorables.

La incertidumbre en la medición es uno de los dos componentes del resultado de una medición—el valor medido y la incertidumbre en la medición asociada con este. La definición de incertidumbre en la medición que se encuentra en el VIM3 es la de “un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores cuantitativos que se atribuyen a un mensurando, basado en la información usada”. Esencialmente, nunca se puede conocer con absoluta certeza el valor verdadero (es decir, el valor cuantitativo del

Figura 1: El resultado de la medición se presenta en términos metrológicos y farmacéuticos. Existen varios componentes que forman parte de esta incertidumbre, tales como la variabilidad (tal como lo expresa la desviación estándar) de mediciones repetidas, el error sistemático o sesgo en el procedimiento analítico (y su incertidumbre), y el conocimiento incompleto de lo que se está midiendo, la naturaleza del mensurando. La GUM recomienda un proceso definido para evaluar todos los componentes de la incertidumbre, lo que permite informar tanto el valor de informe como la incertidumbre en su medición para tomar decisiones informadas.



mensurando) que se está midiendo. En los análisis farmacéuticos se realiza una medición y se determina el valor de informe; sin embargo, no se puede saber a ciencia cierta qué tan cercano está el valor de informe al valor verdadero. Por ejemplo, en una valoración para determinar la potencia verdadera de una muestra en particular, la incertidumbre en la medición sería el intervalo dentro del cual se cree, con alguna probabilidad establecida, que se halle la potencia

verdadera. La *Figura 1* compara los términos metrológicos y farmacéuticos para una medición.

La incertidumbre en la medición y la probabilidad

La GUM y la literatura científica relacionada de metrología destacan que el valor verdadero y el error nunca pueden conocerse para ningún tipo de medición dada. Por

Soluciones integrales, incorporando innovación, calidad y servicio desde 1939



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

Servicios de entregas regulares e inmediatas.



SiliaChrom[®] Proveedor sugerido por la USP



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

Bajos costos, amplia variedad de columnas para desarrollos.



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

B&W TEK
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



ende, nunca se puede establecer de manera definitiva el valor verdadero; solo se puede hacer una inferencia probabilística acerca de un valor verdadero específico medido. Por ejemplo, podemos cuantificar nuestro grado de creencia como una probabilidad de que el valor verdadero se encuentra dentro de algún intervalo fijo de incertidumbre (es decir, un valor de informe \pm una constante). Hacer esto es informativo, ya que las consecuencias de nuestras decisiones dependen generalmente de valores verdaderos en lugar de valores de informe. La importancia de la incertidumbre en la medición en la toma de decisiones en el área farmacéutica resulta evidente cuando se considera que los pacientes consumen tabletas, no valores de informe. Estos conceptos se ilustran en las figuras que se presentarán más adelante en este artículo de *Estímulo*.

El grado de creencia se expresa como una probabilidad basada en la información disponible, como la medición, datos de experimentos anteriores o mediciones, teorías científicas conocidas, experiencia con sistemas de medición o muestras relacionadas y probablemente otras fuentes. También se asume que no se han cometido errores al realizar o informar la medición.

Si bien el valor verdadero y el error son incognoscibles, la teoría de la incertidumbre en la medición explica aquello que es conocible y cómo evaluarlos, al igual que cómo usar esta información en la toma de decisiones.

La estadística bayesiana provee un enfoque coherente para aprender de la evidencia a medida que esta se acumula.³ Desde el punto de vista bayesiano, la distribución posterior que se obtiene a partir de una medición y otra información previa contienen todo lo que se puede saber acerca del valor cuantitativo del mensurando. Se puede resumir esta distribución de varias maneras (media y desviación estándar, cuantiles, etc.). La ubicación central nos da una idea del “valor estimado” y la dispersión de la distribución nos brinda información acerca de la incertidumbre. Un enfoque práctico es estimar o aproximar esta distribución posterior a partir de la información disponible y usar las características de esta distribución para expresar la incertidumbre en la medición. Sin embargo, es importante recordar que es la misma distribución completa, no el resumen de varias medidas, la que contiene toda la información disponible acerca del valor verdadero.

Terminología metrológica y farmacéutica

Un preámbulo acerca de la historia y terminología de la incertidumbre en la medición

El uso de la incertidumbre en la medición ha sido impulsado por la necesidad de una buena toma de decisiones en los sectores donde se usan mediciones, como en el industrial, comercial y científico. El uso de mediciones requiere incluir información acerca de la confiabilidad de dicha medición. Esto ha sido explícitamente reconocido por los órganos judiciales, en particular por la Corte Suprema de los Estados Unidos en el caso *Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals*⁴, en el que se requirieron mediciones científicas con una “tasa de error conocida o posible”. En

1993 se publicó la GUM para proveer un consenso internacional acerca de cómo evaluar y expresar esta información sobre la confiabilidad como incertidumbre en la medición. En la actualidad, la disciplina de la metrología cuenta con términos y definiciones específicos para los conceptos de medición. Estos siguen evolucionando, por lo cual se dirige al lector a la publicación *Terminological Aspects of the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)*⁵ para obtener información sobre debates detallados acerca de estas definiciones y su importancia. De igual manera, la guía Eurachem *Terminology in Analytical Chemistry—Introduction to VIM3 (2011)*⁶ contiene definiciones y debates pertinentes a la química analítica.

Este artículo de *Estímulo* usará términos provenientes de la industria farmacéutica en la medida de lo posible y explicará los términos metrológicos cuando se usen. Sin embargo, para entender la incertidumbre en la medición y poder acceder a la mayor parte de la literatura e información en el campo de la metrología, resulta útil tener conocimiento básico de los términos metrológicos.

Términos metrológicos usados en este artículo de *Estímulo*

Los términos metrológicos se definen y analizan en el *Apéndice*.

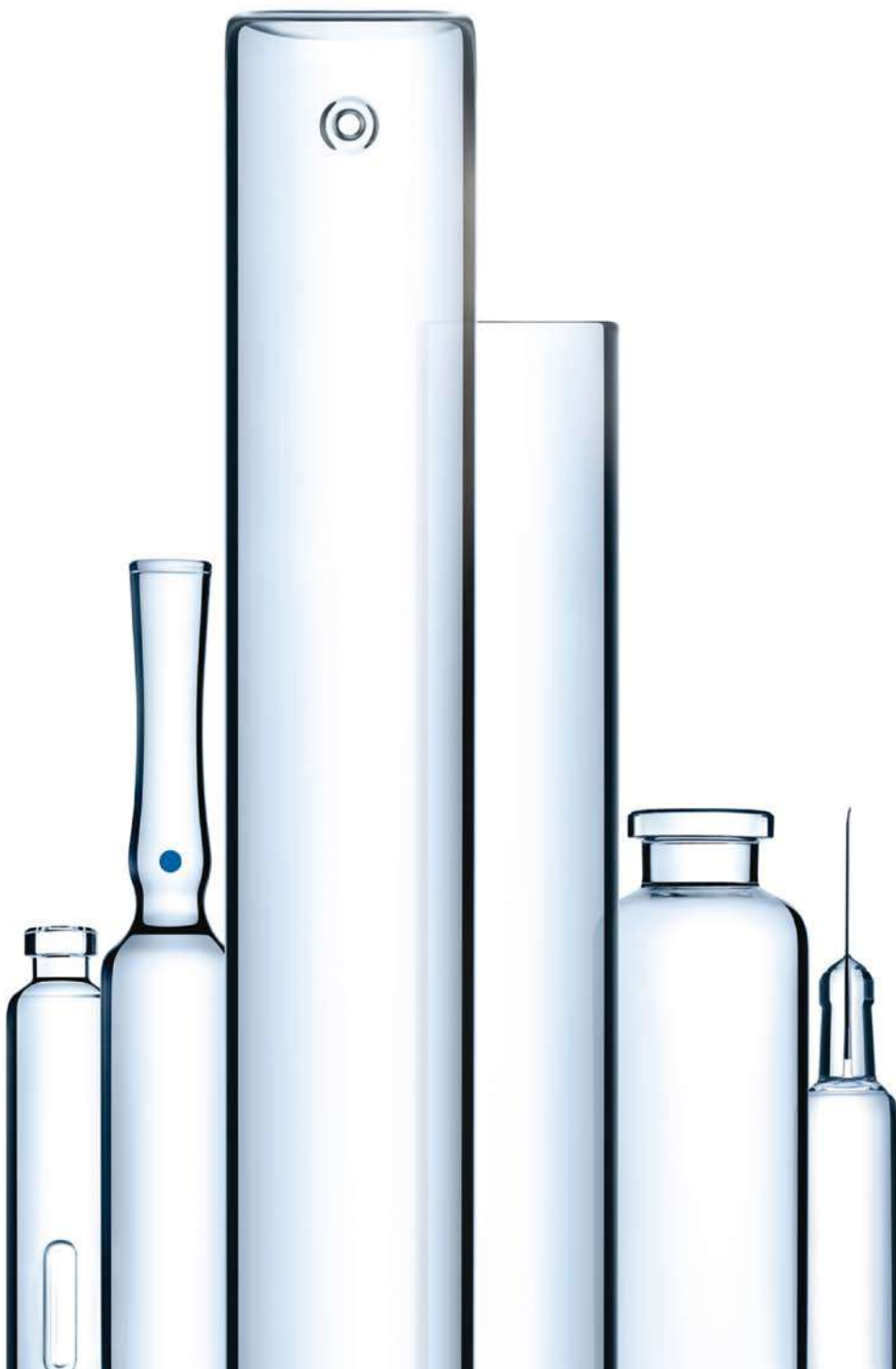
Uso de la incertidumbre en la medición en la industria farmacéutica

La incertidumbre en la medición es un componente clave en el enfoque de ciclo de vida de los procedimientos analíticos que está siendo adoptado en la industria farmacéutica.^{7,8,9,10,11,12} En particular, la incertidumbre de medición diana u objetivo (TMU, por sus siglas en inglés) que representa el valor máximo para la incertidumbre, asociada a un valor de informe para que este sea apto para el propósito, es uno de los componentes claves. En el perfil analítico esperado (ATP, por sus siglas en inglés), la incertidumbre de medición diana ayuda a definir la calidad requerida del valor de informe producido mediante el procedimiento analítico. La regla de decisión, que se define en el *Apéndice*, provee la probabilidad aceptable de estar en lo incorrecto cuando se toma una decisión. Se requiere de la incertidumbre en la medición para determinar la probabilidad establecida en una regla de decisión. La incertidumbre de medición diana es un criterio clave para el desempeño del procedimiento analítico a lo largo de su vida, desde el desarrollo hasta la calificación y la verificación continua del desempeño. Con el aumento del uso de la incertidumbre en la medición, se hace necesario un entendimiento común acerca de su evaluación. Este artículo de *Estímulo* sugiere dicho enfoque.

Incetidumbre de medición diana

Al establecer los criterios de aceptación para el desempeño de un procedimiento analítico, es necesario establecer un valor máximo aceptable para la incertidumbre en la medición. Este valor máximo aceptable no es un valor que

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

tenga que alcanzarse, por el contrario, es el valor máximo que puede tener la incertidumbre en la medición y aún ser aceptable. El artículo de *Estímulo* de la USP, *Fitness for Use: Decision Rules and Target Measurement Uncertainty* and the Eurachem/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guide, *Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement*¹³ analiza en detalle cómo se debe establecer la incertidumbre de medición diaria (TMU).

Análisis del riesgo

Según se establece en la guía Q9 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), un riesgo es la combinación de la probabilidad de un evento y las consecuencias (costos) de dicho evento, si llegase a ocurrir. La evaluación de la incertidumbre en la medición es un componente del análisis del riesgo y de la gestión de conocimientos, ya que expresa un evento (es decir, el valor verdadero de la cantidad del mensurando) de manera probabilística. El proceso de análisis del riesgo incluye identificar las fuentes de riesgo potenciales, entenderlas y establecer controles adecuados en estas. La guía Eurachem *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*¹⁴ incluye un análisis exhaustivo acerca de la identificación de fuentes de incertidumbre. Mediante la evaluación de la incertidumbre en la medición se cumplirán los requisitos de análisis del riesgo que se establecen en las guías y reglamentaciones farmacéuticas.

Discusión acerca de la incertidumbre en la medición

Los conceptos relativos a la incertidumbre en la medición se presentan en una serie de figuras a continuación, junto con una breve discusión. La ubicación de valores en las figuras puede haberse exagerado con el fin de ilustrar de manera más fácil estos conceptos. El valor verdadero se muestra fuera de la función de densidad de probabilidad (PDF, por sus siglas en inglés) con fines ilustrativos; de manera realista, puede encontrarse dentro de esta función.

En las figuras se usan histogramas para ilustrar grupos de valores medidos individuales, tales como aquellos obtenidos a partir de un estudio de repetibilidad o un estudio de precisión intermedia. La altura de la barra representa el número de veces que un valor medido individual se obtuvo para el intervalo que abarca la barra. La función de densidad de probabilidad subyacente que generó los valores medidos no se conoce con exactitud, pero se ilustra mediante una curva normal con el mejor ajuste.

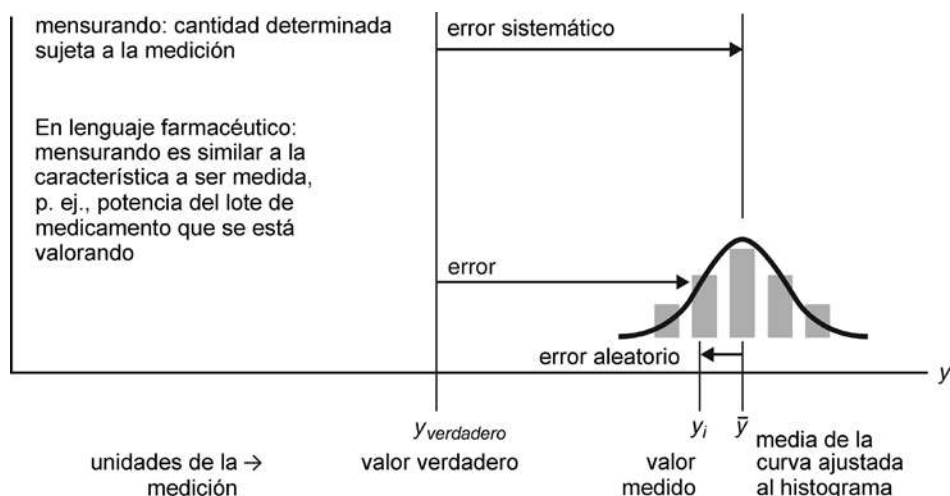
En algunas figuras se presenta una función de densidad de probabilidad hipotética que no se deriva del ajuste a un histograma. Cada punto en la curva de la función de densidad de probabilidad se puede considerar como la densidad de probabilidad. El área debajo de la curva, en medio de cualquier intervalo arbitrario, es la probabilidad del grado de creencia de que el valor verdadero del mensurando se encuentre dentro de ese intervalo.

Error

La *Figura 2* ilustra la relación entre el valor verdadero y el valor medido, error (error en este caso significa error total), error sistemático, error aleatorio y ajuste de los datos al histograma.

La metrología trata al error como la diferencia entre el resultado de una medición (y_i) y un valor verdadero ($y_{\text{verdadero}}$) del mensurando ($y_i - y_{\text{verdadero}}$), tal como se identifica en la *Figura 2*. No se puede conocer el valor verdadero de un mensurando. Una de las razones es que, si bien se asume que no se han cometido errores, se pueden cometer sin saberlo. Otra razón es que la definición del mensurando puede no estar completa. Esto se conoce como incertidumbre definicional (intrínseca) y se discute en el *Apéndice*. Ya que no se puede conocer el valor verdadero del mensurando, el error en la medición es también incognoscible, ya que el error es la diferencia entre el resultado obtenido y el valor verdadero. Sin embargo, se puede evaluar el error de indicación o lectura, que es la parte de la incertidumbre que proviene del sistema de medición. El error de indicación incluye tanto el error sistemático como el error aleatorio. El error de indicación es la diferencia entre el valor medido y el valor asignado para un estándar de referencia, según se muestra en la *Figura 3*. El error de

Figura 2: Se presentan la terminología metrológica y el glosario farmacéutico para mensurando, medición y errores.





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®



www.wakopyrostar.com

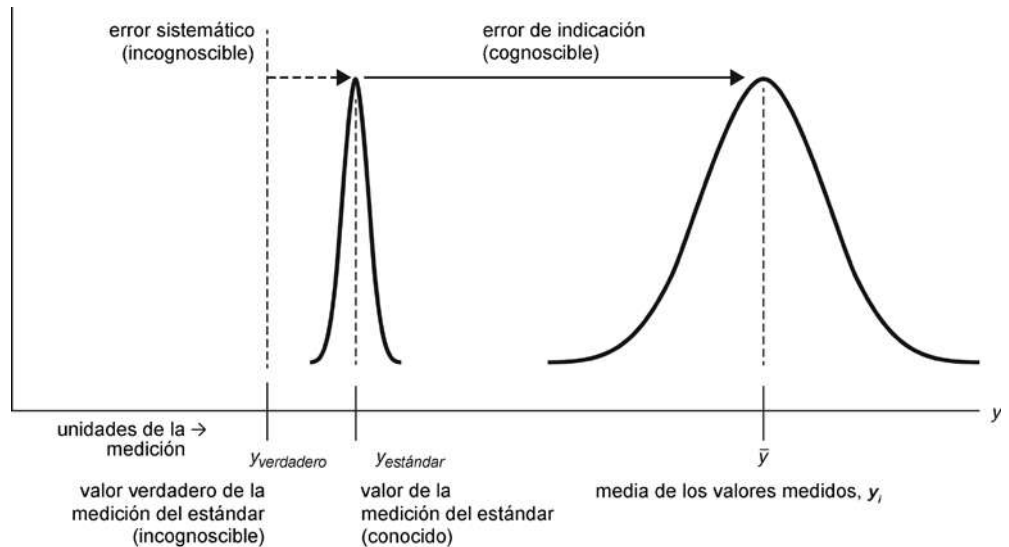
Wako

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



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

Figura 3: El error de indicación, que se obtiene al medir un estándar de referencia, es la diferencia entre el valor medido y el valor asignado al estándar de referencia.



indicación se relaciona con la parte de la incertidumbre que proviene del sistema de medición. La incertidumbre de la indicación incluye tanto la incertidumbre del estándar de referencia como la incertidumbre resultante de llevar a cabo el método.

Errores sistemáticos y error aleatorio

En la *Figura 4*, los resultados de la medición se muestran nuevamente como un histograma y la distribución de frecuencia normal aproximada (curva de color negro) ajustada a los datos de fondo del histograma. Adicionalmente, se agregan (curva de color gris) subyacente, la función de densidad de probabilidad verdadera (teórica o poblacional) y su media, que se definiría mediante una cantidad infinita de datos.

Se muestran algunos componentes del error sistemático en la *Figura 4*:

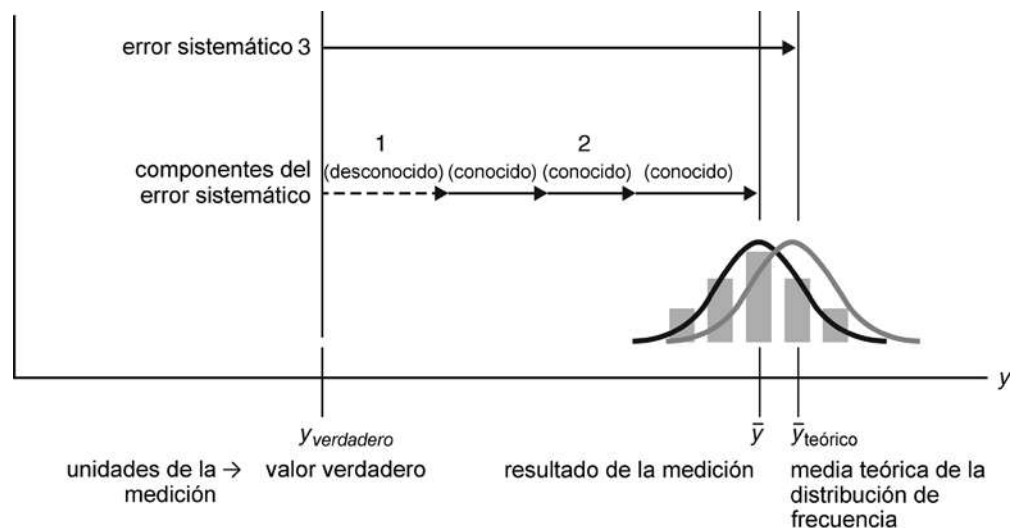
1. Todo componente desconocido o incognoscible se muestra como un componente "desconocido" del error

sistemático. Los ejemplos pueden ser errores tales como en el volumen de entrega de una pipeta. Se usan sistemas de control de pipetas para reducir la probabilidad de este tipo de errores, pero todavía pueden llegar a ocurrir. Otros componentes "desconocidos" pueden ser mucho más difíciles de tomar en cuenta, como imperfecciones en el modelo de calibración o desviaciones de las hipótesis estadísticas (p. ej. normalidad, independencia, constancia en la varianza de la medición).

2. Incertidumbre de las correcciones hechas para errores sistemáticos conocidos.
3. Media desconocida de la función de densidad de probabilidad teórica definida por los datos.

Se usa el error sistemático y el error aleatorio en la industria farmacéutica, pero con frecuencia se asume que el error sistemático se conoce con exactitud. El componente incognoscible del error sistemático se introduce mediante el enfoque metrológico.

Figura 4.: El error sistemático incluye un componente incognoscible del error sistemático que se introduce mediante el enfoque metrológico.



Be sure. **testo**



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

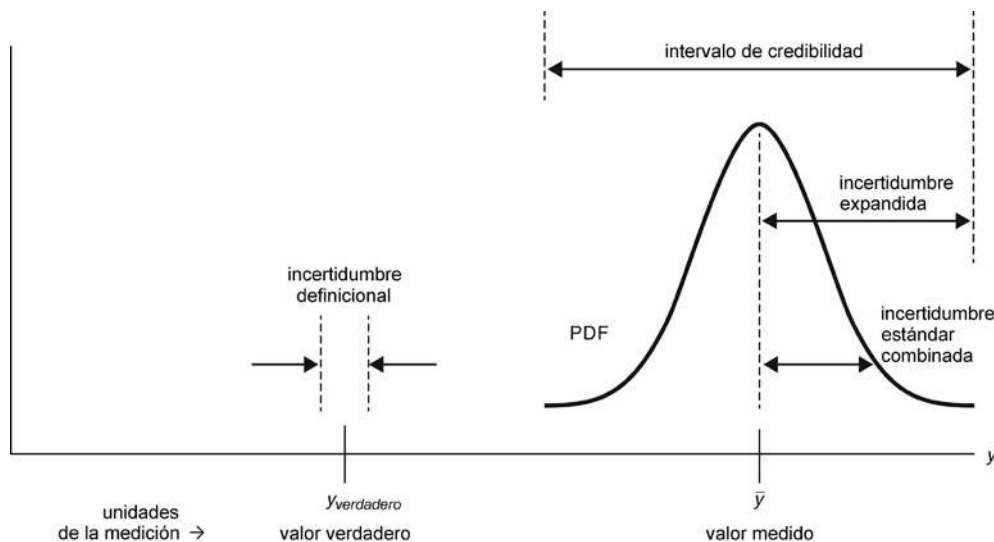
- Integración de sondas de temperatura y humedad, así como transmisores de cualquier otra variable (ej. Presión diferencial en salas limpias - punto de rocío en aire comprimido).
- Combinación de sensores inalámbricos o Ethernet en un mismo sistema.
- Operación autónoma, segura y eficiente.
- Emisión 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.

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

Figura. 5: Se ilustran la incertidumbre definicional, incertidumbre estándar combinada, incertidumbre expandida y el intervalo de credibilidad.



Objetivo de realizar una medición

La Figura 5 introduce la incertidumbre estándar combinada, incertidumbre expandida, intervalo de credibilidad e incertidumbre definicional o intrínseca. Estos se definen en el Apéndice. En la Figura 5 la curva ya no es un histograma o una distribución de la frecuencia, sino una función de densidad de probabilidad (referida como una distribución posterior del valor verdadero del mensurando, de acuerdo con los datos).

Se usa aquí el término “intervalo de credibilidad” para referirse a un intervalo que incluye el valor cuantitativo verdadero específico del mensurando, asociado con una medición específica de una muestra específica, con una probabilidad establecida. Los intervalos de credibilidad pueden derivarse fácilmente de una función de densidad de probabilidad posterior, que resulta de un análisis bayesiano de los resultados de la medición y otra información previa pertinente. Los intervalos de credibilidad también se denominan “intervalos de cobertura” en el sentido en que dicho intervalo “cubre” el valor verdadero específico con la probabilidad establecida. La VIM3 y la GUM usan el término “intervalo de cobertura” para definir un intervalo dentro del cual se cree que pueda encontrarse el valor verdadero. Sin embargo, el término “intervalo de cobertura” también se usa en estadística para referirse a otros tipos de intervalos tales como de confianza, de predicción o intervalos de tolerancia. En este caso, cobertura implica “cobertura en ensayos repetidos”, ya que dichos intervalos incluyen valores verdaderos basados en análisis repetidos de la misma o de diferentes muestras y la repetición del cálculo del intervalo registrando la probabilidad de todas las muestras posibles. La incertidumbre en la medición se ocupa de la incertidumbre en mediciones específicas, por ende, este tipo de cobertura se encuentra fuera del ámbito de interés. Para evitar confusiones, se usará el término “intervalo de credibilidad” en este artículo, aunque los lectores pueden encontrar el uso del término “intervalo de cobertura” en la literatura especializada en metrología para expresar un concepto equivalente. En el análisis siguiente nos referimos a un “factor de cobertura”, k , que se usa en la estimación del intervalo de credibilidad.

La Figura 5 ilustra los objetivos de realizar una medición. Un primer objetivo es establecer la distribución posterior para el valor verdadero, dado el valor medido y otra información (p. ej. estimaciones de la imprecisión analítica a partir de calificaciones del método u otros experimentos pertinentes). El segundo objetivo es establecer un intervalo en el cual se estime que se pueda encontrar, con un alto nivel de probabilidad, el valor verdadero. Con frecuencia se asume que la distribución posterior del valor verdadero es normal cuando tiene una media equivalente al valor de informe y una desviación estándar, también referida en este artículo como incertidumbre estándar combinada, estimada a partir de estudios de precisión históricos, conocimiento de la contribución de varios componentes y otra información (se asume que la incertidumbre estándar combinada se estima con un alto nivel de exactitud a partir de una amplia muestra de datos). Con frecuencia, se asume un intervalo bilateral, de colas iguales y un alto nivel de probabilidad, tal como el 95%. Se debe justificar todo este tipo de suposiciones.

A continuación, se describe una aproximación bayesiana simplificada para el caso de la muestra grande normal simple descrita anteriormente. Se aproxima la incertidumbre expandida multiplicando la incertidumbre estándar combinada por un factor de cobertura. El intervalo de credibilidad define los valores en los cuales se cree que se encuentra el valor verdadero con una probabilidad establecida. Una incertidumbre estándar (factor de cobertura = 1), centrada en el valor de informe cubre únicamente el 68% de los valores. La comunidad científica espera generalmente una cobertura mayor de la probabilidad asociada, tal como un 95%. También se muestra la incertidumbre definicional. Existen procedimientos bayesianos para casos en los que no se puede justificar la simplificación de este tipo de suposiciones.

La relación entre la incertidumbre estándar, la incertidumbre expandida y el intervalo de credibilidad se muestran en la Figura 6. Los componentes de incertidumbre individuales se combinan para obtener la incertidumbre estándar combinada, la cual se multiplica posteriormente por un factor de cobertura para obtener el intervalo de

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

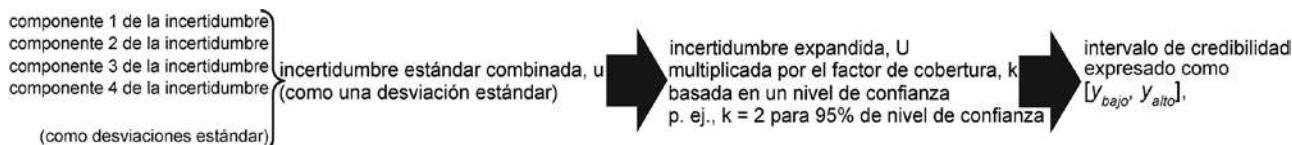
- Entrega rápida de materiales
- Servicio Técnico
- Servicio post venta Inmediato

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

Figura 6: Se muestra la relación entre la incertidumbre, incertidumbre estándar combinada, incertidumbre expandida y el intervalo de credibilidad.



credibilidad. La industria farmacéutica generalmente informa una estimación puntual (un "valor de informe") sin su incertidumbre correspondiente (es decir, un intervalo que incluya el valor cuantitativo verdadero del mensurando específico con, por ejemplo, una probabilidad del 95%). En algunos casos, también se puede informar un intervalo de confianza tradicional del 95%. Como se mencionó anteriormente, los intervalos de confianza tradicionales se calculan usando procedimientos estadísticos, lo que asegura que, mediante el uso repetido en varias mediciones, el 95% de dichos intervalos cubrirá (o incluirá) los respectivos valores cuantitativos verdaderos del mensurando. Desafortunadamente, para una medición en particular, un intervalo de confianza informado no debe malinterpretarse como un intervalo que incluye el valor cuantitativo verdadero del mensurando específico con una probabilidad del 95%. Por otra parte, un intervalo de credibilidad bayesiano sí tiene esta interpretación y, por ende, se recalca su uso como parámetro para la incertidumbre en la medición.

Error sistemático e incertidumbre

En la *Figura 2*, *Figura 3* y *Figura 4*, los errores sistemáticos mostrados son mayores en relación con los niveles de incertidumbre. Esto se hizo para ilustrar los conceptos. En la práctica, se tratan los errores sistemáticos conocidos eliminándolos primero durante el desarrollo del procedimiento. Si esto no es posible, se debe incluir una corrección en el procedimiento. La incertidumbre de dicha corrección es un componente de la incertidumbre y se incluye en la incertidumbre estándar combinada. Por ejemplo, usando el método presentado en el ejemplo A4 de la guía Eurachem, *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*, un estudio de recuperación que consta de 25 experimentos de 100 mg/mL revela una media de 90 mg/mL o un error sistemático de -10 mg/mL. La desviación estándar de las recuperaciones de los 25 experimentos es 4 mg/mL. El factor de corrección calculado es $(100 \text{ mg/mL}) / (90 \text{ mg/mL}) = 1,11$. El error estándar de la recuperación media es $(4 \text{ mg/mL}) / \sqrt{25} = 0,8 \text{ mg/mL}$. Por



iButton® Devices

THERMOBUTTON

Revolucionarios Data Loggers digitales de Temperatura y Humedad

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

THERMOBUTTONS				
	TPD4521	TPD4522	TPD4523	THD4520
Rango de Temperatura	-40/ +85°C	0/ +125°C	15 a 140°C	-20/ +85°C 0 a 100% H.R.
Resolución	0,5°C	0,5°C 0,0625°C	0,5°C	0,6% H.R. 0,04% H.R.
Exactitud	+/- 1°C	+/- 0,5°C entre 20°C y 90°C; +/- 1°C entre 100 y 110°C; +/- 1,5°C a 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)

iButton
Authorized
Solutions
Developer



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.



Together always one step ahead



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:

Farmacéuticas
Alimenticias
Hospitales
Electrónica

Industrias:

Data centers
Textil
Alimentación/Bebidas
Autopartes

Confort:

Hoteles
Centros comerciales
Edificios corporativos

La solución correcta para todos sus requerimientos

Representantes de:



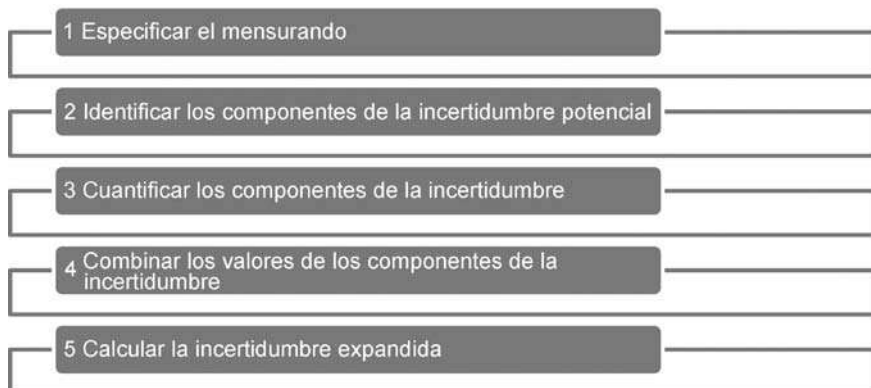
SINAX

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



Figura 7: Se listan los pasos básicos para evaluar la incertidumbre en la medición.



ende, se toma 0,8 mg/mL como la incertidumbre estándar aproximada para el factor de corrección. Este valor se combina con todos los otros componentes de la incertidumbre para obtener la incertidumbre estándar combinada.

Si la eliminación o corrección del error sistemático no es posible, entonces el error sistemático se convierte en parte del procedimiento analítico y el error sistemático estimado asociado con este procedimiento debe establecerse cuando se notifique el valor de informe. Este es un método empírico o definido operacionalmente. Este es el enfoque menos favorable.

Resumen de las figuras

El tratamiento metrológico de los datos para evaluar la incertidumbre en la medición introduce algunos conceptos nuevos a la industria farmacéutica, pero también incluye algunos conceptos conocidos. La característica de que el valor verdadero no puede conocerse explica la importancia de tomar precauciones para evitar cometer errores y definir claramente el mensurando. Está entendido el rol del error sistemático y el error aleatorio en la incertidumbre en la medición. Reportar el valor de informe y su incertidumbre en la medición como un intervalo de credibilidad basado en una función de densidad de probabilidad posterior, sustenta las decisiones tomadas usando dicho resultado de medición.

Cómo informar la incertidumbre en la medición

El resultado de una medición, para ser completo, consta de dos partes, el valor de informe y la incertidumbre en la medición. Informar únicamente el valor de informe puede ser engañoso e implicar que no existe un intervalo, probabilidad, dispersión ni incertidumbre. Cuando el valor de informe se usa como punto de comparación con una especificación, por ejemplo, el usuario final no tiene idea del intervalo en el cual se pueda encontrar el valor verdadero, obstaculizando así su decisión respecto al cumplimiento. Los usuarios no saben si el intervalo se superpone con la especificación y, de ser así, en qué medida. Para evitar confusiones, el valor de informe debe reportarse junto con su respectiva incertidumbre. La guía Eurachem *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement* ofrece orientación acerca de cómo se debe informar la incertidumbre en la medición en varias situaciones.

El formato para informar la incertidumbre en la medición varía. Este puede ser estipulado por los organismos regulatorios, puede ser definido mediante un acuerdo entre el laboratorio y su cliente, o puede definirse mediante la política empresarial. En todos los casos, la información sobre cómo se ha evaluado la incertidumbre y cómo se ha usado la información deben estar fácilmente disponibles. A menos que se especifique algo diferente, el valor de informe debe informarse junto con su incertidumbre, expresada como la incertidumbre expandida U y calculada usando un factor de cobertura, k , de 2. El uso de un factor de cobertura y una incertidumbre expandida provee un intervalo de credibilidad bayesiano aproximado (valor de informe $\pm U$), que es el intervalo dentro del cual se halla el valor cuantitativo verdadero del mensurando específico con una probabilidad aproximada del 95%. Según se mencionó anteriormente, este procedimiento simple hace suposiciones, tal como que existe normalidad en una muestra de gran tamaño, y todas esas suposiciones deben justificarse.

Cómo se evalúa la incertidumbre

El proceso para evaluar la incertidumbre en la medición se describe en detalle en varias referencias.¹⁵

Estas describen cómo usar los datos existentes, como aquellos obtenidos de calificaciones del procedimiento analítico; de la verificación continua; o de experimentos diseñados específicamente para evaluar un componente de incertidumbre. Este artículo de *Estímulo* provee un resumen breve del proceso de evaluación.

Se evalúa la incertidumbre siguiendo los pasos en la *Figura 7*.

Los datos usados para calcular la incertidumbre pueden provenir de diferentes fuentes como los datos de control de calidad, estudios colaborativos, el uso de principios formales de propagación de la incertidumbre, verificación continua y estudios de desarrollo y calificación de procedimientos internos o interlaboratorios. Independientemente de la fuente de los datos usados, los pasos a seguir son los mismos.

Algunas suposiciones se han hecho para este método, tales como la normalidad en los errores de los componentes. Estas suposiciones se explican en la GUM.

NOTA: La segunda parte de este artículo se publicará en una publicación futura.



MEDIGLOVE

38 años
a la vanguardia

Guantes descartables, industriales

Plásticos para industria Accesorios en polietileno Ropa descartable



mediglove.com.ar

Apéndice

La *Tabla A-1* lista los términos metrológicos usados en este artículo de *Estímulo* y provee los términos correspondientes usados en la industria farmacéutica junto con comentarios provistos para clarificar o explicar los términos. Los términos farmacéuticos no son exhaustivos, pero se proveen para

ilustrar los conceptos. Las definiciones metrológicas se toman de la VIM3, a menos que se especifique algo diferente. El número en la definición metrológica es el número asignado a la definición en la VIM3, en la cual se indica el término, seguido de la definición. También se incluyen las notas que son pertinentes para este artículo de *Estímulo*.

Tabla A-1: Se listan los términos metrológicos usados en este artículo de *Estímulo*.

Término metrológico	Términos usados comúnmente en la industria farmacéutica	Comentario	Definición metrológica
Metrología	La metrología es la ciencia de la medición. El mismo término se usa en la industria farmacéutica.	La industria farmacéutica usa el concepto de la buena ciencia de la que forma parte la metrología.	2.2 la ciencia de la medición y sus aplicaciones [NOTA 1—La metrología incluye todos los aspectos teóricos o prácticos de la medición, cualquiera que sea la incertidumbre en la medición y el campo de aplicación.]
Función de densidad de probabilidad (PDF) posterior	N/A	La función de densidad de probabilidad posterior, basada en los datos observados y conocimiento anterior disponible, es un concepto bayesiano alineado con los principios metrológicos de la incertidumbre en la medición.	Cada punto en la función de densidad de probabilidad posterior se puede considerar como la densidad de la probabilidad, o el grado de creencia, de que el valor verdadero del mensurando es el valor debajo de ese punto en la curva.
Valor verdadero	No existe un término comparable. En términos conocidos en la industria farmacéutica, la cantidad es la propiedad y el valor es el resultado.	El valor verdadero es un concepto idealizado que no puede conocerse con exactitud. El concepto de valor verdadero es fundamental para la discusión de la incertidumbre. El objetivo de una medición es determinar el valor verdadero. Si conociéramos el valor verdadero, no se requeriría de una medición. Si todas las mediciones fueran perfectas, no se requeriría de la incertidumbre en la medición. El propósito de una medición es aumentar el conocimiento acerca del mensurando.	2.11 valor cuantitativo alineado con la definición de cantidad en la GUM B.2.3 valor verdadero (de una cantidad), valor alineado con la definición de una cantidad particular dada [NOTA 1—Este es un valor que podría obtenerse mediante una medición perfecta.]
Valor medido	Valor de informe	El valor de informe es una estimación puntual del valor verdadero de la cantidad de mensurando.	2.10 el valor cuantitativo que representa el resultado de una medición
Error	No existe un término comparable con el significado metrológico. En la industria farmacéutica, el error se toma como la diferencia entre el valor de informe y el valor asignado, el cual es a menudo el valor de referencia de un material de referencia.	El error metrológico se usa como la diferencia entre el resultado y el valor verdadero. Ya que no se conoce el valor verdadero, no se puede conocer el error. Para afrontar este dilema, se usa el “error de medición” o error de indicación, y este es la diferencia entre el valor medido y el valor de referencia de un estándar de referencia.	2.16 (3.10) el valor cuantitativo medido menos el valor cuantitativo de referencia (también denominado error de medición o error) (VIM3§2.16 y §3.10)
Error de indicación	Error aleatorio Error sistemático (también conocido como sesgo) Exactitud	La indicación también se conoce como lectura. El error de indicación es la diferencia entre la lectura del estándar de referencia y el valor asignado al estándar de referencia. El error de indicación se relaciona con la parte de la incertidumbre que proviene del sistema de medición. Por ejemplo, para una balanza analítica, la incertidumbre obtenida a partir del certificado de calibración de la balanza es el error de indicación del peso leído en la balanza.	Obtenido de JCGM 106:2012; ^a Evaluación de datos de medición —el rol de la incertidumbre en la medición en la evaluación de la conformidad: 3.3.18 error (de indicación) máximo permitido (MPE, por sus siglas en inglés) para un instrumento de medición, diferencia máxima permitida por las especificaciones o regulaciones, entre la indicación (lectura) del instrumento y la cantidad que se está midiendo [NOTA 1—Cuando más de una diferencia máxima es especificada, se usa el término “errores máximos permitidos”; por ejemplo, una diferencia negativa máxima y una diferencia positiva máxima especificadas.] [NOTA 2—El error de indicación puede escribirse como $E = R - R_0$, donde R es la indicación y R_0 denota la indicación de un instrumento de medición ideal midiendo el mismo mensurando Y . Durante el análisis y la verificación de un instrumento de medición, el error de indicación se evalúa típicamente midiendo un estándar de referencia calibrado.]
Cantidad	Propiedad; p. ej. potencia, concentración	Se debe pensar en la cantidad como un vaso y el valor cuantitativo como el volumen de agua en el vaso en un momento en particular.	1.1 propiedad cuantitativa de un fenómeno, cuerpo o sustancia donde la propiedad tiene una magnitud que se puede expresar como un número y una referencia [NOTA 1—Una referencia puede ser una unidad de medición, un procedimiento de medición, un material de referencia o una combinación de los mismos.]

(cont.)



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

Término metrológico	Términos usados comúnmente en la industria farmacéutica	Comentario	Definición metrológica
Valor cuantitativo	Resultado	El resultado de una medición es el valor asignado a esa propiedad. Por ejemplo, la propiedad es la potencia y el valor es el resultado medido en ##.# mg/mL donde ##.# es el valor de informe.	1.19 número y referencia juntos expresan la magnitud de una cantidad EJEMPLO 1: Longitud de una varilla dada: 5,34 m o 534 cm EJEMPLO 4: Temperatura en grados centígrados de una muestra dada: –5° EJEMPLO 10: Cantidad arbitraria de la concentración de la sustancia lutropina en una muestra dada de plasma sanguíneo humano [Estándar Internacional 80/552 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) usado como calibrador]: 5,0 UI/L, donde “UI” indica “Unidad Internacional de la OMS”
Incertidumbre definicional (intrínseca)	No existe un término comparable.	La incertidumbre definicional surge a partir de una definición incompleta del mensurando. Idealmente, se define el mensurando de tal manera para que la incertidumbre definicional sea relativamente pequeña en comparación con la incertidumbre estándar combinada. La incertidumbre definicional es la más pequeña de las incertidumbres con la que se puede determinar un mensurando. Una medición que logre obtener esta incertidumbre se considera el mejor método practicable. La cantidad de detalle puesta en una definición nunca será absolutamente completa. Esto causa que el entendimiento de aquello que se está midiendo, hasta cierto punto, no sea claro. La falta de claridad crea incertidumbre. Un ejemplo es la medición de la dureza de un lote de tabletas. La definición del mensurando es la dureza del lote de tabletas. La dureza puede variar dependiendo de la ubicación del lote del cual se toma la muestra de laboratorio. Esta variabilidad adicional aumenta la incertidumbre debido a la variación dentro del lote. Ese aumento en la variación es la incertidumbre definicional. Para este ejemplo, si el mensurando se modifica para incluir la ubicación de la cual se toma la muestra de laboratorio, se reduce la incertidumbre intrínseca respecto a su ubicación. Otro ejemplo es el mensurando para una valoración de la potencia que lista todas las impurezas que se esperan estén presentes. La incertidumbre definicional puede ocurrir debido a la presencia de una impureza desconocida que afecta la precisión de la valoración. La precisión de la valoración no puede ser mejor que la precisión que se origina de la impureza desconocida, ya que el laboratorio no puede reducir el impacto de algo que desconoce.	2.27 componente de incertidumbre en la medición que resulta de la cantidad limitada de detalles en la definición de un mensurando [NOTA 1—La incertidumbre definicional es la mínima incertidumbre en la medición que se puede obtener en la práctica, en cualquier medición de un mensurando dado.] [NOTA 2—Cualquier cambio en el detalle descriptivo lleva a otra incertidumbre definicional] [NOTA 3—En la GUM:1995, D.3.4, y en la International Electrotechnical Commission (IEC) 60359, el concepto de ‘incertidumbre definicional’ se denomina “incertidumbre intrínseca”.]
Medición	Valoración, medición, estimación puntual	Las mediciones son datos. Las mediciones son intrínsecamente variables (es decir, el mismo proceso de medición en el mismo mensurando resultará, inevitablemente, en un valor de medición diferente). Debido a esta variabilidad en nuestros datos, no se puede nunca saber con certeza el valor cuantitativo verdadero de un mensurando.	2.1 el proceso de obtener experimentalmente uno o más valores cuantitativos que puedan ser razonablemente atribuidos a una cantidad [NOTA 1—La medición no aplica a las propiedades nominales.] [NOTA 2—La medición implica la comparación de cantidades o el conteo de entidades] [NOTA 3—La medición presupone la descripción de una cantidad proporcional con el uso destinado del resultado de una medición, un procedimiento de medición y un sistema de medición calibrado que opera según el procedimiento de medición especificado, incluyendo las condiciones de medición.]
Mensurando	No existe un término comparable. El término analito puede usarse, pero analito no tiene el mismo significado que mensurando. La industria farmacéutica describe el analito que se está midiendo. Con frecuencia, los detalles de la muestra de laboratorio se describen en varios documentos y registros. Sin embargo, no existe un término comparable al requisito metrológico de una descripción concisa y completa de lo que se está midiendo.	La definición de mensurando debe ser adecuada para el propósito destinado. Una fuente de incertidumbre es la incapacidad de poder definir por completo el mensurando. Ver <i>Incertidumbre definicional</i> .	2.3 cantidad que se va a someter a medición [NOTA 1—La especificación de un mensurando requiere conocer el tipo de cantidad, la descripción del estado del fenómeno, el cuerpo o sustancia que lleva la cantidad, incluyendo cualquier componente relevante y las entidades químicas involucradas.] [NOTA 2—En la segunda edición de la VIM y en el IEC 60050-300:2001, se define el mensurando como la “cantidad particular que se va a someter a medición”.] [NOTA 3—La medición, incluyendo el sistema de medición y las condiciones en las cuales se realiza dicha medición, podría cambiar el fenómeno, cuerpo o sustancia de manera que la cantidad que se está midiendo puede diferir del mensurando, tal como fue definido. En este caso, es necesario realizar una corrección adecuada.] EJEMPLO 1: La diferencia de potencial entre las terminales de una batería puede disminuir cuando se usa un voltímetro con una conductancia interna significativa para llevar a cabo la medición. Se puede calcular la diferencia de potencial del circuito abierto a partir de las resistencias internas de la batería y del voltímetro. EJEMPLO 2: La longitud de una varilla de acero equilibrada a una temperatura ambiente de 23°, será diferente de la longitud a la temperatura especificada de 20°, lo que constituye el mensurando. En este caso, se requiere una corrección. [NOTA 4—En química, “analito”, o el nombre de una sustancia o compuesto, son términos que se usan en ocasiones para el ‘mensurando’. Este uso es erróneo ya que estos términos no se refieren a cantidades.]

(cont.)

Desarrollo de
Productos

Transferencia
Tecnológica

Servicios de
Consultoría

Capacitación



Ecovida

Transparencia
Confidencialidad
Compromiso
Responsabilidad

Know How

PATGROUP



Comasa Copharm Ecovida Wynka

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

Materias Primas

para la Industria Farmacéutica

Elaboración de

Cápsulas de Gelatina Blanda



DROMEX

ARGENTINA

www.dromex.com

Término metrológico	Términos usados comúnmente en la industria farmacéutica	Comentario	Definición metrológica
Incertidumbre en la medición	No existe un término comparable.	Debido a la variabilidad en los datos (mediciones) existe incertidumbre acerca de los valores cuantitativos verdaderos del mensurando. Se pueden usar conceptos bayesianos para traducir esta variabilidad en los datos a estimados de incertidumbre en la medición. Las guías metrológicas proveen algunos procedimientos aproximados para realizar esta traducción. Aun así, se debe recalcar que la variabilidad en los datos y la incertidumbre de los valores verdaderos de las cantidades del mensurando no constituyen el mismo concepto.	2.26 un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores cuantitativos atribuidos a un mensurando, a partir de la información usada [NOTA 1—La incertidumbre en la medición incluye componentes que surgen de efectos sistemáticos, tales como los componentes asociados con las correcciones y los valores cuantitativos asignados de los estándares de medición, al igual que de la incertidumbre definicional. En ocasiones no se corrigen los efectos sistemáticos estimados, sino, por el contrario, se incorporan componentes de la incertidumbre asociada en la medición.] [NOTA 2—El parámetro puede ser, por ejemplo, una desviación estándar llamada incertidumbre estándar en la medición (o un múltiplo de esta), o la mitad de la amplitud de un intervalo, que tenga una probabilidad de cobertura establecida.] [NOTA 3—la incertidumbre en la medición abarca, en general, muchos componentes. Algunos de estos pueden evaluarse mediante una evaluación de Tipo A de la incertidumbre en la medición, a partir de la distribución estadística de los valores cuantitativos de una serie de mediciones y puede caracterizarse mediante desviaciones estándar. Los demás componentes, que pueden evaluarse mediante una evaluación Tipo B de la incertidumbre en la medición, pueden también caracterizarse mediante desviaciones estándar, evaluadas a partir de las funciones de densidad basadas en la experiencia u otra información.] [Nota 4—En general, para un set de información dado, se entiende que la incertidumbre en la medición se encuentra asociada con un valor cuantitativo establecido que se atribuye al mensurando. Una modificación de este valor resulta en la modificación de la incertidumbre asociada.]
Intervalo de cobertura	No existe un término comparable, aunque la VIM3 y la GUM usan el término intervalo de cobertura, este artículo de <i>Estímulo</i> usa el término "intervalo de credibilidad".	La industria farmacéutica usa intervalo de confianza. El término "cobertura" trae consigo significados importantes que pueden pasarse por alto fácilmente. En el mundo frecuentista, los intervalos son aleatorios y se cuestiona con qué frecuencia (en muestreos repetidos y nuevos cálculos) el intervalo "cubre" la verdad. En el mundo bayesiano, "cobertura" es sinónimo de la probabilidad (según los datos) de que el valor verdadero se encuentre en el intervalo. En este último caso se usa el término "intervalo de credibilidad". Los intervalos de credibilidad no son intervalos aleatorios, sino que se fijan con base a los datos observados. Los intervalos de credibilidad no tienen necesariamente una cobertura nominal frecuentista. Estos son todos conceptos que dependen de un uso muy cuidadoso de la terminología para evitar la confusión o mezcla de metáforas. La cobertura tiene tanto un significado frecuentista como uno bayesiano que son muy diferentes. Un intervalo frecuentista, tal como un intervalo de confianza con una cobertura del 95%, es un intervalo aleatorio que "cubrirá" el valor cuantitativo verdadero del mensurando el 95% del tiempo en que se use el método de intervalo frecuentista. Un intervalo bayesiano, como el intervalo de credibilidad, se fija mediante los datos observados e incluye el valor cuantitativo estimado del mensurando con una probabilidad igual a la cobertura establecida. La interpretación apropiada de la incertidumbre en la medición es la bayesiana.	2.36 intervalo que contiene el set de valores cuantitativos verdaderos de un mensurando con una probabilidad establecida, basada en la información disponible [NOTA 1—Un intervalo de cobertura no necesita centrarse en la cantidad medida escogida (ver JCGM 101:2008).] [NOTA 2—Un intervalo no debe denominarse "intervalo de confianza" para evitar confusión con el concepto estadístico (ver GUM:1995, 6.2.2).] [NOTA 3—Un intervalo de cobertura puede derivarse de la incertidumbre expandida en la medición (ver GUM:1995, 2.3.5).]
Probabilidad de cobertura	No existe un término comparable.	La industria farmacéutica usa intervalo de confianza. El término "cobertura" trae consigo significados importantes que pueden pasarse por alto fácilmente. En el mundo frecuentista, los intervalos son aleatorios y se cuestiona con qué frecuencia (en muestreos repetidos y nuevos cálculos) el intervalo "cubre" la verdad. En el mundo bayesiano, "cobertura" es sinónimo de la probabilidad (según los datos) de que el valor verdadero se encuentre en el intervalo. En este último caso se usa el término "intervalo de credibilidad". Los intervalos de credibilidad no son intervalos aleatorios, sino que se fijan con base a los datos observados. Los intervalos de credibilidad no tienen necesariamente una cobertura nominal frecuentista. Estos son todos conceptos que dependen de un uso muy cuidadoso de la terminología para evitar la confusión o mezcla de metáforas. La cobertura tiene tanto un significado frecuentista como uno bayesiano que son muy diferentes. Un intervalo frecuentista, tal como un intervalo de confianza con una cobertura del 95%, es un intervalo aleatorio que "cubrirá" el valor cuantitativo verdadero del mensurando el 95% del tiempo en que se use el método de intervalo frecuentista. Un intervalo bayesiano, como el intervalo de credibilidad, se fija mediante los datos observados e incluye el valor cuantitativo estimado del mensurando con una probabilidad igual a la cobertura establecida. La interpretación apropiada de la incertidumbre en la medición es la bayesiana.	2.37 La probabilidad de que el set de valores cuantitativos de un mensurando se encuentre dentro de un intervalo de cobertura específico [NOTA 1—Esta definición se refiere al Enfoque de Incertidumbre que se presenta en la GUM.] [NOTA 2—La probabilidad de cobertura también se denomina "nivel de confianza" en la GUM.]

(cont.)



Término metrológico	Términos usados comúnmente en la industria farmacéutica	Comentario	Definición metrológica
Incertidumbre estándar combinada Incertidumbre estándar	No existe un término comparable.	Ver <i>Incertidumbre en la medición</i> .	2.31 La incertidumbre estándar en la medición que se obtiene usando las incertidumbres estándar individuales de la medición asociadas con las magnitudes de entrada en un modelo de medición
Incertidumbre expandida	No existe un término comparable.	Ver <i>Intervalo de credibilidad</i> .	2.35 producto de una incertidumbre estándar combinada en la medición y un factor mayor que el número uno [NOTA 1—El factor depende del tipo de distribución de la probabilidad de la magnitud de salida en un modelo de medición y en la probabilidad de cobertura seleccionada.] [NOTA 2—El término “factor” en esta definición se refiere a un factor de cobertura.] [NOTA 3—La incertidumbre expandida en la medición se denomina “incertidumbre total” en el párrafo 5 de la Recommendation INC-1 (1980) (ver la GUM) y simplemente como “incertidumbre” en los documentos de la IEC.]
Factor de cobertura	No existe un término comparable.	Ver <i>Probabilidad de cobertura</i> .	2.38 número mayor que uno por el cual se multiplica una incertidumbre estándar combinada de la medición para obtener una incertidumbre expandida de la medición. [NOTA 1—Un factor de cobertura usualmente se simboliza como <i>k</i> (ver también GUM:1995, 2.3.6).]
Componentes de la incertidumbre	No existe un término comparable.	Estas son fuentes individuales de incertidumbre que se combinan para evaluar la incertidumbre estándar combinada. La industria farmacéutica usa repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. Sin embargo, no los trata de la misma manera que trata los componentes de incertidumbre.	No se ofrece una definición
Regla de decisión	No existe un término comparable.	La regla de decisión es una regla documentada que describe cómo se asignará la incertidumbre en la medición, con respecto a aceptar o rechazar un producto según su especificación y el resultado de la medición. ^b	No se ofrece una definición

Referencias

1. Eurachem Education and Training Working Group. The Eurachem reading list. www.eurachem.org/index.php/publications/mnu-rdlist#lastupdate; 24 de abril de 2017.
2. Analytical Methods Committee. AMC Technical Brief No. 13. Terminology—the key to understanding analytical science. Part 1: Accuracy, precision and uncertainty. Royal Society of Chemistry; 2003. www.rsc.org/images/brief13_tcm18-25955.pdf.

- a Independent consultant; USP Validation and Verification Expert Panel.
- b Research Officer, Measurement Science and Standards National Research Council Canada, Ottawa, ON.
- c Private statistical consultant, Wadsworth, IL.
- d Enviar toda correspondencia a: Steven Walfish, MS, Principal Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD, 20852-1790; tel +1.301.230.6322; e-mail: slw@usp.org.

- 1 Joint Committee for Guides in Metrology. International Vocabulary of Metrology—Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM), 3rd ed. JCGM 200:2012 (JCGM 200:2008 with minor corrections. BIPM; 2012. www.bipm.org/en/publications/guides/vim.html.
- 2 International Organization for Standardization (ISO) 21748:2017. Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty evaluation.
- 3 Food and Drug Administration. Guidance for industry. Guidance for the use of Bayesian statistics in medical device clinical trials. Rockville, MD: Food and Drug Administration; febrero, 2010. www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071072.htm.
- 4 Daubert et UX. Individually and as guardians ad litem for Daubert, et al. v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc., Certiorari to the United States Court of Appeals for the Ninth Circuit no. 92-102. Argued 30 Mar 1993; decided 28 Jun 1993.
- 5 Ehrlich C. Terminological aspects of the guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM). *Metrologia*. 2014;51(4): S145–S154.
- 6 Barwick VJ, Prichard E (eds), *Eurachem Guide: Terminology in Analytical Measurement—Introduction to VIM3*; 2011. Disponible en <http://www.eurachem.org/index.php/publications/guides>.

- 7 Burgess C, Curry P, LeBlond DJ, Gratzl GS, Kovacs E, Martin GP, et al. Fitness for use: decision rules and target measurement uncertainty. *Pharm Forum*. 2016;42(2).
- 8 Barnett KL, McGregor PL, Martin GP, LeBlond DJ, Weitzel MLJ, Ermer J, et al. Analytical target profile: structure and application throughout the analytical lifecycle. *Pharm Forum*. 2016;42(5).
- 9 Kovacs E, Ermer J, McGregor PL, Nethercote P, LoBrutto R, Martin GP, et al. Analytical control strategy. *Pharm Forum*. 2016;42(5).
- 10 US Pharmacopeial Convention. *Statistical Tools for Procedure Validation* 1210. En: *USP 41–NF 26*. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2017:7622.
- 11 Martin GP, Barnett KL, Burgess C, Curry PD, Ermer J, Gratzl GS, et al. Proposed new USP general chapter: *the analytical procedure lifecycle* 1220. *Pharm Forum*. 2017;43(1).
- 12 Food and Drug Administration. Guidance for industry. Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics. Rockville, MD: Food and Drug Administration; July 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM386366.pdf>
- 13 Bettencourt da Silva R, Williams A (eds). *Eurachem/CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement*. 1st ed.; 2015. Disponible en www.eurachem.org.
- 14 Ellison SLR, Williams A (eds). *Eurachem/CITAC guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*. 3rd ed.; 2012. Disponible en www.eurachem.org.
- 15 International Organization for Standardization. ISO/IEC Guide 98-3:2008 (JCGM/WG1/100). Uncertainty of measurement—part 3: guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995). Disponible en <http://www.bipm.org> as JCGM 100:2008.
- 16 Weitzel MLJ. The estimation and use of measurement uncertainty for a drug substance test procedure validated according to USP 1225. *Accred. Qual. Assur.* 2012;17(2):139–146.
- 17 US Pharmacopeial Convention. *Validation of Compendial Procedures* 1225. In *USP 41–NF 36*. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2017:7665.
- 18 Barwick VJ, Ellison SLR. VAM project 3.2.1 development and harmonisation of measurement uncertainty principles, part (d): protocol for uncertainty evaluation from validation data, version 5.1; January 2000, LGC/VAM/088.
- 19 Martin GP, Barnett KL, Burgess C, Curry PD, Ermer J, Gratzl GS, et al. Lifecycle management of analytical procedures: method development, procedure performance qualification, and procedure performance verification. *Pharm Forum*. 2013;39(5).

presentamos
nueva
identidad



akribis

Monitoreo de Procesos Críticos

Conocimiento y tecnología para sus procesos críticos

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



www.akribis.info

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



Gestión de Reclamos (Complaint Management)

Definición del caso particular de Reclamo bajo estudio incluyendo sus atributos de calidad críticos.

Dra. Sandra O. Rumiano

En el marco del Sistema de Calidad Farmacéutico y de la Gestión de Riesgos y de Las Buenas prácticas de Documentación e Integridad de Datos, estas últimas, son definidas por la EMA como la clave para la protección de la salud pública, la administración de los reclamos encontrando su causa raíz y aplicando correcciones y Planes CAPA, es una herramienta de decisión de las Compañías para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados y/o distribuidos.

Reclamo es toda comunicación escrita, electrónica u oral que alega deficiencias relacionadas con la identidad, calidad, durabilidad, fiabilidad, seguridad, eficacia de un medicamento o un dispositivo médico después de su distribución para uso.

Establecer el procedimiento para la Atención y tratamiento de Reclamos debe incluir:

- Procedimiento en sí mismo
- Plan de Capacitación y Calificación del Personal
 - Programa y frecuencia de capacitación
- Desafío del Sistema de Gestión de Reclamos
- Documentación de Registro y Soporte desde la recepción hasta la resolución del Reclamo
- Procedimiento a aplicar y Desafío de Sistema de Recall, en caso de que un reclamo conduzca a este.

El Receptor del Reclamo puede pertenecer a la Organización, o, incluso la propia Autoridad Sanitaria.

El área de Administración/Ventas es el receptor para casos de reclamos de origen administrativo como un error de facturación, y Aseguramiento de la Calidad es el receptor de reclamos de calidad, atención al cliente, establecido por la organización para dar lugar a su gestión y seguimiento.

En casos de sospecha de falta de eficacia o problemas de toxicidad (falta de seguridad), la notificación puede provenir de "Efectores periféricos: instituciones públicas y privadas de reconocida trayectoria académica o clínica (...) Profesionales independientes: profesionales del equipo de salud (médicos, farmacéuticos, enfermeros, odontólogos, etc.) pertenecientes a hospitales, clínicas, consultorios privados, farmacias privadas, consultorios odontológicos, etc. (...) Pacientes y familiares de pacientes: usuarios de medicamentos que en forma particular(...)" ¹, requiere la intervención del Director/Asesor Médico.

La Dirección Técnica debe garantizar el proceso en un todo de acuerdo con la normativa local e internacional vigente, incluyendo las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

(Disposición ANMAT 5358/2012) y Buenas Prácticas de Manufactura (ANMAT Disposición 3602/2018).

Por otro lado, muchas veces los Reclamos son recibidos por el Sistema de Atención al Cliente (0800...) o la propia Guardia de Seguridad del Laboratorio. Este personal debe estar incluido en la capacitación de recepción del Reclamo y derivarlo en días hábiles con personal de Aseguramiento de Calidad en Planta; en caso negativo, debe estar capacitado para recibir el Reclamo, tomar nota del hecho acaecido, registrar nombre de la persona y teléfono de contacto, fecha y hora y comunicarse con el Plan de Atención de Reclamos: listado en el que figuraran los teléfonos fijos y celulares de contacto del personal a cargo de los mismos, Aseguramiento de la Calidad y Dirección Técnica, para dar curso a su atención.

Establecer un el curso de acción específico planificado permite llevar adelante las acciones para: registrar, evaluar, investigar y revisar los reclamos que, potencialmente, puedan incluir defectos de calidad y/o dudas de procedencia del producto (riesgo falsificaciones/robo), evaluaciones médicas que presentan dudas sobre la eficacia y seguridad del producto.

Esto incluye, si fuera necesario, retirar de una forma rápida y eficaz los medicamentos de la cadena de distribución y de acuerdo con la gravedad en Forma Pública hasta punto de uso con intervención de ANMAT y las Autoridades Sanitarias competentes en caso de importación/exportación.

Los reclamos pueden clasificarse para su tratamiento y toma de decisiones en:

- **Reclamo crítico:** Están relacionados con la calidad, seguridad y eficacia del producto y la seguridad de las personas, que llevan a eventos adversos graves, incluso la muerte o daños permanentes. Signos y síntomas que comprometen la salud normal de un niño o una persona adulta después del uso del medicamento.
- **Reclamo mayor:** Afectan a la calidad, seguridad y eficacia del producto. Ej.: menos volumen, sellado incorrecto, rotura del contenedor, cambio de color de la solución, etc.
- **Reclamo menor:** Tienen un impacto indirecto en la calidad, seguridad y eficacia del producto calidad y eficacia del producto. Ej.: cualquier tipo de daño al material de embalaje secundario, etiqueta desgarrada, etc.

Es importante tener en cuenta que todo Reclamo es válido, aun cuando se reciba muestra de blíster abiertos y el

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

Nuevos ensayos para detección de fugas en envases

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



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

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

Seguinos   

reclamo de falta de unidades: en este caso, el origen pueden ser multivariable como ignorancia, necesidad, otros; sin embargo, el desarrollo del hábito de la escucha del otro es también parte de la Gestión de Reclamo.

A tal fin la implementación del Sistema de Calidad Farmacéutica, basado en documentos y con facilitadores como el management del conocimiento y la Gestión de Riesgos ayuda y ordena el proceso de investigación y evaluación de los defectos de calidad y, si corresponde, de la información médica, hasta el proceso de toma de decisiones en relación con las correcciones y acciones correctivas y preventivas a implementar.

Se obtienen dos soportes:

- Priorización de actividades: las herramientas de Análisis de Riesgos y de Evaluación de Causa Raíz se utilizan para determinar el origen de aquello que dio lugar al Reclamo y para clasificarlo en función de las reacciones adversas de acuerdo con criterios preestablecidos. El objetivo es adaptar la administración del reclamo, en función del riesgo que presenta para la calidad del producto, procesos, Compañía.
- Toma de decisiones: la Gestión de Riesgos se utiliza para examinar el impacto de la desviación en la calidad, seguridad y eficacia del producto, y para justificar la decisión de correcciones y las acciones preventivas y correctivas.

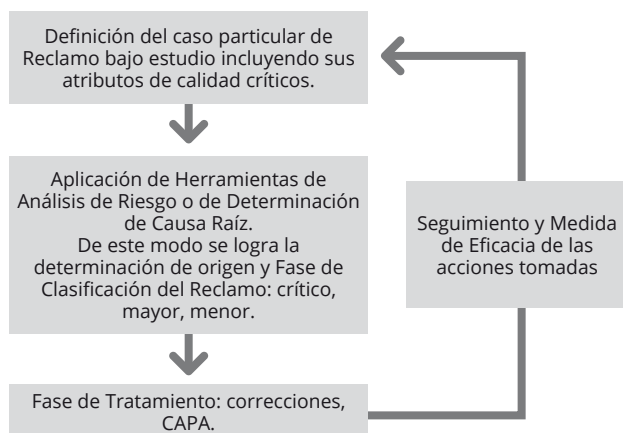


Fig. 1

El proceso comienza con un Diagrama de flujo con los hechos relevados y muestras, si las hubiera, para aportar la documentación soporte en forma ordenada: los batch records, la documentación analítica, los desvíos/OOS que hubieran acaecido, los resultados de auditorías internas/externas, así como el historial del Desempeño de la Compañía a través de la Revisión de Calidad de Producto son soportes críticos de elección.

Se aplican luego las herramientas de Análisis de Riesgos, en particular, Pre Risk Analysis y la más usual para este análisis el FTA (Fault Tree Analysis).

El Desafío de los Reclamos, como el Desafío del Recall, consiste en generar la situación del mismo y verificar los tiempos de respuesta, evaluar el proceso de análisis y la eficacia de las acciones tomadas.

Finalmente, para concluir, la recepción de Reclamos y su análisis contribuyen a la Protección de la Salud de la Población.

Aplicando lo antedicho al esquema de la ICH Q 9 ²:

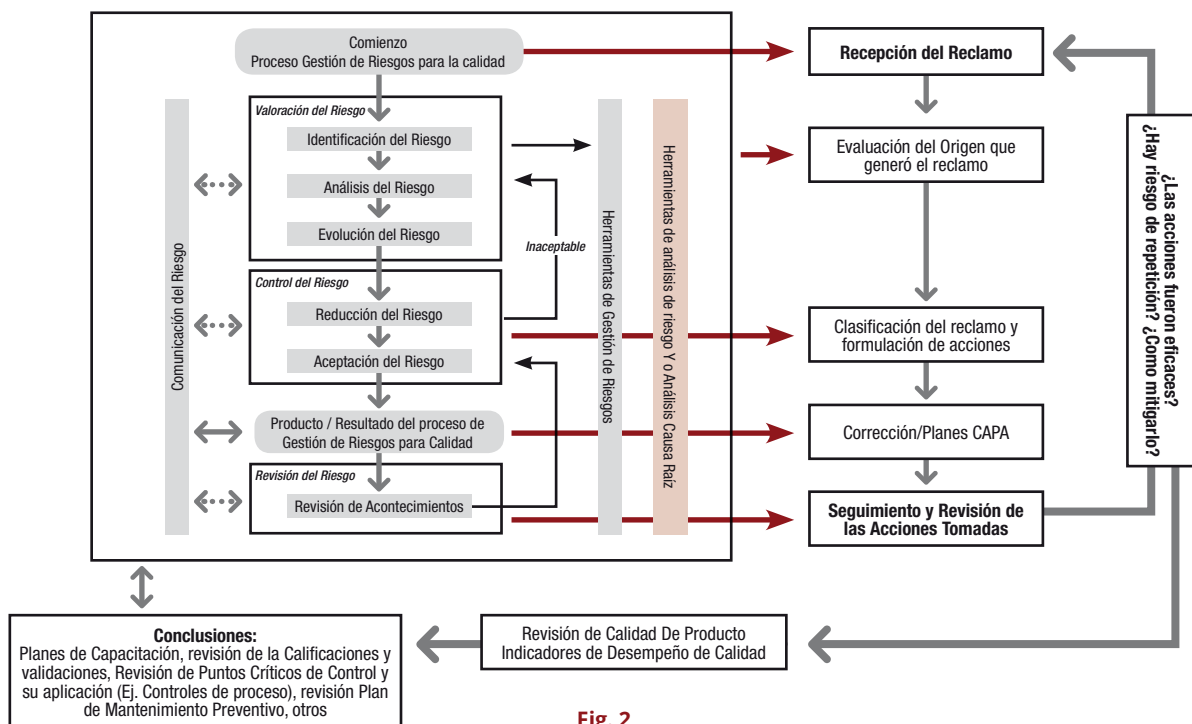
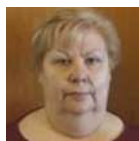


Fig. 2

ción, así como desarrollar oportunidades para identificar deficiencias internas y desarrollar una estrategia de adecuación apropiada.

Así, al diseñar un sistema integrado de gestión de reclamos, las organizaciones tienen la oportunidad de aprender, mejorar las operaciones, evitar futuros errores y realizar el análisis de la rentabilidad del Negocio en función de la Calidad como el permiso para la Habilitación y compromiso para ejercer la actividad. ■



Dra. Sandra O. Rumiano: Senior GXP expert. ISO systems. Supply Chain Management. Formación académica. Farmacéutica - Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Master en Administración de Empresas (orientación hacia la administración estratégica), Escuela de Economía y Negocios Internacionales de la Universidad de Belgrano, Buenos Aires, Argentina. Tesis: ventaja SMC tan competitivo para la industria farmacéutica publicado por la Universidad UB. Consultor de la Organización Mundial de la Salud como GMP experto desde 2007 on going (Area: Vaccines, today integrated to essential medicines). Consultor y Capacitador DCVMN (Developed countries vaccine manufacturers network) GXP experto desde 2014 on going. Consultor Profesional para la Industria Farmacéutica, Cosmética, Veterinaria, Alimenticia. Iniciado en mayo de 2007, en adelante.

1 ANMAT Sistema Nacional de Farmacovigilancia: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

2 Agencia Española de Medicamentos y Producto Sanitarios. "Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Anexo 20: Gestión de riesgos para la calidad. Adopción de la directriz ICH Q9", pág. 6, Fecha de la entrada en vigor 01 de marzo de 2008.

Junto a la Industria Farmacéutica para lograr una óptima comunicación

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

almazen
de medios

Diseño de Imagen Corporativa y
Gestión Integral de Medios

www.almazendemedios.com.ar

(011) 4790-9834

presentamos
nueva
identidad



akrimet

División de Metrología

La importancia de la calibración en los procesos de medición

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



Científicos Argentinos:

Una Neurocientífica de la Universidad de Quilmes y de la UBA investiga en la UCSF

Entrevista a la Dra. Mariana Casalia, Investigadora Postdoctoral de la UCSF

Entrevista realizada por Magdalena Nannei



Algunos indicadores señalan que la cantidad de doctorandos en ciencia en nuestro país ha crecido diez veces en los últimos años, constituyendo este solo hecho una marca brillante en el desarrollo intelectual del mismo. Dentro de este panorama tan alentador, he tenido la enorme suerte de ponerme en contacto

con una científica de esta nueva generación, la Dra. Mariana Casalia, que se desempeña como Investigadora Postdoctoral en la UCSF (Universidad de San Francisco, California) desde el año 2015. La Dra. Casalia posee un PhD en Neurociencia Aplicada de la UBA y además un BSc en Biotecnología y un Diploma en Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes. Tiene más de 10 años de experiencia como investigadora el campo de los desórdenes neurodegenerativos en la búsqueda de terapias innovadoras para el tratamiento de las mismas y además ha efectuado diversos cursos de especialización en el UCSF Center of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI), - Stanford. Este Centro, es un emprendimiento conjunto de la Universidad de California, San Francisco, de la Universidad de Stanford y de la FDA para colaborar en el campo emergente de la Ciencia Reguladora.

Dra. Casalia, antes de considerar los temas propios de su labor como investigadora, le agradecería que nos cuente un poco sobre su trayectoria profesional. Además le agradecería que nos comentara cualquier otra circunstancia de su desarrollo como científica e investigadora que pudiera considerar interesante para nuestros lectores, por ej., ¿por qué eligió la carrera de Biotecnología y luego un Doctorado de Neurobiología y Neurociencias?

Me cruce con la carrera de biotecnología un poco de casualidad mientras cursaba una materia del CBC para Veterinaria. Quede fascinada con la genética y las capacidades de la biología molecular. En ese momento supe que lo macroscópico no era para mí, sino que lo molecular y celular iban a regir mi futuro profesional. Yo quería estudiar ingeniería en genética, pero viviendo en CABA en ese entonces la única opción era irse a Misiones, y no tenemos muy arraigada la cultura de emigrar para estudiar, así que no fue una opción que quise seguir. Luego me enteré que en la UNQui daban biotecnología, y si bien las distancias en ese momento desde Caballito hacia Bernal parecían abis-

males, empecé a explorar y la combinación del subte A con el tren luego de unos meses se hicieron costumbre y así transité unos 5 años hasta terminar con mi licenciatura.

Las neurociencias fue algo que siempre me atrajo, supongo que por el nivel de complejidad que trae aparejado y por lo poco que entendemos al respecto. Recuerdo que durante mi carrera, siempre que tenía que hacer algún trabajo especial, lo hacía sobre una enfermedad neurodegenerativa. Esa intriga y atracción fue creciendo con mi conocimiento, y fue inevitable querer profundizar realizando un doctorado.

¿Qué la motivó a trasladarse a EEUU para continuar su tarea profesional?

Durante mi doctorado tuve el privilegio de trabajar en una institución de primer nivel científico como la Fundación Instituto Leloir. Lamentablemente fue una época en donde las restricciones a las importaciones fueron desmedidas e incoherentes para el ámbito de la ciencia, y los recursos consecuentemente limitados. Si bien ese hecho no impacta tanto la calidad científica, si impacta directamente la producción, y en ciencia hay que producir para publicar. Principalmente eso fue lo que me impulsó a explorar otros ambientes para desarrollarme como investigadora.

¿Por qué el interés en la Ciencia Regulatoria?

Como científica mi principal motivación es impactar positivamente en las vidas de aquellos individuos afectados por desórdenes neurológicos. Por eso mi interés en hacer ciencia que eventualmente pueda ser aplicada y la ciencia regulatoria es necesario para que eso suceda. Son los lineamientos por los cuales cualquier producto que vaya a ser aplicado en humanos va a tener que regirse llegado el momento. Si hacemos ciencia pensando en su aplicación, pero no la hacemos basándonos en los principios regulatorios, cuando este producto esté listo para alcanzar la clínica vamos a tener que retroceder años rehaciendo todo bajo buenas prácticas.

Dentro de los temas de su competencia, hay dos que considero especialmente interesantes dado la implicancia que tienen para la industria farmacéutica, ellos son: a. La Ciencia Regulatoria y b. El desarrollo de modelos in vitro para la prueba de medicamentos destinados a la epilepsia en la niñez. Con respecto a la Ciencia Regulatoria, ¿Cuáles son las definiciones, ámbito de acción y principales motivaciones para la misma en los EEUU? ¿Cómo se compara con nuestro país?

Brevemente, la ciencia regulatoria existe para desarrollar y establecer estándares y enfoques para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y rendimiento de los productos regulados por la FDA. Para el ANMAT el principio es el mismo, garantizar la calidad de los productos para que sean eficaces y seguros. Si bien creo que en donde principalmente se desarrollan estos lineamientos es en la FDA para luego ser adaptados en los organismos regulatorios de resto de los países de América y en algunos europeos, ya que eventualmente todo producto farmacéutico va a querer aprobación de la FDA independientemente de en qué país se haya producido.

Llama la atención en sus antecedentes universitarios que usted ha seguido el programa de la UCSF-Stanford Center of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI). ¿Por qué este desarrollo encarado por dos universidades, Stanford y la UCSF, contando además con la participación de la FDA?

Nuevamente, tanto en Stanford como en UCSF se trabaja con ciencia de cabecera, hay mucho desarrollo de productos y terapias para ser aplicadas en humanos en todos los campos de la ciencia. Por eso la generación de CERSI intentando promover la ciencia innovadora, educar en este tópico y generar interacción entre las instituciones para aportar al desarrollo.

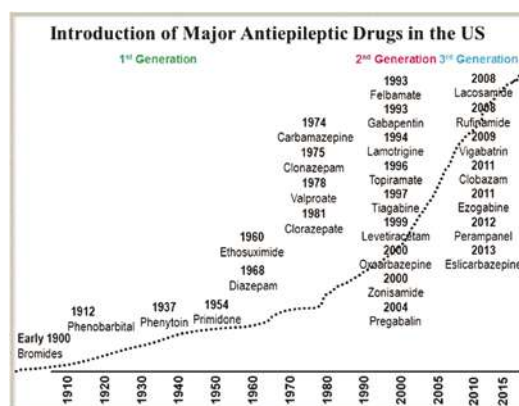
¿Cuál es el rol de las Universidades, del Gobierno y de las Industrias en las Ciencias Regulatorias en este programa colaborativo?

Ambas universidades participan en el programa aportando organización, personal científico, académico y espacio para los ciclos de capacitación. Cada ciclo por lo general es enfocado en un tema particular, e investigadores, personal de la industria o FDA participan de la jornada como expositores.

Con respecto al segundo tema, el desarrollo de modelos in vitro para la prueba de medicamentos destinados a la epilepsia en la niñez, ¿podría explayarse sobre las características de los mismos?

En las primeras décadas del estudio de epilepsia se utilizaban modelos animales de inducción de convulsiones en gatos, perros y primates no humanos. Luego por sus costos de mantención y complejidad se comenzó a utilizar conejos, y finalmente roedores, que son los que actualmente se utilizan ampliamente. Hace varias décadas que la investigación en el campo basa el descubrimiento de nuevos medicamentos o terapias en dos o tres modelos, entonces el descubrimiento deja de suceder, y lo que se consigue es encontrar variantes de algo que ya funcionaba para esos específicos modelos, pero se deja de lado la amplia diversidad de otros tipos de epilepsias que existen y también necesitan medicación o tratamiento. Un dato interesante es que la población refractaria (o no respondedora a las drogas antiepilépticas) permanece en un 30% hace décadas, aun con el crecimiento pronunciado de “descubrimiento” de fármacos para esta afección (ver en gráfico como a partir de 1980 se dispara la aprobación de drogas antiepilépticas), lo que nos habla de una falla en la investigación preclínica y sus modelos.

Con la tecnología de reprogramación celular, uno es capaz de tomar muestra de pacientes y generar el tejido de interés



en el laboratorio. En mi caso, utilice una biopsia de piel de pacientes con un tipo de epilepsia de la infancia, y luego de un proceso de reprogramación y diferenciación pude obtener tejido neuronal con características de la enfermedad. Estos pacientes poseen una mutación en particular que hace que se manifieste la enfermedad. Los modelos in vitro abren la posibilidad de ampliar el conocimiento y el espectro de enfermedades que podemos estudiar. Hay muchas que no se recapitulan en roedores, por lo que tener acceso a tejido derivado del paciente es fundamental para este tipo de afecciones. Si bien el tipo de epilepsia que logre modelar es uno de los más prevalentes en la población pediátrica, no creo que exista una ventaja por sobre otros. Tenemos que ser capaces de seguir generando más modelos que recapitulan distintos tipos de epilepsias para poder entender los mecanismos y desarrollar nuevos tratamientos y terapias.

Tengo entendido que el desarrollo de nuevas moléculas en el tratamiento de la epilepsia se basa en fundamentalmente en dos posibilidades: aumentar la inhibición o reducir la excitación. ¿Qué nos puede indicar sobre las ventajas o inconvenientes de cada una de estas dos estrategias?

El sistema nervioso actúa a través de impulsos eléctricos que son el medio de comunicación entre las neuronas. Dentro de nuestro cerebro distintos tipos celulares actúan sincrónicamente y existe un balance entre la excitación e inhibición de esta red neuronal. Cuando ese balance se disrumpe, ocurren manifestaciones como la epilepsia. Restablecer este balance es el objetivo de los tratamientos actuales, y dependiendo del tipo particular de epilepsia, será el mecanismo de acción de ese fármaco. En realidad, no hay ventajas de una sobre la otra, todo depende de que sea lo que está fallando en el sistema particular.

Finalmente, le agradeceríamos cualquier otro comentario que desee usted agregar sobre los temas que hemos conversado.

La epilepsia es un desorden complejo y heterogéneo. Actualmente los tratamientos disponibles actúan sobre los síntomas pero no sobre las causas. Si logramos entender los mecanismos de la epileptogénesis no solamente vamos a influir en este campo, sino en muchos otros desórdenes neurológicos que se rigen por mecanismos similares, como el Autismo y la esquizofrenia entre otros. ■

Comenzando a cerrar asimetrías en la gestión del tránsito internacional de productos farmacéuticos por vía aérea

Primera Parte

Lic. Gabriel Calicchia

En los últimos tiempos se viene avanzando en normativas internacionales y local (aún en proyecto) tendientes a minimizar la exposición, en tiempo y temperatura, de los productos farmacéuticos.

No obstante encontrarse algunas vigentes como las disposiciones de la International Air Transport Association (IATA), encapsuladas dentro del capítulo diecisiete de las Regulaciones de Control de Temperatura, poco se ha avanzado en el cumplimiento de las mismas por parte de los agentes de carga, operadores de la logística internacional sobre quienes recae la responsabilidad de atenderlas y de comprometer al resto de los prestadores involucrados, en su cumplimiento.

Para que pueda avanzarse en la interpretación y posterior implementación de ésta y otras disposiciones, es necesario desplegar un pequeño y humilde glosario que contenga muchos términos por todos conocidos y otros tantos, que se descarta, serán de interés y utilidad, a saber:

Glosario, responsabilidades y alcances:

Acuerdo de nivel de servicio o ANS (en inglés Service Level Agreement o SLA): Documento escrito entre el proveedor de un servicio y su cliente con el objeto de fijar los requisitos y estándares de servicio para satisfacerlos.

Los acuerdos de nivel de servicio deben referirse a:

- Los materiales y servicios a brindar.
- Los requisitos de calidad.
- Los estándares de servicio para cubrir esos requisitos.
- La métrica a aplicar y los reportes a generar para monitorear el cumplimiento de esos estándares.
- El sistema de administración de no conformidades.
- Las responsabilidades que asumen las partes.
- Las garantías.
- Los medios, tiempo y forma de comunicación y plan de llamada.

Agente de carga internacional (Forwarder – en inglés): Persona física o jurídica que presta servicios en el transporte internacional de medicamentos. Es un intermediario entre el exportador o importador y las compañías de transporte.

Entre otras, sus responsabilidades son:

- Asesorar al embarcador sobre envases y embalajes.
- Brindar el servicio de gestión aduanera.
- Asesorar sobre transporte y rutas.
- Realizar ofertas sobre las cotizaciones recibidas del embarcador.
- Efectivar reservas contemplando los requisitos del producto.

f) Asesorar sobre seguros.

g) Realizar la gestión documental en lo que respecta a la gestión del tránsito internacional de: Laboratorio, droguería, farmacia, obra social con farmacia propia u organismo público exportador o importador que contrata los servicios de un agente de carga internacional para cubrir las necesidades de un cliente del exterior o adquirir una especialidad medicinal del mercado internacional.

Datalogger: Dispositivo electrónico que registra datos en el tiempo o en relación a la ubicación por medio de instrumentos y sensores propios o conectados externamente. Casi todos están basados en microcontroladores. Por lo general son pequeños, con pilas, portátiles, y equipados con un microprocesador, memoria interna para almacenamiento de datos y sensores. Algunos registradores de datos se comunican con un ordenador personal y utilizan software específico para activar el registrador de datos, ver y analizar los datos recogidos, mientras que otros tienen un dispositivo de interfaz local (teclado, pantalla LCD) y puede ser utilizado como un dispositivo independiente.

Destinatario: Es quien recibe el medicamento y cierra la cadena de logística de exportación o importación.

Especialidad medicinal o farmacéutica: Medicamento, designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y expendio, de composición cuantitativa definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable.

Estándares de servicio: Actividad o conjunto de actividades que se establecen con el objetivo de cubrir un requisito determinado. La condición que deben cubrir los estándares es que dicha/s actividad/es pueda/n ser repetida/s en el tiempo y en la/s forma/s definida/s.

Etiqueta para productos farmacéuticos sensibles en tiempo y temperatura ("time & temperature sensitive for healthcare products"): Requerida por IATA y utilizada por la industria de carga aérea para indicar el rango de temperatura requerido por un medicamento a lo largo del tránsito internacional.

Los requisitos que debe reunir la etiqueta, en línea con lo establecido por la IATA son:

- Color: Guarda azul con fondo blanco.
- Dimensiones: 10 cm. X 10 cm. (4 x 4 in). En el caso de paquetes pequeños, pueden portar etiquetas que no sean menores, en su conformación a 5 cm. X 5 cm. (2 x 2 in).
- Duración: El material tanto adherente como de impre-

sión debe ser durable y resistir el transporte y las condiciones de manipuleo y clima.

4. Lenguaje: En inglés. En los casos que requiere el lenguaje de origen, deben exponerse ambos.
5. Las etiquetas pueden ser adhesivas o pre-impresas en el embalaje.
6. El rango de temperatura debe indicarse en la parte inferior, y al centro, de la etiqueta, con el siguiente texto: "+X° C to +Y° C".
7. Con el objeto de no alterar el rango de temperatura indicado en la etiqueta debido a alguna limitación o restricción, debe indicarse el número de procedimiento estándar de operaciones, el cual debe estar aceptado y obrar en poder de todos los agentes involucrados.

En dicho documento debe describirse cualquier desviación que produzca una exposición en tiempo y temperatura distinta a la definida en la etiqueta y en la guía aérea.

El formato de la etiqueta es el siguiente:



Factor de riesgo: Circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de que ocurra un efecto no deseado. En lo que respecta al tránsito internacional de productos farmacéuticos, los factores de riesgo a minimizar son:

- a) Exposición en tiempo (carga y descarga): Responde a retrasos generalmente producidos por pérdida de vuelos, cambio en el plan de vuelo, retrasos por factores climáticos, destino erróneo, escalas, escalas con estadías intermedias, cuestiones de control aduanero, de seguridad o intervenciones de organismos oficiales, tránsitos durante feriados, huelgas o fines de semana, vuelo de cargas parcializadas, uso de documentos de embarque consolidados.
- b) Exposición en temperatura (almacenamiento en tem-

peratura incorrecta): Se da cuando los productos se encuentran expuestos en pista aguardando el manipuleo y estiba en la aeronave o la descarga y entrega de las cargas desde la aeronave y hasta el área de recepción de la Terminal de Cargas Argentina, mantenimiento erróneo de temperatura en el transporte aéreo, mantenimiento erróneo de temperatura durante el tránsito terrestre, almacenaje cercano a puertas, almacenaje o estadía en zonas expuestas al sol, temperaturas no controladas en depósitos, mala indicación del rango de temperatura requerido en la guía directa y/o en la etiqueta.

- c) Pérdida, robo o adulteración: Se manifiesta cuando los medicamentos se encuentran fuera de zonas controladas, con falta o fallas de sistemas de monitoreo CCTV, de sensores, de geo-posicionamiento, de guarda con acceso restringido o sistemas de contenedor con candado común o inteligente, de tránsitos sin sistemas de rastreo satelital, rutas seguras, etc.

Evento: Hecho imprevisto o que puede suceder.

Guía Aérea o AWB (abreviatura en inglés de Air Waybill): Documento de carga emitido por un agente de carga internacional. Al hacerlo, actuará en nombre del transportista al que en ella identifica y utiliza para el envío.

Este documento, una vez emitido se constituye en la evidencia documentada del contrato de transporte, no negociable, entre el expedidor y la compañía aérea.

La copia del documento que se entrega al expedidor implica la aceptación de la mercadería por parte del agente de carga internacional.

Su validez comienza una vez emitida y firmada por un agente de carga internacional en nombre del expedidor y de la línea aérea, y finaliza con la entrega del envío al consignatario, según lo establecido en dicho documento.

Guía Aérea Directa: Es la única modalidad de documento de carga reconocido a los efectos de gestionar el tránsito internacional de productos farmacéuticos, dado que permite conocer a todos los agentes involucrados en la cadena de logística internacional y las condiciones que requiere el producto farmacéutico para salvaguardar su integridad.

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



El uso de la guía directa es mandatorio dado que ante diferencias entre lo manifestado en este documento y lo indicado en las etiquetas, vale lo escrito en el primero.

En el caso de países que exijan el uso de guías back to back, ambos documentos deberán contener idéntica información, considerando el rango de temperatura requerido por el medicamento.

Hoja de Seguridad (HDS): Documento que proporciona información básica sobre un material o sustancia química determinada. Esta incluye, entre otros aspectos, las propiedades y riesgos del material, como usarlo de manera segura y que hacer en caso de una emergencia. El objetivo de este documento es el de proporcionar orientación para la comprensión e interpretación de la información presentada.

Incoterms (international commercial terms, 'términos internacionales de comercio'): Son términos, de tres letras cada uno, que reflejan las normas de aceptación voluntaria por las dos partes —comprador y vendedor—, acerca de las condiciones de entrega de las mercancías y/o productos. Se usan para aclarar los costes de las transacciones comerciales internacionales, delimitando las responsabilidades entre el comprador y el vendedor, y reflejan la práctica actual en el transporte internacional de mercancías.

International Air Transport Association (IATA): Organismo cuyo objetivo es lograr la cooperación entre las líneas aéreas, promoviendo la seguridad, fiabilidad, confianza y economía en el transporte aéreo. Puede pertenecer a la IATA cualquier compañía aérea que tenga la posibilidad de operar un servicio aéreo regular internacional por el Gobierno de un Estado que pertenezca a la OACI (Organización de Aviación Civil Internacional). Las empresas que operen solamente vuelos nacionales pueden participar como miembros asociados con voz pero sin voto.

Línea aérea / aerolínea o compañía aérea: Es una organización o compañía que brinda el servicio de transporte de personas y carga (combi), o carga únicamente (carga), por medio de aviones.

Lista de empaque: Documento emitido por el exportador que informa el contenido, el peso bruto y neto real, la forma de embalaje, las dimensiones y el rango de temperatura requerido por el medicamento.

Mantas o fundas térmicas: Elemento diseñado para brindar a los productos por ellas cubiertos, de protección térmica y/o de los contaminantes. Básicamente fueron concebidas para brindar protección a cargas perecederas refrigeradas en cadena de frío, a cargas no perecederas con protección térmica efectiva, a cargas no perecederas con control de humedad relativa (con inclusión de desecantes) y a cargas no perecederas con o sin control térmico, que requieren protección de humedad y de contaminantes atmosféricos.

Medicamento: Preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.

Mercancías peligrosas: Son artículos o sustancias que, cuando se transportan en avión, pueden constituir un ries-

go importante para la salud, la seguridad o la propiedad. El tratamiento de este tipo de productos se encuentra regulado por IATA en un manual que lleva ese nombre y que incluye las siguientes secciones:

- a) Filosofía general.
- b) Limitaciones.
- c) Requerimientos generales de embarcadores.
- d) Clasificación.
- e) Lista de mercancías peligrosas.
- f) Requerimientos generales de embalaje.
- g) Instrucciones de embalaje.
- h) Etiquetado y marcado.
- i) Declaración del expedidor y otra documentación relevante.
- j) Procedimientos de aceptación.
- k) Procedimientos de carga y almacenaje.
- l) Notificación a los pilotos.
- m) Disposiciones para los pasajeros y la tripulación.
- n) Procedimiento de emergencia.

Monitorear: Verificar, supervisar, observar críticamente o medir el progreso de una actividad, acción o sistema en forma regular para identificar cambios respecto del nivel de desempeño requerido o esperado.

Neotech: Material aislante, desarrollado sobre la base de poliestireno con agentes de expansión y grafito que tiene por finalidad neutralizar el efecto de la radiación de calor gracias a que posee absorbentes y reflectores infrarrojos.

Organización de Aviación Civil Internacional (en inglés: International Civil Aviation Organization, ICAO): Agencia de la Organización de las Naciones Unidas creada en 1944 por el Convenio sobre Aviación Civil Internacional para estudiar los problemas de la aviación civil internacional y promover los reglamentos y normas únicos en la aeronáutica mundial. Está dirigida por un consejo permanente con sede en Montreal, Canadá.

PCM: Soluciones eutécticas (mezcla de dos componentes con punto de fusión o de licuación mínimo, es inferior al correspondiente a cada uno de los compuestos en estado puro.), donde su punto de fusión (cambio de estado sólido-líquido) fue diseñado en base al producto a exportar. De este modo, todo el sistema se encuentra a la misma temperatura que el producto, eliminando riesgos de desvíos y cambios de configuración según el ambiente externo.

En la próxima nota se continuará con los términos restantes necesarios y suficientes para avanzar sobre el tema que nos ocupa. ■



Gabriel Federico Calicchia: Es Licenciado en Administración de Empresas y Magister en Administración y Marketing Estratégico. Sus conocimientos en logística fueron adquiridos en la Armada de la República Argentina lugar en donde se desempeñó, a los 21 años, como Jefe del Cargo Contabilidad del Material Comando de la Flota de Mar, y años más tarde, en Abbott Laboratories Argentina S.A. en donde luego de transitar por las áreas de Impuestos y Seguros, Planeamiento Económico, Créditos y Cobranzas, Análisis Financiero y Control de Gestión, cumplió sus últimos años de servicio como Gerente de Suministros, implementando en ese área la primer Aduana Domiciliaria de la Industria y el Sistema Aduanero de Operador Confiable. En la actualidad es Director de Operaciones en Direccionar – Consultores Asociados, especializándose en las áreas de Planeamiento Estratégico, Logística y Organización y Métodos. También dicta conferencias en el área de Abastecimientos para Forum Executive InformationA lo largo de su carrera fue galardonado con el premio “El Cronista” – Edición 93 – Área Administración y el premio a la Excelencia Exportadora – Edición 2007, entregado por el Diario La Nación y la Terminal de Cargas Argentinas.

La era digital y el mercado de empleo

Gabriela Pipman

La era digital ha cambiado el mercado laboral y, en consecuencia, la forma de buscar empleo. Además de contar con un CV para enviarlo cada vez que un reclutador se interese por su formación y experiencia laboral, o bien cuando desee responder espontáneamente a una búsqueda, es fundamental preparar su perfil profesional y personal adecuándolo a cada red social o sitio de empleo.

En la actualidad, de manera proactiva, los reclutadores identifican perfiles en las diferentes redes (LinkedIn, Facebook, Grupos de Afinidad e Instagram, entre otras). Incluso, cuando no se busque un cambio laboral, es recomendable contar con una biografía actualizada en LinkedIn u otras redes. Frente a cualquier reunión de índole profesional o negocios, lo primero que harán las personas convocadas será "googlearlo" para anticiparse y obtener información acerca de su perfil, sus intereses, sus actividades, etcétera.

Los denominados *Headhunters* utilizan estas plataformas con el objetivo de identificar potenciales profesionales e invitarlos a participar de búsquedas que están realizando, por eso es importante cuidar su marca personal y reputación profesional.

En cada comentario que uno hace en las redes o a través de los temas y fotos que comparte se va dejando una huella digital que habla de uno mismo. Por eso, para evitar una imagen negativa, es importante cuidar estos aspectos.

Cada día que pasa la huella digital se vuelve más importante, las empresas recurren a las redes sociales para saber más acerca de sus potenciales empleados. En ocasiones, lo hacen en forma previa a una entrevista y, a veces, luego de ella. El propósito es poder acceder a mayor información y conocerlo en forma más integral. Tomar ciertos recaudos puede abrir nuevas oportunidades laborales y de desarrollo profesional, ya que les permitirá a los candidatos ir superando satisfactoriamente las instancias previas de un proceso de selección y de esta manera poder acceder a un nuevo empleo o a una posición más atractiva y/o de mayor *seniority*.

Sugerencias previas a la búsqueda de nuevas oportunidades laborales

- Diseñe un CV profesional. Es importante que sea claro y conciso, enumere logros obtenidos y cuantifíquelos.
- LinkedIn es considerada una red profesional, por eso es importante formar parte de ella. Revise su perfil en esta plataforma, es fundamental que esté alineado con el CV tradicional. Recuerde que es una red profesional, por lo tanto, elija una foto que lo represente en este ámbito. Evite fotos relacionadas con actividades sociales, familiares o recreativas.

- **Defina su marca personal.** La marca personal es lo que lo diferencia de otros profesionales. Reflexione sobre sus intereses, sobre lo qué quiere y sobre aquello que lo diferencia de los demás.
- Cuide los contenidos y fotos que comparte en otras redes sociales relacionadas con su actividad personal y que puedan influir en la percepción de su perfil profesional. Restrinja el acceso a personas extrañas. Estas plataformas cuentan con muchas opciones de seguridad para limitar el acceso a personas desconocidas. Investigue y consulte sobre este tema.

Entrevistas

Con frecuencia nos encontramos inmersos en situaciones de urgencias y, en mi experiencia como *Headhunter*, cada vez recibimos más llamados de clientes que solicitan celeridad en la presentación de los candidatos. Esta situación provoca la aceleración de los procesos de búsquedas y, en consecuencia, se recurren a todas las herramientas y alternativas que existen y que contribuyen al análisis de perfiles de potenciales candidatos en forma rápida y efectiva.

Screening telefónico: Se trata de un primer llamado del consultor o profesional de Recursos humanos, que se realiza para identificar las semejanzas entre la trayectoria profesional de la persona contactada y el perfil requerido. Simultáneamente se chequean aspectos relacionados con el interés en la posición, el rango salarial, los beneficios y las expectativas para un cambio, ya sea económico o de proyecto profesional. Estos llamados suelen ser breves.

Entrevista profunda telefónica: Para poder concretar una entrevista influyen mucho tanto la distancia como la disponibilidad horaria de los diferentes participantes del proceso.

Para agilizar la coordinación de todas las agendas, muchas veces la primera etapa de estas entrevistas se realiza en forma telefónica (esta comunicación es más completa que el *screening* anterior), su duración es mayor y se profundiza en diferentes aspectos de la carrera profesional y competencias. Es muy utilizada también cuando el candidato y el reclutador residen en diferentes países o continentes.

La entrevista telefónica debe ser considerada importante, ya que de esta instancia dependerá la posibilidad de continuar o no en el proceso de búsqueda.



Video entrevistas/ Evaluaciones online

En la era digital comenzaron a aparecer plataformas que ofrecen diversos servicios que ayudan a complementar los procesos de selección. Una de ellas es la “video-entrevista”, herramienta que les permite a los empleadores o consultores realizar la primera etapa del proceso a través de la red y una cámara web. Skype es uno de los recursos muy utilizados y conocidos para este tipo de entrevistas. Hay plataformas de video-entrevistas a las que se puede acceder de manera gratuita y otras no.

Existen **video entrevistas en simultáneo o en tiempo real**, que se realizan en forma interactiva entre el candidato y el reclutador. Algunas plataformas ofrecen la posibilidad de grabarlas para luego ser compartidas o revisadas con otros colegas del equipo de Recursos Humanos. Para las empresas implica una reducción de costos importante en viajes y gastos de traslados y pueden llegar a candidatos geográficamente distantes.

Otro formato, **son entrevistas por video en diferido**, es cuando el reclutador solicita al candidato que responda preguntas diseñadas previamente a través del video en un tiempo acotado y previamente definido. Este método resulta una herramienta ágil, dado que el consultor o empleador puede diseñar diferentes modelos de entrevistas adaptándolas al perfil y a los requisitos de cada una de las posiciones abiertas o por cubrir. También resulta muy práctica, pues los empleadores o consultores pueden acceder a la video-entrevista desde cualquier lugar del mundo y en cualquier horario. Por otro lado, los candidatos pueden responder las preguntas en el momento que les resulte cómodo.

La instancia de Video-Entrevista es crucial, ya que será la primera imagen que el consultor o la persona de recursos humanos tendrá del candidato. Por lo tanto, es importante prever el entorno donde se mantendrá y elegir un lugar tranquilo, prolijo y sin interferencias donde se pueda exhibir con comodidad. Resulta fundamental disponer de buena señal de Internet y chequear previamente el correcto funcionamiento de los dispositivos a utilizar.

Quienes entrevistamos, en muchas oportunidades, nos encontramos con algunas resistencias por parte de los candidatos a mantener una entrevista por medio de estas tecnologías. Estas reacciones, en ocasiones, pueden hacer inferir algunas limitaciones de las personas contactadas respecto de ciertas competencias digitales.

Evaluaciones online

Otras alternativas que colaboran con la eficiencia de los procesos de búsquedas son las pruebas o evaluaciones online que, sin la necesidad de organizar agendas, permiten profundizar sobre otros aspectos de los individuos optimizando la dinámica de estos procesos. Se les envía a los candidatos un link y una clave para que puedan acceder a la evaluación y la pueden realizar en el momento que les resulte más conveniente.

Desempeño en una Video Entrevista/Skype

Las entrevistas a través de herramientas digitales suelen desarrollarse en tiempos más acotados o previamente definidos. Muchas veces involucran la participación de varias personas que pueden estar en diferentes lugares del mundo. Estas circunstancias hacen que se realicen preguntas orientadas a indagar que tan alineado está el perfil personal y técnico de la persona entrevistada en relación con los aspectos críticos de la posición buscada. Se profundizará sobre las competencias requeridas para el puesto, el liderazgo y la orientación a resultados, entre otros.

En consecuencia, se debe estar muy atento a las preguntas y asegurarse de responder puntualmente aquello que se le consulta. Y luego, ampliar lo expuesto de acuerdo con el interés de la persona o personas que lo entrevistan.

Es importante estructurar adecuadamente la información antes de la entrevista, priorizar la experiencia relevante y directamente relacionada con la posición a la que se postula.

Se debe tener muy claro los logros, los proyectos en los que se participó y las competencias técnicas y personales más destacadas para poder comunicar con claridad el objetivo laboral. Además, compartir con el entrevistador los puntos que le agregan valor a su perfil profesional.

Muchas personas ya están familiarizadas con el uso de nuevas tecnologías pero las suelen utilizar en situaciones personales y no tanto para la búsqueda de un nuevo empleo. La búsqueda de empleo suele generar cierta inquietud y si además es a través de plataformas que nunca se utilizaron con este fin puede llegar a incrementarla, sobre todo en aquellas personas que por mucho tiempo no han iniciado procesos de esta índole. Una vez superada la primera entrevista a través de alguna de estas plataformas, el candidato apreciará las ventajas de estas herramientas y se sentirá más seguro, sobre todo en las video-entrevistas interactivas que casi no se diferencian de las que se realizan personalmente. ■



Gabriela Pipman es Lic. en Psicología de la Universidad de Belgrano. Cursó el posgrado en Conducción Estratégica de Recursos Humanos de IDEA y es graduada de la Escuela de Psicoterapia. En el año 2017 realizó el programa, denominado Digital Talent Program de Digital House.

Cuenta con una trayectoria superior a 20 años en el reclutamiento de ejecutivos y profesionales en la Argentina, Uruguay, Chile y el resto de los países del Cono Sur. Fue Socia Fundadora de una Consultora de Ejecutiva Search y Miembro de una Red Internacional. Actualmente es Directora de su propia consultora especializada en Selección de Ejecutivos – Mandos Medios – Profesionales Especializados con foco en el mercado Farmacéutico, Medical Devices y Salud.

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.

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.

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.



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.

Determinación cuantitativa de impurezas, potencialmente mutagénicas, en Ondansetrón

Introducción

Existen muchos pasos durante el proceso de fabricación de un principio activo farmacéutico (API) donde se pueden introducir impurezas, ya sea como reactivos, subproductos, productos intermedios, etc.¹ Algunas de estas impurezas pueden ser mutagénicas, o potencialmente interactuar con el ADN y, en última instancia, tener carcinogenicidad.

Las metodologías asociadas con el monitoreo de los niveles de pureza API a menudo están basadas en técnicas de cromatografía líquida con detección UV-Visible², que frecuentemente no proporcionan los niveles de sensibilidad necesarios para detectar impurezas potencialmente mutagénicas (PMI) en los niveles requeridos por las agencias reguladoras.

El ondansetrón es un principio activo farmacéutico utilizado en la prevención de náuseas y vómitos, y contiene una impureza mutagénica potencial, 2-metilimidazol, así como una segunda impureza muy estrechamente relacionada en estructura, el imidazol.

Los compuestos polares pequeños, como el imidazol y el 2-metilimidazol, no se retienen adecuadamente en cromatografía en fase reversa (RP) por lo cual se suelen emplear formas alternativas de cromatografía, como la cromatografía de interacción hidrófila (HILIC), o el uso de reactivos de apareamiento iónico, que a menudo resultan en fases móviles no compatibles con espectrometría de masas o que requieren un complicado desarrollo del método.

La cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) es una técnica ortogonal, respecto de la cromatografía en fase reversa, que utiliza fases móviles compatibles con la detección por espectrometría de masas, razón por la cual fue la elegida para este estudio, en el cual las dos impurezas polares, imidazol y 2-metilimidazol, se retuvieron fácilmente y se separaron del principio activo.

Experimental

Descripción de la muestra

El clorhidrato de ondansetrón y sus impurezas A, C y D se adquirieron en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) mientras que las impurezas E (imidazol) y la impureza F (2-metilimidazol) se adquirieron en Sigma-Aldrich. Las muestras se disolvieron inicialmente en metanol para producir soluciones madre con una concentración de 1 mg/mL y luego se diluyeron a las concentraciones indicadas utilizando el mismo solvente.

Las muestras se agitaron en vortex y se sonicaron para

asegurar la disolución completa. Los calibradores y las muestras de control de calidad (QC) se prepararon en metanol, que contenía 0.125 mg/mL ondansetrón, en las siguientes concentraciones: calibradores a 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 200, 300 y 500 ng/mL y QCs a 17.5, 95 y 350 ng/mL. Esto es equivalente para los calibradores a 120, 160, 200, 400, 600, 800, 1000, 1600, 2400 y 4000 ppm y para los controles de calidad a 140, 760 y 2800 ppm respecto del principio activo. Los calibradores y QCs contienen todas las impurezas A, C-F en las concentraciones descritas.

Condiciones cromatográficas (SFC)

Sistema: ACQUITY UPC² con horno calefactor de columnas

Muestra: Ondansetrón HCl y compuestos relacionados A, C, y D (Catálogos USP 1478582, 1478593, 1478618, y 1478629 respectivamente), imidazol y 2-metilimidazol (Catálogos Sigma-Aldrich 02739 y 02736 respectivamente)

Columna: Torus 2-PIC, 1.7 μ m, 3.0 x 100 mm

Temperatura de columna: 30°C

Fase móvil A: Dióxido de carbono (CO₂)

Fase móvil B: Hidróxido de amonio 0.2% (v/v) en metanol

Caudal: 1 mL/min

Regulador de presión automático (ABPR): 2000 psi

Volumen de inyección: 2 μ L

Solvente débil de lavado de aguja / lavado de sello: Iso-propanol

Solvente fuerte de lavado de aguja: Metanol

Gradiente cromatográfico:

Tiempo	Caudal	%A	%B	Curva
Inicial	1.00	95	5	-
3.5	1.00	85	15	6
4.5	1.00	75	25	6
6.5	1.00	75	25	1
8.0	1.00	95	5	6

Condiciones MS

Detección: Espectrómetro de masas cuadrupolo tandem Xevo TQ-S micro con bomba isocrática para caudal de make up

Modo de ionización: Electrospray, iones positivos

Tiempo Dwell: 24 ms

Temperatura de fuente: 650°C

Voltaje de capilar: 0.4 kV

Voltaje de cono: 15 V

Transiciones MRM:

Ondansetron – 294.1 > 170.1; CE = 6

Impureza A – 257.2 > 58; CE = 15

Impureza C – 200.1 > 144.1; CE = 25

Impureza D – 212.1 > 184.1; CE = 18

Impureza E – 69.1 > 42; CE = 15

Impureza F – 83.1 > 41; CE = 16

Solvente de make up: Hidróxido de amonio 0.2% (v/v) en metanol

Caudal solvent de make up: 0.5 mL/min

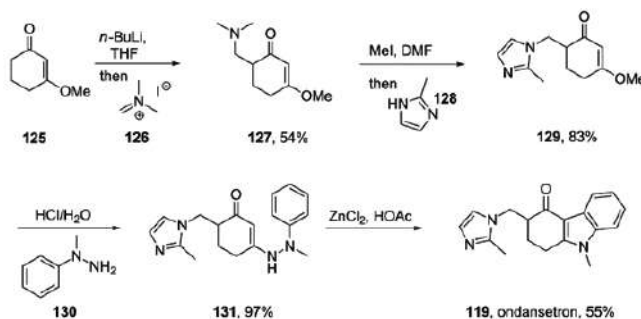
Software de control y procesamiento de datos: MassLynx® v4.1 SCN 909

Resultados y discusión

La monografía de USP para el ondansetron clorhidrato, que es un método de HPLC-UV, que incluye la identificación y cuantificación de 5 impurezas relacionadas, dos de las cuales son impurezas de proceso³ E y F, o imidazol y 2-metilimidazol respectivamente (Figura 1).

Los estudios realizados por el Programa Nacional de Toxicología (NTP) de los Estados Unidos sobre el 2-metilimidazol muestran aumentos relacionados con la exposición de eritrocitos normocromáticos micronucleados en muestras de sangre periférica de ratones machos y hem-

Figura 1. Vía sintética del clorhidrato de ondansetron, donde se introduce 2-metilimidazol en el segundo paso como reactivo. El imidazol es también un subproducto potencial de esta vía sintética.



bras, que es un indicador de daño cromosómico. Además, la cantidad de daño aumenta a medida que aumenta la duración de la exposición⁴. A la luz de esta información, el 2-metilimidazol puede considerarse una impureza potencialmente mutagénica (PMI) y, debido a su estructura estrecha, para este estudio, el imidazol también puede ser considerado como un PMI. Debido a los peligros que representan los PMI, la ingesta diaria máxima aceptable se establece en niveles específicos de acuerdo con las directrices ICH M7⁵ (Tabla 1).



CONTROL AMP®



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. Stearotherophilus* en un medio de cultivo especialmente formulado para mantener la estabilidad adecuada y visualizar que el proceso de esterilización haya sido correcto.

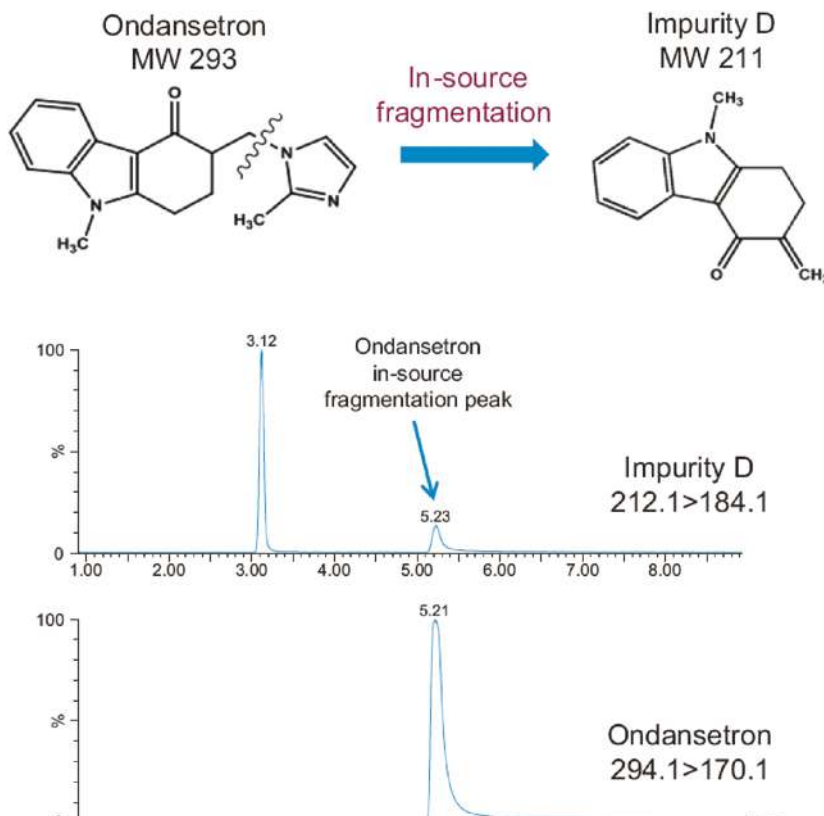
Presentación: Caja x 50 ampollas + 10 negativos



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

Tabla 1. Ingesta diaria admisible de posibles impurezas mutagénicas, basadas en ICH M7.

Duración del tratamiento	≤ 1 mes	> 1 – 12 meses	> 1 – 10 años	> 10 años
Ingesta diaria (µg/día)	120	20	10	1.5

Figura 2. Fragmentación del ondansetron en la fuente de ionización dando el mismo ion precursor y transición de la impureza D. Se puede identificar fácilmente como ondansetron por su tiempo de retención.


pico correspondiente al principio activo para evitar cualquier posible efecto de matriz, es decir, supresión o mejora de la señal, debido a la presencia de este a una concentración tan alta, que puede competir por la ionización en la fuente. Por esta razón, es beneficioso lograr que los principales picos de interés eluyan antes del pico principal de ondansetron.

Además, debido a la similitud estructural del API y las impurezas, existe la posibilidad que una fragmentación en la fuente de ionización pueda conducir a una identificación o cuantificación errónea de los compuestos. En este caso, la fragmentación en la fuente de ionización de ondansetron (294 m/z) forma la impureza D (212 m/z).

Aunque el espectrómetro de masas no puede distinguir entre el ondansetron fragmentado en la fuente y la impureza nativa D, los dos compuestos se separan cromatográficamente y el pico de ondansetron en la transición 212 > 184 se identifica fácilmente como ondansetron por el tiempo de retención (Figura 2). Dado que el ondansetron no se cuantifica en este ejemplo, la fragmentación en la fuente no es problemática.

También se evaluó el estándar de referencia de clorhidrato de ondansetron a efectos de determinar la presencia de trazas de impurezas, ya que el mismo fue certificado con una pureza del 99.8%. Su inyección solo muestra la presencia de impureza D, se determinó que estaba por debajo del límite de cuantificación de 120 ppm y, por lo tanto, que no afecta la cuantificación.

Los requisitos del método general incluyeron la capacidad de detectar con precisión el 2-metilimidazol y el imidazol a concentraciones de 417 ppm o mayores. La curva de calibración abarcó el rango de 120 - 4000 ppm, y el límite inferior de cuantificación mostró una señal a ruido de 119 para el 2-metilimidazol y 8,5 para el imidazol (Figura 3).

Para evaluar la exactitud y precisión del método, todos los calibradores se inyectaron por triplicado y los QCs por sextuplicado. En la tabla 2 se muestran los valores de R² para las curvas de calibración y los valores medios y de RSD para tres niveles de concentración de QCs.

Las directrices ICH para la validación del método analítico

Según el tratamiento para el que se prescriba, ondansetron puede tomarse durante más de 30 días (no consecutivos), por lo que el límite genotóxico permitido es de 20 µg/día. La dosis diaria más alta posible para ondansetron es de 48 mg/día⁶, lo que significa que los valores de PMI permitidos son equivalentes a 416 ng/mg (ppm), que es cinco veces menor que el límite de la monografía USP del 0.2% (2000 ppm). Por esta razón, se utilizó un detector de mayor sensibilidad, específicamente un detector cuadrupolo tándem, para la detección a efectos de obtener niveles de detección mucho menores que los permitidos por un método UV tradicional.

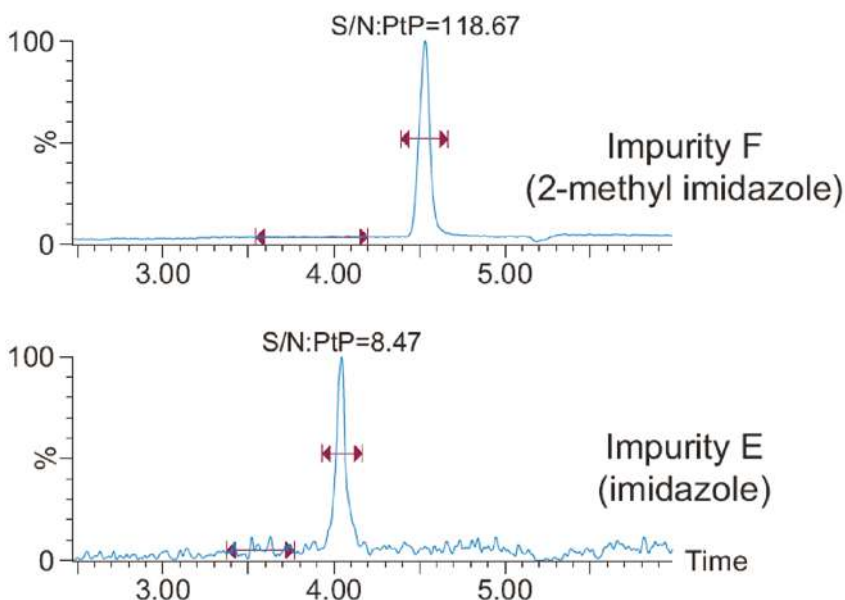
Además, la cromatografía de fluidos supercríticos es muy adecuada para la retención de moléculas pequeñas y polares, tales como el imidazol y 2-metilimidazol⁷.

Para imitar una muestra de prueba verdadera, todos los calibradores y QCs se prepararon en un diluyente que contenía 125 µg/ml de ondansetron. Es importante separar cromatográficamente todos los picos de impurezas del

Figura 3. Cromatogramas para el límite inferior de cuantificación (120 ppm) para la impureza F (2-metilimidazol) y la impureza E (imidazol).

co⁸ establecen que se requiere un ajuste lineal, sin embargo, una transformación matemática previa a la regresión puede ser necesaria para obtener una relación lineal. En este caso, se requirió un ajuste log-log lineal para las impurezas A, E y F.

El método desarrollado para la cuantificación de PMI de ondansetron cumplió con los requisitos generales de un método preciso y reproducible. Cualquier posibilidad de efectos de matriz o efectos negativos debidos a la fragmentación en el origen se eliminó mediante la separación adecuada de los picos de interés del pico del principio activo. Además, el límite inferior de cuantificación de 120 ppm está muy por debajo de la concentración reque-



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>

Tabla 2. Resultados experimentales para las impurezas de ondansetron A, C-F en presencia de 125 µg/ml de API.

Resultados para los calibradores		
	Curva	R ²
Impureza A	Linear; Log, Log	0,999
Impureza C	Linear; 1/x	0,996
Impureza D	Linear; sin ponderación	0,998
Impureza E (Imidazol)	Linear; Log, Log	0,996
Impureza F (2-metilimidazol)	Linear; Log, Log	0,998

Resultados para los controles (QCs)						
	Media			RSD		
	140 ppm	760 ppm	2800 ppm	140 ppm	760 ppm	2800 ppm
Impureza A	131	749	2718	1.8	1.3	1.8
Impureza C	164	819	2761	4.2	6.9	3.9
Impureza D	139	760	2766	10.1	8.8	3.9
Impureza E (Imidazol)	125	669	2879	2.8	1.5	0.9
Impureza F (2-metilimidazol)	135	811	2663	1.6	0.7	0.5

rida (416 ppm), y todos los datos del calibrador y QC mostraron buenos valores de exactitud y precisión.

Para las dos impurezas de interés, E y F, los RSDs para los QCs en tres niveles de concentración oscilaron entre 0.7 y 3.2 por ciento. Estos valores excepcionalmente bajos resaltan la precisión y la solidez del método desarrollado.

Conclusiones

Muchos métodos desarrollados para monitorear los niveles de impurezas API son métodos basados en HPLC

de fase inversa que pueden no proporcionar el nivel de detección requerido para monitorear las posibles impurezas mutagénicas. Además, la cromatografía líquida de fase reversa puede ser problemática para compuestos polares pequeños. Aprovechando la ortogonalidad de la cromatografía de fluidos supercríticos y su acoplamiento con un espectrómetro de masas cuadrupolo en tándem de alta sensibilidad, fue posible desarrollar un método fiable y robusto para el análisis de PMI potenciales de ondansetron. ■

Referencias:

Quantitative Method for the Determination of Potentially Mutagenic Impurities of Ondansetron Using UPC² Coupled with a Xevo TQ-S micro - Jennifer Simeone, Paula Hong, and Patricia R. McConville - Waters Corporation, Milford, MA, USA – 720005930EN

1. Reddy, A.V.B., Jaafar, J., Umar, K., Majid, Z.A., Aris, A. B., Talib, J., Madhavi, G., *J. Sep. Sci.* 2015, 38, 764–779.
2. Official Monographs, USP 38 NF33. *United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP 38-NF 33) Baltimore, MD: United Book Press, Inc.; 2015. p. 4639.
3. Baumann, M., Baxendale, I.R., Ley, S.V. and Nikbin, N. (2011) An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 7, 442–495.
4. NTP Technical Report on the Toxicity Studies of 2- and 4-Methylimidazole. U.S. De-

partment of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health.

5. International Conference on Harmonization M7 (ICH M7), Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. Jun 2014.
6. Highlights of Prescribing Information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020007s0461bl.pdf
7. Simeone, J. et al, Exploiting the Orthogonality of the ACQUITY UPC2 System to Develop an Impurities Method for Ondansetron. <http://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720005732en.pdf>
8. International Conference on Harmonizations Q2 (R1), Validation of Analytical Procedures: Test and Methodology. Oct 1994.

SCHOTT es la primera planta de Argentina en conseguir la certificación *Buenas prácticas de manufactura para envases primarios medicinales*



SCHOTT Envases Argentina, subsidiaria de SCHOTT AG, empresa de tecnología global que ofrece envases de vidrio Tipo I y de polímero COC para medicamentos parenterales para la industria farmacéutica, anuncia que es la primer planta de elaboración de envases de Argentina en recibir la Certificación Norma ISO 15378:2015 de *Buenas Prácticas de Manufactura para Envases Primarios Medicinales*. De esta manera, la empresa está alineada a las exigencias del mercado farmacéutico y veterinario, ofreciendo productos con elevados estándares de calidad.

La Norma ISO 15378 se publicó por primera vez en 2006 y está diseñada para auditar a los proveedores de materiales de envasado primario en la industria farmacéutica y médica. Se basa en la norma de gestión de la calidad ISO 9001 más Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), y es aplicable en todos los procesos de la producción: diseño, fabricación y suministro.

Estos materiales son un factor de riesgo en el proceso de producción farmacéutica, porque se encuentran en contacto directo con el producto. La finalidad de esta norma es establecer un estándar internacional del sistema de calidad a implementar por los fabricantes.

“El proceso de implementación de este tipo de certificación tomó 30 meses y los cambios se ven reflejados en la metodología de trabajo. Los estándares de la norma ISO 15378 son los más exigentes e incentivan a los empleados de todas las áreas a mejorar continuamente los procesos con el fin de lograr la excelencia y la seguridad de los productos ofrecidos al mercado.”, comentó Carolina Bonells, gerente de calidad de SCHOTT Envases Argentina.

Asimismo, Bonells aseguró que este logro alcanza a toda la sociedad. “Al obtener un producto que cumple con las exigencias de GMP, el paciente recibe la medicación contenida de manera segura y controlada.”

Desde el comienzo de las actividades de la compañía en Argentina su foco fue lograr la excelencia a nivel global, fue así que en el año 2013 la empresa consiguió el primer objetivo: obtener la certificación ISO 9001:2008, la cual le permitió acomodar los procesos relacionados a la plena sa-

tisfacción de sus clientes. Posteriormente trabajó para obtener un sistema de calidad integrado, donde los procesos de calidad, seguridad, higiene y medio ambiente forman parte de un solo sistema.

En el año 2014, el laboratorio logró la segunda certificación, en este caso involucra actividades y procesos relacionados con las normas ISO 14001 y OSHAS 18000. Por último, en el año 2015 comenzó la tarea para alcanzar la calificación más importante para la industria farmacéutica, la norma ISO 15378 *Buenas prácticas de manufactura para envases primarios*. Durante el año 2016, consiguieron la precertificación que abrió las puertas para poder llegar al objetivo de certificación final en el 2018.

“Tras comunicar la noticia a nuestros clientes hemos recibido de su parte una respuesta muy positiva dado que a muchos de ellos les representa poder introducirse en nuevos mercados y expandirse”, finalizó la gerente de calidad de SCHOTT Envases Argentina.

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 una amplia cartera de productos de alta calidad y soluciones inteligentes. SCHOTT es capacitador e innovador para muchas industrias, incluyendo las áreas de aplicación de tecnologías para el hogar, farmacéutica, electrónica, óptica, ciencias de la vida, automoción 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 ubicaciones de producción 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. ■

Biorreactor de tanque agitado BIOSTAT® Cplus para cultivo de células Vero adherentes en microcarriers. Producción de la vacuna contra el virus de Peste des Petites ruminants



1. Introducción

Los sistemas de biorreactores escalables y robustos que se pueden aplicar fácilmente en un entorno industrial a gran escala son de suma importancia en biotecnología. El biorreactor de tanque agitado (STB) es el sistema de biorreactores utilizado con mayor frecuencia para tales fines. Abarca varias ventajas tales como la viabilidad, la escalabilidad y la reutilización, lo que las convierte en una plataforma ideal para la producción de células de productos biofarmacéuticos complejos, como las vacunas basadas en virus [1].

El BIOSTAT® Cplus (Figura 1) de Sartorius Stedim Biotech (Sartorius) cumple con los requisitos de la industria para biorreactores con tecnología y diseño de última generación.

El recipiente de forma cilíndrica está diseñado sobre la

base de principios de ingeniería comprobados, con una relación de altura diámetro de 2:1 y un espacio libre inferior de 10 cm (equivalente a 4 L). La parte inferior convexa tiene un puerto de recolección de cosecha en la posición más baja.

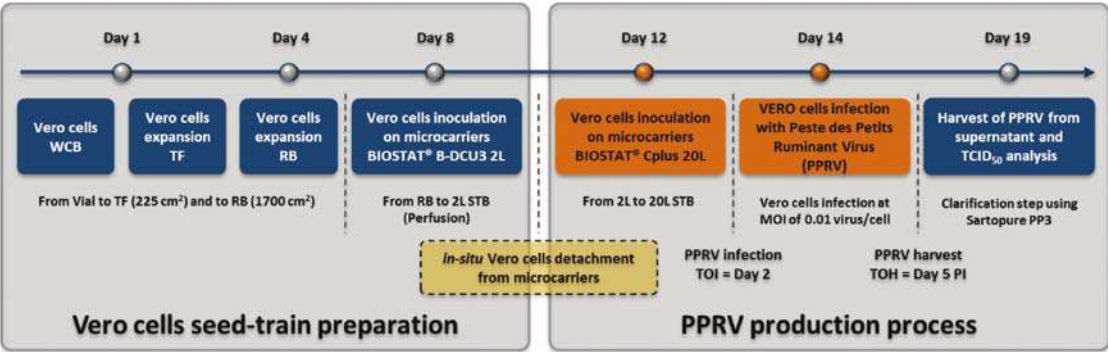
La agitación está garantizada por dos impulsores de segmentos de 3 palas, con un ángulo de 30°, apropiados para una mezcla homogénea a bajas velocidades de cizallamiento, montados en un eje rígido. La aireación puede darse a través del espacio de la cúpula (headspace) o por el burbujeador tipo anillo sumergido (sparger) con un diámetro de poro típico de 0,8 mm. El BIOSTAT® Cplus está equipado con un sistema de control de retroalimentación que modifica la composición de la corriente de gas (aire, O₂, N₂ y CO₂ en la entrada de gas) para garantizar las necesidades de oxígeno de las células y agrega automáticamente ácido y base o CO₂ y base para controlar el pH en toda el cultivo. Los paquetes predefinidos listos para usar incluyen todos los componentes necesarios para una operación potente y conveniente en aplicaciones de cultivo celular (por ejemplo, canasta mallada (spinfilter) para intercambio de medio de 75 µm de tamaño de poro para perfusión). Se puede lograr una mayor mejora del rendimiento del sistema utilizando BioPAT® MFCS/4, un potente paquete de software para control de procesos de supervisión, visualización extendida, adquisición de datos y visualización de tendencias.

En esta nota de aplicación presentamos datos que demuestran la viabilidad del BIOSTAT® Cplus 20L STB para Microcarriers (MC) trabajar con células VERO adherentes a MC en la producción de una vacuna viral contra Peste des Petites Ruminants Virus (PPR), una enfermedad altamente contagiosa que afecta a pequeños rumiantes en África y Asia con un impacto económico negativo relevante [2]. Este proceso será utilizado por los fabricantes africanos para erradicar en 2030 la PPR, un programa dirigido por la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAAO) para 2030. Se propone un proceso de producción de vacuna PPRV novedoso/escalable usando células Vero que crecen en MC, medio sin suero (SFM) y STB (Figura 2). Esto incluye un nuevo método para el desprendimiento de células *in situ* de MC y cultivo de perfusión en 2L STB, utilizado como biorreactor proveedor de la semilla.



Figura 1: BIOSTAT® Cplus 20L STB.

Figura 2: Preparación de tren de siembra de células Vero y proceso de producción de PPRV en BIOSTAT® Cplus 20L STB. Abreviaturas: MOI - Multiplicidad de infección; RB - Botella de rodillo; TF - matraz de cultivo tisular; TOH - Hora de la cosecha; TOI - tiempo de infección; WCB - Banco de células de trabajo



2. Materiales y Métodos

a. Cultivo celular en condiciones estáticas

La línea celular de riñón de mono Vero African Green obtenida de ECACC (Cat. # 84113001) se adaptó para crecer en ProVero™-1 SFM (Lonza) suplementado con 5 µg/L de Factor de Crecimiento Epitelial (EGF) (datos no mostrados). Las células adaptadas se subcultivaron rutinariamente cada 3-4 días usando una densidad celular inicial de 2x10⁴ células/cm². Se usó TrypLE Select 1x para el desprendimiento de células Vero de MC y se usó inhibidor de tripsina para inactivar TrypLE Select. Los cultivos se mantuvieron a 37°C en atmósfera humidificada con 5% de CO₂.

b. Cultivo celular en biorreactores

Sistema y configuración del biorreactor: las células Vero se cultivaron en el BIOSTAT® B-DCU3 2L y el BIOSTAT® Cplus 20L, ambos de Sartorius. El BIOSTAT® B-DCU3 2L estaba equipado con una canasta spin filter interno de acero inoxidable con un tamaño de poro de 75 µm (Sartorius) para permitir cultivos en perfusión (para la preparación del tren de semilla de las células Vero). Todos los biorreactores estaban equipados con dos impulsores de segmentos de 3 palas, con un ángulo de 30°, apropiados para una mezcla homogénea a bajas velocidades de cizallamiento. La aireación se promovió a través del burbujeador sumergido con poros de 0,8 mm.

Medio de cultivo: las células se cultivaron en Cytodex®-1 MC (preparado de acuerdo con las instrucciones de fabricación) a 3 g/l usando ProVero™-1 suplementado con 5 µg/L de EGF y 0.1% (v/v) de Pluronic™ F-68.

Inoculación de células y colonización de MC: las células se sembraron a una concentración de 0,1x10⁶ células/ml y se promovió la colonización MC usando agitación intermitente durante 5 h: activo durante 2 min (en Njs correspondiente - Tabla 1) y desactivado durante 18min.

Modo de aireación: Los STB se operaron utilizando doble aireación:

- (i) día 0-2 post-inoculación, la aireación se realizó a través de la cúpula con un flujo de 0.1 vvm;
- (ii) el día 2 en adelante, la aireación se realizó mediante burbujeo de gas a una tasa de 0.005 vvm. Se usó antiespumante C a una concentración final de 0,01% (v / v).

Condiciones operacionales y estrategias de control: pO₂ se ajustó al 40% (en saturación de aire) y se controló variando las presiones de N₂ y O₂ en la entrada de gas. El pH se mantuvo a 7.2 usando adición de CO₂ y NaHCO₂. La temperatura se ajustó a 37°C. Las tasas de agitación (Tabla 1) y los criterios de escalado se definieron en función de correlaciones de ingeniería (entrada de potencia específica, tasa de esfuerzo de cizalladura y escala de longitud de Kolmogorov) [3, 4].

Tabla 1: Tasas de agitación utilizadas en los STB 2L y 20L para la preparación del tren de semilla de células Vero y los procesos de producción de PPRV.

Escala (L)	Nc (RPM)	Njs (RPM)
2	70-90	120
20	30-50	65-70

Nc: velocidad de agitación para cultivo celular; Njs - Velocidad de agitación para la suspensión sin fondo de MC.

c. Preparación de tren de semillas de células Vero

Cultivo de perfusión: la perfusión se inició cuando las células alcanzaron 0.4x10⁶ células/ml (inicio de la fase de crecimiento celular exponencial) y la tasa de dilución se estableció en 0.5-1 día⁻¹.

Desprendimiento de células Vero in situ de MC: Basado en el trabajo de Nienow *et al.* (2014) [5] para células madre mesenquimales, se diseñó un método enzimático y mecánico para el desprendimiento de células Vero *in situ* de MC e implementó con éxito en el BIOSTAT® B-DCU3 2L STB, con rendimientos de desprendimiento superiores al 80%; no se observaron impactos en la readaptación de las células a los MC ni en la productividad del virus (datos no mostrados). Brevemente, cuando las células alcanzaron 2.0x10⁶ células/ml, la agitación se suspendió y se permitió que sedimentaran los MC. Se eliminó el medio gastado (90% del volumen de trabajo de 2 l) y se agregó medio TrypLE en una proporción de 1,5 volúmenes de TrypLE Select a 1 volumen de MC sedimentación. La suspensión

de células y MC se agitó luego continuamente durante 6 ciclos de 7 minutos a 155 rpm, con un pulso de 5 segundos a 250 rpm entre ciclos. Una vez que se alcanzó la eficiencia máxima de desprendimiento de células, se añadió inhibidor de tripsina al cultivo en suspensión en una relación de 1 volumen de inhibidor de tripsina a 1 volumen de TrypLE Select. Combinado con la perfusión, esto permitió escalar al BIOSTAT® Cplus 20L STB directamente desde un BIOSTAT® B-DCU3 2L, superando la necesidad de una plataforma de escala media y reduciendo así el tiempo de preparación del tren de semilla.

d. Producción de PPRV

Se infectaron células Vero a 0.2×10^6 células/ml con la cepa Nig 75/1 de PPRV (proporcionada amablemente por la Dra. Geneviève Libeau, CIRAD-EMVT, Francia) a una multiplicidad de infección (MOI) de 0.01 virus/célula. Antes de la infección, se realizó un intercambio de medio completo. La cosecha se realizó el día 5 después de la infección y el PPRV en el sobrenadante se clarificó usando un filtro de profundidad Sartopure PP3. Antes de la clarificación del virus, se permitió que los MC precipitaran.

e. MFCS para control de supervisión y adquisición de datos

BioPAT® MFCS/4 (sistema de control de múltiples fermentadores) se usó para control de bioprocesos y adquisición de datos de cultivo de células Vero y producción de PPRV en STB.

f. Analítica

Recuento y viabilidad celular: las células viables se contaron en una cámara de hemocitómetro Fuchs-Rosenthal utilizando el método de exclusión con colorante azul tripan. La viabilidad celular y la colonización de MC se evaluaron mediante tinción de células con diacetato de fluoresceína (células viables verdes) y yoduro de propidio (células rojas no viables) como se describe en Serra *et al.* (2010) [6], seguido de inspección visual bajo un microscopio de fluorescencia. La concentración celular total se determinó usando tinción con cristal violeta.

Titulación de PPRV: la titulación de PPRV se realizó utilizando el método TCID₅₀ como se describe en Silva *et al.* (2008) [7]. Todas las muestras de virus se titularon por triplicado.

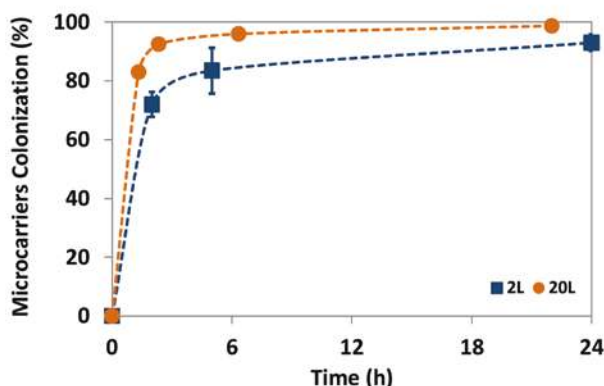
Análisis de metabolitos: las concentraciones de glucosa, glutamina y lactato se evaluaron usando YSI 7100MBS. La concentración de amoníaco se cuantificó enzimáticamente usando el método de Amoníaco UV. Todas las muestras se analizaron por triplicado.

3. Resultados y discusión

a. Colonización de Microcarriers

La cinética de la colonización MC durante la fase de pegado celular (hasta 24 h) para los STB 2L y 20L se presenta en la Figura 3. Los resultados muestran que más del 90% de MC se colonizan después de 24 horas en ambos STB.

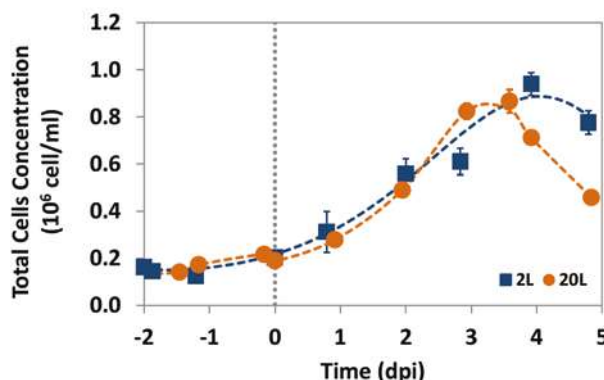
Figura 3: Cinética de la colonización MC para el STB 2L (azul) y 20L (naranja). Las barras de error representan la desviación estándar de 3 mediciones independientes.



b. Crecimiento e infección de las células Vero

La cinética del crecimiento de células Vero antes y después de la infección por PPRV para los STB 2L y 20L se muestra en la Figura 4. Las células pudieron crecer hasta el día 4 después de la infección en ambos STB, alcanzando concentraciones de células máximas similares en ambos casos.

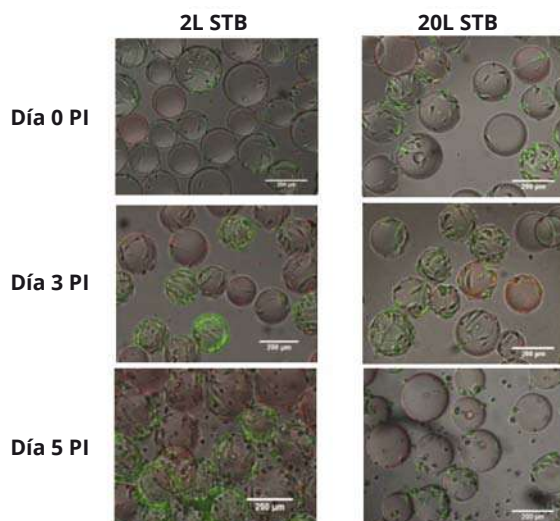
Figura 4: Crecimiento de células Vero antes y después de la infección por PPRV para el STB 2L (azul) y 20L (naranja). Línea gris discontinua: tiempo de infección. DPI: días después de la infección. Las barras de error representan: (i) para el 2B STB - desviación estándar de dos cultivos independientes, (ii) para el 20L STB - desviación estándar de 4 recuentos de células independientes.



La morfología de las células Vero durante el proceso de infección por PPRV se muestra en la Figura 5. En ambos STB (2L y 20L), las células se unen y se extienden sobre los MC en el momento de la infección (Día 0 PI), se hinchan a medida que avanza la infección (Día 3 PI) y comienzan a lisarse y/o desprenderse de MC en el día 5 PI.

Se evaluaron los perfiles metabólicos de las células Vero antes y después de la infección por PPRV para los STB 2L y 20L, y se estimaron las tasas de consumo y producción específicas de las células (Tabla 2). No se observaron diferencias significativas entre ambos sistemas, y los valores registrados se encuentran dentro de los obtenidos normalmente para los cultivos de células animales [8].

Figura 5: Morfología de las células Vero durante el proceso de infección por PPRV para los STB de 2L y 20L. PI denota post- infección. Las células se tiñeron con diacetato de fluoresceína (células viables verdes) y yoduro de propidio (células rojas no viables).



c. Producción de PPRV y aclaración

La cinética de la producción de PPRV para los STB 2L y 20L se muestra en la Figura 6. Los títulos de PPRV infeccioso aumentan con el tiempo de cultivo en STB de 2L y 20L, alcanzando un máximo de $4.5-4.9 \times 10^6$ TCID₅₀/ml (aproximadamente TCID₅₀/célula = 5) en el día 4-5 después de la infección. Los títulos (por ml y por célula) logrados se encuentran dentro de los informados para la producción de PPRV en STB y medio libre de suero [7]. Los rendimientos de recuperación de PPRV después de la clarificación usando filtros de profundidad PP3 fueron comparables ($85 \pm 9\%$ en el STB 2L y $90 \pm 17\%$ en el STB 20L).

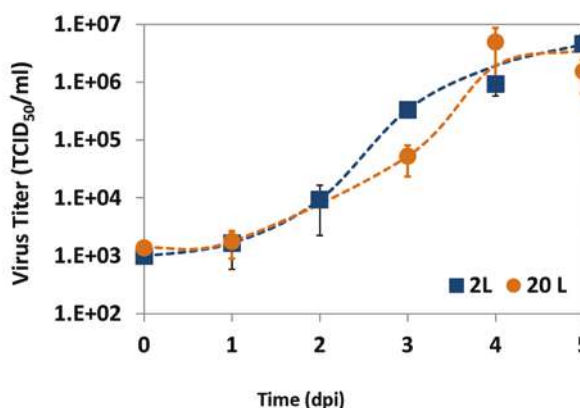
Tabla 2: Tasas metabólicas específicas de glucosa, glutamina, lactato y amoníaco durante el crecimiento de células Vero y producción de PPRV para los STB de 2L y 20L.

Escala (L)	Tasas metabólicas específicas de células (pmol / célula.h)			
	Glucosa	Glutamina	Lactato	Amoníaco
2	0.1-0.3	0.05	0.2-0.5	0.04-0.05
20	0.1-0.4	0.04-0.08	0.2-0.4	0.05-0.06

4. Conclusión

El BIOSTAT® Cplus 20L STB es comparable a los STB convencionales y totalmente escalable. Los resultados mostraron la viabilidad y escalabilidad de BIOSTAT® Cplus para el crecimiento y la producción de células Vero adheridas a MC para una vacuna de PPRV. La cinética de la colonización MC, el crecimiento de células Vero antes y después de la infección y la producción de PPRV obtenida en BIOSTAT® Cplus y BIOSTAT® B-DCU3 2L STB son muy similares. Además, las eficiencias de clarificación de virus obtenidas en ambas escalas son comparables, confirmando así el potencial del filtro Sartopure PP3 para la clarificación de PPRV. ■

Figura 6: Cinética de producción de PPRV para STB 2L (azul) y 20L (naranja). DPI denota días después de la infección. Las barras de error representan la desviación estándar de 3 mediciones independientes.



Referencias:

- [1] Pörtner R. 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-10320-4_4
- [2] Dhinakar G *et al.* 2015. DOI: 10.1007/978-3-662-45165-6_13
- [3] Croughan M *et al.* 1988. DOI: 10.1002/bit.260320805
- [4] Croughan M *et al.* 1987. DOI: 10.1002/bit.260290117
- [5] Nienow A *et al.* 2014. DOI: 10.1016/j.bej.2014.02.005
- [6] Serra M *et al.* 2010. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.06.015
- [7] Silva A *et al.* 2008. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.03.077 [8] Zeng A *et al.* 1998. DOI: 10.1021/bp9800337



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

Desafiando los límites de DLS: Medición de partículas de gran tamaño con el Zetasizer Ultra en una celda de pequeño volumen



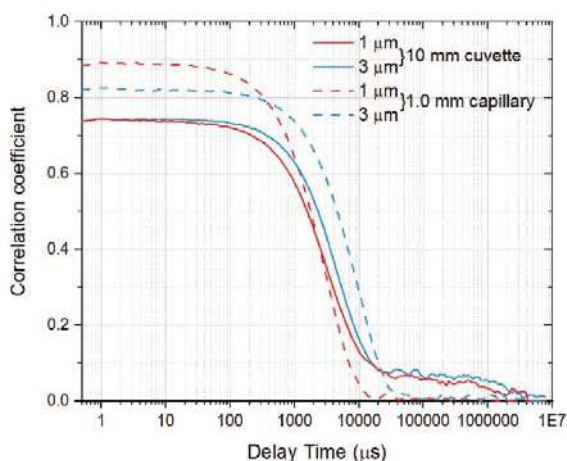
Introducción

La dispersión de luz dinámica (DLS) permite la medición del tamaño hidrodinámico de partículas en dispersión, cuantificando el movimiento por difusión. En el caso del tamaño de partículas cercano al rango máximo para DLS, la sedimentación, las corrientes térmicas y las fluctuaciones de número pueden afectar la dispersión detectada y, por ende, la exactitud del movimiento puramente difusivo, por lo que el análisis del tamaño de partícula se vuelve menos exacto.

Esto se puede observar en la Figura 1, en las mediciones de muestras monodispersas que exhiben contaminantes en la línea inicial de la función de correlación. Esto se puede mitigar ajustando el dispersante, ya sea en cuanto a densidad o viscosidad. Sin embargo, ninguno puede ofrecer la solución óptima, dado que ya no se mide el sistema original de interés.

Esta nota de aplicación analiza la forma en que la celda de dimensionado desechable de bajo volumen puede mejorar la calidad de los datos en partículas de gran tamaño y permitir la exploración del rango de tamaño completo de DLS sin modificar el sistema de dispersante.

Figura 1: Ejemplo de datos de autocorrelación de 1 μm y 3 μm de látex en agua.



[Ref. Eje y: Coeficiente de correlación; eje x: Tiempo de retardo (μs). Cubeta de 10 mm; tubo capilar de 1 mm]

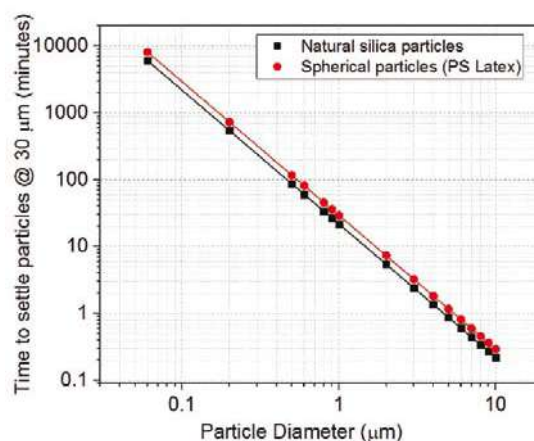
Se muestran mediciones de tubo capilar de 1 mm y de cubeta de 10 mm. Si bien estas muestras son monodispersas, los resultados de las partículas en la cubeta de 10 mm muestran otro modo de descomposición en la función de autocorrelación medida.

Sedimentación

A medida que aumenta el tamaño de partícula, el movimiento browniano térmico ya no es suficiente para mantener las partículas suspendidas, y es probable que las muestras sedimenten con el tiempo, lo que significa que el movimiento de las partículas dejará de ser aleatorio.

Sin embargo, podemos evitar la sedimentación como factor dominante para la distorsión del tamaño de partículas a mayores tamaños, si consideramos el tiempo que tardan las partículas para atravesar el haz de láser incidente durante la medición DLS. A continuación, la Figura 2 muestra que las escalas de tiempo asociadas con la sedimentación son mucho mayores a los tiempos de correlación utilizados para capturar datos en una típica medición de DLS, incluso considerando diferencias en la densidad de material.

Figura 2: Tiempo de sedimentación calculado como función del tamaño de partícula para partículas de látex de poliestireno ($\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$) y de sílice ($\rho = 2650 \text{ kg/m}^3$) dispersas en agua a 25°C ($\eta = 89 \times 10^{-3} \text{ Pa s}$).



[Ref. Eje y: Tiempo de sedimentación de partículas a 30 μm (minutos); eje x: Diámetro de partícula (μm). Partículas de sílice natural vs. Partículas esféricas (látex PS)].

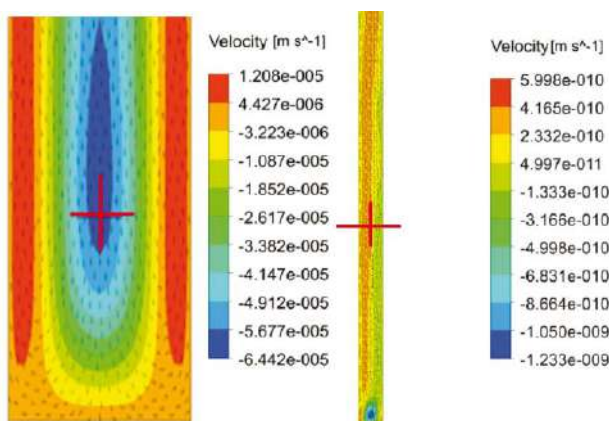
Efectos térmicos

La medición de partículas mayores a 1 micrómetro puede mostrar diferencias en la variabilidad como función de

temperatura, lo que sugiere que los efectos térmicos pueden influir en los contaminantes que se observan en la función de correlación medida. El modelado térmico de una cubeta de 10 mm, con control de temperatura mediante el contacto con el soporte de celda del instrumento, muestra que la geometría de la cubeta admite la formación de corrientes de convección, Figura 3. Sin embargo, el modelado de un tubo capilar, con un control de temperatura similar, no admite corrientes de convección, debido a las limitaciones impuestas por las estrechas secciones transversales.

Este modelado no analiza el impacto del tamaño de partícula en la importancia de los efectos de convección. Sin embargo, si consideramos la velocidad de difusión como función del tamaño de partícula, las partículas más pequeñas se dispersan más rápido y, por ende, el movimiento difusivo de las mismas será la principal propiedad de transporte. Con partículas más grandes, la difusión es más lenta y la mayor sección transversal de las partículas indica que recibirán la influencia de las corrientes adicionales.

Figura 3: Modelos térmicos de una cubeta de 10 mm y un tubo capilar de 1 mm, calculados con ANSYS. Los gradientes de velocidad impulsados por calor representan la condición de estado estacionario después de 120s de equilibrio con un dispositivo Peltier en la parte inferior de cada imagen que controla el sistema. El retículo rojo indica la posición del volumen de detección en donde se realizan las mediciones de DLS.

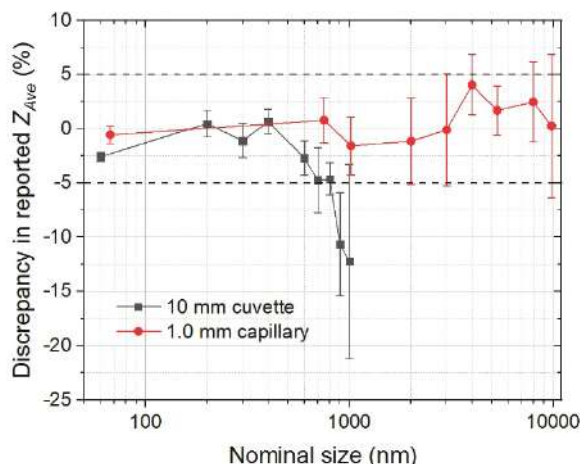


Resultados y consideraciones

A fin de demostrar la mayor exactitud de la medición de partículas de mayor tamaño facilitada por el tubo capilar, se preparó una serie de partículas de látex de poliestireno de diferentes tamaños en una solución de 10 mM de NaCl, y se las midió tanto en la celda de dimensionado desechable de bajo volumen como en la cubeta estándar de 10 mm. La Figura 4 muestra la media y la desviación estándar del tamaño de partícula, que indica que, sin modificación del dispersante, las mediciones realizadas en cubeta estuvieron fuera del rango especificado en alrededor de 1 μm , mientras que las realizadas en el tubo capilar resultaron confiables y exactas hasta 10 μm .

A fin de demostrar mediciones optimizadas en un rango

Figura 4: Discrepancia en el tamaño de partícula medido, derivado del análisis de cumulantes y error asociado, comparado con el tamaño nominal especificado de un rango de partículas de látex de poliestireno rastreables según NIST, medido en cubeta de 10 mm y tubo capilar de 1 mm.



[Ref. Eje y: Discrepancia en promedio z informado (%); eje x: Tamaño nominal (nm). Cubeta de 10 mm vs. Tubo capilar de 1 mm]



CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Silvia Giarcovich

Farmacéutica - Dra. en Bioquímica - Master of Science

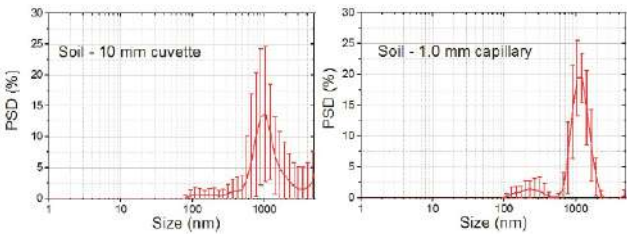
La experiencia como garantía

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

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

silviagiarcovich@centro-eclin.com.ar
www.centro-eclin.com.ar

Figura 5: Distribución del tamaño de partícula ponderada por intensidad para una muestra polidispersa de suelo, medida en cubeta de 10 mm (izquierda) y en tubo capilar de 1 mm. La distribución representa un promedio de 10 mediciones y sus desviaciones estándar correspondientes. Las mediciones del tubo capilar muestran una mejor repetibilidad, observada en las barras de error más estrechas, y mayor resolución.



[Ref. Eje y: Distribución del tamaño de partícula; eje x: Tamaño. Suelo – cubeta de 10 mm; Suelo – tubo capilar de 1 mm].

de tamaño más amplio con una muestra polidispersa, se tomó una muestra arbitraria de suelo del Reino Unido y se la dispersó en agua filtrada ultra pura; luego se midió en una cubeta de 10 mm y en una celda de dimensionado desechable de bajo volumen. La caracterización del suelo resulta esencial para comprender la incursión de las nano y micro partículas en el medio ambiente. Sin embargo, las barras de error para las mediciones en cubeta de la Figura 5 sugieren que DLS no constituye la técnica más apta para este caso. De todos modos, las mismas mediciones realizadas con la muestra cargada en el tubo capilar brindan mayor resolución y repetibilidad optimizada, como lo ilustran las barras más estrechas, aunque la muestra sea polidispersa en tamaño de 100 nm a más de 1 µm aproximadamente.

Conclusión

Se ha demostrado que, en el rango superior del tamaño mensurable de la dispersión de luz dinámica, las corrientes térmicas constituyen el fenómeno dominante que genera contaminantes en la función de correlación, deteriorando así la exactitud de la medición. La geometría del tubo capilar de 1 mm empleada en la celda de dimensionado desechable de bajo volumen no admite la formación de las corrientes de convección y, por lo tanto, permite mediciones exactas sin la modificación del dispersante de la muestra en todo el rango del tamaño mensurable para DLS. Además, alcanza una mejorada repetibilidad para las muestras polidispersas en relación con mediciones comparables en una cubeta estándar. ■

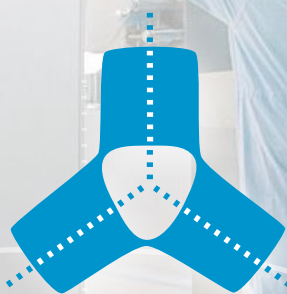
Malvern Panalytical Limited
Grovewood Road, Malvern,
Worcestershire, UK. WR14 1XZ
Malvern Panalytical es parte de Spectris plc, Precision Instrumentation and Controls Company. Spectris y el logo de Spectris son marcas comerciales de Spectris plc.
Toda la información aquí suministrada es correcta al momento de la publicación.
Malvern Instruments cumple con una política de mejora continua debido al desarrollo técnico. Por lo tanto, la empresa se reserva el derecho de modificar la información, las descripciones y especificaciones de esta publicación sin previo aviso. Malvern Instruments no se responsabiliza por los errores aquí presentes ni por los perjuicios indirectos o emergentes relacionados con el suministro, el rendimiento o el uso de este material.
Malvern Instruments es propietario de las siguientes marcas registradas: Bohlin, FIPA, Insitex, ISYS, Kinexus, Malvern, Malvern 'Hills' logo, Mastersizer, MicroCal, Morphologi, Rosand, 'SEC-MALS', Viscosizer, Viscotek, Viscogel y Zetasizer.
©2018 Malvern Panalytical Limited

Anuncian en este número

2MS.....	21	CATALENT.....	13	LABORATORIOS DE CONTROL.....	12
2MS.....	53	CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS.....	63	LOG-IC.....	8
ACG - PHARMA PACK.....	27	COSTER GROUP.....	7	MEDIGLOVE.....	31
AEROFARMA.....	15	D'AMICO.....	RET. TAPA	NOVOCAP.....	3
AKRIBIS.....	39	DROMEX.....	35	ROEMMERS.....	1
AKRIMET.....	43	ECOVIDA.....	35	SARTORIUS.....	CONTRATAPA
ALMAZEN DE MEDIOS.....	42	EDYAFE.....	61	SCHOTT.....	21
ANDREANI.....	37	ETICOR.....	47	SENSAPHONE.....	51
APTAR PHARMA.....	17	FARMAWALL.....	RET. CONTRATAPA	SINAX.....	29
ASISTHOS.....	11	GRUPO GUIBA.....	16	SISTEMAS MANTENIC.....	55
BIOPORE.....	29	HÖGNER.....	5	TESTO ARGENTINA.....	25
CARPE SCHEIDER.....	19	IBUTTON DEVICES.....	28	URBANO / DIVISIÓN PHARMA.....	33
CAS INSTRUMENTAL.....	41	IONICS.....	9		



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL



FarmaWall

Puerta hermética HDS CLEAN

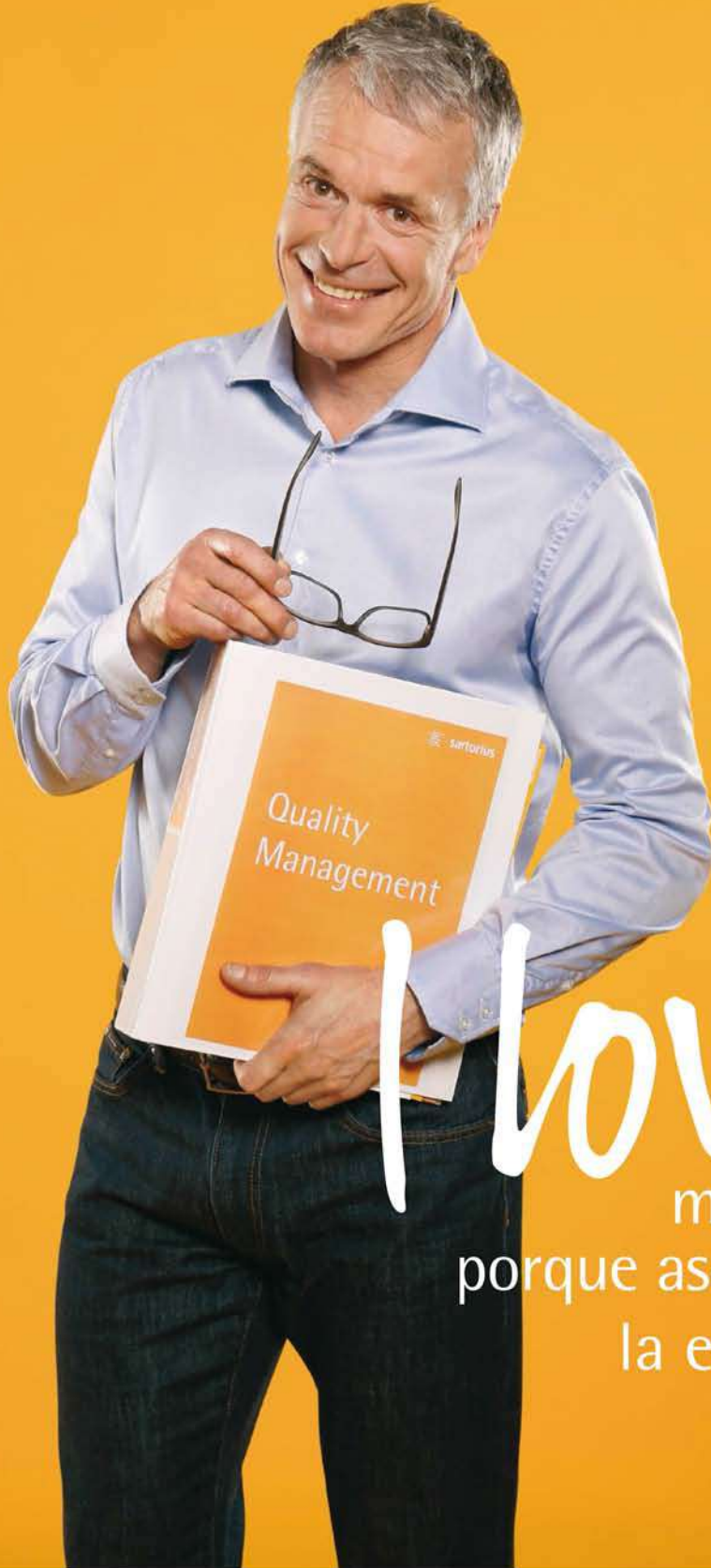
Farmawall presenta en el mercado argentino, **HDS CLEAN**, de **Portalp**, la puerta hermética de alta tecnología para salas limpias, quirófanos, salas de desinfección y estériles, que asegura una mayor estanqueidad al aire, al polvo y a las agresiones químicas y bacteriológicas.



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


PORTALP

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



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