

Revista SAFYBI

Volumen 59

Nº 161  
Marzo de 2019

ISSN: 0558/1265

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

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

(54-11) 4372-7389

Fax: (54-11) 4374-3630

www.safybi.org

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



**ANMAT: ANMAT y el combate a la Resistencia Antimicrobiana**

**CONICET: Nanopartículas y vehiculización de fármacos**

**USP: Excipientes, Especificaciones e Impurezas**

Visite nuestra revista online en

[www.safybi.org](http://www.safybi.org)



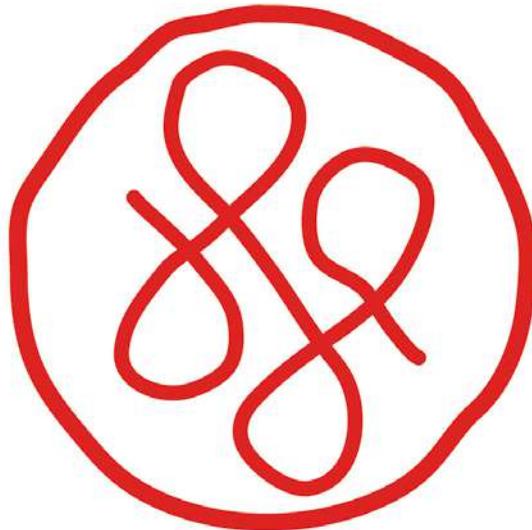
Utilizado para el cultivo de células y microorganismos. Sistema de control robusto con sensores digitales, módulos opcionales que posibilitan el control de temperatura, pH, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, presión, turbidez, agitación, entre otros.

Fotobiorreactor tipo "AIR-LIFT" con sistema de fotoperiodo para cultivo de algas y microorganismos fotosintetizantes.



# INSUMOS

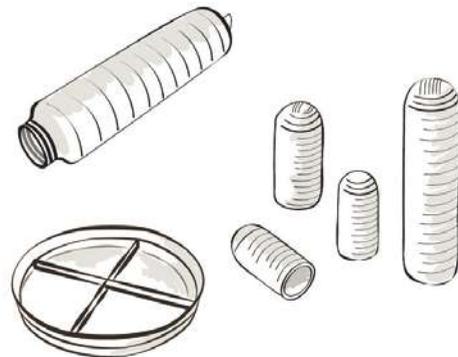
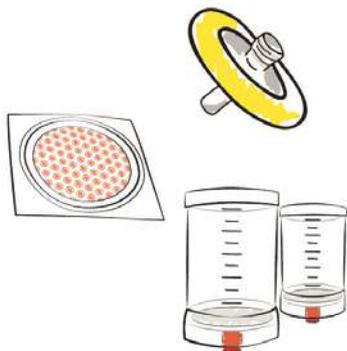
## CONTROL DE CALIDAD - INVESTIGACIÓN



# GAMAFIL

- ⊗ Microbiología
- ⊗ Filtros para jeringa
- ⊗ Filtración industrial

- Membranas filtrantes ⊗
- Monitores estériles ⊗
- Papel de filtro ⊗



**GAMAFIL ARGENTINA S.A.**

Tel.: (+54 11) 5238-0935 • [gamafil@gamafil.com](mailto:gamafil@gamafil.com)



Management System  
ISO 9001:2015

[www.tuv.com](http://www.tuv.com)  
ID 9105042268

## Comisión Directiva

**Presidente:**

Dr. Federico E. Montes de Oca

**Vicepresidente:**

Dr. Alejandro A. Meneghini

**Secretaria:**

Dra. Viviana Boaglio

**Prosecretaria:**

Dra. Susana B. Muñoz

**Tesorero:**

Dr. Jorge Ferrari

**Protesorero:**

Dr. Elías B. Gutman

**Vocales Titulares:**

Dra. Marta Fasanella

Dra. Vanesa Martínez

Dr. Luis Moyano

Dra. María Eugenia Provenzano

Dra. Viviana Ureña

Dr. Claudio Vilariño

**Vocales Suplentes:**

Dra. Laura Botta

Dra. Mirta Fariña

Dr. Víctor Morando

## Comités de Expertos

Ver información actualizada en la página 10

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

### Cambios de domicilio, teléfono y correo electrónico

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

## Revista Safybi

### COMITÉ EDITOR

**Director:**

Dra. Magdalena Nannei

**Consejo Asesor:**

Dr. Federico E. Montes de Oca

Dr. Alberto García

Dra. Mirta B. Fariña

Dr. Germán C. Fernández Otero

**Corresponsal de Asuntos Universitarios:**

Dra. Susana B. Muñoz

**Administración:**

Paula Mosquera

**Fotografía:**

Marcela Marinangeli

**Diseño y diagramación:**

Virginia Gallino

**Comercialización:**

DKsiclo Group

Cel: (011) 15-4474-2426

dkaplan@dksiclo.com

**Coordinación General:**

Lic. Doris Kaplán

ISSN 0558-7265

Inscripta en el Registro Nacional de Propiedad Intelectual N° 5278505

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

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

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

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

Producción integral: **DKsiclo Group**

E-mail: info@dksiclo.com

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



Foto de tapa: Pipetas Tacta. Ergonomía superior. Fuerzas de pipeteo, carga y eyección de puntas reducidas.



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

**VISA**





## EN ROEMMERS, LO APOYAMOS EN LA DIFÍCIL TAREA DE PRESCRIBIR

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



**ROEMMERS**  
CONCIENCIA POR LA VIDA

## SAFYBI

- 6 Editorial
- 8 Palabras del Presidente
- 10 Comités de Expertos
- 12 Entrevista al Dr. Jorge Ferrari, Presidente de EXPOFYBI 2019

*Entrevista realizada por Magdalena Nannei*

## ANMAT

- 16 ANMAT trabaja para combatir la Resistencia Antimicrobiana

## CONICET

- 18 Sistemas nanoparticulados de vehiculización de fármacos: transportador vs fármaco  
*Alasino RV, Leonhard V, Garro AG, Beltramo DM*

## USP

- 26 Complejidad en el Establecimiento de Especificaciones Farmacopeicas para la Composición e Impurezas de Excipientes  
Estímulo al proceso de revisión  
*Richard Creekmore, Chris Moreton, Mary (Kate) Houck, Steve Wolfgang, Galina Holloway, Catherine Sheehan, Hong Wang*

## ARTÍCULOS

### Logística

- 42 Comenzando a cerrar asimetrías en la gestión del tránsito internacional de productos farmacéuticos por vía aérea (3a parte)

*Lic. Gabriel Calicchia*

### Nuestros anunciantes

- 50 **Testo**  
Monitoreo ininterrumpido con un solo sistema
- 53 **Sartorius**  
Módulos Single Use - Acelerar soluciones totales  
*Ganesh Kumar, Michael Koch, and Gerben Zijlstra, Ph.D.*

### Recursos Humanos

- 48 Entrevista a la Dra. Verónica Gerber  
*Coordinadora del posgrado "Especialización en farmacia industrial con orientación en productos médicos" entre SAFYBI y la Universidad Kennedy y Co-coordinadora del Comité de Expertos de Productos Médicos de SAFYBI.*

*Entrevista realizada por Magdalena Nannei*





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

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

# Editorial



Estimados colegas, el camino de nuestra Revista SAFYBI es un desafío permanente donde damos un paso a la vez para asegurar el progreso aún ante las más desafiantes condiciones. Nuestra Revista SAFYBI es una jornada hacia la comprensión de los significados de nuestra actividad, del impacto social de la misma, de los retos de la tecnología y de los cambios de paradigmas. Todo esto es posible por la invaluable contribución de los autores, ya sea en carácter personal o como representantes de una institución pública o privada y hacia ellos va nuestro agradecimiento por el nivel y calidad de sus escritos. En este primer número del año me pareció oportuno resaltar este esfuerzo de comunicación de tantos científicos y profesionales de excelente nivel que permiten a la Revista SAFYBI cumplir con sus objetivos.

Uno de los acontecimientos más relevantes del año 2019 para nuestra Asociación es la EXPOFYBI 2019, Exposición y Congreso Internacional de Farmacia y Bioquímica Industrial, que tendrá lugar el próximo mes de setiembre. Para saber en qué enfocarse, hemos entrevistado al DR. FERRARI, Presidente de la Exposición, a fin de que nos explique las características de la Exposición y la conveniencia de la participación en la misma. La entrevista está en la Sección SAFYBI y su título es "ENTREVISTA AL DR. JORGE FERRARI, PRESIDENTE DE EXPOFYBI 2019."

La ANMAT nos ha hecho llegar una contribución sobre un tema de actualidad, la Resistencia Antimicrobiana. En el mismo, en un resumen ágil y gráfico, se comentan las razones de la farmacoresistencia, los ejes de acción de la ANMAT y la contribución de los profesionales de la salud. La nota está en la Sección ANMAT y su título es "ANMAT TRABAJA PARA COMBATIR LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA".

El CONICET es una avanzada de la ciencia y tecnología que se destaca no solo por el nivel de sus contribuciones desde el punto de vista global, sino que es un orgullo por su labor al efectuar las mismas desde muy diferentes sitios de nuestro país. Y desde hace años tenemos una sección estable en nuestra Revista para divulgar trabajos del CONICET. En esta oportunidad, el DR. BELTRAMO, Investigador Científico y Tecnológico del CONICET, Miembro del Comité Científico Académico de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Católica de Córdoba y Responsable de la Unidad de Biotecnología del CEPROCOR nos hizo llegar el artículo de autoría suya y de los doctores ALASINO, LEONHARD y GARRO, sobre "SISTEMAS NANOPARTICULADOS DE VEHICULIZACIÓN DE FÁRMACOS: TRANSPORTADOR VS FÁRMACO". Agradecemos pro-

fundamente a los DRS. BELTRAMO, ALASINO, LEONHARD y GARRO esta importante participación.

La USP esta vez nos alcanza un artículo que, sin ninguna duda, va a dar mucho que hablar. Se refiere a Excipientes, su título es "COMPLEJIDAD EN EL ESTABLECIMIENTO DE ESPECIFICACIONES FARMACOPEICAS PARA LA COMPOSICIÓN E IMPUREZAS DE EXCIPIENTES" y se halla en la Sección USP. Les confieso que el tema me apasionó pero también deseo aclarar que en esta oportunidad no elegí yo el mismo sino que fue una recomendación de la misma USP. ¡Y tienen toda la razón! La claridad y profundidad de este análisis merece una consideración detenida por parte de nuestros lectores.

Global es lo político, global es lo económico y global es lo empresario. En este mundo global el comercio global es esencial y esta globalización está afectando, y profundamente, a nuestra industria farmacéutica y bioquímica. El LIC. CALICCHIA nos entrega el tercer artículo titulado "COMENZANDO A CERRAR ASIMETRÍAS EN LA GESTIÓN DEL TRÁNSITO INTERNACIONAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR VÍA AÉREA" en el cual propone un "diseño de un modelo que permita la correcta gestión internacional de productos farmacéuticos, por vía aérea". Recordamos a los lectores que en las dos primeras entregas que tuvieron lugar en las Revistas inmediatamente anteriores a la presente edición, el autor definió todos los términos críticos aplicables a esta actividad. El artículo aparece en la Sección Logística.

Finalmente, en la Sección Recursos Humanos, tuve el honor y la alegría de entrevistar a una colega farmacéutica, la DRA. VERÓNICA GERBER, la cual, por su interés personal y por las numerosas actividades que encara, es uno de los principales referentes en Productos Médicos de nuestro país. La actividad en la que se ha especializado es apasionante: los Productos Médicos son una de las áreas de salud que ha tenido y continúa teniendo un crecimiento exponencial en todo el mundo. Creo que la nota es de especial interés para nuestros colegas más jóvenes que deseen ampliar horizontes y buscar nuevas áreas donde desarrollar la actividad profesional. El título de la entrevista es "CONOCIENDO A NUESTROS COLEGAS - DRA. VERÓNICA GERBER".

Como en otras oportunidades ya lo solicitará, agradecería cualquier sugerencia, propuesta de artículos y temas para incluir en las próximas ediciones de la Revista SAFYBI.

**Magdalena Nannei**  
Director de la Revista

Estimados lectores y colegas, les agradeceré me hagan llegar sus comentarios y sugerencias a [mnannei@safybi.org](mailto:mnannei@safybi.org)

# Ionización Gamma - Energía al servicio de la salud



***“Las Buenas Prácticas de Manufactura,  
sumadas a las Buenas Prácticas de Ionización,  
aseguran la calidad para la salud de la población”***



Los productos de uso médico tales como vendas, campos quirúrgicos, catéteres, contenedores para nutrición parenteral, implantes, guantes para cirugía, materiales de sutura y otros, se esterilizan por ionización.



**ionics**  
Ionización Gamma

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

## Palabras de la Presidencia

## EXPOFYBI y Congreso científico 2019

Entre los días 10 y 13 de septiembre del año en curso se desarrollará el evento más importante que SAFYBI organiza desde hace décadas, EXPOFYBI 2019, que incluye como siempre su distinguido Congreso Internacional y las tradicionales JORFYBI. Ha sido un enorme desafío para nuestra institución sostener todos estos años, con un gran esfuerzo, la realización de la exposición y el congreso.

Después de más de dos décadas de realización en el Hotel Sheraton con la conducción del Dr. Luis Guillermo Trapaglia, hemos pasado por ediciones en La Rural, realizando las últimas en el Centro Costa Salguero. A lo largo de este camino han sido muchos los colegas que han hecho posible este recorrido ininterrumpido y con los que SAFYBI se encuentra eternamente agradecida. También debemos mencionar las organizaciones con las que hemos trabajado codo a codo en una construcción conjunta como fue en más de una oportunidad con ARPIA, Agrupación de Representantes y Proveedores de Instrumental Analítico y Afines perteneciente a CADIAC, Cámara Argentina del Instrumental y Aparatos de Control, y en este último tramo, el IAE, Instituto Argentino del Envase que organiza también cada 2 años ENVASE | ALIMENTEK.

En cada edición la coyuntura de la Argentina es diferente pero los que hacemos SAFYBI trabajamos para hacer de EXPOFYBI el evento de referencia de la industria en la región con la convicción de que agregamos valor a la misma. EXPOFYBI 2019 se realiza nuevamente en el Centro Costa Salguero en conjunto con ENVASE | ALIMENTEK ocupando la totalidad del centro de exposiciones. Jorge Ferrari, tesorero de SAFYBI, conduce la Exposición y Alejandro Meneghini, Vicepresidente de nuestra institución, tiene la responsabilidad de dirigir los contenidos científicos del Congreso. Andrea Simanski conduce las JORFYBI, las Jornadas donde la comunidad presenta a través de pósters, esta vez electrónicos, los diferentes temas de investigación que se desean comunicar.

La mesa directiva de SAFYBI se encuentra manteniendo reuniones con Asociaciones Profesionales y otras organizaciones que nuclean el quehacer profesional con el objeto de internacionalizar el evento. En Uruguay, la elegida es la Asociación de Químicos Farmacéuticos del Uruguay. En Paraguay, APAQUINFA será la responsable de difundir

e inscribir a sus socios. En Bolivia, CIFABOL será nuestra contraparte. En Perú el Colegio de Farmacéuticos ha tomado la iniciativa de la difusión en todo el país a través de sus delegaciones.

La ANMAT, que tradicionalmente colabora en forma excepcional con sus expertos técnicos en el Congreso Científico, realizará entre los días 11 y 12 de septiembre su Congreso de Ciencia Reguladora en las mismas salas que el Congreso de SAFYBI. Es un honor para SAFYBI que la Agencia Reguladora Nacional nos honre con semejante distinción. Albergar una de las actividades más importantes de la ANMAT en su historia es también una enorme responsabilidad que asumimos convencidos de que seguimos agregando valor a la comunidad. Aquellos que participen del Congreso Científico de SAFYBI podrán participar también, si así lo desean, del Congreso de Ciencia Reguladora organizado por ANMAT.

Adicionalmente, nos encontramos trabajando con la Dirección General de Promoción de Inversiones perteneciente a la Subsecretaría de Desarrollo Económico del Ministerio de Economía y Finanzas del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires para la realización de misiones comerciales inversas donde traeremos potenciales compradores de la región para que evalúen la oferta de equipamiento y servicios de los expositores de EXPOFYBI 2019.

También estamos en conversaciones con la Agencia Argentina de Inversiones y Comercio Internacional perteneciente al Ministerio de Producción de la Nación para difundir el evento en todo el globo a través de las embajadas argentinas como así también la participación de funcionarios nacionales en distintos momentos de EXPOFYBI.

Seguirán meses de muchísimo trabajo que tendrán su recompensa cuando Uds., que forman parte de nuestra comunidad, se acerquen a disfrutar del evento participando en el Congreso de SAFYBI y en el del ANMAT, recorran la Exposición, conozcan los trabajos de los colegas a través de JORFYBI y se encuentren con colegas y amigos de esta industria que hacemos entre todos. ¡Los esperamos!

**Dr. Federico Montes de Oca**  
Presidente de SAFYBI

# Una mejor respiración lo hace más fácil



## Aptar Pharma presenta **PureHale**

PureHale es el primer dispositivo en la industria similar a un nebulizador, portátil y listo para usar, diseñado para ofrecer un cuidado natural a la vías respiratorias superiores.

Cuando se usa en combinación con agua salina y otras formulaciones con ingredientes naturales, PureHale ayuda a aliviar, en las vías aéreas superiores, los síntomas de tos, resfríos, alergias, problemas respiratorios, sequedad de las fosas nasales y garganta, y otras irritaciones.

Para saber más sobre como PureHale puede hacer fácil una mejor respiración, pueden contactarse con **Guenter Nadler**, Director de Desarrollo de Negocios en Aptar Pharma al **+49 7732 801 536** o por email **guenter.nadler@aptar.com**.



Delivering solutions, shaping the future.

**Aptar**   
pharma

# Comités de Expertos

## Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos para la Salud

### Coordinador:

**Dra. Norma Amaya**

### Co-coordinador:

**Dr. Luis Moyano**

Dr. Pablo Álvarez  
Dr. Pablo Ballester  
Dra. Nelida Camussa  
Dr. Marcelo Feijoo  
Dra. Liliana Kuharo  
Dra. Julieta Moran  
Dra. Susana Muñoz  
Dra. Marcela Pedrali  
Dr. Juan Rolandi  
Dra. Estela Torres

## Aseguramiento de la Calidad

### Coordinador:

**Dra. Yael Cobresi**

### Co-coordinador:

**Dra. Andrea Guida**

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

## Asuntos Regulatorios

### Coordinador:

**Dr. Ricardo Díaz**

### Co-coordinador:

**Dra. Andrea Simanski**

Dra. Silvia Boni  
Dra. Yanina Mariela Chinuri  
Dra. Laura García del Busto  
Dra. Rosana Hilal  
Dra. Verónica Ibarra  
Dr. Roberto Kuktosky  
Lic. Graciela Luque  
Dra. María Teresa Manzolido  
Dra. Virginia Peluffo  
Dra. Silvana Patricia Ravía Cuello  
Dra. Carina Rismondo  
Dra. Carolina Sian  
Dra. Viviana Ureña

## Biotecnología

### Coordinador:

**Dra. María Eugenia Provenzano**

### Co-coordinador:

**Dr. Baltar Serrano**

Dra. Angela Forno  
Dr. Esteban Fuentes  
Dr. Alejandro Kozlowski  
Dra. Marcela Mazza  
Dr. Federico Montes De Oca  
Dr. Fabián Nigro  
Dr. Augusto Pich Otero  
Dra. María Marta Teles  
Dra. Elena Yeyati

## Gases Medicinales

### Coordinador:

**Dr. Mauricio González**

### Co-coordinador:

**Dra. Marcela Arce**

Dr. Miguel Baduy

Dr. Amalia Barboza  
Dr. Rubén Orselli  
Dr. Mariano Pascualini  
Dra. Daniela Saravia  
Dr. Carlos Suárez Rodríguez

## Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental

### Coordinador:

**Lic. Rubén Douglas Zeliz**

### Co-coordinador:

**Dr. Jorge Vicente Fernández**

Lic. Miguel Bucci  
Lic. Carlos Eduardo Campi  
Lic. Pablo Ponziani

## Material de Empaque

### Coordinador:

**Dra. María Gisela Bologna**

### Co-coordinador:

**Dr. Horacio Nieco**

Dr. Alberto Esteban Álvarez  
Dr. Gustavo Grobe  
Dr. Pablo Andrés Maiorana  
Dr. Guillermo Javier Sessa  
Dr. Diego Alexis Szkvarka

## Materias Primas Farmacéuticas

### Coordinador:

**Dra. Viviana Boaglio**

Dra. Viviana Graciela Dabbene  
Dra. Sonia Faudone  
Dr. Carlos Vicente Fernández  
Dra. Silvia Gabriela Foray  
Dr. Pedro Medina  
Dr. Martín Alejandro Miceli

Dr. Pablo Rouge  
Dra. Cecilia Sobrero  
Dr. Vicente Tarsia

## Microbiología

### Coordinador: Dr. Sergio Ricardo Iglesias

### Co-coordinador:

**Dr. Walter Horacio Mazzini**

Dr. Martín Domínguez  
Dra. Marta Fasanella  
Dra. Juana Flotta  
Dr. Horacio Frade  
Dra. Gabriela Nicoloso  
Dra. Stella Maris Stagnaro  
Dra. Herminia Telli

## Productos Médicos y Esterilización

### Coordinador:

**Dra. Vanesa Martínez**

### Co-coordinador:

**Dra. Verónica Gerber**

Dra. Roxana Albretch  
Dra. Cecilia Arnaboldi  
Dra. Mónica Cameo  
Dr. Pablo Carbonell  
Dra. María Celeste González  
Dra. María Del Carmen Graziano  
Dra. Laura Lava  
Dra. Paula Marotta  
Dra. Romina Rodoni

## Química Analítica

### Coordinador:

**Dr. Nora Vizioli**

### Co-coordinador:

**Dra. Mariana Osorio**

Elías Bernardo Gutman  
Adriana Ines Segall  
Hernán Invenenato  
Marcia Cecilia Rusjan  
Silvia Chiarelli  
María Emilia Giménez  
Andrés Jiménez del Pino

## Sistemas Informáticos y Automatización Industrial

### Coordinador:

**Dra. María Borzone**

### Co-coordinador:

**Dr. Gustavo Lago**

Dr. Pablo Koval

## Tecnología Farmacéutica

### Coordinador:

**Dr. Victor Morando**

### Co-coordinador:

**Dr. Pablo Musi**

Dr. Javier Barber  
Dr. Gustavo Barzola  
Dr. Jorge Budzvicky  
Dr. Fabián De Bonis  
Ing. Rodolfo Díaz  
Dr. Germán Fernández Otero  
Dr. Jorge Ferrari  
Dr. Eduardo Frydman  
Dr. Arturo Hoya  
Dra. M. Laura Maurizio  
Dr. Gabriel Monsalvo  
Dr. Carlos Luis Scoccia  
Cestac

## 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](http://www.almazendemedios.com.ar)

(011) 4790-9834



## SOLUCIONES INTEGRALES EN ESTERILIZACIÓN Y DESCONTAMINACIÓN

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

### RESPALDO EN MERCADOS NACIONALES E INTERNACIONALES

Certificación ISO 13485  
(AEMPS ESPAÑA)

Certificación ISO 9001  
(DNV GL)

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

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

### SERVICIOS DE CLASE MUNDIAL

Atención las 24 horas los 365 días  
del año

Equipos con tecnología de última  
generación

Sistema de trazabilidad integral

Sistema logístico propio

# Entrevista al Dr. Jorge Ferrari, Presidente de EXPOFYBI 2019



Entrevista realizada por Magdalena Nannei



El próximo mes de setiembre, tendrá lugar la EXPOFYBI 2019, Exposición y Congreso Internacional de Farmacia y Bioquímica Industrial, que organiza SAFYBI cada dos años. Con tal motivo hemos entrevistado al Dr. Jorge Andrés Ferrari, Presidente de la Exposición. El Dr. Ferrari, de amplia trayectoria profesional en nuestra industria, ya sea en nuestro país como en Latinoamérica, es Director de Asprius Technology Argentina S.A. Fue Gerente Técnico de Colorcon S.A. para Latinoamérica, Gerente Técnico Regional (Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay) de Colorcon S.A., Director Técnico de Productos Destilados S.A. y ejerció numerosas funciones en el área productiva de la industria farmacéutica.

## ¿En los actuales “modelos de negocios” de la Industria Farmacéutica, por qué recomendaría usted a los fabricantes y proveedores de la Industria la participación en la Exposición?

En la actualidad, si bien están de moda los modelos de comercio digital, (e-commerce), las teleconferencias y todo lo que está al alcance del teléfono, la tablet o la PC, ya que agilizan la comunicación -acercan rápidamente y bajan costos- sigue siendo el contacto personal, la posibilidad de comunicarse persona a persona, la reunión, la observación directa, una poderosa herramienta para el desarrollo de negocios en nuestra industria, que como Ud. bien sabe, requiere de un desarrollo técnico profesional que sustente lo que se está comercializando. Por eso el alto valor de las ferias, más si están asociadas a congresos científicos de alta jerarquía.

La oportunidad del encuentro profesional, periódico, le da también a las empresas la percepción de cómo está el mercado.

En nuestro caso particular, la sinergia que se produce entre EXPOFYBI y ENVASE, es fundamental para tener una gran concurrencia y el tiempo para dedicarle a todos los visitantes.

Es habitual encontrar a los tomadores de decisiones de compras en las ferias, tanto de laboratorios nacionales como regionales, ya que salen a ver lo que hay en el mercado y encontrarse de una manera más distendida con los proveedores, en la búsqueda de lograr mejores oportunidades de negocio para sus empresas.

Ese es el objetivo que buscamos para EXPOFYBI 2019: que sea un lugar de encuentro fructífero para todos los actores de la industria farmacéutica regional.

**Las Exposiciones Industriales tienen generalmente como propósito que los proveedores de una determina-**

**da industria puedan mostrar y demostrar sus últimos productos y servicios, encontrarse con sus clientes y distintos proveedores, estudiar *in situ* la actividad de la competencia y evaluar las tendencias y oportunidades. Pero ¿Qué hace diferente a la EXPOFYBI?**

La trayectoria de SAFYBI, el aporte de muchos profesionales que desinteresadamente trabajan para el congreso y la exposición marcan una diferencia. No es solo un evento comercial, la atmosfera técnico /científica que se respira es llamativa por su alcance y profundidad. Y además debemos resaltar el renombre de SAFYBI en la región y su poder de convocatoria.

**Dr. Ferrari, usted mismo es un proveedor de la Industria Farmacéutica en un área de gran complejidad como la de excipientes para soluciones de cobertura. Desde su experiencia personal, ¿qué aportes le ha hecho como empresario la participación en estas Exposiciones?**

Como ya lo indicara en la pregunta anterior, EXPOFYBI ha sido siempre la oportunidad de poder encontrarme con gran cantidad de clientes, potenciales clientes y colegas para compartir ideas, escuchar los requerimientos y/necesidades de los laboratorios, plantear innovaciones y/o negocios. Estar planificando hacia adelante, siempre ha sido una experiencia muy positiva.

**La participación en Exposiciones implica para los expositores Beneficios y Riesgos. ¿Podría señalarnos los mismos?**

En primer lugar: la necesidad de las empresas proveedoras de la industria farmacéutica de mostrarse activas en el mercado, manteniéndose visibles desde todos los ángulos, mostrando sus productos y servicios es una tarea constante que requiere de decisión estratégica y recursos económico/financieros. Deben ser creativos continuamente, tener cierta dosis de coraje y templanza para poder mostrarse permanentemente.

Sabemos que es particularmente difícil en el contexto actual tomar la decisión de participar en una feria como EXPOFYBI, dado que:

- Tenemos un país con situación recesiva
  - El esfuerzo económico y de recursos en general es muy alto para la mayor parte de las pymes que quieren participar
  - Existe un temor a las características y cantidad de asistentes
  - Es necesario buscar una óptima relación costo/beneficio
- Estos son los Riesgos. Pero SAFYBI está haciendo un enorme esfuerzo en convocar asistentes de toda la región:

Línea Solar  
la más alta tecnología aplicada en aerosol



**Sistema B.O.V Aerosol - Bag on Valve**  
Asistencia integral en Argentina

- Maquinaria
- Proceso
- Producto
- Formulación
- Packaging

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



**Coster Group**

Coster Packaging S.A.

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

www.coster.com



EXPOFYBI 2019 debe ser la puerta para la salida regional de los expositores, colocarlos en la vidriera regional de una forma bien visible. Esa es una de nuestras fortalezas, la presencia regional y el reconocimiento a SAFYBI.

Además tenemos la calidad del Congreso que es también muy convocante por la diversidad de temas a tratar.

### ¿Cuál ha sido el desarrollo en los últimos años de la Exposición de la Industria Farmacéutica organizada por SAFYBI?

Al momento estamos satisfechos con la alianza estratégica que establecimos con el IAE (Instituto Argentino del Envase), ya que optimiza recursos en la organización y sinergiza las acciones en la búsqueda de mejores resultados.

Estamos orgullosos de poder seguir organizando este evento, tan caro a la industria farmacéutica argentina y regional. Sin duda es un logro muy importante mantenerlo aun cuando vemos que otras organizaciones experimentan dificultades en ferias similares. Además la aparición de las novedosas ferias virtuales no provoca un impacto significativo en el mercado.

**El Comercio Internacional ha sido uno de los grandes motores del desarrollo de las exposiciones industriales. ¿Se espera en esta oportunidad que -dada la relación costo/beneficio favorable de nuestro país en materia de comercio exterior- haya una activa participación de**

### público proveniente de otros países del área de América Latina? ¿Es esta también una oportunidad para los fabricantes nacionales?

Como lo he mencionado anteriormente, esta es sin duda una excelente oportunidad para los fabricantes nacionales, que desde la feria podrán proyectarse internacionalmente.

EXPOFYBI es la plataforma de lanzamiento para que los productores locales se lancen al universo de los laboratorios regionales, que continúa creciendo en calidad y cantidad.

### ¿Qué tendencias prevé en la Industria Farmacéutica y Bioquímica local y global y cómo piensa que pueda contribuir EXPOFYBI a difundirlas?

Las novedades de la Industria presentadas a través de las conferencias del congreso y de las charlas empresariales desarrolladas por los expositores, son un motor de crecimiento.

Los profesionales de la región pueden *aggiornarse* e intercambiar conceptos e ideas con los conferenciantes en vivo y en directo.

Tendremos además, algunas conferencias con *Speakers* de reconocimiento internacional que tratarán temáticas de interés empresarial, que van más allá de lo estrictamente técnico/científico, de manera que todos los niveles de las empresas relacionadas con la industria farmacéutica (laboratorios, productores proveedores, etc.) tengan motivos más que sobrados para recorrer EXPOFYBI 2019. ■

## LOG-IC® DATA LOGGERS

Revolucionan su  
Cadena de Frío!



### Aplicaciones.

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

### Características.

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

### Software de Análisis de Datos Libre!

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



> [www.securtemp.com](http://www.securtemp.com) / [info@securtemp.com](mailto:info@securtemp.com) > Tel.: (54-11) 4633-9550

# 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](http://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](mailto:industrias@hogner.com)

# ANMAT trabaja para combatir la Resistencia Antimicrobiana

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) impacta de manera negativa en la salud pública ya que, al no ser efectivos los antibióticos de primera línea, es necesario emplear fármacos de mayor valor. Esto hace que se incrementen los costos, que se recurra a tratamientos más largos, se prolonguen las internaciones hospitalarias y, en casos fatales, aumente la mortalidad de los pacientes.

En este escenario, ANMAT asumió el compromiso de avanzar en una estrategia para dar respuesta a esta problemática. Se trata de una tarea intensa y constante que lleva a cabo junto con organismos supranacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), otros organismos gubernamentales, sociedades científicas, instituciones de salud, laboratorios y fabricantes.

## ¿Qué desencadenó la farmacorresistencia?

El fenómeno RAM se desarrolló por distintas causas, provenientes de diversas etapas del proceso de medicalización. La utilización excesiva de antimicrobianos en infecciones que no los requieren o su uso de amplio espectro en el ámbito hospitalario contribuyen al incremento de este fenómeno. Asimismo, la autoprescripción por parte de los pacientes y no respetar la posología indicada; la necesidad de fortalecer las restricciones para el acceso en mostrador,

la insuficiente inversión en innovación y desarrollo, la inadecuada composición de las presentaciones de los productos y como consecuencia de todas estas, la dificultad para el diagnóstico pertinente de las infecciones causadas por microorganismos resistentes.

Además, la RAM no se generó solo en el ámbito de la salud humana sino también animal; el empleo generalizado de antibióticos en la ganadería, tanto para prevenir enfermedades como para fomentar el crecimiento, son parte de la problemática.

## Ejes de acción

A partir del reconocimiento de los factores causantes de la propagación de la resistencia, los ejes de acción planteados por la ANMAT abarcan múltiples escenarios:

**-Comunicación:** el objetivo es mejorar el conocimiento de la resistencia a través de la información y la educación para la comunidad. Del mismo modo, es indispensable la formación profesional efectiva en salud humana, animal agrícola y calidad de alimentos.

**-Optimización del uso de antimicrobianos:** se trata de disminuir el consumo tanto en salud humana como animal. Para ello, se implementará el monitoreo de dispensa de an-

## ¿Cómo pueden contribuir los profesionales de la salud?

La medida más importante para prevenir la transmisión de enfermedades en las instituciones de salud y en la vida diaria:

**Lavarse las manos con agua y jabón regularmente.**

**Prescribir y dispensar antibióticos solo cuando sean necesarios.**

**Informar a los pacientes sobre cómo tomar los antibióticos correctamente y los peligros de su uso indebido.**

**Informar a los pacientes sobre cómo prevenir las infecciones.**

**Notificar las infecciones resistentes a los antibióticos a los equipos de vigilancia sanitaria.**

Desde el 2015, ANMAT trabaja dentro del marco de la Comisión Nacional de Control de la Resistencia Antimicrobiana (CoNaCra) –coordinada por la Dirección Nacional de Epidemiología de la Secretaría de Salud- que propone unificar acciones y generar nuevos consensos para el desarrollo de estrategias que permitan hacer frente a RAM, que actualmente representa un problema en la salud pública.

timicrobianos en farmacias y se establecerán los indicadores de consumo de estas sustancias.

- **Prevención:** Reducir la incidencia de infecciones es una forma de disminuir el uso de antibióticos, ya que dejan de ser necesarios. Se procura establecer medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención a partir de la evaluación de las necesidades, pautas de uso y situación regulatoria, trabajando en conjunto con la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y Asociación Argentina de Farmacia Hospitalaria (AAFH).

-**Investigación científica:** Promover la innovación en el desarrollo de nuevos antimicrobianos a través del refuerzo de la base científica proveniente de la vigilancia y la investigación.

-**Inversión sostenible:** Se trata de generar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible, aumentar la inversión en nuevas medicinas y vacunas. ANMAT evaluará nuevas tecnologías de diagnóstico microbiológico, tratamientos o vacunas que pudieran tener impacto sobre este punto.

Dentro del marco de este plan, en su última acción, ANMAT convocó a las Cámaras de Medicamentos a ser parte de la Estrategia Global contra la Resistencia Antimicrobiana para fomentar su participación activa. El sector regulado asumió el compromiso de adecuar las presentaciones de los productos según los lineamientos planteados.

En su página web oficial, ANMAT dedicó un espacio exclusivo bajo el título “Resistencia Antimicrobiana” donde se actualiza continuamente el estado del plan estratégico. Además, se difunde información útil dirigida a profesionales de la salud y a la comunidad, ya que para limitar la propagación de este fenómeno es necesario adoptar medidas en todos los niveles de la sociedad. ■

**Materias Primas**  
para la Industria Farmacéutica

Elaboración de  
**Cápsulas de Gelatina Blanda**



**DROMEX**  
A R G E N T I N A

[www.dromex.com](http://www.dromex.com)

# Sistemas nanoparticulados de vehiculización de fármacos: transportador vs fármaco

Este artículo nos fue provisto por el Dr. Dante Beltramo

Alasino RV<sup>1</sup>, Leonhard V<sup>2</sup>, Garro AG<sup>3</sup>, Beltramo DM<sup>4</sup>



El Dr. Dante Miguel Beltramo, es Bioquímico y Dr. En Bioquímica por la Universidad Nacional de Córdoba. Es Miembro de la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico, Categoría PRINCIPAL, e Investigador Superior y Responsable de la Unidad de Biotecnología del CEPROCOR. Ejerce además como Profesor Titular de Biotecnología y participa como Miembro del Comité Científico Académico de la Fac. de Ciencias Químicas de la Universidad Católica de Córdoba. Ha efectuado numerosas publicaciones y participado en numerosos conferencias y congresos científicos nacionales e internacionales. Además ha colaborado en la edición de libros de su especialidad. Ha sido y es Director de Tesis Doctorales y/o de Becarios e Investigadores del CONICET. Sus trabajos de investigación le han permitido obtener dos patentes nacionales, tres internacionales y al momento se encuentran en trámite otras ocho patentes.

La eficacia terapéutica de un fármaco está condicionada por muchos factores, dentro de los cuales la solubilidad y el acceso al sitio de acción juegan un rol primordial [1]. Se estima que aproximadamente el 40% de los medicamentos que se encuentran actualmente en el mercado y cerca del 90% de las moléculas en desarrollo presentan baja solubilidad en agua [2,3]. Así, las propiedades de solubilidad de los compuestos continúa siendo uno de los mayores obstáculos en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos.

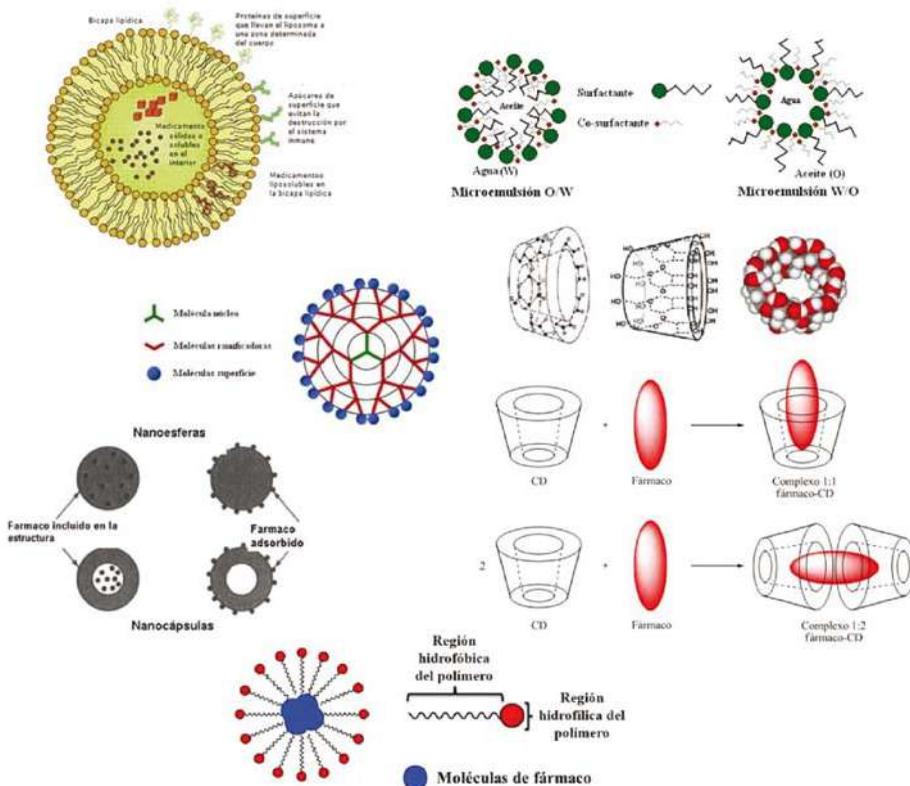
Estudios recientes muestran que el descubrimiento y desarrollo de nuevas drogas no es suficiente por sí mismo para alcanzar la excelencia terapéutica. En tal sentido, la mejora en la formulación de medicamentos existentes, mediante nuevas formas de dosificación, cambio de formas de los medicamentos (éster /sal), profármaco/metabolito activo, diferentes rutas, etc., está ganando mercado en la industria farmacéutica que además se enfrenta a la falta de innovación en nuevas moléculas [4].

Una de las estrategias más utilizadas en relación a este tema es la administración de drogas a través de transportadores y, más específicamente el desarrollo de sistemas de administración de nanomedicamentos. Durante las dos últimas décadas de investigación, múltiples sistemas de administración de fármacos han sido evaluados, tanto para la vehiculización de drogas hidrofílicas como hidrofóbicas, como: liposomas, microemulsiones, ciclodextrinas, dendrímeros, nanopartículas y micelas. La *Figura 1* muestra una representación esquemática de algunos de estos sistemas.

Dentro de este grupo, las nanopartículas (poliméricas, lipídicas y proteicas) han recibido mayor atención debido a la mayor estabilidad y oportunidad de modificaciones adicionales de la superficie [5,6].

Otra de las características de estos sistemas es que filtran preferentemente en tejidos tumorales,

Figura 1. Representación esquemática de distintas nanoestructuras



Be sure. **testo**



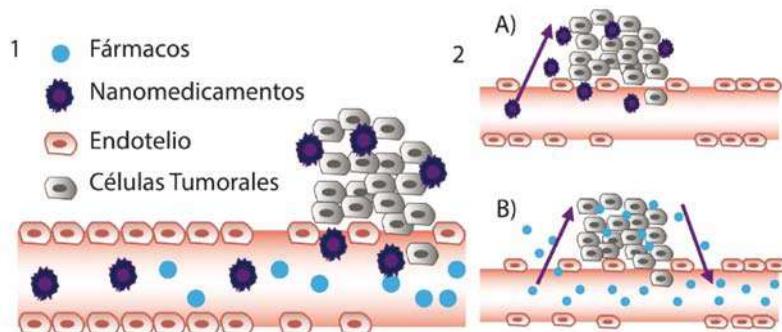
## Medición, registro y emisión de alarmas **Testo Saveris**

- 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](http://www.testo.com.ar/saveris)

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

**Figura 2. Esquema del efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR). Diferencias entre tejidos normales y tumorales que explican la acumulación pasiva de nanotransportadores debido al efecto EPR, células endoteliales desorganizadas separadas por espacios de 200 a 600 nm.**



**El descubrimiento y desarrollo de nuevas drogas no es suficiente por sí mismo para alcanzar la excelencia terapéutica.**

sitios de inflamación y sitios de infección a través de vasos permeables y luego se retienen en el lugar debido a la reducción del drenaje linfático.

Este proceso se conoce como el efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR). Una vez allí, las nanopartículas pueden actuar como un depósito local de medicamentos, dependiendo de la composición del portador, proporcionando un suministro continuo del compuesto terapéutico en el sitio de la enfermedad (Figura 2).

En el laboratorio de Biotecnología de CEPROCOR, trabajamos en proyectos de nanotecnología orientados a la vehiculización inteligente de fármacos. Para lograr este objetivo, elegimos trabajar con micelas. Si bien las micelas han existido durante décadas, no fue hasta tiempos más recientes que estas partículas se comenzaron a estudiar como sistemas de administración de fármacos, siendo actualmente uno de los principales actores en la investigación de nanopartículas. Las micelas son estructuras formadas por moléculas anfifílicas en medios acuosos. Los monómeros que constituyen la micela se organizan de manera tal que los grupos polares quedan en la superficie y las zonas apolares inmersos en el interior de la micela, disposición que reduce al mínimo el contacto entre el agua y las regiones hidrofóbicas lo que permite la solvatación de los grupos de las cadenas polares. La formación de las micelas es un proceso cooperativo, el ensamblaje de unas pocas moléculas no puede proteger las colas hidrófobas del contacto con el agua; en consecuencia, las disoluciones acuosas de anfífilos no integran micelas hasta que su concentración no sobrepasa un valor, la concentración micelar crítica (CMC), por encima del cual casi todo el anfífilo adicional se agrega a las estructuras. El equilibrio anfífilo-micela es de tipo dinámico, es decir, que existe un intercambio permanente de moléculas entre las micelas y la fase acuosa.

Las micelas constituyen un método eficiente para la entrega de fármacos poco solubles en agua [7], y su utilidad es aplicable en particular a los agentes quimioterapéuticos [8]. Las micelas, dado su tamaño (<100 nm) son capaces de penetrar en el tejido afectado (tumores, inflamación, etc.) de manera selectiva por el efecto EPR para conseguir concentraciones más altas, y permanecer durante tiempos más prolongados que las formas de dosificación regulares, con lo cual reduce las dosis requeridas del fármaco [9-10]. Algunos procesos corporales normales también juegan un papel en

la permeabilidad del fármaco y la retención, el sistema reticuloendotelial (RES), compuesto de monocitos y macrófagos, es responsable “del recubrimiento y la limpieza de las células viejas, restos celulares diversos, sustancias extrañas, y patógenos de la sangre” [11,12]. Las micelas son capaces de evitar la opsonización por el RES y lograr tiempos de circulación más largos, lo que permite una mayor permeabilidad a los tejidos y una mayor respuesta terapéutica. Además, presenta ventajas adicionales en relación a las drogas que transporta, no solo protegiendo al fármaco incorporado manteniéndolo aislado del ambiente acuoso externo y evitando así procesos de hidrólisis y degradación enzimática, sino también por el hecho de reducir la toxicidad y demás efectos adversos de los fármacos, aumentar la permeabilidad de los mismos a través de las barreras fisiológicas y favorecer su biodistribución en el organismo.

Por otra parte, las micelas pueden ser direccionadas mediante la unión química de moléculas específicas en su superficie.

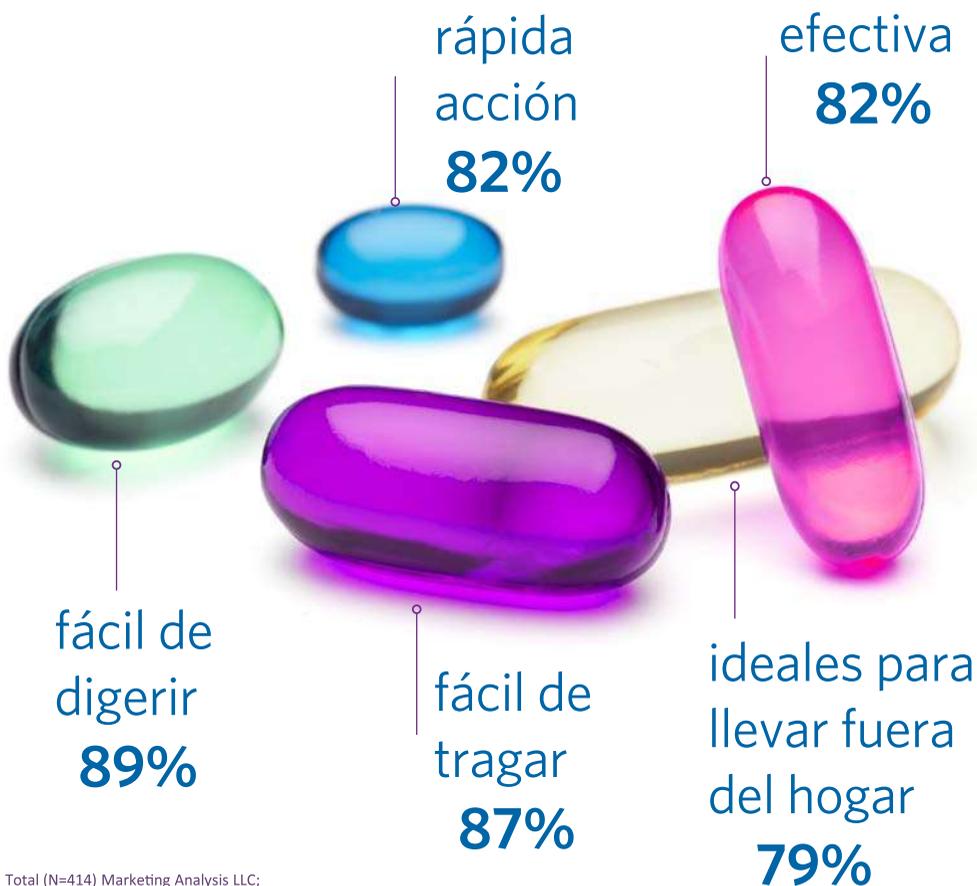
**Las micelas constituyen un método eficiente para la entrega de fármacos poco solubles en agua.**

En este último caso, la liberación local de la droga libre desde las micelas en el órgano objetivo debería llevar a un aumento de la eficacia de la misma. Algunas de estas estructuras pueden ser diseñadas de tal manera que puedan ser activadas por cambios en el pH del medio ambiente, por estímulos químicos, mediante la aplicación de un campo magnético rápidamente oscilante, o por aplicación de una fuente de calor externa [13,14].

Las micelas a base de polímeros han sido el foco principal de los investigadores en los últimos años. El uso de micelas preparadas a partir de copolímeros anfífilos para la solubilización de fármacos poco solubles ha atraído gran atención [15,16]. Las micelas poliméricas a menudo son más estables en comparación con las micelas preparadas a partir de los detergentes convencionales (tienen menor valor CMC), algunos co-polímeros anfífilos tienen valores de CMC tan bajos como  $10^{-6}$  M [17], que es aproximadamente dos órdenes de magnitud menor que la de los agentes tensioactivos tales como Tween 80. No obstante, la obtención de micelas poliméricas continúa siendo un proceso engorroso y muchas veces costoso.

Nosotros comenzamos trabajando inicialmente con micelas de gangliósidos, lípidos mayoritarios del sistema nervioso. Los gangliósidos o sialoglicoesfingolípidos, son glucolípidos que contienen un dominio hidrofóbico compuesto por una

## las cápsulas blandas de gelatina son asociadas con los siguientes atributos



% de Acuerdo, Total (N=414) Marketing Analysis LLC;  
OTC/VMS Delivery Forms Study 2009

productos innovadores. comercialización más rápida.  
suministro confiable.

Como líder innovador en formulación y fabricación de cápsulas blandas, Catalent respalda el éxito y el crecimiento de negocios de sus clientes con una red de 3 plantas de fabricación en América Latina.

ceramida (ácido graso + esfingosina) unidos a través de un enlace glicosídico a cabezas polares grandes formadas por unidades de oligosacáridos cargadas negativamente con una o más unidades de ácido N-acetilneuramínico o ácido siálico, que adoptan su nombre dependiendo de la cantidad y ubicación de los mismos en la molécula. Los gangliósidos se auto-ensamblan espontáneamente en solución acuosa, aquellos con cabeza polar pequeña, tales como GM3 y GM4, forman vesículas; mientras que aquellos que poseen cabezas polares más complejas, con tres azúcares o más y una o más moléculas de ácido siálico, mono-di o tri-sialoglicoesfingolípidos (GM2, GM1, GD, GT), forman micelas con un bajo valor de CMC, entre  $10^{-10}$ - $10^{-8}$  M, son justamente estos lípidos con los que realizamos nuestros estudios. Estas características de las micelas de gangliósidos le otorgan ventajas significativas al sistema, el auto-ensamble espontáneo simplifica enormemente la preparación y carga de las micelas y su extremadamente baja concentración micelar crítica (CMC) determina que el equilibrio monómero-micela se desplace hacia la forma agregada cuando se encuentra cargada con algún fármaco, lo cual evita el problema de inestabilidad por dilución que presentan otros tipos de micelas, tanto lipídicas como poliméricas que tienen una CMC en el orden de  $10^{-4}$  a  $10^{-6}$  [18]. Por otra parte, el tamaño de las micelas, de entre 10 y 15 nanómetros, les permite evadir una rápida remoción por el sistema retículo endotelial, que captura con mayor facilidad estructuras por encima de los 100 nanómetros. Además, su carga electronegativa les confiere gran estabilidad en solución debido a una fuerte repulsión electrostática.

Otro factor importante a resaltar respecto del uso de los gangliósidos es que al ser constituyentes naturales

del organismo y que ya han sido utilizados en el tratamiento de otras patologías, podría agilizar en gran medida la aprobación de un potencial producto en base a componentes conocidos y ya aprobados.

Los trabajos que realizamos mostraron que las micelas de gangliósidos (GM1) incorporan de forma espontánea fármacos oncológicos con distinta naturaleza polar, hidrofóbicos como los taxanos, e hidrofílicos como la doxorubicina [18,19]. Además, siguiendo un orden específico, las micelas pueden incorporar ambos fármacos en diferentes dominios de la misma estructura. Los complejos GM1-Ptx o GM1-Doxo son estables en solución acuosa, sin que se vea afectada la actividad biológica de el o los fármacos cuando entran en contacto con células susceptibles. Por otra parte, nuestros estudios revelan que estas micelas de GM1 no producen lisis de glóbulos rojos, y tampoco influyen en la actividad plaquetaria, dos factores relevantes a considerar en las propiedades de un transportador. Sin embargo, los complejos GM1-Ptx, o GM1-Doxo interaccionan con albúmina sérica humana (USA Patent 2013/0195924 A1) [20]. Esta asociación resulta muy beneficiosa para una formulación inyectable, y en especial para fármacos oncológicos, ya que existen evidencias de que la albúmina y moléculas asociadas pueden extravasar el endotelio por un mecanismo de transcitosis vía interacción con una gp60 y luego, vía proteínas SPARC, acercarse a las células tumorales que sobre-expresan receptores específicos, lo que permitiría una mayor acumulación de los complejos con albúmina en el sitio específico del tumor. Estudios «in vitro» e «in-vivo» evidenciaron que el Ptx encapsulado en las micelas de GM1 o GM1-albúmina, produce un efecto biológico similar a la formulación comercial de referencia del fármaco.

**A partir de la incorporación del fármaco en el nanocarrier, la farmacocinética y biodistribución del mismo pasan a depender de la naturaleza estructural del nanotransportador.**

El sistema micelar a base de gangliósidos continúa sumando nuevas potencialidades desde distintos enfoques, reportes recientes de Ladish et al [21] exponen al GM1 como modulador del sistema inmune a través de la activación de células inmunosupresoras (MDSC), y más recientemente, el grupo de Wang Y et al.[22], siguiendo el procedimiento por nosotros descrito, demostró que las micelas de GM1 cargadas con Doxorubicina atraviesan barrera hematoencefálica (BHE) y liberan el fármaco de forma efectiva. Este estudio expone un nuevo sistema de nanodelivery, que no solo puede penetrar BHE de manera efectiva, sino que también es capaz



**LC LABCO**<sup>®</sup>  
Laboratorio de Control S.A.

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

**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,  $\mu$ 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



OPCION DE LA LEY 26.892  
R# 9000-2758



ISO 9001:2015



(Disp. N°0668)

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



## URBANO / DIVISIÓN PHARMA

Capilaridad, tecnología y personalización  
al servicio de la ciencia.

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

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

[www.urbano.com.ar](http://www.urbano.com.ar)

de reparar los nervios al mismo tiempo. Así, las micelas de GM1 cargadas con fármacos con múltiples funciones presentan un gran potencial para el suministro de fármacos para tratar enfermedades intracraneales como tumores cerebrales y enfermedades neurodegenerativas.

Por otra parte, trabajando en la funcionalización de este mismo sistema mediante la adición de moléculas de reconocimiento específico, logramos obtener micelas de GM1 recubiertas por anticuerpos. El complejo ternario GM1-Droga-IgG presenta una elevada estabilidad y cada uno de los componentes mantiene su funcionalidad, la micela conserva su capacidad de carga y los anticuerpos unidos a la micela reconocen a sus antígenos específicos (presentada la solicitud de patente). Las micelas de GM1-Ac, además de cumplir con los requisitos deseados en un nanotransportador, con todos los beneficios ya mencionados de los gangliósidos, también suma los de los propios anticuerpos *per se*. Este nuevo sistema presenta una gama de potencialidades, ya sea desde la opción de actuar como nanotransportador con direccionamiento preferencial a distintos tejidos, o bien con la alternativa de permitir que los anticuerpos incorporados alcancen sitios a los cuales no accederían sin la estructura transportadora.

Además de las micelas de gangliósidos, recientemente hemos desarrollado otro nanotransportador micelar en base a moléculas complejas con actividad bactericida conocidas como lipoglicopéptidos, aprobados por FDA, ANMAT y EMEA. Estas micelas tienen la capacidad de cargar de forma espontánea y estable drogas hidrofóbicas como Ptx,

Dtx, AmB e Ibuprofeno. Ensayos *in vitro* demostraron que las drogas muestran la misma actividad que los respectivos controles de fármaco libre (Patente: W02016120824A1). En este sistema en particular, las características propias de los lipoglicopéptidos aportan propiedades adicionales a las de un simple nanocarrier, como la potencialidad de sumar su actividad como antibiótico así como la de alcanzar altas concentraciones durante períodos de tiempo prolongados dado su elevado tiempo de vida media. Por otra parte, otra característica importante de estos antibióticos es su distribución preferencial a ciertos tejidos como piel, pleura y huesos, algunos de ellos de difícil acceso a los medicamentos tradicionales. Además, alcanza altas concentraciones en riñón, pulmones, glándulas suprarrenales y también en glóbulos blancos, lo que los hace atractivos para el tratamiento de cierto tipo de tumores.

En el marco de lo expuesto en este breve resumen, surge uno de los grandes interrogantes de la nanotecnología actual, la relevancia del nanocarrier en la performance de un medicamento nanotecnológico. A partir de la incorporación del fármaco en el nanocarrier, la farmacocinética, biodistribución y el tráfico intracelular del principio activo se independizan de su estructura química y pasan a depender de la naturaleza estructural del nanotransportador. No obstante, resulta imposible disociar el efecto beneficioso de ambos componentes, por lo tanto, debemos pensar en obtener un efecto sinérgico entre las distintas moléculas, a fin de hacer de la nanotecnología una herramienta superadora en el tratamiento de patologías complejas actuales. ■

## Bibliografía

- Fahr A and Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. *Expert Opin Drug Deliv*, 4 : 403 – 416, 2007.
- Chen H , Khehtong C, Yang X , Chang X and Gao J. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. *Drug Discov Today*, 16 : 354 – 360, 2011.
- Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J Pharm Pharmacol*, 62: 1607–21, 2010.
- Drews J, Ryser S. Innovation deficit in the pharmaceutical industry. *Drug Inf J*, 30: 97–108, 1996.
- Stark WJ. Nanoparticles in biological systems . *Angew Chem Int Ed Engl*, 50: 1242 – 1258, 2011.
- Herrero-Vanrell R, Rincón AC, Alonso M, Reboto V, Molina-Martinez IT and Rodríguez-Cabello JC. Self-assembled particles of an elastin-like polymer as vehicles for controlled drug release. *J Control Release*, 102:113 – 122, 2005.
- Saha SC, Patel D, Rahman S, Savva M. Caracterización físico-química, la solubilización y estabilización de 9-nitrocamptotecina usando copolímeros de bloques pluriónicos. *J Pharm Sci*, 102: 3653-3665, 2013.
- Qiu JF, Gao X, Wang BL, Wei XW, Gou ML, et al. Preparación y caracterización de monometoxi poli (etilenglicol) -poli (ε-caprolactona) micelas para la solubilización y la entrega *in vivo* de luteolina. *Int J Nanomedicine*, 8: 3.061-3.069, 2013.
- Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and the epr effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release*, 65: 271-284, 2000.
- Gabizon AA. Liposome circulation time and tumor targeting: implications for cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 16: 285-294, 1995.
- Kwon GS, Okano T. Polymeric micelles as new drug carriers. *Adv Drug Delivery Rev*, 21: 107-116, 1996.
- Adams ML, Lavasanifar A, Kwon GS. Copolímeros en bloque anfífilicos para administración de fármacos. *J Pharm Sci*, 92: 1343-1355, 2003.
- Cammass S, Suzuki K, Sone C, et al. Thermo-responsive polymer nanoparticles with a core-shell micelle structure as site-specific drug carriers. *J Control Release*, 48: 157-164, 1997.
- Le Garrec D, Taillefer J, Van Lier JE, et al. Optimizing pH responsive polymeric micelles for drug delivery in a cancer photodynamic therapy model. *J Drug Target*, 10: 429-437, 2002.
- Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant based drug delivery systems. *J Control Release*, 73:137-172, 2001.
- Kwon GS, Kataoka K. Block copolymer micelles as long circulating drug vehicles. *Adv Drug Deliv Rev* 16: 295-309, 1995.
- Kabanov AV, Batrakova EV, Alakhov VY. Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J Control Release* 82: 189-212, 2002.
- Leonhard V, Alasino RV, Bianco ID, Garro AG, Heredia V and Beltramo DM. Self-assembled micelles of monosialogangliosides as nanodelivery vehicles for taxanes. *J Control Release*, 162 (3): 619-627, 2012.
- Leonhard V, Alasino RV, Bianco ID and Beltramo DM. Biochemical characterization of the interactions between Doxorubicin and lipidic GM1 micelles with or without Paclitaxel loading. *Int J Nanomedicine*, 10: 3377-3388, 2015. doi:10.2147/IJN.S77153
- Leonhard V, Alasino RV, Bianco ID and Beltramo DM. Selective binding of albumin to GM1 ganglioside micelles containing Paclitaxel. *J Nanom and Nanotech*, 4:159, 2013. doi:10.4172/2157-7439.1000159 4 159.
- Wondimu A, Liu Y, Su Y, Bobb D, Ma JS, Chakrabarti L, Radoja S, Ladisch S. Gangliosides drive the tumor infiltration and function of myeloid-derived suppressor cells. *Cancer research*, 74(19), 5449-57, 2014.
- Zou D, Wang W, Lei D, Yin Y, Ren P, Chen J, Yin T, Wang B, Wang G, Wang Y. Penetration of blood-brain barrier and antitumor activity and nerve repair in glioma by doxorubicin-loaded monosialoganglioside micelles system. *Int J Nanomedicine*, 12, 4879-4889, 2017. doi:10.2147/IJN.S138257.
- Centro de Excelencia en Productos y Procesos Córdoba (CEPROCOR), Córdoba, Argentina; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina. E-mail: v.alasino@gmail.com.ar
- Centro de Excelencia en Productos y Procesos Córdoba (CEPROCOR), Córdoba, Argentina; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina. E-mail: vickyleonhard@hotmail.com
- Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba (CEPROCOR), Córdoba, Argentina, E-mail: garroariel@hotmail.com
- Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba (CEPROCOR), Córdoba, Argentina; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina; Cátedra de Biotecnología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina. E-mail: dantemiguelbeltramo@gmail.com.ar



**INSTRUMENTACION  
CIENTIFICA SA**



**Líder en  
equipamiento  
de laboratorios**



### Hei-VAP Industrial

Sistema de evaporación continuo de 20 litros.  
El mayor rendimiento con la mayor seguridad.  
Panel táctil resistente a los químicos.



### Hei-VAP Core

Nueva generación de evaporadores rotativos.  
Investigación sin riesgos.  
Repetibilidad de resultados.  
Fácil operación.



La mejor tecnología en sistemas de vacío.  
Soluciones económicas y compactas.  
Puestos de alto vacío.  
Paneles táctiles, intuitivos.



**LAUDA**



La mayor precisión en temperatura  
Equipamiento de Frío/ Calor.  
Rango de -90°C a 300°C.  
Enfriadores de circulación para el servicio continuo.

**KERN**



El profesional en balanzas  
Balanzas analíticas, de precisión e industriales.  
Determinadores de humedad.



[www.icientifica.com](http://www.icientifica.com)

Representamos las marcas más prestigiosas del mundo

Integre su laboratorio con los mejores equipos, al precio adecuado y con el asesoramiento técnico indispensable para que sus análisis y procesos sean de excelencia.



**INSTRUMENTACION  
CIENTIFICA SA**

Saavedra 1021 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: (011) 4308-5170 - líneas rotativas  
[ventas@icientifica.com](mailto:ventas@icientifica.com)



Empresa certificada en Gestión de Calidad

# Complejidad en el Establecimiento de Especificaciones Farmacopeicas para la Composición e Impurezas de Excipientes<sup>a</sup>

## 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*

**Richard Creekmore,<sup>b,e</sup> Chris Moreton,<sup>b,e</sup> Mary (Kate) Houck,<sup>c,e</sup> Steve Wolfgang,<sup>d,e</sup> Galina Holloway,<sup>f,g</sup> Catherine Sheehan,<sup>f</sup> Hong Wang<sup>f</sup>**

### Resumen

Establecer especificaciones para los excipientes es una tarea compleja debido a la amplia gama de materiales que se utilizan en la formulación de medicamentos y se vuelve cada vez más complicado con la necesidad de actualizar monografías de excipientes mediante la introducción de técnicas analíticas modernas. Estas técnicas proporcionan información adicional acerca de la composición de los excipientes y una mayor comprensión de la complejidad de los materiales usados en las formulaciones de medicamentos. Al establecer especificaciones, se debe considerar la variedad de fuentes, métodos de fabricación y funcionalidad de los excipientes. La adherencia estricta a los lineamientos destinados a los ingredientes activos cuando se establecen especificaciones para los excipientes no siempre es posible, beneficiosa o necesaria para garantizar la seguridad pública. Es importante reconocer el posible efecto de los excipientes en las formulaciones de productos y entender que cualquier cambio en las especificaciones de los excipientes podría tener consecuencias no deseadas en la eficacia de los medicamentos o afectar la disponibilidad de los materiales necesarios para la fabricación de productos. En el taller de la FDA-USP que se llevó a cabo en febrero de 2017 sobre la *Importancia Fundamental de los Excipientes en el Desarrollo de Productos—Por Qué los Excipientes Son Importantes Ahora y en el Futuro (Critical Importance of Excipients in Product Development—Why Excipients are Important Now and In the Future)* se destacó la importancia de avanzar la ciencia de la selección de excipientes y las evaluaciones reglamentarias que afectan el desarrollo de medicamentos genéricos (1). En el taller se solicitó la opinión constructiva de una amplia gama de partes interesadas y agencias reglamentarias para establecer una especificación de calidad NF mediante iniciativas de actualización y armonización.

En este artículo se tratará la necesidad de estipular pautas claras para el establecimiento de especificaciones para los excipientes, proporcionar prácticas uniformes y reducir el tiempo que toma reunir información y establecer estas especificaciones. Se incluye un análisis de las guías Q3A vigentes del Consejo Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) (2) y las *Advertencias y Requisitos Generales* de la USP, y las dificultades para aplicar estas

pautas a los excipientes, además de un análisis de los tipos de componentes e impurezas que se encuentran en los excipientes. También se proporcionan terminología y definiciones.

### Introducción

El objetivo de este artículo de estímulo es 1) proporcionar los puntos de vista del Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes acerca de la complejidad de la composición de los excipientes; 2) introducir las definiciones de excipiente simple, excipiente complejo, composición del excipiente e impureza de excipientes; y 3) describir los desafíos que enfrentan los Comités de Expertos en Monografías de Excipientes 1 y 2 al momento de establecer especificaciones para distintos componentes e impurezas en los excipientes, y para proponer una dirección y guía para el establecimiento de estándares y especificaciones para los componentes e impurezas del excipiente. En comparación con los fármacos, los excipientes presentan con frecuencia una composición compleja. La composición de un excipiente se puede definir como un conjunto de componentes que abarca el material usado como un excipiente farmacéutico en medicamentos. La siguiente lista contiene los componentes que podrían estar en un excipiente y que se tratarán con mayor detalle más adelante:

- Componente nominal
- Componente concomitante
- Sustancias agregadas
- Materiales de partida residuales, reactivos, disolventes y catalizadores
- Subproductos
- Productos intermedios
- Productos de degradación

Es complejo clasificar cada sustancia como una parte admisible de la composición del excipiente o como una impureza. Se están actualizando las monografías de excipientes de la USP para mejorar los métodos para el análisis de pureza e identidad. Asimismo, la USP busca incluir pruebas que puedan revelar la composición de los excipientes durante

el desarrollo de nuevas monografías de excipientes. Esta información adicional puede ser ventajosa, ya que provee detalles sobre cómo y por qué la composición puede variar, por ejemplo, revelando cómo un cambio o diferencias en el proceso de fabricación de un excipiente pueden afectar la composición del excipiente. Sin embargo, no deberíamos restringirnos demasiado en precisar la composición. El procedimiento de establecer especificaciones apropiadas debe equilibrar el deseo de incluir la composición y las impurezas con las limitaciones prácticas y las necesidades correspondientes a la calidad del excipiente y del medicamento. Para lograr este objetivo tan desafiante, la USP colabora y solicita comentarios de las partes interesadas (incluidos los fabricantes y los usuarios de excipientes, la FDA, los laboratorios externos e internos y la academia).

Muchos excipientes son polímeros de origen vegetal, mineral o animal. Por consiguiente, sigue siendo difícil, o hasta impráctico, desarrollar una valoración específica que pueda medir con exactitud el porcentaje de cada componente. Lo que hace aún más difícil desarrollar una especificación apropiada para el excipiente es a menudo la falta de conocimiento que correlacione la composición del excipiente con el desempeño del excipiente en un medicamento en particular.

A medida que la USP avanza en su trabajo hacia la "Resolución 2: Modernización de Monografías USP-NF", adop-

tada por la Convención de la USP el 25 de abril de 2015, se actualizan más monografías de excipientes para incluir tecnologías modernas que puedan ayudar a revelar la composición del excipiente. A diferencia de los fármacos y medicamentos, no existe ningún capítulo general en el compendio USP-NF que provea guías acerca de cómo especificar la composición del excipiente, incluido el control de impurezas. Las sustancias presentes en excipientes agregadas deliberadamente se tratan en las *Advertencias Generales* de la USP, 5.20.10 *Sustancias Agregadas en Sustancias Oficiales*. Aunque el Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes reconoce la importancia de las Sustancias Agregadas en la composición del excipiente, este tema se abordará en una fecha posterior. Dos secciones en *Advertencias Generales* (5.60.10 *Otras Impurezas en los Artículos de la USP y el NF* y 5.60.20 *Disolventes Residuales en los Artículos de la USP y el NF*) abarcan las impurezas en sustancias oficiales. Sin embargo, tal como están escritas, la aplicabilidad de estos lineamientos para las impurezas de excipientes es discutible.

Asimismo, el término "impureza" o "impurezas" tiene una connotación negativa y no es apropiado para los excipientes cuando no se asocia un efecto negativo con la presencia de un componente menor, especialmente si el componente menor tiene un efecto favorable o es necesario para que el excipiente se desempeñe correctamente en un medica-

## 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<sup>®</sup> Proveedor sugerido por la USP



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

Bajos costos, amplia variedad de columnas para desarrollos.



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

EWTEK  
Your Spectroscopy Partner

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

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



mento. Además, el desempeño de un excipiente no siempre se correlaciona con la pureza.

El Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes está considerando desarrollar un capítulo general informativo que proporcionaría guías para el establecimiento de especificaciones para la composición y las impurezas del excipiente. El subcomité está solicitando comentarios de los fabricantes y los usuarios de excipientes. La contribución de todas las partes interesadas es crucial para el desarrollo de las especificaciones de composición e impurezas. Por lo tanto, se anima a todas las partes interesadas a comentar acerca de las opiniones y estrategias presentadas por el Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes en este artículo de estímulo.

Para facilitar esto, se publicará una encuesta de manera paralela con esta publicación del *PF* para obtener reacciones y comentarios de las partes interesadas con respecto a la idea de desarrollar un capítulo general acerca de la composición de excipientes y las impurezas en excipientes. Los objetivos específicos de la encuesta son:

1. Identificar las necesidades y desafíos generales de las normas vigentes (monografías y *Advertencias Generales*) acerca de las impurezas en los excipientes
2. Evaluar el nivel de satisfacción con las normas escritas vigentes acerca de las impurezas para los excipientes
3. Identificar oportunidades de mejora

4. Analizar las opiniones acerca de la actualización de las normas oficiales sobre las impurezas en los excipientes
5. Determinar los desafíos potenciales para la implementación de la nueva estrategia.

### Antecedentes

La Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C, por sus siglas en inglés) de 1938 define el término “medicamento” para incluir los componentes (es decir, los ingredientes activos y los excipientes) que se emplean en la fabricación de formulaciones de medicamentos terminados.

Más recientemente, se emitió la Guía Q3A del ICH (2) (Impurezas en Fármacos Nuevos) para proporcionar “una guía para las solicitudes de registro sobre contenido y cualificación de impurezas en fármacos nuevos.” Se debe tener en cuenta que la guía Q3A del ICH aplica a fármacos y la guía Q3B del ICH aplica a medicamentos, pero ninguna se aplica a excipientes. Sin embargo, los documentos Q3 del ICH son un punto de inicio lógico para desarrollar las especificaciones para las impurezas en los excipientes, pero existen algunas limitaciones importantes que se discuten a continuación.

La primera consideración es cómo tratar los componentes por encima de los límites que, para los fármacos, dictarían si estos se consideran impurezas y si deben identificarse y/o especificarse, y controlarse. Desde el punto de vista de la seguridad y funcionalidad, este tipo de enfoque para excipientes no se considera necesario o práctico. Esto se debe a que muchos excipientes se derivan de fuentes naturales o son, según lo definido y especificado, de composición relativamente no homogénea y contienen componentes homólogos en cantidades menores (p. ej., el Alcohol Oleílico NF puede contener hasta un máximo de 8,0% de alcohol cetílico, 5,0% de alcohol estearílico, 7,0% de alcohol linoleílico, 1,0% de alcohol linolenílico y hasta un máximo de 1,0% de alcohol araquidílico). Muchos de los excipientes actuales se han usado durante muchos años y están compuestos de cantidades menores y variables de sustancias que, a falta de pruebas de efectos adversos, no deben considerarse impurezas, sino parte del excipiente. Las cantidades menores de los componentes presentes debido a la derivación natural o como consecuencia del proceso de fabricación pueden contribuir a la funcionalidad del excipiente—pero la función e identidad de estos componentes a menudo se desconocen. Lo que hace este proceso aún más complejo, es que estos otros componentes pueden interactuar entre sí o con el componente principal en el excipiente para otorgar al excipiente su funcionalidad específica. Sin embargo, en muchos casos no se comprenden bien estas interacciones y mecanismos específicos que contribuyen a la funcionalidad general del excipiente.

Recientemente, las partes interesadas y los reguladores han cuestionado la capacidad para detectar adulterantes en excipientes, a causa de incidentes significativos de adulteración que involucraron la sustitución o dilución y la falsificación del etiquetado de ingredientes. En respuesta a estas preocupaciones y después de examinar las mo-



**CENTRO DE ESTUDIOS CLINICOS**

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

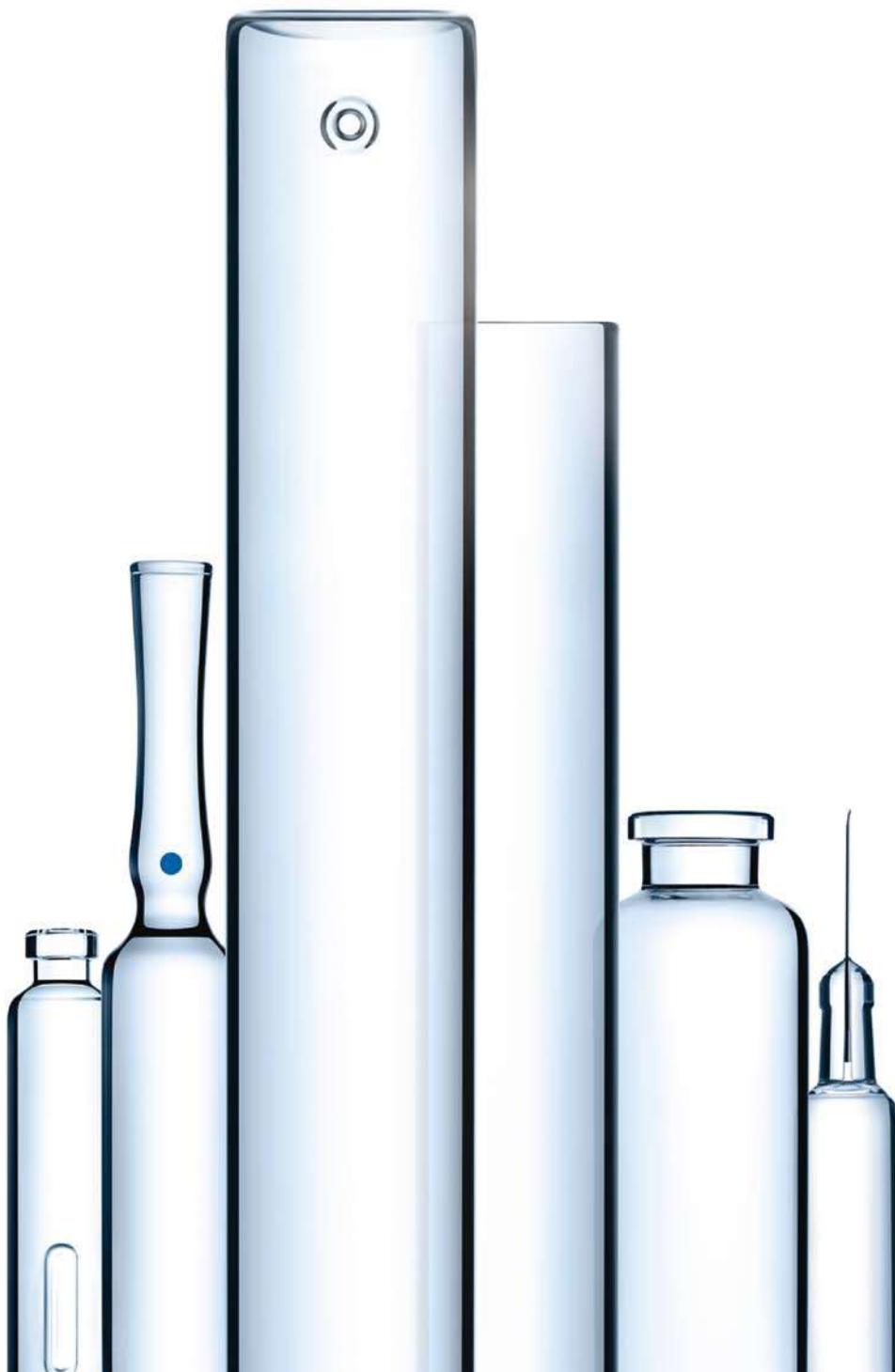
**La experiencia como garantía**

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

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

[silviagiarcovich@centro-eclin.com.ar](mailto:silviagiarcovich@centro-eclin.com.ar)  
[www.centro-eclin.com.ar](http://www.centro-eclin.com.ar)

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](http://www.schott.com/argentina)

**SCHOTT**  
glass made of ideas

nografías de excipientes, fue evidente que las pruebas de identificación o valoraciones no específicas que no diferencian entre el artículo genuino y uno que contenga incluso una cantidad apreciable, y quizás perjudicial, de un adulterante agregado fueron un factor contribuyente. La FDA solicitó que se mejoren o se reemplacen las pruebas de identificación y valoración especificadas en monografías farmacopeicas para ciertos artículos con un mayor riesgo de adulteración intencional con pruebas más específicas para combatir la actividad fraudulenta en la cadena de suministro global. En respuesta, la USP inició un programa de modernización de monografías de excipientes (que se conoce actualmente como la iniciativa USP *Up-to-Date*), que incorporaría técnicas analíticas actualizadas y mitigaría el riesgo de adulteración.

Un área relacionada al debate acerca de la especificación de las impurezas en los excipientes es la aplicabilidad cuestionable de las *Advertencias Generales, 5.60.10 Otras Impurezas en los Artículos de la USP y el NF* a los excipientes que declara: "La presencia en una sustancia oficial de cualquier impureza no declarada en el etiquetado constituye una desviación de la norma si el contenido es de 0,1% o mayor." El objetivo de esta disposición es garantizar que las impurezas encontradas en fármacos se declaren como impurezas en el etiquetado. Al aplicar las normas establecidas en la sección 5.60.10, se puede considerar una sustancia presente en una cantidad menor en un excipiente, y que no se especifica ni se informa como parte de la valoración, como una impureza. Si bien la sección 5.60.10 podría aplicarse a los excipientes simples (p. ej., hidróxido de sodio, ácido mandélico), sería problemático aplicar las normas a los excipientes de origen natural, excipientes poliméricos, o excipientes que generalmente contienen cantidades mayores de (>0,1%) de los componentes relacionados al componente principal o nominal.

Al igual que con las excepciones proporcionadas en la sección 5.60.10 para fármacos complejos, informar los componentes menores en los excipientes como "impurezas no especificadas en la monografía" no es beneficioso y puede ser contraproducente para la calidad o disponibilidad del medicamento. Por lo tanto, en este momento podría no ser posible informar cada componente menor identificado en los excipientes de origen natural. Una posible manera de reconciliar las diferencias con los excipientes y la sección 5.60.10 es agregar los excipientes a la lista de exclusiones, excepto en los casos en que la aplicación del excipiente dicte que el excipiente sea de alta pureza (p. ej., la dextrosa usada en formulaciones parenterales) y/o cuando se usa un excipiente como fármaco (p. ej., Polietilenglicol 3350).

Un impulsor importante para la publicación de este artículo de estímulo es la necesidad de proporcionar una dirección y orientación más clara a los voluntarios expertos, científicos y personal de la USP involucrados en establecer estándares y especificaciones para componentes e impurezas de excipientes, incluido el uso de muestras representativas para incluir varios procesos de fabricación usados para producir un excipiente. Esto es especialmente cierto en los casos en que la USP no tiene el apoyo de un patrocinador.

La *Figura 1* muestra las clases de sustancias que se pueden usar como excipientes.

La siguiente información se provee como ejemplo de los tipos de dificultades que se encuentran al establecer especificaciones para excipientes:

1. Biopolímeros que provienen de materiales naturales y polímeros sintetizados a partir de unidades monoméricas:
  - a. Con frecuencia, las distintas longitudes de las cadenas de polímeros, al igual que cómo estas se encuentran unidas explican su funcionalidad, caso en el cual las isoformas con similitudes químicas de rango corto no son impurezas sino, con mayor probabilidad, componentes concomitantes.
  - b. Los componentes que se coextraen en el procesamiento inicial del excipiente se clasifican con menor frecuencia como impurezas, incluso cuando se elucidan sus estructuras químicas. Sin embargo, dichos componentes deberían por lo menos controlarse dentro del dominio de los límites de los parámetros del proceso. No se requiere necesariamente que el fabricante del excipiente reduzca sus cantidades llevando a cabo procesamiento adicional, o cambiando los parámetros del proceso, ya que su eliminación podría impactar otros componentes, y por ende tener un impacto desconocido en la funcionalidad del excipiente.
2. Moléculas pequeñas derivadas de materiales naturales y moléculas pequeñas obtenidas por vía sintética a partir de componentes químicos bien caracterizados:
  - a. Cuando se derivan de manera sintética, estas tienden a ser entidades moleculares individuales bien caracterizadas.
  - b. Cuando se obtienen de materias primas naturales, estos excipientes tienden a tener una caracterización incompleta, y con frecuencia es difícil determinar la contribución de cada componente a la funcionalidad o desempeño del excipiente.

Según se mencionó anteriormente, a pesar de las herramientas analíticas disponibles, para algunos excipientes (p. ej., polímeros, minerales y aquellos provenientes de fuentes vegetales o animales) sigue siendo difícil—en algunos casos hasta imposible—desarrollar una valoración química validada que pueda detectar y cuantificar las cantidades de cada componente con exactitud (3). De igual manera, es con frecuencia un desafío construir una especificación con métodos ortogonales de análisis químico que permita a los fabricantes farmacéuticos llevar un control de casi todos los componentes presentes en un excipiente. Junto a estas dificultades, un problema de mayor magnitud es la incertidumbre acerca de cómo clasificar los componentes detectados en el excipiente ya sea como una impureza o un componente que definiremos a continuación como un componente concomitante, lo que puede tener un efecto beneficioso en el uso del excipiente.

A diferencia de la mayoría de los ingredientes activos, los excipientes no se fabrican con el propósito de proveer una sustancia individual bien caracterizada. Algunos excipientes se fabrican mediante polimerización (p. ej., povidona).



# PYROSTAR™

Productos y Reactivos LAL para la Detección de  
ENDOTOXINA BACTERIANA

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

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

## SISTEMA DE DETECCIÓN DE ENDOTOXINA EL TOXINÓMETRO® ET-6000

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

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

[wakopyrostar.com](http://wakopyrostar.com)



SERIE ES-F



TUBOS DE REACCIÓN PARA  
COAGULACIÓN DE GEL



SERIE DE PUNTAS BIOCLEAR®



VIALES DE ENSAYO ÚNICO



AGUA REACTIVA LAL



TOXINÓMETRO®



Wako

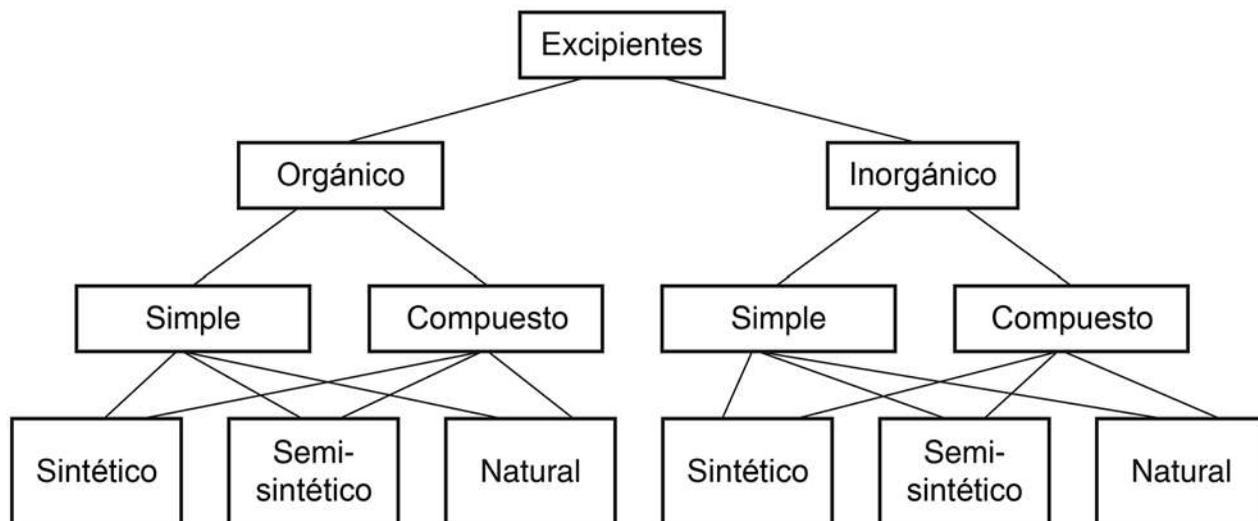
Wako Chemicals USA, Inc.  
© Wako Chemicals USA, Inc. - 2016



[www.wakopyrostar.com](http://www.wakopyrostar.com)

LLerena 3192 - C1427DEP - CABA - Tel./FAX: +54 11 45247878 /7979  
[www.2ms.com.ar](http://www.2ms.com.ar) - e-mail: [2ms@2ms.com.ar](mailto:2ms@2ms.com.ar)

Figura 1. Clases de sustancias usadas como excipientes.



Si bien el grado de variación en el tamaño del polímero dentro de un intervalo dado puede controlarse hasta cierto punto, nunca se logra obtener una entidad molecular única. El intervalo de pesos moleculares para polímeros de un grado determinado de povidona se especifica en la Farmacopea y, es por lo general bien entendido. En el caso de los polímeros naturales (biopolímeros), no se comprende bien el intervalo de pesos moleculares.

Muchos excipientes se obtienen por extracción a partir de materiales naturales, o del procesamiento adicional de estos extractos. Los extractos purificados con frecuencia contendrán componentes con estructuras químicas o grupos funcionales similares. En otras situaciones, pueden existir componentes no relacionados que no pueden separarse fácilmente de los componentes principales en el extracto. Asimismo, la cantidad de cada uno de estos componentes varía a menudo en función de factores como especie, región, clima y/o técnica de procesamiento. Las diferentes variables relacionadas con el material de partida y su procesamiento pueden llevar a diferencias en la composición del excipiente de una partida a otra, o cambios en la composición con el paso del tiempo. Estos cambios pueden eventualmente tener un impacto en el desempeño del excipiente y del producto farmacéutico.

La fabricación de excipientes debe llevarse a cabo siguiendo Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) (4) apropiadas de manera que la composición del excipiente y sus impurezas puedan reproducirse y controlarse de manera adecuada, respectivamente. Por lo tanto, los fabricantes de excipientes necesitan orientación de la industria farmacéutica para determinar qué sustancias en el excipiente necesitan controlarse como impurezas. La incertidumbre o disparidad entre los usuarios finales dificulta el establecimiento de especificaciones en lo que se refiere a la clasificación de una sustancia como una impureza del excipiente en lugar de una parte de la composición del excipiente. Cuando se dio a conocer la composición del Alcohol Oleílico NF gracias

al uso del método de cromatografía de gases en la *Valoración* y la prueba de *Límite de Alcoholes Grasos Relacionados*, surgieron dos grupos diferentes de fabricantes de medicamentos que, si bien usaban el Alcohol Oleílico dentro del intervalo especificado en la monografía, no menos de 75,0% y no más de 102,0%, tenían preferencias distintas en cuanto al contenido de los componentes principal y secundarios, y en cómo clasificar esos componentes secundarios. Un grupo de fabricantes de medicamentos preferían el Alcohol Oleílico con un contenido de alcohol oleílico entre 78%–85% y de componentes secundarios entre 15%–22%. Informaron que esos componentes secundarios eran necesarios y útiles para sus formulaciones de medicamentos tópicos. En contraste, el otro grupo prefería el Alcohol Oleílico de una pureza mayor de 95% con cantidades limitadas de componentes secundarios ya que esos componentes tienen un impacto negativo en sus formulaciones específicas.

Se usa en este artículo de *Estímulo* el término “componente concomitante” para abarcar todos los componentes que son parte necesaria del excipiente, y por ende no deben considerarse impurezas, a menos que se demuestre de algún modo que ponen en riesgo la calidad del excipiente. Los componentes concomitantes de un excipiente incluyen sustancias que se sabe favorecen o aportan una contribución desconocida a la función del excipiente, y que claramente no perjudican su calidad.

A menudo, los componentes concomitantes no son parte de la especificación del excipiente, aunque para algunos casos, se puede especificar un límite. Estos límites son con frecuencia el resultado de lo aprendido acerca de la composición del excipiente cuando se analizan muestras de excipientes disponibles comercialmente. Se podrían detectar los componentes concomitantes en análisis tales como las valoraciones cromatográficas diseñadas para medir los componentes principales y quizás otros componentes secundarios conocidos del excipiente para los que se hayan especificado límites en el método oficial.

# 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



**NUESTRO COMPROMISO CON LA GESTIÓN DE CALIDAD**

**SERVICIO DE ENSAYOS**

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

Nuevos ensayos para detección de fugas en envases

Los métodos cromatográficos a menudo revelan otros componentes presentes en el excipiente en pequeñas cantidades. Generalmente, es difícil determinar de manera inequívoca si dicho componente es un componente concomitante o una impureza (p. ej., la presencia de hemicelulosas en la celulosa microcristalina).

Un área de confusión relacionada a la composición del excipiente es la relación entre el nombre oficial y la composición real. Esto es particularmente problemático para excipientes que casi siempre presentan una variedad de componentes relacionados debido a la manera en la cual se obtienen dichos excipientes, incluso después de ser sometidos a transformaciones y purificación químicas. Por ejemplo, la Celulosa Microcristalina NF contiene  $\alpha$ -celulosa (celulosa I), B-celulosa (celulosa II), hemicelulosas, residuos de azúcar (resultado de la etapa de hidrólisis), residuos de amoníaco y residuos del proceso de pulpeado, junto con los componentes que provienen de la fuente original de la celulosa que no fueron eliminados durante el procesamiento posterior. Para dichos excipientes, el perfil de composición puede verse significativamente diferente cuando se comparan muestras del mismo excipiente que provienen de diferentes fuentes o procesos de fabricación.

Ciertas pruebas de impurezas y valoración en las monografías de excipientes no son específicas y detectan de manera colectiva las sustancias relacionadas. En estos casos, se informan las cantidades de manera semicuantitativa mediante referencia a un compuesto individual (p. ej., aldehídos, que se informan como formaldehído; grupos amino, que se informan como nitrógeno).

Un objetivo importante es proveer, en lo posible, una valoración específica en cada monografía de excipientes. Las valoraciones cromatográficas, cuando sea apropiado, permiten llevar a cabo mediciones que, como mínimo, proveen información acerca de la composición del excipiente, incluido cómo esta composición puede variar. Ya que se está considerando la modernización de monografías de varios excipientes que contienen cantidades variables de componentes principales, las especificaciones de la valoración dictarán un intervalo o límite (superior y/o inferior) para el porcentaje de cada componente principal o suma de componentes principales. Los niveles de algunos de los componentes químicos estrechamente relacionados presentes en cantidades pequeñas pueden tratarse de manera similar estableciendo límites o intervalos. Algunos ejemplos incluyen Aceite de Sésamo NF, Aceite de Ricino NF, Aceite de Ricino Hidrogenado NF y Lecitina NF. Si bien los componentes secundarios no se pueden especificar, estas sustancias pueden identificarse en un método de valoración y, si se requiere, cuantificarse usando tiempos de retención cromatográficos. Un límite superior en la especificación no implica que una sustancia es una impureza, a menos que se pueda justificar basándose en una correlación inversa conocida entre la presencia de dicha sustancia y la calidad del producto/seguridad del paciente, según se mencionó anteriormente.

Debido al gran número de excipientes listados en USP-NF y su complejidad, el Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes propone la siguiente lista de definiciones para

facilitar la clasificación de excipientes y mejorar el contraste entre los componentes aceptables de excipientes y las impurezas en excipientes. Cuando se discuta la composición y la calidad de *Sustancias Oficiales* (5), se espera que las definiciones que se encuentran a continuación apliquen cuando se usen como un excipiente farmacéutico.

**Componente nominal:** Sustancia que generalmente se encuentra en el excipiente y que se indica en el nombre oficial y la definición y/o valoración que se provee en la monografía USP.

**Componente secundario:** Componente de un excipiente que no es el componente nominal o, cuando el nombre oficial no se relaciona con los componentes del excipiente, no es el componente principal.

**Excipiente simple:** Un excipiente compuesto por una sustancia principal individual con una estructura química bien definida que puede caracterizarse bien de manera analítica.

**Excipiente complejo:** Cualquier excipiente que no encaje con la definición de un excipiente simple.

**Componente concomitante:** Componente secundario de un excipiente que acompaña al componente nominal que se identifica en el título o la definición de una monografía. Los componentes concomitantes son característicos de muchos excipientes y no se consideran impurezas si no existe un impacto negativo en el medicamento. Algunos, aunque no todos, los componentes concomitantes se definen o especifican en las monografías de excipientes. Las sustancias agregadas no se consideran componentes concomitantes. (Todo componente que pueda considerarse una impureza tóxica debido a efectos biológicos adversos significativos no se considera un componente concomitante.)

**Sustancias agregadas en sustancias oficiales:** Sustancias agregadas con el fin de mejorar la manipulación, procesamiento o desempeño, incluida la estabilidad, del excipiente (ver también *Advertencias Generales*, 5.20.10 *Sustancias Agregadas en Sustancias Oficiales*).

**Impureza de excipientes:** Cualquier sustancia que disminuye la calidad del excipiente (es decir, que no es una sustancia que aparezca en el nombre oficial, o un componente concomitante o sustancia agregada según se definió anteriormente).

Uno de los desafíos cuando se establecen especificaciones es que los intervalos para las distintas sustancias que se encuentran en un excipiente son generalmente desarrollados a partir de datos analíticos provistos por los patrocinadores de monografías. Este enfoque representa un muestreo del mercado, pero no representa necesariamente todas las fuentes del excipiente disponibles en el mercado. Los intervalos tienden a caracterizar excipientes basándose en cómo se han fabricado, incluida la manera en qué se obtuvieron. Estos datos tienden a proveer un punto de referencia para llevar a cabo comparaciones, por ejemplo, cuando se está considerando un cambio de proveedor. Estas sustancias relacionadas con frecuencia son parte de una serie homóloga de componentes que tienen estructuras muy similares (p. ej., longitudes de la cadena de

carbono en series que difieren en dos átomos de carbono en excipientes que se originan de los aceites extraídos de semillas).

Información adicional acerca de la composición del excipiente permitirá a los fabricantes del producto monitorear las diferencias que puedan indicar una desviación de la norma o tomar mejores decisiones que les permita mejorar la fabricación del producto. Cada fabricante de medicamentos puede interpretar las diferencias y decidir cómo aprovechar la información adicional acerca de la composición de un excipiente, como en el caso del Alcohol Oleílico descrito anteriormente.

Los componentes secundarios del excipiente a menudo no se especifican, o pueden especificarse con límites superiores por razones que no deben considerarse como una regla para su clasificación como impurezas. La caracterización química incompleta de los componentes individuales de un excipiente puede deberse a la imposibilidad de detectar o cuantificar correctamente los componentes secundarios, o la imposibilidad de elucidar la estructura de un componente recientemente detectado lo suficientemente bien para compararlo con otros componentes que también podrían estar presentes. A medida que los métodos mejoran, es posible que se detecten componentes secundarios adicionales. Sin embargo, es importante recordar que estos componentes secundarios probablemente siempre han estado presentes en el excipiente. Asimismo, con excepción de, por ejemplo, problemas de seguridad, los componentes secundarios que se conoce están presentes en ciertos excipientes podrían no haberse considerado lo suficientemente importantes para ser cuantificados o monitoreados.

El ácido esteárico y los derivados de estearato (p. ej., jabones de metales alcalinotérreos y ésteres de glicerilo) son un ejemplo excelente, ya que los dos componentes principales, ácido esteárico y ácido palmítico, constituyen aproximadamente el 95% de la composición de ácidos grasos. Se sabe que los ácidos grasos relacionados están presentes, pero, en casi todos los casos, no ha sido necesario monitorearlos. Incluso en casos en los que un componente secundario tiene un límite superior (p. ej., en una valoración de ácido graso), esto no indica necesariamente que necesita considerarse como una impureza. Es más probable que los componentes presentes en cantidades pequeñas afecten de alguna manera el desempeño del medicamento a que representen algún problema de seguridad. Un ejemplo de este caso es el fosfato dibásico de calcio dihidrato. Aunque es posible obtener un material muy puro con niveles bastante bajo de iones extraños, las pruebas han demostrado que el fosfato dibásico de calcio dihidrato muy puro no se compacta tan bien como el material de menos pureza. Esto se debe a que los iones extraños, cuando se incorporan en la red del cristal durante la fabricación del excipiente, causan dislocaciones que facilitan la fractura frágil. El material muy puro no tiene suficientes dislocaciones en la red del cristal para facilitar la fractura frágil adecuada durante la fabricación de tabletas. Para muchos productos en tabletas, esta es una propiedad clave que contribuye al desempeño del excipiente.

Las técnicas analíticas modernas, tales como las valoraciones cromatográficas que la USP ha implementado para ciertos excipientes en el pasado y que se encuentra actualmente investigando para otros, ofrecen nuevos datos acerca de la variabilidad en la composición de muchos excipientes. Puede que los fabricantes de medicamentos no estén al tanto de dicha variabilidad. La composición de muchos excipientes farmacopeicos no se comprende con exactitud, y esta situación no cambiará a menos que se realicen pruebas adicionales que no se requieren para determinar el cumplimiento con las monografías oficiales pertinentes. Muchos de estos excipientes se obtienen de materiales de partida que, en su forma cruda pueden considerarse inseguros, por lo tanto, cierto nivel de purificación es con frecuencia necesario. Asimismo, las cadenas de suministros de muchos de estos excipientes parecen estar globalizadas y presentan cierto nivel de complejidad que puede potencialmente eclipsar la identidad del fabricante original o la fuente (p. ej., especie botánica) de la que se obtuvo el excipiente. Muchas de las cadenas de suministros de excipientes pueden entrelazarse con las cadenas de suministros de químicos industriales de manera que la caracterización mejorada puede ser una herramienta para monitorear la integridad de la cadena de suministro después de la calificación del proveedor.

## Evaluación de la composición de excipientes y establecimiento de especificaciones

Los requisitos de una monografía USP-NF son los requisitos mínimos de calidad, identidad y pureza para excipientes. La calidad, identidad y pureza de cada excipiente se relacionan con la seguridad del excipiente. Una especificación debe garantizar de manera adecuada que la composición del excipiente sea la esperada para ese excipiente en particular, que las sustancias que se consideran impurezas se encuentren entre los límites aceptables y que el excipiente pueda, en lo posible, ser identificado inequívocamente para evitar el uso de un excipiente que esté erróneamente etiquetado. Los excipientes que cumplen con las pruebas de identidad y pureza, y que se usan en el contexto apropiado (p. ej., cantidad y vía de administración) se considerarían generalmente seguros para su uso.

Históricamente, la USP ha dependido de las partes interesadas externas para presentar nuevas monografías o para asistir en la revisión de monografías existentes. Sin embargo, recientemente, la USP ha empezado a emplear sus laboratorios internos para llevar a cabo esta tarea. En ambos casos, uno de los muchos requisitos para aceptar una propuesta de monografía nueva o una solicitud de revisión (6,7), es que el excipiente, o material del patrocinador para el cual se solicita la revisión o desarrollo de nueva mo-

## SISTEMAS QUIMICOS DE MANTENIMIENTO PARA LABORATORIOS

### **BACTODOXOL® D-SCA**

Limpiador líquido  
desinfectante

### **DEGRAL® 9108**

Limpiador de punzones y  
matrices de comprimidos

### **DEGRAL® AC-2**

Limpiador desinfectante ácido de  
espuma controlada para C.I.P.

### **DEGRAL® AL-K**

Limpiador alcalino de espuma  
controlada para C.I.P.

### **DEGRAL® FIX-SCA**

Detergente neutro para  
equipos y probetas

### **DEGRAL® SM**

Limpiador alcalino concentrado  
para suciedad rebelde

### **DISOLGRAS® SP-M**

Disolvente de grasas,  
autoemulsionable

### **FOMED® A-70**

Alcohol en gel para  
manos, con agente suavizante

### **FOMED® BAG**

Limpiamanos neutro  
bactericida

### **PREVELEC® 2050**

Solvente de seguridad para  
partes mecánicas y eléctricas

### **SELLOMAC® 80**

Limpiador  
protector del acero inoxidable

### **SELLOMAC® PH**

Protector  
anticorrosivo de película húmeda



**Sistemas Mantenic s.a.**  
Sistemas Químicos de Mantenimiento

Productos inscriptos en ANMAT

Av. Cabildo 3242 P. 6° Of. D (C1429AAQ) C.A.B.A. Argentina

<http://www.mantenic.com.ar>



Tel: (54 11) 4547-0900 - Fax: (54 11) 4542-8286



[info@mantenic.com.ar](mailto:info@mantenic.com.ar)



<https://web.facebook.com/SistemasMantenicSA/>

nografía, se use en un medicamento regulado por la FDA. Sin embargo, ya que los excipientes son evaluados como parte del proceso de aprobación del medicamento, es posible que se haya evaluado la seguridad de un solo proceso de fabricación y sus impurezas potenciales correspondientes, y no necesariamente la de todos los métodos posibles de fabricación y sus impurezas resultantes. ¿Se debería considerar el perfil de seguridad equivalente si otros fabricantes empiezan a fabricar los mismos excipientes usando procesos de fabricación diferentes? ¿Podemos asumir que cada fabricante conoce las impurezas de su producto y su impacto en la seguridad? ¿Qué sucedería si ellos limitan su análisis a los procedimientos en una monografía que no es específica? Para responder a las inquietudes mencionadas anteriormente, se invita a todos los fabricantes y usuarios de excipientes a evaluar y proveer sus comentarios acerca de las propuestas, al igual que a proveer muestras de excipientes o información acerca de los excipientes en cuestión a la USP, para garantizar que cualquier especificación que en última instancia se oficialice cubra de manera adecuada el excipiente en medicamentos regulados.

En esta sección, se proveerá una descripción de un enfoque sistemático que el Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1 ha tomado para evaluar la composición de excipientes y para establecer límites o intervalos para los componentes de excipientes en las monografías en las cuáles se identificó la necesidad de desarrollar una *Valoración y/o pruebas de Impurezas* más específicas.

Este es un proceso de etapas múltiples que refleja la complejidad de la composición de los excipientes y del proceso de establecer especificaciones para excipientes que incluya un enfoque general, al igual que uno específico, para evaluar la composición de un excipiente dependiendo de la naturaleza del excipiente. Como medida de precaución, cuando se descubre un perfil de impurezas o una composición de un excipiente mediante el uso de un procedimiento más específico, todos los componentes secundarios se consideran inicialmente impurezas potenciales, a menos que se pueda justificar lo contrario. En el caso de los excipientes simples, cuando los componentes secundarios exceden el 0,1%, el enfoque general del Comité de Expertos es identificar esos componentes, si es posible. Sin embargo, para los excipientes poliméricos o mezclas de excipientes, la USP trabaja estrechamente con partes interesadas para abordar la composición, los componentes concomitantes y/o impurezas. Si resulta exitoso, el Comité de Expertos considera una evaluación de los datos de seguridad, datos toxicológicos (DL50 para el componente nominal y todos los otros componentes, y los datos del TOXNET (8), un recurso para hacer búsquedas en base de datos de toxicología, químicos peligrosos, salubridad ambiental y emisiones tóxicas), capacidad del proceso y una evaluación estadística de los niveles de impurezas de los excipientes farmacopeicos que se encuentran actualmente en el mercado. Sin embargo, la USP no puede realizar esta evaluación sin un set de muestras representativas del excipiente en el mercado de los Estados Unidos de América. Por lo tanto, se necesitaría una amplia variedad de muestras para garantizar que las muestras de todas las fuentes

y procesos de fabricación posibles están disponibles para su análisis. Si los datos toxicológicos para los componentes nominales y secundarios son similares, entonces el límite para el componente secundario puede establecerse basado en la capacidad del proceso [ver *Caso de Estudio 1, Ácido Fumárico* (9)]. Adicionalmente, se solicita con frecuencia la opinión de la FDA acerca de los componentes recientemente identificados, como fue el caso del Salicilato de Metilo [*Caso de Estudio 2* (10)]. En caso de que no esté disponible información pertinente acerca de la seguridad o la toxicidad de un componente secundario, se consultará con otras Farmacopeas y se pedirá el aporte de las partes interesadas. En este caso, se puede proponer la adopción de un límite especificado en otra Farmacopea o usado por las partes interesadas para controlar la variabilidad del excipiente. La colaboración con los fabricantes de medicamentos, fabricantes de materiales, asociaciones profesionales y la FDA puede definitivamente ayudar a los Comités de Expertos de la USP a desarrollar una monografía actualizada con las especificaciones de impurezas apropiadas, como fue el caso del Polietilenglicol 3350 [*Caso de Estudio 4* (11)].

A medida que nos esforzamos por mejorar los métodos de valoración, esperamos detectar más componentes que siempre han estado presentes en niveles relativamente bajos en excipientes pero que no eran detectables o no podían resolverse de otros componentes. Una manera de clasificar los componentes secundarios de excipientes es dividirlos en dos grupos: conocidos y desconocidos. Los componentes conocidos se subdividen adicionalmente en dos subgrupos, nuevos y existentes. Para el subgrupo existente, se propone que los límites permanezcan iguales a los de la monografía vigente o que se actualicen en base a los datos de muestras representativas. El Ácido Fumárico es un buen ejemplo de un excipiente que contiene un componente existente y uno nuevo, esta monografía se revisó recientemente en *PF 43(5)* (*Caso de Estudio 1. Ácido Fumárico*).

Sin embargo, según se describió anteriormente, algunas de estas sustancias recientemente detectadas o identificadas pueden ser componentes concomitantes que contribuyen a la funcionalidad generalmente esperada del excipiente. Por ejemplo, según se mencionó anteriormente, eliminar los iones extraños del fosfato dibásico de calcio afecta sus propiedades de compactación. Asimismo, una consecuencia inesperada de un cambio en la composición es que el excipiente no tenga el desempeño deseado. Esto es un problema especialmente cuando el desempeño no ha sido correlacionado con la composición del excipiente y/o el método de fabricación, como es con frecuencia el caso para los excipientes. La seguridad debe seguir siendo el objetivo principal de establecer límites para componentes recientemente detectados en excipientes. Se debe recalcar que la estructura vigente de las monografías provee flexibilidad al momento de listar impurezas y componentes que son parte de la composición de un excipiente en diferentes secciones de la monografía, *Impurezas versus Pruebas Específicas y/u Otros Componentes*. Sin embargo, para que la USP pueda clasificar adecuadamente los componentes y evitar referirse de forma innecesaria a un componente específico como una impureza, se requiere que los

## HISOPOS PARA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

fabricantes de medicamentos compartan con la USP toda la información pertinente.

Existen varias situaciones en las que componentes previamente desconocidos o no identificados pueden presentarse:

1. A partir del uso de metodología o tecnología analítica nueva que muestre más componentes de aquellos que se habían detectado anteriormente (*Caso de Estudio 1. Ácido Fumárico y Caso de Estudio 2. Salicilato de Metilo*).
2. Cuando el excipiente se fabrica sintéticamente o a partir de fuentes naturales, y existe o surge una fuente alternativa de material [*Caso de Estudio 3. Ácido Desoxicólico (12)*].
3. La modificación deliberada de un proceso de fabricación existente que afecta potencialmente los niveles de componentes que no se consideran parte de la composición nominal. Por ejemplo, un cambio en la composición puede ser el resultado de un cambio en la fuente (p. ej., proveedor o derivación) del material de partida de un excipiente.

Según se discutió anteriormente, todos los componentes desconocidos que excedan el 0,1% en excipientes simples y en cantidades menores a significativas en excipientes poliméricos y en mezclas de excipientes serán evaluados por el Comité de Expertos siguiendo el proceso de etapas múltiples descrito anteriormente.

Ya que las diferencias entre fuentes y procesos de fabricación pueden potencialmente llevar a perfiles de composición diferentes, existen dos posibles enfoques para resolver estas diferencias:

1. Contar con diferentes especificaciones para el mismo excipiente que reflejen los diferentes perfiles de composición. Este enfoque se trata en *Advertencias Generales, 4.10.10 Aplicabilidad de los Procedimientos de Prueba*. La actualización reciente de la monografía de *Octildodecanol (13)* es un buen ejemplo de este enfoque.
2. Tener las mismas especificaciones, que incluirían componentes concomitantes e impurezas provenientes de todas las fuentes y procesos de fabricación para excipientes.

Existen algunas ventajas y desventajas para los enfoques descritos anteriormente. Sin embargo, cada uno de estos requerirá una cantidad significativa de tiempo y recursos cuando se trata de excipientes que provienen de fuentes y/o procesos de fabricación diferentes.

Otra consideración al momento de establecer especificaciones es la uniformidad de la composición de los excipientes. Muchos excipientes se han usado por muchos años y la mayor parte son usados en otras industrias, como es el caso de la industria alimentaria. No obstante, debido a que la mayoría de los excipientes son mezclas de componentes relacionados u otros componentes, la composición de muchos de estos excipientes no se conocía con exactitud hasta hace poco. Las excepciones fueron casos que presentaban problemas considerables de origen, fabricación o almacenamiento de un excipiente. En general, no se podía medir o definir la uniformidad en la composición ya que simplemente se desconocían los perfiles de impurezas. El tema de la uniformidad ha retomado importancia gracias a la inicia-

**NUEVO**

### Hisopos para análisis de TOC

Doble capa de tejido de poliéster para la mejor recuperación del contaminante y su liberación en el diluyente.

• HCY-715A Hisopos con bajo TOC, <50 µg/L certificado.



**NUEVO**

### Kit Validación de limpieza

Diseñados para simplificar la validación con un procedimiento seguro para transportar hisopos y viales, con el menor riesgo de contaminación.

• HCY-3340 Componentes: 24 Hisopos HCY-715A + 12 Viales transparentes de 40 ml, nivel de TOC: <10 µg/L certificado.



### Línea hisopos Lym Swab



Mango de polipropileno sellado térmicamente. Libres de pegamento u otra sustancia que pueda interferir en los resultados, para usar con TOC o HPLC.

#### S-162 Hisopos de poliéster

Fabricados en 100% poliéster de filamento continuo que combina máxima durabilidad con la mayor higiene.

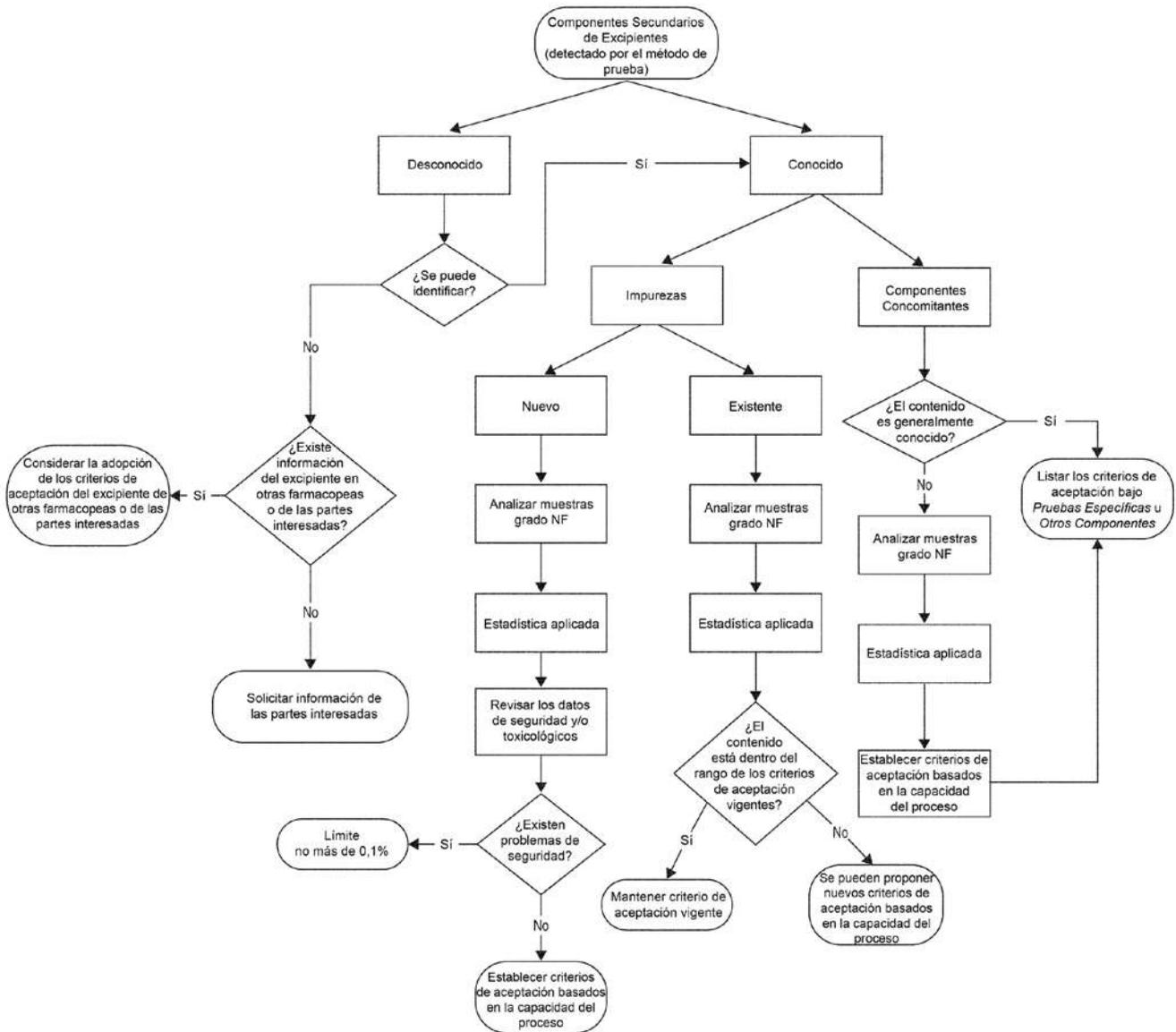
#### S-146 Hisopos de espuma de poliuretano (Foam)

Mayor captura de partículas. Alta absorbencia para remoción y aplicación de gran cantidad de líquido.



**SOLICITE LA INFORMACIÓN TÉCNICA COMPLETA**

Figura 2. Árbol de decisión para evaluar y establecer especificaciones para componentes en excipientes.

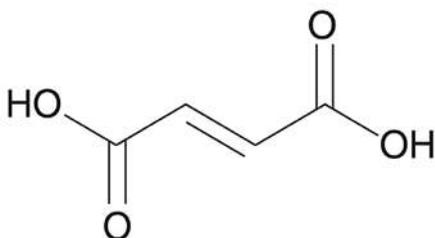


tiva de modernización *Up-to-Date* de la USP y otros avances en la tecnología analítica y datos toxicológicos.

La Figura 2 captura las ideas generales que se han discutido en esta sección y muestra un árbol de decisión para evaluar y establecer especificaciones para componentes en excipientes que se presentan a continuación:

**Caso de Estudio 1: Ácido Fumárico <sup>(9)</sup>**

El Ácido Fumárico se clasifica como un excipiente simple, compuesto de un componente principal individual bien caracterizado.

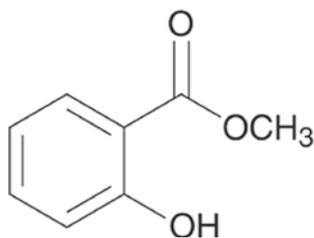


La *Definición* de la monografía no especifica la fuente ni provee detalles acerca del proceso de fabricación del Ácido Fumárico. Sin embargo, mediante una búsqueda en la literatura se han identificado al menos dos procesos de fabricación diferentes. La monografía vigente tiene una *Valoración* volumétrica y una prueba de HPLC-UV para el *Límite de Ácido Maleico* con un criterio de aceptación de no más de 0,1%. El Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1 ha recomendado reemplazar la *Valoración* volumétrica con una *Valoración* usando HPLC-UV. Asimismo, el Comité de Expertos ha propuesto desarrollar un procedimiento de HPLC que pueda ser usado para evaluar la pureza y la composición del Ácido Fumárico y otros dos ácidos relacionados, Ácido Maleico y Ácido Máfico. El análisis de 10 muestras de Ácido Fumárico de cinco fabricantes diferentes reveló que algunas muestras contenían hasta 1.0% de ácido málico (componente nuevo) además de una presencia menor (aproximadamente 0,01%) de ácido maleico (componente existente). Se em-

pleó el modelo de varianza para determinar un intervalo de predicción del 95% alrededor del valor medio para establecer el límite para ácido málico. El límite se calculó como no más de 1,1%. Ya que no existen problemas de seguridad con el ácido málico, el Comité de Expertos recomendó establecer un límite para el ácido málico de no más de 1,5% y mantener igual el límite para el ácido maleico a no más de 0,1%.

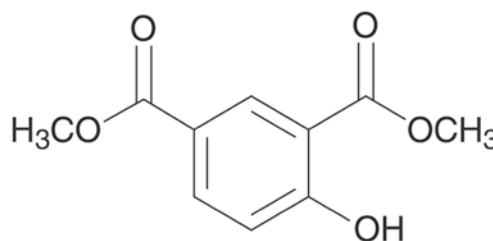
### Caso de Estudio 2: Salicilato de Metilo <sup>(10)</sup>

El Salicilato de Metilo se clasifica como un excipiente simple, compuesto de un componente nominal individual bien caracterizado.



Según la *Definición* de la monografía, el salicilato de metilo se produce sintéticamente o se obtiene de fuentes naturales. Durante la iniciativa de modernización, con el apoyo del laboratorio de desarrollo farmacopeico (CDL, por sus

siglas en inglés) de la USP, el Comité de Expertos descubrió la presencia de una impureza, 4-hidroxiisofalato de dimetilo, que se puede generar a partir del proceso de fabricación como un producto intermedio del proceso. El laboratorio de desarrollo farmacopeico de la USP empleó LC-MS, UV/Vis y la sustancia auténtica para confirmar la identidad de la impureza, y analizó materiales de Salicilato de Metilo de grado NF disponibles comercialmente de múltiples y diversos fabricantes/proveedores. El Comité de Expertos recibió comentarios de la FDA acerca de la impureza propuesta—4-hidroxiisofalato de dimetilo.



Con base a toda la información y los resultados de las muestras de prueba, el Comité de Expertos propuso un límite para el 4 hidroxiisofalato de dimetilo de no más de 0,5%.

IMPULSADOS POR LA EVOLUCION

NUEVAS  
SEMI MASCARAS

**elipse**

P100  
NIOSH  
APPROVED

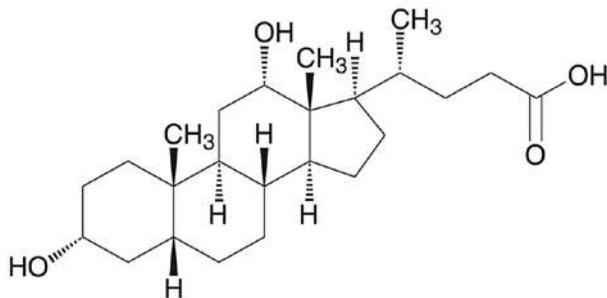
www.hadalwings.com

Partner

FILTER TECHNOLOGY

### Caso de Estudio 3: Ácido Desoxicólico <sup>(12)</sup>

El Ácido Desoxicólico se clasifica como un excipiente simple, compuesto de un componente nominal individual bien caracterizado.



Si bien la *Definición* de la monografía original no especificaba la fuente del Ácido Desoxicólico, la única fuente disponible de este excipiente en el mercado eran los ácidos biliares bovinos. La monografía se revisó cuando una fuente sintética se hizo disponible para reemplazar una *Valoración* volumétrica por una *Valoración* con HPLC. Asimismo, se agregó a la monografía una prueba de *Impurezas Orgánicas* con HPLC. El patrocinador de la revisión de la monografía proporcionó una lista de impurezas generalmente observadas en el Ácido Desoxicólico sintético. Usando este método de HPLC, específico para impurezas en el Ácido Desoxicólico de ambos orígenes, el laboratorio de la USP analizó nueve muestras de Ácido Desoxicólico de origen animal. El análisis demostró que los perfiles de impureza del Ácido Desoxicólico de las dos fuentes son muy diferentes. Como resultado, se incluyeron los dos sets de *Criterios de aceptación* en las *Impurezas Orgánicas* de la monografía (ver a continuación).

#### Criterios de aceptación

##### Ácido desoxicólico de origen animal

**Ácido cólico:** No más de 1,0%

**Impurezas totales:** No más de 2,0%

**Ácido desoxicólico de origen sintético:** Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Ácido 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oico	0,69	0,15
Ácido 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -col-9(11)-en-24-oico	0,87	0,15
3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Dihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oato de etilo	1,61	0,15
Cualquier impureza individual no especificada	—	0,10
Impurezas totales	—	2,0

### Caso de Estudio 4: Polietilenglicol 3350 <sup>(11)</sup>

El Polietilenglicol 3350 se clasifica como un excipiente complejo. El Polietilenglicol 3350 se define como un polímero de adición de óxido de etileno y agua, representado por la fórmula  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , donde  $n$  representa el número promedio de grupos oxietileno. El peso molecular promedio aparente en peso es 3015–3685 g/mol (Da). Contiene no menos de 97,0% y no más de 103,0% de polietilenglicol 3350, calculado con respecto a la sustancia anhidra. Puede contener un antioxidante adecuado.

El Polietilenglicol 3350 fue incluido inicialmente en la monografía oficial de *Polietilenglicol NF* sin ninguna prueba de impurezas para formaldehído y acetaldehído. Dentro de la monografía recientemente desarrollada de *Polietilenglicol 3350*, en la sección de *Impurezas*, además de las impurezas inorgánicas que se pueden estimar a través de *Residuo de Incineración*, se usa la prueba de *Límite de Óxido de Etileno y Dioxano* para monitorear y limitar el material de partida residual—óxido de etileno y el producto intermedio del proceso—dioxano que es un dímero del óxido de etileno. El óxido de etileno y el dioxano son tóxicos. Se implementó la prueba de *Límite de Etilenglicol y Dietilenglicol* para monitorear y controlar el etilenglicol y el dietilenglicol que son productos intermedios del proceso. El etilenglicol se genera cuando el óxido de etileno reacciona con el agua y el dietilenglicol es un dímero del etilenglicol. El etilenglicol y el dietilenglicol también son tóxicos. Finalmente, varios investigadores y estudios reportaron que el formaldehído y el acetaldehído son impurezas del proceso que tienen un gran impacto en la estabilidad del polietilenglicol 3350, y deterioran aún más la formulación del medicamento ya que son por naturaleza reactivos. Algunas impurezas adicionales como el ácido fórmico y el ácido acético pueden controlarse estableciendo una especificación apropiada para la *Acidez y Alcalinidad*. El Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1 colaboró con dos fabricantes de excipientes, dos compañías farmacéuticas, una organización profesional, la FDA y el laboratorio de la USP para establecer especificaciones apropiadas para impurezas.

#### Conclusión

Es cada vez más claro, con la modernización y la revisión de las monografías de excipientes, y a medida que pasamos por ejemplo del uso de valoraciones volumétricas no específicas a métodos cromatográficos, que los excipientes no son generalmente moléculas pequeñas sino con frecuencia son sustancias muy complejas que necesitan diferentes tipos de especificaciones en comparación con moléculas pequeñas de ingredientes farmacéuticos activos. Por ende, no es simple establecer especificaciones para excipientes. En muchos casos, los criterios que se proveen en *Advertencias Generales, 5.60.10 Otras Impurezas en los Artículos de la USP y el NF* y *5.60.20 Disolventes Residuales en los Artículos de la USP y el NF* no pueden aplicarse a los excipientes debido a la complejidad de su composición. El uso estricto del término “impureza” para cualquier componente de excipientes que se encuentre por encima del límite (0,1%, p/p) en USP 5.60.10 significaría que la mayor parte de los

excipientes disponibles en la actualidad no podrían ser usados para la fabricación de productos farmacéuticos terminados, lo que tendría consecuencias catastróficas para los pacientes. Muchos de los componentes presentes en los excipientes pueden ser necesarios para el desempeño en diferentes aplicaciones y, por consiguiente, no son impurezas sino componentes concomitantes. Se debe hacer una distinción entre las impurezas de excipientes que disminuyen la calidad del excipiente (incluida la seguridad) y aquellos componentes que pueden estar presentes, han estado siempre presentes, y cuya presencia puede ser necesaria para lograr el desempeño necesario en la aplicación. También se debe recordar que la mayoría de los excipientes se han usado por décadas y se consideran seguros, incluidos los niveles de sus componentes concomitantes. Cuando se establecen especificaciones para los excipientes USP-NF los Comités de Expertos tienen en cuenta la información disponible. Sin embargo, se debe reconocer que debido a la diversidad de fuentes y de fabricación de muchos excipientes, podría no ser posible proveer especificaciones para todos los componentes, que cubran todas las fuentes, de un excipiente en particular. De igual manera, el vínculo entre la composición del excipiente y su desempeño no se entiende generalmente bien. Por ende, es difícil identificar qué componentes concomitantes del excipiente se deben controlar. Esta es una responsabilidad que corresponde de manera más apropiada al usuario del excipiente ya que los requisitos de desempeño y los límites dependerán de la aplicación (formulación). El Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes está solicitando comentarios de las partes interesadas y estimula a los mismos a que envíen comentarios acerca del artículo. Asimismo, el Subcomité pide a todas las partes interesadas que completen la encuesta en el sitio web de la USP una vez se encuentre disponible. ■

## Agradecimientos

Los autores desean reconocer y agradecer a los otros miembros del Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes, que han compartido sus conocimientos, experiencia y opiniones acerca de la composición de excipientes e impurezas: Lawrence H Block, Timothy Cabelka, Brian Carlin, Arya Jayatilaka, Russell Maus, Phil Merrell, Eric Munson, Robert Osterberg y Dick Wendt; y al personal USP: Richard Lew y Jenny Liu.

## Referencias

1. FDA and USP Workshop on Standards for Pharmaceutical Products—"Critical Importance of Excipients in Product Development: Why Excipients are Important Now and in the Future" (highlighted the importance of advancing the science of excipient selection and regulatory evaluation that impact generic drug development). February 27–28, 2017. <https://www.usp.org/events-training/workshops/fda-and-usp-workshop-standards-pharmaceutical-products>.
2. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Q3A(R2) Impurities in new drug substances. 2006. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3A\\_R2/Step4/Q3A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf) Accessed 5 March 2018.
3. Holloway G, Sheehan C, Wang H. Challenges and Opportunities in Developing Up-to-Date USP–NF Excipients, Part 1. *American Pharmaceutical Review*. September 30, 2015. <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/179321-Challenges-and-Opportunities-in-Developing-Up-to-Date-USP-NF-Excipients/>
4. USP 41–NF 36. *General Notices*, 3. *Conformance to Standards*, 3.10 *Applicability of Standards*.
5. USP 41–NF 36. *General Notices*, 2. *Official Status and Legal Recognition*, 2.20 *Official Articles*.

6. USP Guideline for Submitting Requests for Revision to USP–NF: General Information for All Submissions, <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/get-involved/submission-guidelines/general-information-for-all-submissions.pdf>. Consultado el 5 de marzo de 2018.
7. USP Guideline for Submitting Requests for Revision to USP–NF: Submission Guideline for Excipients, [https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/get-involved/submission-guidelines/excipients\\_rfr\\_guideline-28apr16.pdf](https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/get-involved/submission-guidelines/excipients_rfr_guideline-28apr16.pdf). Consultado el 5 de marzo de 2018.
8. U.S. National Library of Medicine. TOXNET. <https://toxnet.nlm.nih.gov>. Consultado el 5 de marzo de 2018.
9. US Pharmacopeial Convention. *Fumaric Acid*. In PF 43(5) [Sept.–Oct. 2017].
10. US Pharmacopeial Convention. *Methyl Salicylate*. In PF 40(2) [Mar.–Apr. 2014].
11. US Pharmacopeial Convention. *Polyethylene Glycol 3350*. In PF 39(6) [Nov.–Dec. 2013] and PF 41(4) [July–Aug. 2015].
12. US Pharmacopeial Convention. *Deoxycholic Acid*. In PF 41(5) [Sept.–Oct. 2015].
13. US Pharmacopeial Convention. *Octyldodecanol*. In PF 40(2) [Mar.–Apr. 2014] and PF 42(4) [July–Aug. 2016] *In-Process Revision and Proposed Interim Revision Announcement*.

- a Los autores declaran que no existen conflictos de interés aparentes o verdaderos relacionados al tema que se trata en este artículo de *Estimulo*. Las opiniones que se presentan en este artículo no representan necesariamente aquellas de las organizaciones para las que trabajan los autores. No se pretende ni se debe inferir la aprobación oficial por parte de estas organizaciones.
- b Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1 de la USP.
- c Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 2 de la USP.
- d Enlace de la FDA para el Comité de Expertos en Monografías de Excipientes 1.
- e Subcomité Conjunto en Impurezas de Excipientes.
- f US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD.
- g Enviar toda correspondencia a: Galina Holloway, Senior Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD, 20852-1790; tel. +1.301.816.8133; correo electrónico: [gvh@usp.org](mailto:gvh@usp.org).

**AL Equipos y Servicios**

Soporte técnico profesional en todo el proceso de la compra de equipamiento y postventa

REPRESENTANTE DE:

- AirClean Systems** Campanas, Flujos, etc.
- aralab** Cámaras Estabilidad
- bio-medlab** Freezers, Incubadoras
- ENVAIReco** Aisladores
- Jri** Sistemas de Monitoreo
- Phoenix LURECO** Autoclaves
- TAILIN** Analizadores de TOC

**SERVICIO POSTVENTA**  
 Instalaciones - Calificaciones  
 Mantenimientos Preventivos - Mantenimientos Correctivos

**AL Equipos y Servicios**  
 Asistencia Técnica y Ventas  
 +5411 35313128  
[info@aleys.com.ar](http://info@aleys.com.ar) / [www.aleys.com.ar](http://www.aleys.com.ar)

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

## Tercera Parte

Lic. Gabriel Calicchia

Conocidos los términos que son de aplicación y utilidad para entender la dialéctica empleada en la gestión del tránsito internacional de especialidades medicinales por vía aérea, se desarrollan a continuación las pautas que deben considerarse para poder establecer requisitos mínimos y necesarios para asegurar la integridad de los medicamentos, en los procesos de exportación e importación, en lo que respecta a las actividades de transporte, manipuleo y almacenaje.

Para ello es necesario destacar que ya, alrededor del mundo, existen distintas regulaciones que versan sobre el tema objeto del análisis. Ejemplo de ello es el "Temperature Control Regulation – Chapter 17" de la International Air Transport Association (IATA), cuyo objetivo se centró en la incorporación de los productos farmacéuticos dentro de la categoría de perecederos, desafiando a todos los agentes involucrados en la cadena de logística internacional, por vía aérea, a minimizar la exposición de dicho tipo de bienes, en tiempo y temperatura. Es de este manual de donde se desprenden nuevos paradigmas tales como la obligatoriedad de utilizar una etiqueta específica denominada "Sensible en tiempo y temperatura", en donde se incorpore el rango requerido por el medicamento a gestionar, la obligatoriedad de incluir ese parámetro también en el documento de embarque (AWB, Air waybill o guía aérea), y la responsabilidad del Agente de Cargas Internacional como administrador e implementador de sistemas de gestión de la calidad capaces de involucrar a todos los proveedores de servicios dentro del proceso de logística internacional, entre otros.

Por otra parte y revisando el material disponible en la materia, pueden encontrarse también indicaciones precisas en Canadá - Lineamientos para el control de temperatura de medicamentos durante el transporte y almacenaje vigente (GUI-0069), Estados Unidos de Norteamérica - Buenas prácticas de almacenaje y transporte (USP 1079) y el capítulo general sobre buenas prácticas de distribución e integridad de la Cadena de abastecimiento (USP 1083 a 1083.4) y la Organización Mundial de la Salud - Buenas prácticas de distribución para productos farmacéuticos y el modelo de requerimientos para el almacenaje y transporte de productos farmacéuticos sensibles en tiempo y temperatura (TRS Nro. 957 - Anexo 5 y TRS Nro. 961 - Anexo 9 respectivamente). A nivel local se cuenta con la Ley 26.492 del año 2009, que regula la cadena de frío de medicamentos.

De todo el material enunciado anteriormente, puede confluirse en el diseño de un modelo que permita la correcta gestión internacional de productos farmacéuticos, por vía aérea, teniendo como premisa la "Minimización de exposición en tiempo y temperatura".

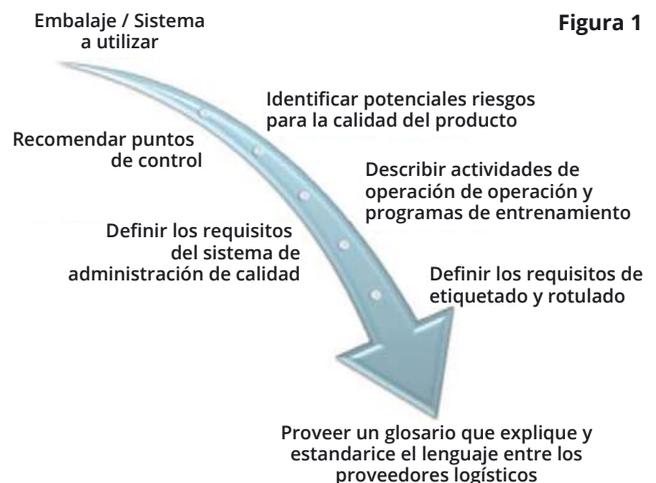
El primer paso debe consistir en identificar los actores en los procesos de logística de importación y exportación a comprometer, estos son:

- a. El laboratorio farmacéutico, droguería, farmacia, obra social con farmacia propia u organismo público, importador y/o exportador.
- b. El agente de carga o forwarder.
- c. La empresa de transporte de carretera.
- d. La Terminal de Cargas Argentina.
- e. La empresa de servicio de rampa.
- f. La línea aérea.
- g. El despachante de aduanas.

Acto seguido deben conocerse las actividades que se desempeñan, quiénes las realizan y de qué manera se concatenan para poder definir requisitos y responsables de establecer estándares de servicios que los satisfagan adecuadamente.

El siguiente paso debe estar dado en el análisis, desarrollo e implementación de un acuerdo de nivel de servicios que puede ser integral (que considere a todos los actores comprometidos) o entre el embarcador y el agente de carga (en cuyo caso, éste último debe asegurarse de firmar el suyo con cada uno de los demás prestadores o proveedores alcanzados por este tipo de operatoria).

Los acuerdos de nivel de servicio (ANS) deben ser capaces de definir, como mínimo, los aspectos descritos en la *figura 1*.



**Figura 1**

De los sucesivos instrumentos debe poder desarrollarse e implementarse un procedimiento estándar de operaciones.

Este documento debe ser capaz de amarrar las interrelaciones entre las distintas actividades desempeñadas por varios actores, y contemplar, como mínimo, que:

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.

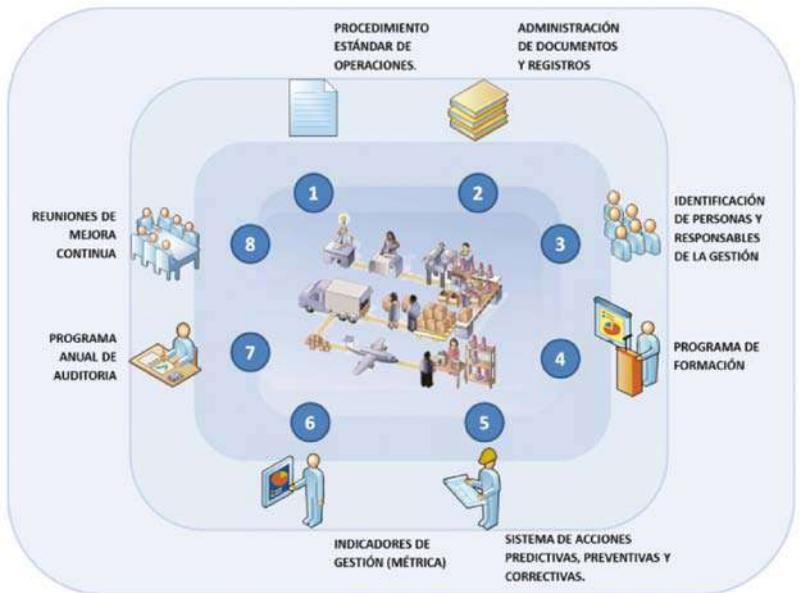


[www.akribis.info](http://www.akribis.info)

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



Figura 2



- Todas las actividades relativas a preparación, manipuleo, almacenaje y transporte se encuentren debidamente incorporadas, y en el orden que se realizan.
- El propósito del procedimiento esté claramente establecido y consensuado.
- Todos los documentos y registros (formularios utilizados) estén aprobados y fechados.
- Cuando aplique, los procedimientos o actividades integrantes de los mismos estén basados en estudios de validación y/o cualificación.
- Los documentos estén revisados y actualizados cuando las condiciones operativas lo demanden, salvaguardando a las versiones anteriores bajo un sistema de archivo adecuado.
- Exista un mecanismo que permita transferir información entre los agentes involucrados en el proceso.
- En la realización de las actividades se preserve la protección del personal afectado a las distintas maniobras y se protejan la integridad de la propiedad, del medioambiente. Adicionalmente, al momento de plantear la ingeniería del procedimiento, debe tratarse:

- El análisis, desarrollo e implementación conjunto de documentos y registros (con su correspondiente administración).
- La identificación de las personas y responsables afectados a la gestión.
- La implementación de un programa de formación para todos los agentes y personal involucrado de los mismos, en la gestión.
- La incorporación de un sistema que permita la adminis-



# 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.

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

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			



info@akribis.info  
www.akribis.info

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



tración de acciones predictivas, preventivas y correctivas (CAPA).

- La medición de desempeño.
- El diseño de un programa de auditoría integral.
- El cronograma y temario para reuniones de mejora continua.

Si se consideran cada uno de los aspectos mencionados para el diseño del procedimiento estándar de operaciones, en el ámbito de la práctica se estará implementando un sistema de gestión de la calidad.

Gráficamente, este sistema quedaría resumido tal cual se expone en la *figura 2*.

### Responsabilidades de los actores para con el resto de la comunidad:

A continuación se describe la responsabilidad que se espera, asuma, cada uno de los agentes involucrados en la gestión internacional de productos farmacéuticos, por vía aérea:

### Responsabilidades del embarcador (laboratorio farmacéutico, droguería, farmacia, obra social con farmacia propia u organismo público):

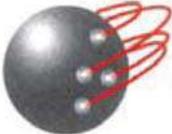
- Analizar, desarrollar e implementar el acuerdo de nivel de servicio con la participación del agente de carga internacional, contemplando los requisitos operacionales que éste proponga y adicionando los propios.
- Participar en el análisis, desarrollo e implementación del procedimiento estándar de operaciones que debe administrar el agente de carga internacional.
- Instruir al forwarder sobre los requisitos para el pick-up, transporte y manipuleo.
- Asegurarse que el producto esté debidamente acondicionado para el tránsito internacional.
- Manejar los contenedores activos de acuerdo con las instrucciones del proveedor.
- Verificar que las etiquetas de temperatura estén bien colocadas.
- Verificar que el forwarder emita las guías aéreas directas contemplando la totalidad de los requisitos del producto.
- Participar en el diseño del programa de entrenamiento que implementará y administrará el agente de carga internacional.
- Entrenar al personal propio y de terceros involucrados en los procesos de exportación o importación que el programa de entrenamiento del sistema de gestión de la calidad del agente de carga internacional, o el suyo propio, indique/n.
- Monitorear el sistema de gestión de la calidad implementado por el forwarder y promover la mejora continua del mismo.
- Calificar, a través de encuestas, el servicio brindado por el forwarder y los terceros que este contrate.
- Alentar y participar de las reuniones y programas de mejora continua que proponga el forwarder y alentar su realización y seguimiento.

Como se observará en el próximo número, el agente de carga internacional o forwarder es quien debe asumir el compromiso y responsabilidad de administrar el sistema de gestión de la calidad de los procesos de comercio ex-

terior, no porque sea especialista en sistemas de gestión de la calidad, sino porque tiene el conocimiento necesario y suficiente sobre el manejo físico-documental de los productos a gestionar, en lo que respecta a las actividades de manipuleo, almacenaje y cobertura del tránsito internacional por medio aéreo. No obstante ello, el importador y/o exportador debe involucrarse activamente ofreciendo conocimiento e información veraz sobre la especialidad medicinal a movilizar (tolerancia de exposición en tiempo y temperatura, máximo rendimiento de los sistemas de packaging, ingeniería de empaque, etc.), dado que, como se apreciará luego, resulta imposible garantizar "cero" exposición en tiempo y temperatura. ■



**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 como Jefe del Cargo Contabilidad del Material Comando de la Flota de Mar. Años más tarde, en Abbott Laboratories Argentina S.A., 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 esa 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, organización donde se desenvuelve en las áreas de Planeamiento Estratégico, Logística, Organización y Métodos y Formación. A 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.



**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

# SENSAPHONE® Remote Monitoring Solutions

## SENSAPHONE® Monitorea | Notifica | Chequea Status

Sensaphone tiene una Solución de Monitoreo para cada Aplicación.

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

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

#### SOLUCIONES DE MONITOREO REMOTO

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

#### Inputs del Sensor:



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



#### Web Status:



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

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

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

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

Teléfono	Pager	SMS
Fax	Celular	E-mail

### 3- VERIFICA STATUS TODO EL TIEMPO

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

presentamos  
nueva  
identidad



# akrimet

División de Metrología

## La importancia de la calibración en los procesos de medición

- › Calibraciones de temperatura desde  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- › Calibración de humedad entre 11 %HR y 85 %HR.
- › Ensayos de perfiles térmicos y de humedad.
- › Servicios de capacitación en temas metrológicos y de calibraciones.
- › Servicios de revisión de planes maestros de calibración.
- › Venta de equipamiento para calibración.
- › Certificados de calibración en conformidad con la Norma ISO/IEC17025:2005.



[www.akrimet.com](http://www.akrimet.com)

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



## Conociendo a nuestros colegas

# Dra. Verónica Gerber

Entrevista realizada por Magdalena Nannei

Los Productos Médicos son algo realmente increíble. Mantienen el corazón latiendo, se pueden implantar en el organismo, nos toman fotos externas e internas, recogen nuestros fluidos y nos inyectan vitaminas, antibióticos y cualquier sustancia, ayudan a oír, ayudan a caminar, ayudan a ver, ayudan a comer... No podría seguir con la lista porque es imposible completarla. Ante este extraordinario avance de los Productos Médicos en nuestros tiempos más recientes, hemos decidido entrevistar a una de las profesionales pioneras en el mismo –a pesar de su juventud– me refiero a la Dra. Verónica Gerber.



La Dra. Verónica Gerber es Directora Técnica en una empresa de Productos Médicos y Farmacéutica en el Hospital Churrucá Visca. Actúa como Coordinadora del posgrado “Especialización en farmacia industrial con orientación en productos médicos” entre SAFYBI y la Universidad Kennedy y como Co-coordinadora del Comité de expertos de productos médicos de SAFYBI. Además es miembro de la subcomisión de Productos Médicos de FARMACOPEA ANMAT. Tiene actividad Docente en las carreras de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Kennedy y de diversos Colegios y Asociaciones Profesionales.

**El sistema educativo de la carrera de Farmacia ha tenido un profundo cambio de paradigma con el desarrollo extremadamente disruptivo de los Productos Médicos. Esta Especialización, que usted ha cursado y de la que es actualmente Coordinadora en el posgrado “Especialización en Farmacia Industrial con orientación en Productos Médicos” en la que participan dos entidades de tanto prestigio como SAFYBI y la Universidad Kennedy, es realmente uno de los grandes avances educativos de los últimos tiempos. ¿Por qué eligió esta especialidad y qué implica actuar como Coordinadora de la Especialización mencionada anteriormente?**

Hay que tener en cuenta que la carrera de grado tiene un aporte casi nulo en lo que a productos médicos respecta. Por ende, la capacitación en esta área es muy importante para el graduado en farmacia que quiera desarrollar o desarrolle responsablemente la dirección

técnica en empresas de productos médicos. Dicho esto, puedo decir que elegí esta especialidad para poder darle valor a las distintas actividades que realizo en lo que a productos médicos respecta, de manera dinámica, segura y responsable. La función de coordinadora de la especialización es una gran responsabilidad y a su vez una gran satisfacción, porque esta función no es solo hacerse cargo de las funciones administrativas del cargo respecto a los docentes y alumnos, sino también que el intercambio de experiencias profesionales con alumnos y docentes de vasta trayectoria en un ámbito educativo de excelencia es altamente enriquecedor.

**Es notable como nuestra Asociación es pionera en este campo de los Productos Médicos, al gestionar junto con la Universidad Kennedy la Especialización y además al haber creado el Comité de Expertos de Productos Médicos dentro de la Institución. Usted actúa como Co-coordinadora del mismo, ¿qué implica esa actividad y cuáles son los fines de estos Comités y particularmente el del cual usted participa?**

Las actividades de los distintos comités tienen como fin coordinar conferencias, cursos, y otras actividades que promuevan la capacitación de farmacéuticos y bioquímicos, como así también colaborar con posiciones técnicas en el área de sus competencias profesionales, entre otras cosas. Asimismo, el comité del cual soy parte, integra la subcomisión de productos médicos de la farmacopea argentina de ANMAT, coordinamos las distintas actividades del congreso científico de SAFYBI, creamos contenido para la revista de SAFYBI y los distintos medios de comunicación por los que SAFYBI se da a conocer.

**Su actividad docente es extensa y se hace efectiva en una cantidad muy diversa de entidades: asociaciones profesionales, colegios farmacéuticos y una universidad. ¿Hay simetrías y asimetrías entre estas actividades docentes según el tipo de institución? ¿Podría detallarnos alguna característica particular de cada una de ellas?**

No creo que haya asimetrías entre las distintas actividades docentes según la institución, creo que todas tienen en común la búsqueda de la capacitación de los colegas y futuros colegas como punto de partida. Si buscamos alguna diferencia entre las distintas instituciones, puede ser que

exista, en el perfil de quien asiste a la actividad. Un socio de SAFYBI seguramente tenga un perfil más industrial, que un miembro de una asociación profesional que responde a una orientación más acorde a la farmacia oficial.

**Como docente y en base a su experiencia ¿por qué y cómo se puede motivar a los jóvenes profesionales para seguir un postgrado? ¿Los jóvenes se orientan a la especialización solo por una cuestión económica?**

Podemos decir que en esta área, como seguramente en muchas otras, el conocimiento es extremadamente dinámico y necesita capacitarse continuamente. Asimismo, es vital que los profesionales farmacéuticos sean idóneos para realizar las tareas que están dentro de sus incumbencias. Dicho esto, y contestando a la otra pregunta, no necesariamente los jóvenes se orientan a la especialización por una cuestión económica; creo que la principal motivación está en el poder desarrollarse profesionalmente no solo en el ámbito laboral sino también en el académico.

**Le agradecería una valoración de la situación en la Argentina de los Farmacéuticos y de la Especialización en Farmacia Industrial con orientación en Productos Médicos en relación a la de otros países de nuestro entorno.**

La situación de los Farmacéuticos y su especialización en Farmacia Industrial con orientación en PM es única en nuestro país, no existen propuestas similares en los países de nuestro entorno. Debemos tener en cuenta que las Especialidades Farmacéuticas reconocidas como tales y tituladas para su ejercicio profesional no se encuentran en los países vecinos. Y en el mundo en general hay escasos lugares donde existan; podríamos citar España, pero para especialización en Farmacia Hospitalaria.

Argentina es pionera en este aspecto de reconocimiento y titulación de diversas especialidades Farmacéuticas dentro de las que encontramos FARMACIA INDUSTRIAL, y en particular la orientación en Productos Médicos (PM). El farmacéutico en nuestro país tiene incumbencia en esta área industrial de PM a través de la titulación de grado, actuación profesional como Director Técnico reconocida por la legislación en el ámbito de salud pública, que es exclusiva para algunos rubros de PM, y trayectoria debido al intenso desarrollo de este área de la industria farmacéutica ocurrida en los últimos 30 años en nuestro país. La propuesta de esta capacitación que en Argentina tiene una titulación con reconocimiento oficial de ejercicio profesional como ESPECIALISTA, es un ejemplo muy útil para los colegas de otros países ya que con sus ritmos particulares, sus incumbencias según las diversas legislaciones y el crecimiento de industrias del rubro en estos países se ha comenzado a requerir profesionales farmacéuticos con conocimiento en la fabricación de Productos Médicos.

**En su opinión, ¿cuáles son los principales elementos que caracterizan la actividad de un Farmacéutico en el campo de la industria de Productos Médicos?**

Dentro de las actividades, podemos decir que las principales o más relevantes pueden ser el diseño, la fabricación, la gestión de la calidad y el gerenciamiento en concordancia con los estándares de calidad de los productos médicos. Podemos agregar también que dentro de esta área somos capaces de integrar equipos multidisciplinarios que nos permiten agregar valor a lo que hacemos (el trabajo con ingenieros, médicos, etc., es fundamental).

**Leyendo su Curriculum no puedo menos que asombrarme de las numerosas actividades de las cuales participa. ¿Cómo hace para balancear tan demandante actividad profesional con su vida personal?**

Si bien es cierto que tengo una actividad profesional que me demanda gran cantidad de tiempo, creo que el ser una persona bastante hiperactiva, sumado al hecho de que cuando uno se dedica a lo que le apasiona y es su vocación resulta mucho más fácil; obviamente que cuento con el apoyo incondicional de mi familia, ya que de otra forma sería imposible. ■



**SERVICIO TÉCNICO PARA EVENTOS**

**GRUPO GUIBA**  
SERVICIOS TÉCNICOS PARA EVENTOS

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

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

# Monitoreo ininterrumpido con un solo sistema

**testo Saveris Pharma Solutions: monitoreo central de todos los parámetros ambientales relevantes para la auditoría, de manera rápida, fácil y eficiente.**



## ¿Siempre tiene visibilidad de las condiciones ambientales para sus productos?

Como fabricante farmacéutico o como parte de su cadena de suministro de valor agregado, debe asegurarse en todo momento de que la calidad e integridad del producto esté garantizada en términos de seguridad y eficacia, y se mantenga tal como se indica en el registro del producto. Esto plantea un desafío que requiere un alto nivel de esfuerzo y un cuestionamiento constante de los procedimientos establecidos. ¿Qué piensa? ¿Qué tan bien funciona el control de calidad en su empresa?



**Ya sea para la creación de salas limpias, investigación y desarrollo, almacenamiento o transporte**

**testo Saveris**

**Control de cumplimiento llave en mano**



Con testo Saveris Pharma Solutions, puede controlar las condiciones ambientales de sus productos farmacéuticos de manera fácil, eficiente y confiable en todo momento.

## testo Saveris Pharma Solutions

Las soluciones se desarrollaron con más de 10 años de experiencia en este campo, junto con expertos de la industria. La tecnología de medición altamente precisa, el software intuitivo y los servicios integrales lo ayudan a realizar su trabajo de manera rápida, eficiente y de acuerdo con las regulaciones de GxP.

### Todo el proceso en un vistazo

- Minimizar riesgos y reducir costes, para realizar.
- Sus procesos de fabricación son más eficientes.
- Combine todos los datos de fabricación, almacenamiento y transporte en un solo sistema seguro con acceso desde todas partes y en todo momento.
- Utilizar los datos registrados para el análisis de procesos y optimización.

### Logre más eficiencia

- Registre los datos de calidad para todos los parámetros ambientales importantes, digitalmente y sin papel.
- Registrar y documentar todos los datos relevantes de calidad para diferentes aplicaciones
- Acceda a sus datos en cualquier momento y esté siempre preparado para su próxima auditoría.

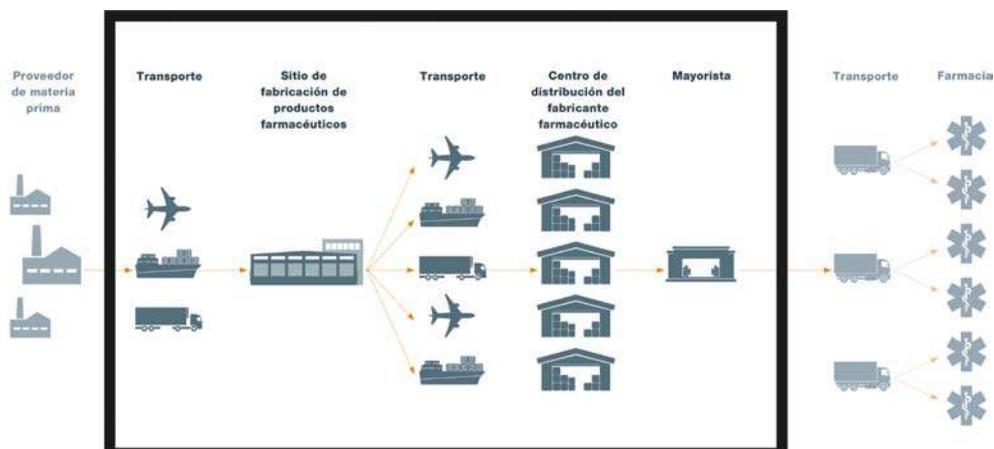
### Identificar puntos críticos

- Identificar errores tempranos en la cadena de frío, por lo que se evitan pérdidas de bienes.
- Utilice las funciones de alarma inteligente para una acción rápida de acuerdo con su sistema CAPA.
- Identifique posibles problemas antes de que ocurran.

### Todo bajo control

- Asegurar altos estándares de calidad para sus productos farmacéuticos en la fabricación, almacenamiento y transporte.
- Fortalezca la conciencia de calidad GxP en toda su cadena de suministro y con sus socios.
- Obtenga el control total sobre la calidad a lo largo de toda la cadena de suministro de valor agregado.

## testo Saveris Pharma Solutions: Toda la información de un vistazo con un solo sistema



## Nuestro servicio: Registro y análisis de datos, optimización de procesos

### Tecnología del sensor: Grabación fiable de datos de calidad

Gracias a la experiencia de más de 60 años en la fabricación de soluciones de medición y sensores, Testo le ofrece todos los instrumentos que necesita para el monitoreo de parámetros ambientales, ya sea en la fabricación y el almacenamiento o en la cadena de frío. Estos incluyen registradores de datos de temperatura y medios para el registro automático de temperatura y alarmas en modo inalámbrico y por cable dentro del sistema testo Saveris.



### Servicio: Un socio competente en todo el mundo

Nuestro equipo de servicio especialmente capacitado en GxP, que cuenta con más de 130 empleados, lo acompaña en todos los pasos del proceso de manera sistemática y orientada al cliente, desde la planificación, documentación, calificación del sistema y validación del software, hasta el servicio y el soporte. Sus necesidades están siempre en foco. Junto con usted, definimos un concepto de servicio personalizado en todas las fases del proyecto. Usted también puede confiar en nosotros durante la operación. Cuidamos su sistema y su mantenimiento, calibración y validación.



### Software: Cumplimiento a prueba de auditorías para todos los datos relevantes para GxP

testo Saveris software cumple con los requisitos de la FDA con respecto a 21 CFR Parte 11, con una plataforma de administración de datos central a prueba de auditoría que es accesible en todo el mundo.

Permite el análisis y evaluación integral de todos los parámetros de medición registrados, con la ayuda de alarmas flexibles y diversas opciones de informes. Las múltiples posibilidades de alojamiento de base de datos convierten este sistema en una plataforma ampliable y actualizable para la implementación en varios sitios y para diferentes aplicaciones.



### Nuestra experiencia farmacéutica: Soluciones para la fabricación, almacenamiento y transporte



Durante muchos años, Testo ha sido un socio confiable para la industria farmacéutica. Ningún otro sector está tan estrictamente regulado y supervisado de forma restrictiva. Porque al final, es el bienestar y la salud de los pacientes lo que se enfoca aquí. Con testo Saveris Pharma Solutions, e brindamos la certeza de estar siempre en el lado seguro: en la fabricación, almacenamiento y transporte de productos farmacéuticos.

El intercambio cercano con nuestros clientes muestra: En un mundo globalmente conectado y dinámico, no es suficiente medirlo con precisión. Se trata más de la gestión

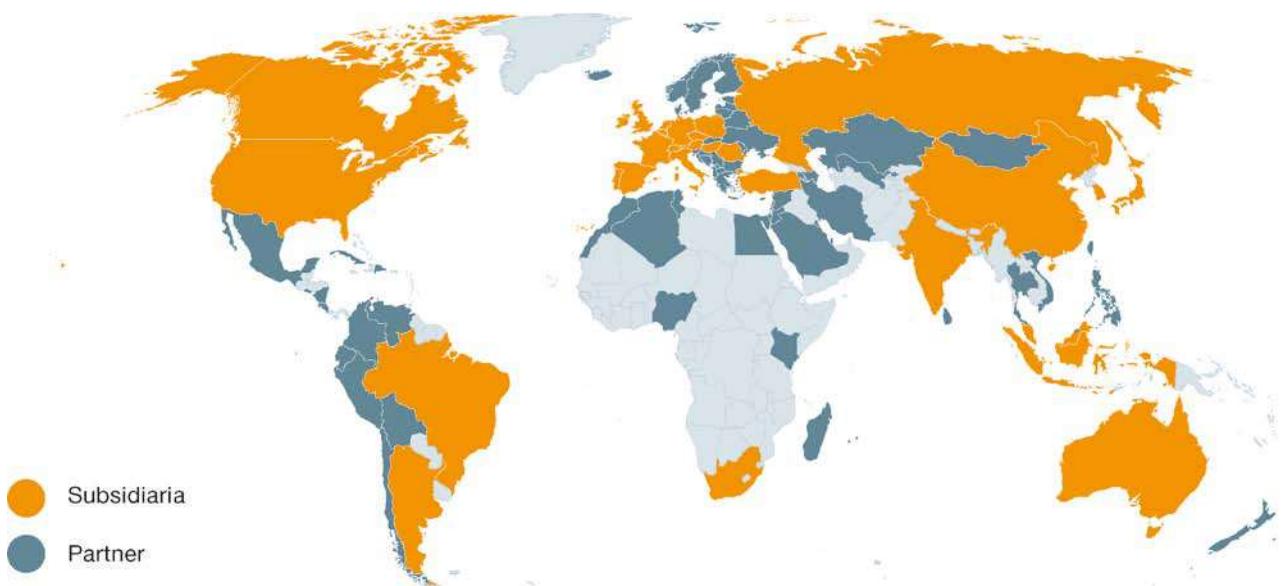
integral de todos los parámetros de calidad relevantes con un sistema único e inteligente que hace que su trabajo diario sea más fácil, más eficiente y más confiable.

### Alta tecnología del sur de Alemania

Durante más de 60 años, Testo ha sido conocido por crear soluciones de medición innovadoras hechas en Alemania. Como líder mundial del mercado en tecnología de medición portátil y estacionaria, ayudamos a nuestros clientes a ahorrar tiempo y recursos, a proteger el medio ambiente y la salud humana y a aumentar la calidad de los bienes y servicios.

2.800 empleados trabajan en investigación, desarrollo, producción y comercialización para la compañía de alta tecnología en 33 filiales en todo el mundo. Testo impresiona a más de 1 millón de clientes en todo el mundo con instrumentos de medición de alta precisión y soluciones innovadoras para la gestión de datos de medición del futuro. Un crecimiento anual promedio de más del 10% desde la fundación de la compañía en 1957 y una facturación actual de poco menos de un cuarto de billón de euros demuestra de manera impresionante que el sur de Alemania y los sistemas de alta tecnología se combinan perfectamente. Las inversiones superiores al promedio en el futuro de la compañía también forman parte de la receta del éxito de Testo. Testo invierte aproximadamente una décima parte de la facturación mundial anual en investigación y desarrollo.

Testo Argentina es la filial local, casi 20 años de tradición y experiencia, brindando la mejor atención y el mejor soporte técnico. ■



### Testo Argentina S.A.

Yerbal 5266 4to piso · C1407EBN Buenos Aires · Argentina

Tel.: (011) 4683-5050

Mail: info@testo.com.ar - Web: www.testo.com.ar

# Módulos Single Use

## Acelerar soluciones totales

**La experiencia de extremo a extremo, dice Sartorius, facilita el cambio a la Biofabricación Flexible**



**Ganesh Kumar, Michael Koch, and Gerben Zijlstra, Ph.D.**

A medida que la industria biofarmacéutica continúa creciendo a un ritmo acelerado, las empresas se están dando cuenta de que necesitan transformar sus redes de biofabricación para responder a las cambiantes dinámicas del mercado y anticiparse a los requisitos de los clientes. Un factor importante detrás del crecimiento de la industria biofarmacéutica ha sido el enorme y continuo éxito del segmento de anticuerpos monoclonales. Sin embargo, dentro de la industria, las empresas han comenzado a diversificar sus proyectos, desarrollando productos como conjugados de anticuerpos y medicamentos, proteínas recombinantes sin anticuerpos, terapias genéticas y terapias celulares autólogas y alogénicas.

Con el crecimiento continuo de la cartera existente combinada con la diversificación de las terapias disponibles, las compañías biofarmacéuticas están previendo un crecimiento tanto en los mercados existentes como en los emergentes.

Como resultado, estas compañías planean aumentar su alcance global mediante la fabricación de productos dentro de las regiones de mercado objetivo. Además de gestionar los problemas de crecimiento, la diversificación de productos y la huella, la industria también debe abordar cuatro imperativos clave: reducir los costos, mejorar la flexibilidad, acortar el tiempo de comercialización y aumentar la calidad y la solidez del proceso.

Las compañías biofarmacéuticas se dan cuenta de que será imposible, en el corto plazo, tener una instalación que cumpla con todos estos requisitos de mercado y proceso. Más bien, las compañías pueden seleccionar de una gama de escenarios de biofabricación. De acuerdo con la hoja de ruta tecnológica de biomanufactura, que fue emitida por el Grupo de operaciones BioPhorum (BPOG) en 2017, existen al menos cinco de estos escenarios:

- Operaciones de lotes en acero inoxidable a gran escala.
- Plantas de perfusión Single-Use de escala intermedia.
- Instalaciones de lotes múltiples de uso múltiple de productos intermedios a escala intermedia.
- Instalaciones portátiles de pequeña escala.
- Fábricas de pequeña escala para medicamentos personalizados.

Los escenarios de uso único son más probables cuando se requieren cantidades de producto más pequeñas.

Los escenarios de acero inoxidable y centralizados son más probables si se requieren cantidades mayores.

Sin embargo, los autores opinan que, al cambiar a procesos intensificados de alimentación por lotes / perfusión,



también es posible producir comercialmente altas cantidades de múltiples fármacos biológicos en sistemas híbridos, flexibles y modulares Single-Use/ híbridos de última generación a un costo aceptable de los bienes vendidos (COGS). Y esto representaría un modelo muy atractivo para las instalaciones de biofabricación del futuro. Este enfoque presentaría la mejor opción para que las empresas diseñen y construyan inicialmente las instalaciones a un costo más bajo, logrando una plataforma de proceso de alto rendimiento y bajo costo por gramo que puede llevar el producto al mercado más rápido y, eventualmente, “escalar” de manera flexible y modular a medida que el mercado se diversifica y la demanda aumenta con el tiempo.

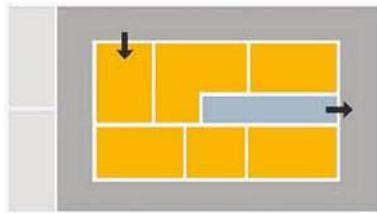
### Diseño conceptual

Para las compañías biofarmacéuticas, se pueden determinar estrategias de fabricación ventajosas durante el diseño conceptual (CD) si se adopta un enfoque centrado en el proceso. Este enfoque está respaldado por la plataforma Sartorius P4S® (Process 4 Success®), una oferta detallada de CD que ayuda a las empresas a optimizar variables como el rendimiento, las estrategias de proceso (fed-batch, intensified), y las tecnologías (single-use, híbrido).

Al utilizar un enfoque centrado en el proceso, las empresas pueden construir instalaciones que incorporen tecnologías adecuadas dentro de la empresa, seguir estrategias de automatización y fabricación efectivas y clasificaciones basadas en riesgo manifiesto (cerradas, funcionalmente cerradas, etc.). Las compañías pueden llegar a los mejores diseños (Figura 1) para cumplir con sus objetivos de rendimiento.

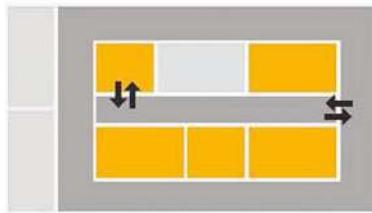
Además, una empresa podría llevar a cabo el modelado

**Figura 1. Conceptos típicos de distribución de habitaciones.**



**Concepto de suministro a la devolución**

- Flujo unidireccional
- Menos tráfico



**Concepto de búfer móvil**

- Flujo bidireccional
- Alto tráfico



**Área del futuro**

- Reducir muros y esclusas
- Flexibilidad operativa

de procesos utilizando la herramienta BioPharm Services BioSolve®, por ejemplo. Al hacerlo, la empresa podría estimar los gastos operativos y los COGS para toda la instalación.

La ejecución de un proyecto de CD antes de tomar una decisión de inversión sería extremadamente beneficiosa para una compañía biofarmacéutica. Reduciría las incertidumbres relacionadas con las estrategias de proceso, fabricación y automatización, así como las relacionadas con la demanda del mercado. También aumentaría la confianza de una empresa en su caso de negocios, incluida su estrategia de precios de productos.

Al inicio de un proyecto de CD, la herramienta Sartorius P4S se puede usar para definir el balance de masa para un proceso específico o incluso un proceso genérico. En un escenario multiproducto, el balance masivo ayuda a las compañías a seleccionar tecnologías y tamaños de equipo. Incluye los parámetros de procesamiento relevantes para todos los pasos del proceso y define los volúmenes requeridos y los tiempos de procesamiento.

Durante este ejercicio, los pasos individuales del proceso se definen dentro de todas las operaciones unitarias relacionadas y se pueden dibujar directamente en un diagrama de flujo del proceso. Para el diseño de la sala de GMP, el proceso y los requisitos relacionados, como la programación, la preparación de medios / memoria intermedia y la estrategia de distribución son de importancia fundamental. Las suites de fabricación se diseñarán alrededor del proceso y no al revés.

## Perspectivas de un estudio de caso

Un estudio de caso instructivo se refiere a una planta de 6 x 2 kL que empleaba diferentes escenarios de fabricación, a saber, alimentación discontinua (3 g / L), perfusión N-1 (6 g / L) y alimentación concentrada (10 g / L). Se encontró que la capacidad máxima era de 500 a 1800 kg / año dependiendo del escenario utilizado. El costo de inversión de capital relacionado necesario para la instalación fue de alrededor de € 100 millones (\$ 115 millones), y los costos anuales fueron una fracción de los de una instalación tradicional de acero inoxidable, que se dominó por depreciación.

El diseño y la realización detallados de este tipo de instalaciones intensificadas requieren la adopción de ciertas unidades y tecnologías de procesamiento, ya que existen limitaciones en productos y tecnologías Sinlge-Use en el mercado. Sin embargo, estas limitaciones son menores y, sin duda, serán superadas por los avances a corto plazo

que permitirán el procesamiento intensivo a gran escala con tecnologías de un solo uso.

El diseño de una instalación de este tipo puede ser muy flexible, lo que permite que se produzcan múltiples productos con tiempos de cambio cortos. En una instalación de este tipo, sería posible implementar 1) tecnologías cerradas Single-Use en procesos upstream, y 2) tecnologías híbridas / Single-Use en procesos downstream que están cerca o pueden acercarse funcionalmente. También podría prevenir la contaminación de los procesos en entornos de salas limpias y los procesos downstream, e incluso permitir la operación en toda el área/accesos a la misma para procesos completos hasta la formulación. El diseño de las operaciones de la unidad de forma modular en estos diseños mejora aún más la flexibilidad del proceso y minimiza los tiempos de cambio al permitir el intercambio fácil de equipos o secuencias de operación de la unidad. La ejecución del proyecto debe replantearse en función de las necesidades del proceso, los materiales Single- Use y la automatización.

Pronto, habrá una necesidad de que las compañías tengan consumibles (bolsas, filtros y sets de transferencia) en paquetes por lotes basados en soluciones predefinidas más paquetes de contingencia que incluyan los consumibles más críticos para el lote. Para satisfacer esta necesidad, las compañías comenzarán a simplificar las cadenas de suministro, a mejorar las estadísticas y a minimizar los espacios de almacén para adaptarse a los procesos Single-Use. Hoy sucede, en general, lo contrario.

## Automatización de procesos

Además de repensar la ejecución del proyecto, la industria necesita replantearse la automatización del proceso, una tarea que debe basarse en la digitalización, la usabilidad, la escalabilidad y el acceso al sistema. El énfasis debe estar en llevar la digitalización al nivel de campo, centrándose en las soluciones modulares con inteligencia descentralizada.

Esto permite la flexibilidad a través de la integración de unidades de paquetes inteligentes y sus respectivos skids de proceso en un sistema de control distribuido (como el Siemens Simatic PCS7®) y el panorama general de automatización de la instalación de biomanualización.

El sistema de automatización de procesos es el punto focal de la planta y debe cumplir con los requisitos ISA S88 y GMP para informes, administración de datos, manejo de usuarios, auditoría y visualización. Este enfoque abrirá las puertas a las instalaciones inteligentes de bioproduc-

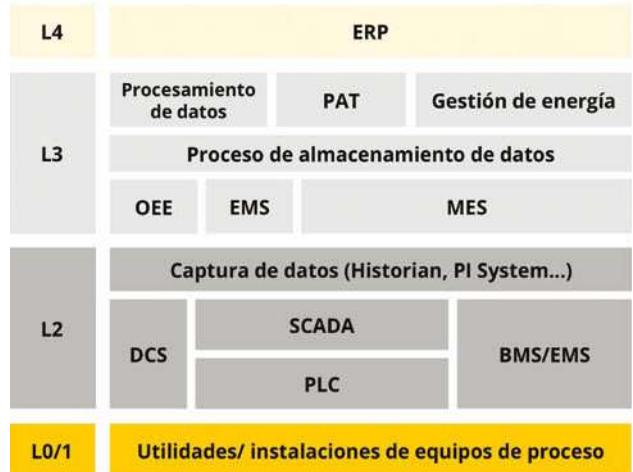
ción Single-Use que utilizan registros electrónicos de lotes, metodología de revisión por excepción y herramientas de análisis de datos de múltiples variables (como Sartorius Umetrics® Suite, una plataforma de análisis de datos) para la realidad. Tiempo de seguimiento, control, informes y publicación. El uso de la tecnología analítica de procesos permite a los desarrolladores incorporar calidad en el producto y permite a los operadores hacer un seguimiento de cómo el proceso actual se compara con un proceso optimizado, lo que se conoce como análisis de lotes de oro.

El concepto de automatización del proceso también se puede alinear con el concepto de automatización de la instalación mediante una arquitectura ISA S95 para el sistema de monitoreo ambiental, así como el sistema de monitoreo de edificios y cierta integración a los sistemas de planificación de recursos empresariales comerciales. Consulte la Figura 2 para ver la estructura ISA S95 que se seguiría en estas instalaciones.

### Asociarse con un proveedor de soluciones totales

Un cliente que tiene la intención de realizar un diseño conceptual general para una instalación de GMP debe trabajar con un proveedor de soluciones de principio a fin. Dicho proveedor puede asegurarse de que la parte del proceso de la instalación responderá a las necesidades del cliente. Si se benefician de una solución total, una que se centra en el pro-

**Figura 2. Estructura ISA S95: concepto de automatización de cuatro niveles. Abreviaturas: BMS / EMS: sistema de monitoreo de edificios / sistema de monitoreo ambiental; DCS: sistema de control distribuido; ERP: planificación de recursos empresariales; OEE: efectividad general del equipo; PAT: tecnología analítica de procesos; PI: proceso de inteligencia; PLC: controlador lógico programable; SCADA: control de supervisión y adquisición de datos.**



### Comparación Colorimétrica de la Degradación Térmica del Medio de Cultivo



**NO INCUBADA**  
(sólo para comparación de color)

#### Crecimiento Positivo



**1** No expuesta



**2** Exposición Sub-lethal



**3** Exposición Letal / Crecimiento Negativo



**4** Exposición Extendida



**5** Plazo más largo de Exposición

**Crecimiento Negativo con degradación térmica del medio**

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



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

**Figura 3. Ventajas de trabajar con proveedores de soluciones end-to-end.**

Abreviaturas: CAPEX: gastos de capital; COGS: costo de bienes vendidos; PAT: tecnología analítica de procesos.

Solución integral de la línea celular a los servicios de validación basados en soluciones predefinidas.	Portafolio completo desde laboratorio a producción (escalabilidad lineal)	La mejor oferta upstream (colaboración con Repligen para los módulos de perfusión de ATF para los procesos de la próxima generación)	Red sólida de especialistas en aplicaciones para evaluación y soporte de tecnología.
Sólida experiencia en procesos equipos obtenidos a través de años de ejecución de proyectos.	Solución de automatización total basada en las necesidades del proceso (colaboración con Siemens para la mejor oferta de su clase)	Líder en Single Use y propiedad de consumibles (filtros y transfer sets)	Herramientas PAT propias y análisis de datos. Aumenta la robustez del proceso y reduce los costos incurridos debido a una mala comprensión del proceso.
	Optimized CAPEX and COGS	SCM simplificado para el cliente con seguridad de suministro garantizada.	

ceso y abarca tecnología y equipos, el cliente puede obtener un concepto de integración optimizado Single-Use, un diseño del proceso, una estrategia general de automatización, un concepto de distribución medio/bufer y un cronograma de proceso general para una instalación de alto rendimiento. Una vez que se satisfacen estas necesidades en torno al proceso, se recomienda transferir estos resultados a una empresa de ingeniería, que luego se centrará en desarrollar el diseño general de las instalaciones, incorporando elementos como laboratorios de control de calidad, instalaciones de almacén, oficinas. Es, sistemas HVAC (calefacción, ventilación y aire acondicionado), áreas limpias y áreas sucias. Con este enfoque, las empresas podrían obtener una solución general (incluidos equipos, consumibles y automatización) a un

costo optimizado con el apoyo total y la propiedad del proyecto durante las fases de ejecución y seguimiento. Además, una ventaja sería obtener soluciones probadas y precalificadas que pueden integrarse fácilmente en la instalación y disminuir considerablemente el tiempo requerido desde el concepto hasta la calificación de desempeño. Consulte la *Figura 3* para ver las ventajas de trabajar con un proveedor de soluciones de extremo a extremo. ■

**Ganesh Kumar** es un consultor de procesos, **Michael Koch** es director de ventas y **Gerben Zijlstra**, Ph.D., es gerente de marketing de plataforma en el equipo de Soluciones Integradas en Sartorius. Stedim Biotech.

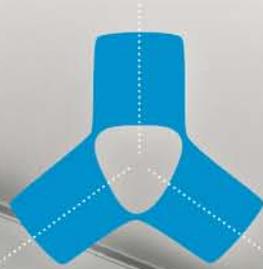
Sartorius Argentina S.A.: (+54-11) 4721-0505 - leadsarg@sartorius.com

## Anuncian en este número



ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

2MS..... 31	COSTER GROUP ..... 13	IONICS ..... 7
2MS..... 55	D'AMICO ..... RET. TAPA	LABORATORIOS DE CONTROL ..... 22
AKRIBIS ..... 43	DROMEX ..... 17	LOG-IC..... 14
AKRIMET ..... 47	EDYAFE ..... 45	NOVOCAP ..... 5
ALMAZEN DE MEDIOS..... 10	ETICOR ..... 37	ROEMMERS ..... 3
AL EQUIPOS Y SERVICIOS..... 41	FARMAWALL ..... RET. CONTRATAPA	SARTORIUS..... CONTRATAPA
APTAR PHARMA ..... 9	GAMAFIL..... 1	SCHOTT ..... 29
ASISTHOS..... 11	GRUPO GUIBA ..... 49	SENSAPHONE ..... 46
CARPE SCHEIDER..... 27	HADAL WINGS..... 39	SISTEMAS MANTENIC ..... 35
CAS INSTRUMENTAL ..... 33	HÖGNER ..... 15	TESTO ARGENTINA ..... 19
CATALENT..... 21	IBUTTON DEVICES..... 44	URBANO / DIVISIÓN PHARMA ..... 23
CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS ..... 28	INSTRUMENTACIÓN CIENTÍFICA ..... 25	



# FarmaWall

## Construyendo soluciones

Salas limpias - Sistemas constructivos - Matricería propia - Panelería - Muebles - Puertas



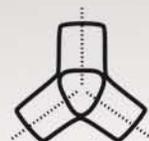
### Premio International Star for Leadership in Quality (ISLQ) 2018

Nos enorgullece comunicar que FarmaWall S.R.L. ha sido merecedora del Premio International Star for Leadership in Quality (ISLQ) 2018, entregado en París, Francia, en Julio pasado. Promovido por el Business Initiative Directions – BID, el premio se otorga anualmente y desde 1986 a empresas y organizaciones en los cinco continentes, por sus logros excepcionales en la gestión de la calidad total, la innovación y el compromiso con la mejora continua, que influyan activamente en sus comunidades por sus logros y su trayectoria.

FarmaWall S.R.L.

Libertad 7675 - José León Suárez, Pcia de Bs. As. - Tel. (011) 4729-2719

[www.farmawall.com](http://www.farmawall.com)





# Las bases para la producción con tecnologías Single-Use.

## Redefinidas de A-Z.

En el pasado, las compañías biofarmacéuticas se enfrentaban con diversos factores de riesgo que les impedían implementar soluciones Single-Use.

Con nuestro sólido conocimiento científico y productivo de tecnologías Single-Use, resolvemos todos estos desafíos simultáneamente. Unificamos nuestro enfoque en biocompatibilidad, control y pruebas de integridad, plataforma de automatización y una red de calidad asegurada del suministro de todas nuestras soluciones Single-Use.

Esta estrategia proporciona rapidez y flexibilidad permitiendo procesos rentables a la industria biofarmacéutica, calidad de sus productos biológicos y seguridad para el paciente.

[www.sartorius.com/single-use-redefined](http://www.sartorius.com/single-use-redefined)  
leadsarg@sartorius.com +54 (11) 4721- 0505



**sartorius stedim**  
biotech