

Revista SAFYBI

Volumen 60

Nº 166
Julio de 2020

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



En SAFYBI sabemos que capacitarte
siempre es tu mejor opción

ANMAT renueva su publicación semestral

SAFYBI generando Documentos Técnicos de
Referencia y Guías de Orientación

Visite nuestra
revista
online en

www.safybi.org



EN ROEMMERS, LO APOYAMOS EN LA DIFÍCIL TAREA DE PRESCRIBIR

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



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

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



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. Erundina Marta Fasanella

Dra. Vanesa Andrea Martinez

Dr. Víctor Eduardo Morando

Dr. Luis Alberto Moyano

Dra. María Eugenia Provenzano

Dr. Norberto Claudio Vilaríño

Vocales Suplentes:

Dra. Laura Andrea Botta

Dra. Mirta Beatriz Fariña

Dra. Nora Matilde Vizioli

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

Revista SAFYBI

COMITÉ EDITOR

Director:

Lic. Rodolfo Rubio-García

Consejo Asesor:

Dr. Federico Montes de Oca

Dr. Alejandro Meneghini

Dra. Viviana Boaglio

Dr. Germán Fernández Otero

Corresponsal de Asuntos Universitarios:

Dra. Susana B. Muñoz

Diseño y diagramación:

Virginia Gallino

Comercialización:

DKsiclo Group

Cel: (011) 15-4474-2426

dkaplan@dksiclo.com

Coordinación General:

Lic. Doris Kaplán

Foto de tapa: Sartopore® Air MaxiCaps® & MidiCaps®
Sartorius ofrece soluciones para todas las dimensiones.



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

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.



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

VISA





Claramente el favorito del mundo

Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar Pharma.
El líder mundial en dispositivos oftálmicos multidosis libre de conservantes.

Toda persona que busca un dispositivo multidosis aprobado para el cuidado de la vista, que sea seguro, estable y no tenga conservantes, llega a la misma solución: Aptar Pharma.

Nuestro Ophthalmic Squeeze Dispenser (OSD) es el dispositivo líder de los medicamentos recetados y no recetados que no utilizan conservantes. Ofrece una seguridad microbiológica inigualable, está aceptado por las autoridades regulatorias de todo el mundo y cuenta con un historial demostrado, con casi 250 referencias de mercado en todo el mundo, por lo que no encontrará nada parecido.

Observe las características inigualables del Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar:

- El primer y único dosificador multidosis sin conservantes aprobado por la FDA
- Una plataforma tecnológica versátil que ofrece una gran variedad de configuraciones personalizadas para adaptarse a cada una de sus formulaciones
- Una gama de servicios diseñada para acelerar y eliminar los riesgos en el proceso desde el desarrollo hasta la comercialización del producto. No busque más, la respuesta está ante tus ojos.

Realice su próxima oportunidad para el cuidado de los ojos con nuestro Ophthalmic Squeeze Dispenser. Póngase en contacto con Ariel Alvarez Novoa, Product Manager para Aptar Pharma Latinoamérica: ariel.novoa@aptar.com.

Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar Pharma.
Líder mundial en dispositivos multidosis sin conservantes para el cuidado de los ojos.



Delivering solutions, shaping the future.

Aptar 
pharma

SAFYBI

- 6 Carta del director
La industria Farmacéutica como industria esencial en el marco de la pandemia
- 8 Palabras de la Presidencia
Presente y futuro: adaptación al cambio permanente
- 10 Capacitarte siempre es tu mejor opción
Dr. Alejandro Meneghini
- 12 Especialización en productos médicos
- 14 Principios de las BPF en la Industria Farmacéutica
- 18 Curso de droguerías I
- 20 Gluten en Medicamentos: Mantener el Control
Bqca. Patricia Silvina Knass
- 24 Cursos y seminarios a dictarse en SAFYBI próximamente en modo streaming
- 30 Comités de Expertos
- 32 En camino hacia la responsabilidad social
Dra. Mirta Fariña

ARTÍCULOS

Material de empaque

- 34 ¿Puede el material de empaque generar la presencia de Nitrosaminas en algunos medicamentos?
Horacio Nieco, Esteban Alvarez, Guillermo Sessa

CONICET

- 38 Investigadores del CONICET avanzan en el desarrollo de un suero terapéutico anti-COVID-19

USP

- 40 Asociación entre las normas de las monografías de la farmacopea de EE. UU. (USP), la comercialización de medicamentos genéricos y los costos de los medicamentos con receta médica
Irene B. Murimi-Worstell, Jeromie M. Ballreich, Marissa J. Seamans, G. Caleb Alexander

Materias primas

- 50 Polimorfismo cristalino: aplicaciones en fármacos y técnicas de caracterización
Florencia Di Salvo y Sebastián Suárez

Química analítica

- 56 Síntesis y caracterización de materiales de referencia certificados de impurezas de ingredientes farmacéuticos activos
Lucía Gandolfi Donadío, Laura Hermida, Judith Molinari, Cecilia Alberti, Matías Ciarlantini, Leandro Santos, Antonella Scravaglieri, Diego Fischer, Julieta Heba, Ana Bellomo, Luciano Paolo, Sergio Rillo, Mabel Puelles, Patricia Gatti, María J. Comin

Recursos Humanos

- 60 La importancia de analizar el fracaso laboral
Alejandra Figini

Tecnología y producción farma

- 62 Protección más allá del Embalaje
Elizabeth Shen

Nuestros anunciantes

- 65 **Roemmers**
Nuevo estudio de eficacia
- 66 **Sartorius**
Asegure el aire libre de microorganismos y virus con monitoreo continuo
- 68 **Testo**
Monitorización automatizada de climatización en el entorno validado
Roland Elsässer
- 72 **Westric**
Manejadoras de Aire Hospitalarias Westric



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

Carta del director

La industria Farmacéutica como industria esencial en el marco de la pandemia

Por Lic. Rodolfo Rubio-Garcia

Las restricciones para la circulación continúan, pero la industria farmacéutica, alimenticia y veterinaria son consideradas esenciales, por lo que en conversaciones entre colegas surge inmediatamente la temática del gran incremento de trabajo que ha generado esta situación. La necesidad de producir protocolos y comportamientos nuevos para la industria que generan nuevos hábitos y conductas más que favorecer complican, agravado por la ausencia del personal, que por motivos diversos deben quedarse en sus casas, y la necesidad de generar turnos rotativos entre el personal operativo y técnico.

SAFYBI no está exenta de las situaciones que viven las personas en nuestro país, por eso la organización ha redoblado esfuerzos para aumentar las capacitaciones y especializaciones para mantener la formación de nuestros asociados y colegas.

Si bien hay un sin número de capacitaciones provenientes de empresas, las realizadas por SAFYBI tienen por finalidad aumentar el conocimiento entre colegas y no tienen ningún interés comercial en un servicio o producto en particular.

Dentro de la revista podrán encontrar los cursos y especializaciones que se iniciarán en el mes de agosto hasta fin de año, muchas de ellas son gratuitas porque entendemos que en estas situaciones la ayuda a los colegas es un imperativo.

En este número encontrarán un artículo muy interesante presentado por los doctores F. Di Salvo y S. Alvarez sobre el "Polimorfismo Cristalino: Aplicaciones En Fármacos Y Técnicas De Caracterización", donde se pone de relieve la importancia del estudio de los polimorfos en los activos y su influencia en el proceso de desarrollo y fabricación de medicamentos.

Muy orgullosos estamos que los profesionales del INTI nos hayan elegido para hacer su presentación sobre la confección de estándares primarios que realiza dicho instituto, presentada en el trabajo titulado "Síntesis y Caracterización De Materiales De Referencia y Certificados De Impurezas De Ingredientes Farmacéuticos Activos".

Un interesante aporte proviene de la firma Colorcon con el tema "Protección más allá del Embalaje" donde pone el punto en la importancia de la formulación para evitar degradaciones de activos.

En este número presentaremos como es habitual información del CONICET y el destacado artículo enviado por la USP, este último nos habla de la importancia de los textos oficiales en el lanzamiento de los productos genéricos.

Desde esta dirección celebramos la salida renovada de la publicación del ANMAT donde se informa los trabajos científicos del organismo madre que regula la industria farma-



céutica alimentaria y de dispositivos médicos. Dicha información está disponible en el enlace que dejamos a continuación: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/revista-ciencia-reguladora>.

Podrán encontrar en estas páginas todas las actividades de SAFYBI; en especial la que nos llena de mucho orgullo como institución que es la confección de Documentos Técnicos de Referencia y las Guías de Orientación, realizados por los miembros de los Comités de Expertos que conforman la Institución. Dejamos aquí los enlaces donde podrán leer y observar los mismos, lo cual no dudamos que será de gran utilidad para todos ustedes.

Me despido hasta el próximo número en octubre que ya hemos comenzado a prepararlo para hacérselos llegar.

Documento Técnico de Referencia SAFYBI Nro. 1

Lineamientos para asegurar la capacitación técnica y continua del personal en la Industria Farmacéutica

http://www.safybi.info/wp-content/uploads/2020/06/DTR-SAFYBI-001_Lineamientos_para_asegurar_capacitacion_tecnica.v002.pdf

Documento Técnico de Referencia Nro. 2

Utilización de Herramientas Estadísticas en la Industria Farmacéutica

http://www.safybi.info/wp-content/uploads/2020/07/DTR-SAFYBI-002_Utilizacion_de_herramientas_estadisticas.v001.pdf

Guía de Orientación SAFYBI Nro. 001

Cubre Nariz, Boca y Mentón-COVID-19

http://www.safybi.info/wp-content/uploads/2020/06/GO-SAFYBI-001_Cubre_Nariz_Boca_Menton.v002.pdf

Guía de Orientación SAFYBI Nro. 002

Recomendación en el uso de oxígeno medicinal durante COVID-19

http://www.safybi.info/wp-content/uploads/2020/06/GO-SAFYBI-002_Recomendacion_en_el_uso_de_oxigeno_medical.v001.pdf

Guía de Orientación SAFYBI Nro. 003

Recomendaciones higiénico ambientales para la fabricación de productos médicos en el contexto de la reconversión de industrias generada por la pandemia COVID-19

http://www.safybi.info/wp-content/uploads/2020/06/GO-SAFYBI-003_Recomendaciones-higienico-ambientales-para-la-fabricacion-de-productos-medicos.v001.pdf



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

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

Presente y futuro: adaptación al cambio permanente

Por Dr. Federico Montes de Oca, presidente de SAFYBI

Después de más de 4 meses de vivir en estado de pandemia, queda evidenciada la capacidad de adaptación del ser humano y por lo tanto de las organizaciones a los cambios. Si hacemos el ejercicio de retrotraernos a diciembre del 2019, el escenario de estos 4 meses nos trasladaría a una película de ciencia ficción en un mundo distópico: fronteras cerradas, sin vuelos de pasajeros, millones de personas encerradas en sus casas, salas de terapia intensiva colapsadas, hospitales de campaña, uso de barbijos y otros elementos de protección personal en todo el globo. Solo obras literarias y cinematográficas de ficción describirían un mundo así. Sin embargo, esa es nuestra realidad hoy y la estamos atravesando adaptándonos, integrándonos.

Las organizaciones por ejemplo se han adaptado a que una gran parte de sus colaboradores trabajen en forma remota. SAFYBI ha logrado hacerlo al 100%. Algo que parecía imposible se ha vuelto perfectamente viable. A pesar de todo pronóstico, la productividad ha aumentado, la actividad de los Comités de Expertos ha sido mayor permitiendo la participación de mayor cantidad de miembros lo que ha favorecido una mayor creatividad. En estos 4 meses de pandemia muchas ideas que se venían trabajando se adaptaron a la nueva realidad y lograron concretarse con inmejorables resultados:

- Se han publicado los primeros 2 Documentos Técnicos de Referencia y las 3 primeras Guías de Orientación en la historia de SAFYBI, disponibles en forma libre y gratuita para toda la comunidad.
- Se ha iniciado en forma completamente virtual la 7ma Edición del Programa de Asuntos Regulatorios con una participación récord de colegas y de funcionarios de INAME / ANMAT como disertantes.
- Se lanzó la primer Edición de la Diplomatura en Tecnología Farmacéutica 100% online los días sábados por la mañana, en un esfuerzo compartido por varios Comités de Expertos con una enorme satisfacción por parte de los muchísimos colegas que participan.
- Se llevaron adelante más de 30 actividades de capacitación, 6 de ellas totalmente gratuitas para los socios de SAFYBI
- La colaboración internacional con Asociaciones similares a SAFYBI en Uruguay, Paraguay y Perú se estrechó, planificando actividades conjuntas y compartiendo beneficios para nuestros asociados.
- Tuvimos la iniciativa a través del Comité de Expertos de

Gases Medicinales de liderar junto a la ANMAT las acciones tendientes a asegurar la disponibilidad de Oxígeno medicinal para el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

- Lanzamos un foro virtual que estará disponible en forma progresiva para toda la comunidad. Será un espacio más donde intercambiar conocimiento.
- El Comité de Expertos de Material de Empaque ha comenzado con un nuevo formato de interacción con los socios de SAFYBI: los Encuentros Técnicos. Un formato donde 8 expertos de diferentes áreas responderán preguntas previamente enviadas por los inscriptos y fomentarán un intercambio de ideas en tiempo real.

Estas son solo algunas de las iniciativas que han surgido en estos tiempos de pandemia. Demostramos que es posible cambiar para adaptarnos a una realidad que evoluciona rápidamente. Es un enorme esfuerzo que nos hace orgullosos de nuestra organización. El cambio es permanente pero su velocidad definitivamente va en aumento. La evolución del conocimiento y la tecnología es exponencial. SAFYBI es un espacio para prepararnos para el cambio. La capacitación permanente, la interacción con los colegas, el intercambio de conocimientos, el contacto con colegas de otros países, entre otros.

Desafíos extraordinarios como esta pandemia han evidenciado nuestras debilidades, pero también nuestras fortalezas. Dentro de estas últimas siempre destaco tres pilares en el ecosistema de nuestro país: el sistema científico y académico, la industria farmacéutica y de productos médicos y el conglomerado de proveedores de productos y servicios. Hemos propendido a la interacción de los 3 sistemas y hoy podemos evidenciar el fruto de esa interacción. Argentina ha sido uno de los pocos países que ha logrado desarrollar reactivos de diagnóstico para SARS-Co2 y para COVID-19 como así también un suero equino para tratar enfermos de COVID-19 que la ANMAT ha autorizado para ser utilizado en ensayos clínicos hace horas. En todos los casos hubo un trabajo en conjunto entre empresas privadas o fundaciones y el sector de investigación básica de CONICET o de Universidades Nacionales. La asociación pública privada es un mecanismo muy utilizado en los países desarrollados porque sinergiza fortalezas. Trabajar juntos para el beneficio de nuestra comunidad, las organizaciones a las que pertenecemos y nuestro país, es un objetivo posible! ■



LA FORMULACIÓN DEL PRODUCTO ES CIENCIA. EL DISEÑO DEL PRODUCTO ES ARTE.

Los productos más exitosos para la Salud del Consumidor son aquellos desarrollados sobre la base de la ciencia de la nutrición humana y con un moderno diseño de su forma de dosificación.

La pasión y la experiencia de Catalent en miles de lanzamientos exitosos y de miles de millones de dosis suministradas puede ayudar a crecer su marca. Catalent, donde la ciencia se encuentra con el arte.

Catalent
CONSUMER HEALTH

SAFYBI

En SAFYBI sabemos que capacitarte siempre es tu mejor opción



SAFYBI, en el contexto actual de crisis sanitaria a causa del Covid 19, mantiene sus actividades de capacitación como ser el Programa de especialización en Asuntos Regulatorios 2020, la nueva Diplomatura en Farmacia Industrial, cursos y conferencias.

Además, como beneficio exclusivo de socios, los Comités de Expertos de **SAFYBI** están brindando durante este año más de 15 conferencias gratuitas / webinarios para socios.

En esta oportunidad, nuevamente el Programa de Especialización en Asuntos Regulatorios 2020, en su séptima edición, se afianza como una propuesta académica actualizada con contenidos relevantes. En este año, se están desarrollando las 30 conferencias del Programa de Asuntos Regulatorios con 46 inscriptos.

La nueva Diplomatura en Farmacia Industrial comenzó el 30 de mayo y se está desarrollando hasta noviembre, con un contenido de amplio interés, tanto a nivel Nacional como Regional, con 57 concurrentes a sus conferencias.

Tanto la Diplomatura como el Programa de Asuntos Regulatorios cuentan con disertantes de la **ANMAT** y de profesionales de probada experiencia que se desempeñan en la industria.

La modalidad online, adoptada en **SAFYBI** desde el 2014 y ahora de manera exclusiva para todas las actividades, nos permite actualmente afrontar eficientemente las capacitaciones, siempre con la visión de **SAFYBI** en la comunidad científica y en la industria, preocupándose de ofrecer contenidos de interés y aplicación práctica.

Si bien en esta oportunidad no podremos llevar a cabo estas actividades en nuestro renovado auditorio, esto no es impedimento en el contexto actual de pandemia, para brindarte la mejor opción de capacitación, con las herramientas necesarias para continuar con tu desarrollo y actualización en tu profesión.

Dr. Alejandro Meneghini
vicepresidente de SAFyBI

SAFYBI

“La ionización es el método de esterilización más efectivo e inocuo”

La ionización gamma es un método de esterilización limpio, seguro y totalmente inocuo que evita el uso de agentes químicos perjudiciales.

El proceso, por su naturaleza, no deja residuos de ningún tipo, no requiere cuarentena y una vez finalizado el tratamiento los productos quedan listos para su uso.

■ **Farmacéuticos**

En la industria farmacéutica se utiliza la ionización para esterilizar o descontaminar, por su penetración y eficacia. Se pueden tratar productos finales, elaborados o semi-elaborados, farmoquímicos, y materias primas, componentes de una formulación o envases.

■ **Dispositivos Médicos**

Los biomédicos requieren altos estándares en las condiciones de esterilización e inocuidad, ampliamente cumplimentadas por el tratamiento de ionización gamma, siendo éste prácticamente el único método viable para la esterilización de productos médicos, como suturas, prótesis, implantes, paños, guantes, campos quirúrgicos etc.

■ **Capacidad y respuesta en término**

Ionics cuenta con dos unidades radiantes con una capacidad conjunta de 2.7000.000 curies, lo que le permite responder en tiempo y forma a la creciente demanda.

■ **Certificación de planta y procesos**

ANMAT, IRAM
ISO 9001:2015
IQNet 9001: 2015

IONICS S.A.

José Ingenieros 2475,
(B1610ESC) B° Ricardo Rojas,
Tigre - Prov. de Buenos Aires
Tel. (54 11) 2150-6670 al 74
E-mail: comercial@ionics.com.ar

www.ionics.com.ar



ionics
Ionización Gamma

Especialización en productos médicos

La Industria de PRODUCTOS MÉDICOS ha registrado un notable crecimiento en los últimos veinte años dando lugar a adelantos técnicos en su diseño y en el desarrollo de nuevos biomateriales para su construcción que se traducen en una mejora sustancial en los rendimientos esperados. De este modo, se multiplicaron sus usos y aplicaciones en el ámbito de la salud humana generando así un espacio dentro de un área de trabajo técnico-profesional multidisciplinario donde se destacan de manera especial los profesionales farmacéuticos.

Esta creciente demanda laboral de profesionales formados para desempeñarse en consonancia con los estándares internacionales regulatorios y de calidad muestran la necesidad de generar una oferta de capacitación adecuada en todas las áreas que involucra esta industria: diseño, fabricación, almacenamiento, distribución y dispensación.

En 2013 el Ministerio de Salud reconoce las Especialidades Farmacéuticas a través de su Resolución 1186/13 que, entre otras, incluye la Especialidad de "Farmacia Industrial". Cabe destacar que dicha normativa es la primera en definir y generar Especialidades para la titulación de grado de "Farmacia" por lo que hace necesaria la creación de espacios de formación de posgrado para tales especialidades. Por ello la Universidad Kennedy en conjunto con la Asociación Argenti-

na de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) han creado esta Carrera de Especialización en Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos, que tiene por objetivos:

- Formar recursos humanos dotados de conocimientos de posgrado aplicables a la gestión industrial de Productos Médicos.
- Promover la especialización de profesionales farmacéuticos para que logren un nivel de excelencia en los conocimientos y habilidades que les permitan desarrollarse eficientemente en el diseño, fabricación, gestión de la calidad y gerenciamiento de productos médicos asegurando las condiciones necesarias para integrar equipos multidisciplinarios en esta área de aplicación.
- Formar profesionales capacitados para ejercer el gerenciamiento de la industria nacional en base a un desempeño que esté en concordancia con los estándares internacionales de calidad de productos médicos.

El desarrollo de la carrera incluye una dedicación equivalente a 446 (cuatrocientos cuarenta y seis) horas totales, dentro de las cuales 232 (doscientos treinta y dos) horas están destinadas a las tareas prácticas. Cabe destacar que dentro de estas últimas, se destinarán 120 (ciento veinte) horas a una práctica profesional única, distinta y efectiva a desarrollarse en reconocidos establecimientos industriales del rubro. ■

LogTag Recorders

MONITOREO DE TEMPERATURA PARA PRODUCTOS CRÍTICOS

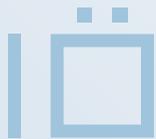
Con el uso de un diseño innovador y vanguardista junto con un gran volumen y fabricación asiática, nuestros productos establecen el estándar de la industria sin dejar de ser rentables. Nuestro compromiso con la calidad del producto se logra mediante un producto bien diseñado junto con el uso de componentes de alta especificación y un estricto control de los procesos de producción.

Con el uso de diseño innovador, vanguardista y compromiso con la calidad

Los productos LogTag® se utilizan en un gran número de aplicaciones diferentes, incluido el uso generalizado en la temperatura de alimentos y productos farmacéuticos y/o el control de la humedad tanto para el almacenamiento como para el envío. Nuestros productos también se utilizan para la educación y la investigación con productos que tienen aprobaciones con muchas organizaciones reconocidas mundialmente, como la Organización Mundial de la Salud.



LOGTAGRECORDERS.COM



HÖGNER

STERILIZATION SOLUTIONS



- 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:



Soluciones integrales para la producción de estériles



INDUSTRIAS HÖGNER S.A.

Pablo Areguati 5000, Área de promoción "El Triángulo", Grand Bourg,
Ptdo. Malvinas Argentinas - Pcia. Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54+11) 5650 6200 - Servicio Técnico: (54-11) 4753-1300
industrias@hogner.com - www.hogner.com

Nueva Planta Productiva de 6000 m² cubiertos



Principios de las BPF en la Industria Farmacéutica

Código del curso – 20200672 - exclusivo modalidad online

Es un curso creado por el comité de expertos de aseguramiento de calidad y dictado por sus miembros, todos ellos de trayectoria en la industria farmacéutica, que busca poder transmitir de manera simple y práctica sus experiencias en cada uno de los temas planteados.

Objetivos

Introducir los principios básicos de las Buenas Prácticas de Manufactura a personas que deseen incorporarse a la Industria o se encuentran en su etapa inicial dentro de la misma, profesionales recién recibidos o en sus últimas etapas de carrera, prestadores de servicios a la industria y personas que se relacionan indirectamente con las actividades de manufactura.

Las buenas prácticas de fabricación (BPM) - en inglés good manufacturing practices (GMP) - son las prácticas necesarias para el cumplimiento de las directrices establecidas por la autoridad sanitaria, para asegurar que los productos se fabrican de manera consistente y se controlan aplicando normas de calidad rigurosas, acorde con la legislación actual para garantizar la CALIDAD, la SEGURIDAD y la EFICACIA de sus productos.

En la Argentina son las normas que exige ANMAT para la habilitación de industrias farmacéuticas, farmo-química, cosméticas y relacionadas.

¿A quiénes está dirigido el curso?

Profesionales recién recibidos o en las últimas etapas de sus carreras.

Profesionales que están en etapa de decisión de su actividad futura.

Técnicos y Profesionales que no están incorporados aún en la industria farmacéutica, Personas que se relacionan en forma indirecta con las áreas de manufactura (compras, auditores contables, prestadores de servicios a la industria, personal de farmacias y hospitales, etc).

Módulo 1. Sistema de Calidad Farmacéutico

Los medicamentos se deben elaborar garantizando que son adecuados para el uso al que están destinados, que cumplen con los requisitos de la autorización de comercialización y que no suponen ningún riesgo para los pacientes a causa de una inadecuada seguridad, calidad o eficacia.

Para conseguir este objetivo de calidad debe existir un Sistema de Calidad Farmacéutico diseñado de forma lógica y correctamente implementado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) y la Gestión de Riesgos para la Calidad.

La Gestión de Calidad es un concepto muy amplio que engloba todo aquello que, de forma individual o colectiva, puede afectar a la calidad de un producto. Representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

El conocimiento de los requisitos de las GMP o BPF es de suma importancia para todos los profesionales que desarrollen actividades en industrias reguladas por las mismas, Alimenticias, Cosméticas y principalmente Farmacéuticas.

Disertante: Dr. Pablo Ponziani.

Gerente de Calidad Instituto biológico argentino

Módulo 2 Producción

¿Cuáles son los locales en los que se divide producción?
¿Para qué existen las esclusas?

¿Qué es una biotácora o logbook? ¿Cómo registro en una Orden de producción? ¿Cómo impactan los servicios sobre la calidad de los medicamentos?

En éste módulo revisaremos la necesidad disponer de una planta productiva sectorizada, el por qué algunos locales necesitan suministro de servicios especiales, cuáles son los productos que se puede elaborar en cada una de ellas, cómo evito la contaminación cruzada y qué se debe hacer para que los equipos tengan una larga vida útil.

Además, repasaremos los conceptos de registros en producción y enmiendas, o sea, que ocurre cuando un registro es erróneo. Los registros proporcionan evidencia sobre diversas acciones que se toman para demostrar el cumplimiento con las instrucciones y deben realizarse o completarse cuando la acción se lleve a cabo. ¡Lo que no se registró, no se realizó!

Disertante: Dra. Fabiana Nieto.

Responsable de Desarrollo Galénico. Química Montpellier.

Módulo 3 Control de Calidad

La Calidad no se controla, se fabrica. Las Buenas Prácticas de Fabricación nos indican que: "control de calidad no se confina a operaciones de laboratorio, sino que está involucrado en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto" y que "contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las actividades de control de calidad se realizan de forma efectiva y confiable".

Para lograr estos objetivos, es fundamental la implementación de un sistema de gestión de calidad que cimente la calidad de los resultados que otorga.

En esta unidad, analizaremos desde una perspectiva

Be sure. **testo**



Medición, registro y emisión de alarmas **testo Saveris** for Life Sciences

- 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 y/o e-mail.
- Opción de soft de cumplimiento CFR21 parte 11.



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

www.testo.com.ar

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



SAFYBI

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

Asóciese a SAFYBI

Algunos de los Beneficios para los Socios son:

- Aranceles preferenciales para todas las actividades organizadas por la Asociación: Cursos, Conferencias, Exposiciones y Congresos.
- Acceso gratuito a nuestra Biblioteca (actualizada con nuevas publicaciones).
- Recibir la Revista SAFYBI en forma gratuita.
- Integrar los Comités de Expertos.
- Presentación y difusión de trabajos, comunicaciones y novedades científicas, en forma gratuita a través de nuestras publicaciones.

Los Socios Adherentes Cooperadores (Laboratorio, Empresa o Institución), con seis

meses de antigüedad en su carácter de tal y/o pago adelantado de seis meses de la cuota societaria, tendrán los siguientes beneficios:

- Salón Auditorio de SAFYBI: Uso gratuito de Media Jornada, 1 (una) vez al año.
- Uso del Salón Auditorio todo el año con bonificación especial.
- Publicación en la Revista SAFYBI de una nota empresarial sin cargo.
- Publicación de notas técnicas (previa Autorización de Comisión Directiva) gratuitas.
- Inscripción como representantes de 2 (dos) personas en todas las actividades organizadas por SAFYBI con aranceles de socios.

REQUISITOS

Las condiciones de admisibilidad para las distintas categorías de socios serán:

a) Socios Activos: Ser farmacéutico, doctor en farmacia, bioquímico y doctor en bioquímica, con título Nacional o reconocido por la Nación, que estén directamente interesados en la industria bioquímico-farmacéutica, o afín a ésta; y que su solicitud sea aprobada por los 2/3 de votos de la Comisión Directiva.- En el caso de ser rechazado, podrán reiterar su solicitud después de transcurridos seis meses.

b) Socios Adherentes: Las personas que actúen en la industria bioquímico-farmacéutica o afín y que estén interesados en su progreso, y que su solicitud sea aprobada por los 2/3 de votos de la Comisión Directiva.- En caso de ser rechazado podrá reiterar su solicitud, después de transcurridos seis meses.

c) Socios Adherentes-Estudiantes: Los estudiantes de farmacia y bioquímica interesados en la industria bioquímico-farmacéutica y que su solicitud sea aprobada por los 2/3 de votos de la Comisión Directiva.- En caso de ser rechazado

podrá reiterar su solicitud después de transcurridos seis meses.- El derecho a esta categoría será por seis años y mientras no pierdan la condición de estudiante.- Cuando cumplan con los requisitos para ser aceptados como Socios Activos, deberán comunicarlo a la Comisión Directiva para considerar su paso a la categoría de socio activo y ser aprobado por las 2/3 partes de votos de la Comisión Directiva.

d) Socios Adherentes-Cooperadores: Las entidades comerciales, asociaciones, instituciones interesadas en el proceso de la industria bioquímica-farmacéutica, y que lo soliciten expresamente, y sean aceptados obteniendo los 2/3 de los votos de la Comisión Directiva.

e) Socios Correspondientes: Los profesionales interesados en la industria bioquímica-farmacéutica o afín, que residiendo fuera del país y a su solicitud o a propuesta de la Comisión Directiva sean aceptados por las 2/3 partes de votos de la Comisión Directiva.

Categorías: Activos, Adherentes, Adherentes-Estudiantes, Adherentes-Cooperadores, Correspondientes.

teórico-práctico, los documentos pilares del SGC de los laboratorios de control. Evaluaremos para qué los usamos, como su correcta aplicación impacta en las investigaciones de los resultados fuera de especificación y como su correcta implementación le da robustez a los análisis producidos.

Disertante: Dra. Jimena García

Consultora Free lance

Módulo 4 QA Parte I Desvíos, Controles de cambios y Análisis de riesgo como herramientas del Sistema de Calidad

¿Cuándo y porque deben ser implementadas? ¿Cuál es el impacto en cada caso? ¿Qué sectores están involucrados?

En este módulo repasaremos a través de escenarios familiares de la Industria los conceptos de tres herramientas vitales que, al ser implementadas de manera robusta, nos permiten obtener una correcta Gestión de Riesgo de Calidad, en cumplimiento con los requerimientos regulatorios vigentes.

Disertante: Dra. Mariela Mendoza.

Responsable de Calidad - Stryker Argentina

Módulo 5 QA Parte II Reclamos Recall Auto inspecciones

Y un día la hija de un paciente llamó al laboratorio por teléfono y nos dijo que en el frasco de comprimidos que su padre toma habitualmente, encontró otro "medicamento" (el reclamo). Comenzamos la investigación, reemplazamos la unidad y recuperamos el original comprado en una Farmacia. Comenzamos la Investigación. Al comprobar que la revisión de los Documentos no indicaba nada anormal, pero la muestra demostraba lo contrario, se decidió retirar el producto del Mercado (el recall). Entre otros resultados del Reclamo y del Recall, encontramos que nuestro Sistema de Auditoría Interna no era robusto y no consideraba estos aspectos críticos.

Disertante: Dra. Sandra Rumiano.

Free lance consultant Sandra Rumiano

Módulo 6 Plan Maestro de Validaciones - Parte I

El Plan Maestro de Validación documenta la política y el compromiso de los Laboratorios de calificar/validar instalaciones, servicios, equipos, procesos, materiales, procedimientos, metodologías analíticas, personal y todos los elementos relacionados a la fabricación de sus productos, de acuerdo con los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), así como de mantener un control permanente del estado de validación.

Este documento será la guía para el desarrollo de toda calificación/validación, permitiendo ordenar los elementos a validar, establecer prioridades, planificar y asegurar el uso de criterios comunes en los diferentes estudios, y evidenciar los avances.

Disertante: Dr. Gustavo Aguirre.

Director Técnico Raymos SACI

Módulo 7 Plan Maestro de Validaciones - Parte II

"Es un requisito de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación el que los fabricantes controlen los aspectos críticos de sus operaciones particulares mediante la calificación y la validación a lo largo del ciclo de vida del producto y del proceso."

Las validaciones y calificaciones, comprenden hoy en día, una pieza fundamental en la vida de la industria farmacéutica. Resultan ser un requerimiento regulatorio clave, pero antes que ello son un requerimiento ético.

Son unos de los pilares más importantes de nuestra industria, un ejemplo de eso son los equipos multipropósitos los cuales requieren asegura de forma documentada que no tenemos riesgos de provocar contaminaciones cruzadas.

Otro gran ejemplo, es como garantizar que siempre mi producto saldrá igual, ¿Cuántos costos ahorraríamos, si de termino de forma estándar los tiempos de secado de mi granulado? Necesitamos entonces una calificación de mi estufa o lecho fluido y en mi Validación de procesos.

Disertante: Dr. Hugo G. Calandriello

Jefe de Garantía de Calidad Laboratorios Andrómaco SAICI

Módulo 8 Revisión de calidad de producto

En la Disposición 3602/18 se establece que: "Se han de realizar revisiones de calidad, periódicas o continuas, de todos los medicamentos autorizados, incluyendo aquellos productos destinados exclusivamente a la exportación, con el objetivo de verificar la consistencia del proceso existente, la pertinencia de las especificaciones en curso tanto de materiales de partida como de producto terminado, para destacar cualquier tendencia, y para identificar mejoras de proceso y de producto.

Estas revisiones deben hacerse y documentarse, por lo general, anualmente, teniendo en cuenta revisiones previas." Esas revisiones periódicas pueden considerarse como un "Control de Proceso Global" para cada producto registrado.

Disertante: Dr. Ronaldo Mayer

Gerente Operaciones Dronex S.A.

Nuevas fechas:

4 y 18 de agosto

1, 15 y 29 de septiembre

13 y 27 de octubre

3 de noviembre

De 18:00 - 21:00

Curso de droguerías I

De la teoría a la práctica

La historia de los medicamentos es parte del devenir del hombre y de la historia de la medicina. Desde los comienzos de su existencia el ser humano sufre, se enferma e ineludiblemente muere. Desde siempre los homínidos nómadas y los agrícolas sedentarios buscaron una explicación a los fenómenos y una solución a sus males. El pensamiento mágico, más acentuado en las tribus y en las más antiguas civilizaciones, hizo importante el poder de los conjuros y la influencia de los dioses sobre las pócimas. Curar era fuente de autoridad y prestigio, en general una tarea reservada a sacerdotes y a magos. Pero alguna curiosidad intelectual debió generar la observación de los animales que rehuían las plantas venenosas, o que comían determinadas hierbas cuando sufrían de algún mal específico. Poco a poco se fueron señalando propiedades varias a dichas plantas, ya fuesen a sus flores, corteza o raíces, y aparecieron los primeros listados para unas enfermedades de diagnóstico tan confuso, como absurdas eran las indicaciones y la manera de aplicar esas hierbas. Con algunas excepciones, hasta que Paracelso introdujo en terapéutica las sustancias inorgánicas, los medicamentos eran hierbas. Los más inquietos eran estudiosos del tema (el Emperador Rojo, Mitridatos, Dioscórides, Plinio el Viejo), o eran eruditos, o al menos, eran conocedores de la botánica; unos vivieron obsesionados con el temor de morir envenenados, mientras otros ayudaron a construir lo que luego se llamó la "Materia Medicamentosa". Por lo tanto, desde la edad Antigua, Media, Moderna, la Medicina Científica del Siglo XIX y la Ciencia e Industria del Siglo XX, el medicamento fue desarrollándose hasta nuestros días.

Con la llegada de los europeos a nuestras tierras se introdujeron, entre otras cosas, la ciencia de curar y medicar. La primera experiencia la desarrolló la reconocida Droguería y Botica "LA ESTRELLA", situada en Alsina y Defensa desde 1834, cuyo propietario fue Silvestre Demarchi e hijos, quienes establecieron sucursales en San Nicolás, Córdoba, Rosario e incluso en Montevideo, Uruguay.

Luego, con el devenir de la historia, se crearon organismos de colaboración y especializados en salud pública como la OMS, OPS, quienes aportaron y aportan guías y recomendaciones en todo lo concerniente al desarrollo, la fabricación y la distribución de medicamentos, y también organismos de integración regional con fines comerciales como el Mercosur, dando origen a normativas para el movimiento de productos farmacéuticos entre los países miembro. Hacemos mención además a los aportes de organismos públicos y privados como universidades, asociaciones científicas, industria farmacéutica, asociaciones de

profesionales y entidades regulatorias desde donde también emanan guías y documentos para las buenas prácticas profesionales.

En nuestro país, existen normativas que establecen los requisitos para el registro de empresas que realicen almacenamiento, comercialización, distribución y transporte de Productos para la Salud, exigiendo de los profesionales farmacéuticos que se encuentren al frente de dichos establecimientos, el conocimiento de los requisitos y el expertise necesario para contribuir al cumplimiento de los mismos, garantizando así la calidad, eficacia y seguridad de los productos. Desde el Comité de Almacenamiento, Distribución y Transporte, SAFYBI los invita al curso de DROGUERIAS I -DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA- a realizarse los días Martes 14, 21 y 28 de julio de 2020 en la modalidad "ON LINE" de 18 a 21 hs a través de nuestra plataforma. El mismo está dirigido a estudiantes de los últimos años de la carrera de Farmacia, a profesionales farmacéuticos recientemente graduados que quieran iniciar su ejercicio profesional en este ámbito, y también a farmacéuticos no pertenecientes a la industria, los cuales tengan interés de interiorizarse sobre:

Legislación nacional / provincial de los ministerios de salud y de ANMAT. Responsabilidad profesional, Preparación de dossier de habilitación, manuales, de calidad, Procedimientos y Registros. Sistemas informáticos, trazabilidad por número de serie, Calificación de áreas de almacenamiento, almacenamiento de productos con cadena de frío, validación de embalajes, transporte, manejo de devoluciones y vencidos, auditorías, altas, bajas y modificaciones de clientes, comercialización manejo de psicotrópicos y estupefacientes, manejo de productos vencidos. En la última jornada del curso se propone la realización de un taller donde se tratarán ejemplos prácticos sobre temas que los asistentes propongan. ■

Recordamos a Ustedes que este curso Droguerías I - De la teoría a la práctica. Aspectos regulatorios, gestión de calidad y funcionamiento de Droguerías será dictado online:

14, 21 y 28 de julio 2020
18:00 - 21:00

Por profesionales especializados y con experiencia en la actividad: Nélide Camussa - Pablo Alvarez y Marcelo Feijóo.

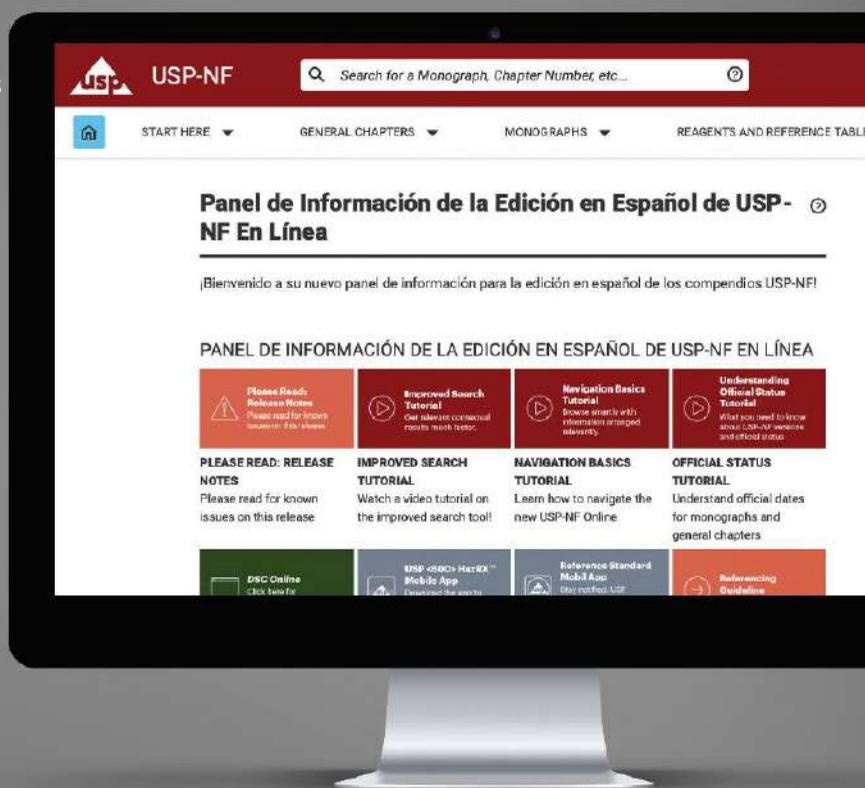
¡La Edición en Español de USP–NF En Línea ya se encuentra disponible!

La USP se complace en anunciar la disponibilidad de la *Edición en Español de USP–NF En Línea* con las mismas características y funcionalidades actualmente disponibles en la plataforma en línea del producto en inglés, tales como:

- Herramienta de búsqueda mejorada
- Navegación optimizada
- Espacio de trabajo virtual personalizado
- Notificaciones por correo electrónico
- Marcadores de páginas personalizados

Además, el usuario podrá recibir actualizaciones continuas acerca del contenido de *USP–NF* en un solo sitio, incluyendo Revisiones Aceleradas como Errata y Boletines de Revisión.

La USP mantiene el compromiso de ofrecer a nuestros usuarios de habla hispana productos que cumplen con las mejores prácticas de la industria de traducción bajo certificación ISO 17100:2015.



Visite <https://www.uspnf.com/es/faqs> para la lista completa de preguntas frecuentes.



SOLUCIONES INTELIGENTES PARA EMPAQUE
CON GARANTÍA DE ESTERILIDAD DURADERA
ACORDE NORMAS DIN EN ISO 11607 Y EN 868

ETICOR

hawo

NUEVA GENERACIÓN DE SELLADORAS

hm 4000 DC-VI

Life Science 4.0

Diseñada para industria farmacéutica y clean room
Calidad de empaque conforme a GMP

NUEVO

hd 650 D/DE/DC EcoPak

Nueva clase Premium Economy
Operación intuitiva y fácil mantenimiento
hd 650 DC con impresora integrada

NUEVO

LÍNEA CLÁSICA

hm 850 DC-V

Selladora rotativa validable
Control automático de temperatura y presión
Impresora integrada

hd 260 MS

Óptima relación calidad-precio
Control automático de tiempo de sellado
Dispositivo de corte integrado



VP | steriCLIN

Pouches transparentes

En rollo
Con y sin fuelle



Pouches transparentes especiales

Para piezas grandes o pesadas
Film transparente con base de wrap

Pouches Línea Blanca

Material basado en polipropileno
Alta resistencia y permeabilidad
Libres de celulosa y SVHC

NUEVO



Wrap VP

3ra generación
Azul 59 g
Verde 52 g económico

Wrap Steriflex Super 77

3ra generación
No tejido
Azul 60 g



Test de control rutinario de selladora

hawo Seal Check

Stericlin Seal Test



Cinta adhesiva para control de esterilización

Autoclave standard
Autoclave azul de alta adherencia
Óxido de Etileno
Calor seco
Plasma



COVERIS

ETICOR S.A.

Avenida Córdoba 3515 9 C - C1188AAB
Ciudad de Buenos Aires - Argentina
Tel + 54 11 4961-7044
administracion@eticor.com.ar
www.eticor.com.ar

2. Fuentes de gluten en la industria farmacéutica

Análisis de riesgo: Cuando se lleva a cabo el análisis de riesgo para evaluar las posibles fuentes y la carga de proteína de gluten que puede estar en un producto, se considera desde el punto de vista del tratamiento de la EC, pero ésta evaluación también resulta útil para otras patologías o condiciones relacionadas a cereales que contienen gluten, como ser intolerancia al gluten, alergia al trigo, etc. [7] [8]

Las fuentes de gluten en los medicamentos pueden provenir principalmente de los excipientes, luego puede incluirse como posible fuente a los materiales de cobertura, cápsulas, y con baja probabilidad: el principio activo. Sin dejar de considerar la presencia adventicia por contacto cruzado. [9]

Durante la evaluación de riesgo, se debe considerar la vía de contacto con el medicamento o la especialidad, ya que los efectos de la EC se producen por la ingesta de gluten, entonces, al momento de llevar a cabo el análisis de riesgo se consideran:

- Medicamentos por vía oral
- Tópicos aplicables sobre o alrededor de los labios (incluyendo protector solar)
- Fórmulas o tópicos aplicados dentro de la boca.

Fuente: Excipientes: La mayoría de los excipientes que se encuentran en cápsulas, píldoras, comprimidos, etc. pueden provenir de una fuente de almidón. Es importante conocer la fuente del almidón que puede ser maíz, papa, mandioca, tapioca, y en algunos casos trigo. Por ej, cuando mencionamos la maltodextrina, muchas veces olvidamos que la misma puede obtenerse, entre otros, a partir de trigo o maíz, y sino se identifica la fuente, se puede estar introduciendo gluten sin saberlo. Así como la maltodextrina, hay múltiples derivados de almidones, que pueden también provenir de diferentes cereales, incluyendo trigo:

- Almidones modificados
- Almidones pregelatinizados
- Glicolato sódico de almidón
- Almidón hidrolizado: maltodextrinas, dextranos, dextrosa, maltosa, sorbitol, xilitol, etc.
- Derivados hidrogenados de almidones hidrolizados: mezclas de alcoholes y azúcares
- Productos de la fermentación: etanol y ácido cítrico

Para el caso de los derivados de almidones (por ej, etanol y ácido cítrico) el riesgo de presencia de gluten es baja, y si se considera un estándar de pureza acorde a la USP, no menor al 99,5%, no se espera más que un aporte de gluten por dosis de 0,5 mg. [10]

Presencia adventicia: En la industria farmacéutica, los cuidados y las buenas practicas de manufactura son de uso frecuente, y están bien implementadas. Pero la mayoría de los excipientes proceden de otras industrias, y en esos casos, el riesgo de presencia de gluten no intencional, puede ser alto.

3. Toma de muestra y determinación analítica

Los planes de gestión para el control de gluten en medicamentos, incorporan el análisis de riesgo con el fin de asegurar el cumplimiento de los requisitos de la autoridad competente.

La presencia de gluten por encima de los niveles umbrales indicados, puede resultar con una distribución heterogénea, por lo tanto el plan de muestreo que se incorpore y la toma de muestras en planta, es fundamental para evitar falsos negativos.

Cuando consideramos sustancias a niveles trazas y éstas están distribuidas en forma heterogénea, la estadística indica que la tasa de falsos negativos puede superar hasta el 80% de todas las determinaciones. [11]

Para un buen plan de toma de muestra, se debe planificar y programar considerando:

- Procedimiento o protocolo de muestreo
- Método de muestreo
- Plan de muestreo
- Registro de muestreo

Según la disposición 2574/13, la determinación analítica para detectar gluten debe llevarse a cabo sobre materia prima, productos intermedios y productos terminados. [1] Para la toma de muestra, tener en cuenta que la representatividad es fundamental, La muestra será obtenida según un procedimiento diseñado para asegurar que las diversas características de un material **NO UNIFORME o HETEROGENEO** están representadas de forma **PROPORCIONAL**. Y para ello considerar:

- Cuidado técnico (planeación, entrenamiento, disposición)
- Equipos y herramientas apropiadas. Todas las herramientas usadas en el muestreo se deben mantener escurpulosamente limpias.
- Siempre que sea posible, el muestreo se debe realizar en un cubículo cerrado y separado dentro del almacén.
 - Para materiales estériles, el muestreo se debe realizar bajo condiciones asépticas.
- Seguir el procedimiento o protocolo establecido y asegurarse que el material tomado es suficiente para los análisis previstos y para las muestras de retención, y de que Todas las unidades de muestreo provengan del Mismo Lote.

Determinación de gluten

Las recientes discusiones acerca de la enfermedad Celíaca, han resultado en el cambio del concepto de "detección de gluten" a "detección de gluten con relativa Inmunotoxicidad potencial" para la seguridad de los consumidores celíacos. Por lo que se busca contar con sistemas que detecten la porción tóxica del gluten (fig. 1) [12]

La selección del método de ensayo (ELISA competitivo o sándwich, LC-MSMS, etc.) va a depender de varios factores

- Tipo de muestra: Materia prima, producto intermedio, producto terminado, ambiente, material de empaque.
- Presentación de la muestra: líquido, granulado, aceite, crema, polvo
- Procesamiento de la muestra: posibilidad de gluten hidrolizado

Cursos y seminarios a dictarse en SAFYBI próximamente en modo streaming

Droguerías I – De la teoría a la práctica. Aspectos regulatorios, gestión de calidad y funcionamiento de Droguerías

FECHA Y HORARIO: 14, 21 y 28 de julio 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos para la Salud

OBJETIVOS:

Brindar a los participantes información actualizada y cómo proceder para la habilitación, funcionamiento y adecuación a las normas vigentes. Mapeo de áreas, cadena de frío, transporte de productos, evaluación de riesgo, devoluciones, recall, sistemas informáticos.

El desafío del trabajo seguro en tiempos de COVID ACTIVIDAD GRATUITA Y EXCLUSIVA PARA SOCIOS

FECHA Y HORARIO: 17 de julio 2020 | 17:00 - 18:00

Área: Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental

OBJETIVOS:

Brindar lineamientos sobre protocolos y procedimientos de trabajo en el marco de la pandemia, tener especial interés en recomendar, acciones que sean alcanzables para la organización y estén en armonía con la normativa vigente. (Organismos oficiales y autoridades de aplicación)

Microbiología para No Microbiólogos

FECHA Y HORARIO: 20 y 23 de julio 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Microbiología

OBJETIVOS:

Capacitar a estudiantes, profesionales no experimentados, técnicos y personal de Microbiología en la comprensión del trabajo realizado en esta área. Introducir a los participantes en el razonamiento a seguir en los distintos análisis Microbiológicos aplicados en la industria farmacéutica.

Auditoría de Documentos

ACTIVIDAD GRATUITA Y EXCLUSIVA PARA SOCIOS

FECHA Y HORARIO: 27 de julio 2020 | 18:00 - 19:00

Área: Aseguramiento de la Calidad

OBJETIVOS:

Introducir a futuros y recientes profesionales, así como colegas que provengan de otras industrias y se incorporen a la Industria Farmacéutica, en los conceptos de Auditorías, ALCOA y en particular auditorías de Documentos, internas y externas.

Presentar contenidos a profundizar en el Curso de Principios de GMP en la Industria Farmacéutica, a iniciar el próximo Agosto 2020.

Actualizaciones en inmunogenicidad de biofármacos

FECHA Y HORARIO: 28 de julio 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Biotecnología

OBJETIVOS:

Actualizar la forma de manejar eventos de irrupción de la inmunogenicidad durante el registro de productos biotecnológicos tales como proteínas recombinantes. Analizar el enfoque de nuevas guías internacionales para el tratamiento de inmunogenicidad durante ensayos clínicos y farmacovigilancia.

Estudiar los requerimientos de mercado y regulación argentina e internacional, cómo y dónde encarar estos temas en nuestro país y en el exterior.

Principios de las BPF en la Industria Farmacéutica

FECHA Y HORARIO: 4 y 18 de agosto, 1, 15 y 29 de septiembre, 13 y 27 de octubre y 3 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00

Área: Aseguramiento de la Calidad

OBJETIVOS:

Introducir los principios básicos de las Prácticas de Buena Manufactura a personas que aún no se han incorporado a la Industria, profesionales recién recibidos o en sus últimas etapas de carrera, prestadores de servicios a la industria, y personas que se relacionan indirectamente con las actividades de manufactura.

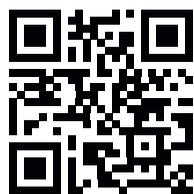


Reaxys

Descubra estructuras, propiedades, encuentre reacciones y bibliografía química con facilidad

Reaxys ofrece una interfaz muy intuitiva y una sólida base de datos para ayudar a químicos destacados a recuperar bibliografía química relevante, información de patentes, propiedades de complejos válidas y procedimientos experimentales en la mitad de tiempo.

Para más
informaciones



ELSEVIER

www.elsevier.com/americalatina | marketing-rso@elsevier.com | +55 11 3544 9238

Encuentro Técnico con el Comité de Expertos de Material de Empaque **ACTIVIDAD GRATUITA Y EXCLUSIVA PARA SOCIOS**

FECHA Y HORARIO: 6 de agosto 2020 | 18:00 - 20:00
Área: Material de Empaque

OBJETIVOS:

Brindar la posibilidad a los asociados de que todos los integrantes del Comité de Expertos de Material de Empaque se reúnan para responder inquietudes y consultas técnicas sobre aspectos que atañen a la incumbencia de este Comité. El Encuentro será Realizado en esta oportunidad de forma virtual y gratuita para los Socios de SAFYBI.

En esta nueva modalidad de "Encuentros Técnicos" el asistente deberá plantear sus preguntas previamente, para que los Expertos las contesten abiertamente el día de la exposición técnica

Para una mejor organización del Encuentro Técnico las consultas serán recibidas hasta la fecha 30/7/2020 a través de un formulario que deben completar los inscriptos al curso.

Evacuación y Accidentología

FECHA Y HORARIO: 10 de agosto 2020 | 17:30 - 20:30
Área: Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental

OBJETIVOS:

Para ejecutar un plan de emergencia se hace necesario la Formación de Brigadas de Evacuación, es por ello que este curso le servirá para definir, planificar y fomentar las capacidades de respuesta y la habilidad que los brigadistas deben poner en práctica para conducir un grupo de personas expuestas a una emergencia y minimizar las lesiones o daños que se pudieran presentar.

Gluten en materias primas: Planes de muestreo y análisis

FECHA Y HORARIO: 11 de agosto 2020 | 18:00 - 21:00
Área: Materias Primas Farmacéuticas

OBJETIVOS:

Realizar un análisis de riesgo en forma eficiente en la producción/ elaboración, llevar a cabo un plan de muestreo adecuado para respaldar el éxito en el plan de gestión de gluten.

Ayudar a la toma de decisión de una Metodología analítica consistente que represente las trazas de gluten en las materias primas.

Optimización del proceso Productivo a través de Sistemas Informáticos

FECHA Y HORARIO: 24 y 25 de agosto 2020 | 18:00 - 21:00
Área: Sistemas Informáticos y Automatización Industrial

OBJETIVOS:

Definir y describir los distintos sistemas informáticos que pueden trabajar en el ámbito de la Industria farmacéutica y afines especialmente a nivel piso de planta los cuales adecuadamente utilizados nos darán posibilidades concretas de mejorar la eficiencia y el control de nuestros procesos productivos.

Webinario: ¿De quién es esta Validación? **ACTIVIDAD GRATUITA Y EXCLUSIVA PARA SOCIOS**

FECHA Y HORARIO: 31 de agosto 2020 | 18:00 - 19:00
Área: Aseguramiento de la Calidad

OBJETIVOS:

Introducir a Futuros y Recientes Profesionales, así como colegas que provengan de otras industrias y se incorporen a la industria farmacéutica, en los conceptos de organización de validaciones y equipos de validaciones.

Se presentarán contenidos a profundizar en el curso "Principios de la GMP en la Industria Farmacéutica", a iniciar el próximo agosto 2020.

Gestión de Proyectos

FECHA Y HORARIO:

03 de septiembre 2020 | 17:00 - 21:00

10 de septiembre 2020 | 08:00 - 17:00

17 de septiembre 2020 | 17:00 - 21:00

Área: SAFYBI - UNTREF

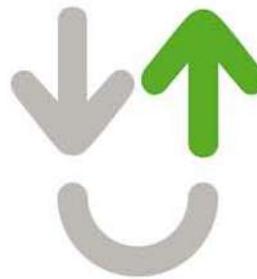
OBJETIVOS:

El curso propone que los/las participantes adquieran conocimientos y habilidades para gestionar los proyectos en sus empresas. Proporcionando elementos teórico-prácticos para la identificación, formulación, evaluación, gestión y control de proyectos.

Por lo tanto se espera que los/las participantes:

- Identifiquen problemas e iniciativas que ameritan ser gestionados a través de proyectos.
- Conozcan herramientas para la formulación, gestión, seguimiento de los mismos, identificando las variables clave para la toma de decisiones.
- Adquieran la capacidad de decidir acerca de la viabilidad/inviabilidad de un proyecto.

Ferretti Validaciones



2000-2020 • 20 años de Excelencia y Servicio

- Ensayos de fuga en filtros HEPA
- Determinaciones de velocidad y caudal de aire
- Determinación de patrones de flujo de aire
- Determinación de presiones diferenciales
 - Conteo de partículas en áreas limpias y equipos de flujo laminar, incluyendo equipos de seguridad biológica
- Conteo de partículas en línea de aire comprimido
- Mediciones de iluminación y nivel sonoro



Contamos con instrumentos necesarios y calibrados, personal calificado por Eagleson Inst. (USA), Barcelona (España) y certificados por normas ISO 9001-2015

Ponemos nuestro Departamento Técnico a su disposición para resolver dudas sobre Normativas y Reglamentaciones vigentes a cumplir en el ámbito Provincial y Nacional



Estadística aplicada a la validación de métodos analíticos

FECHA Y HORARIO: 22, 23 y 24 de septiembre 2020 | 17:30 - 20:30
 Área: Química Analítica

OBJETIVOS:

Entender los fundamentos de la estimación del valor "verdadero" de una propiedad y el grado de incertidumbre asociada a las mediciones experimentales
 Conocer las técnicas y la interpretación de la Teoría de la Inferencia Estadística aplicada a la validación de métodos analíticos.
 Discutir el enfoque para el análisis de datos presentado en el capítulo de USP.

Implementación de métodos alternativos al uso de animales de laboratorio en estudios de seguridad de productos de uso humano

ACTIVIDAD GRATUITA Y EXCLUSIVA PARA SOCIOS

FECHA Y HORARIO: 6 de octubre 2020 | 17:00 - 20:00
 Área: SAFYBI

OBJETIVOS:

Nuevos escenarios globales en cuanto a la exigencia en el uso de modelos no animales.
 Difundir los métodos alternativos al uso de animales con los que contamos en la actualidad.
 Definir sus áreas de aplicación y el alcance de los mismos.
 Establecer las ventajas y desventajas que presentan ante los resultados obtenidos con animales de experimentación.
 Concientizar sobre la necesidad de comenzar a incorporar métodos alternativos para estar a la altura de la circunstancia a nivel global.

Gestión de Proveedores de Materias Primas. Selección, Evaluación, Calificación y Seguimiento – Aspectos de la Disposición ANMAT 3827/18

FECHA Y HORARIO: 20 y 27 de octubre 2020 | 17:00 - 21:00
 Área: Materias Primas Farmacéuticas

OBJETIVOS:

Brindar herramientas prácticas para la formulación de objetivos. Cómo definir e implementar la gestión eficiente de los proveedores de materias primas. Insumos, servicios y terceros.
 Desarrollar principios y métodos para la aprobación

inicial y el seguimiento de proveedores, sobre la base de su capacidad para satisfacer las expectativas de los laboratorios farmacéuticos y su aptitud para convertirse en "aliados de negocios".

Requerimientos y Gestión de sistemas Informáticos de warehousing

ACTIVIDAD GRATUITA Y EXCLUSIVA PARA SOCIOS

FECHA Y HORARIO: 6 de noviembre 2020 | 17:00 - 20:00
 Área: Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos para la Salud

OBJETIVOS:

Identificar los requerimientos de un sistema Informático de warehousing Según la Normativa vigente, nacional e internacional.
 Utilización de la herramienta de Control de Cambios para mantener la vigencia de la Validación de un sistema informático.

Introducción a los Asuntos Regulatorios de Cosméticos y Cosmetovigilancia

FECHA Y HORARIO: 17 y 24 de noviembre 2020 | 18:00 - 21:00
 Área: Asuntos Regulatorios

OBJETIVOS:

Capacitar a estudiantes, profesionales no experimentados, técnicos y personal de Asuntos Regulatorios en la comprensión del trabajo realizado en el área de Cosméticos. Introducir a los participantes en la forma de llevar a cabo las tareas relacionadas con el mantenimiento del sector de Asuntos Regulatorios de Cosméticos.

Desde **DVA**, con 50 años de experiencia y presencia internacional en más de 20 países, contribuimos al éxito de nuestros clientes convirtiéndonos en sus aliados estratégicos.

Dentro de la industria farmacéutica innovamos continuamente con EasyCoat®, nuestra línea de sistemas de recubrimientos, ofreciendo la posibilidad de obtener productos hechos a medida.

Además, ofrecemos soluciones diseñadas para satisfacer necesidades específicas, a través de un amplio portafolio de excipientes y fármacos multifuncionales, que permiten infinitas posibilidades en el diseño y formulación de medicamentos.

Ponemos a su disposición soporte técnico especializado a través de nuestras dos plantas de producción en México, nuestro centro de investigación y nuestros especialistas regionales; así como la disposición de planta piloto para el desarrollo de sus aplicaciones. Esto permitirá mejorar el costo y la calidad de sus productos, en función de las necesidades del consumidor final y tendencias del mercado.

Principios:

- Enfoque en el cliente
- Sencillez
- Estándares de la más alta calidad 
- Excelencia en operación

Nuestros valores:

- Conciencia Ambiental 
- Ética de negocios
- Responsabilidad Social y Respeto



www.easycoat.com
www.dva.com

Lucas Gurevich

Gerente de Negocios Health & Nutrition

Blanco Encalada 170, piso 2.
Boulogne (1609), Bs. As., Argentina.
Tel: +54 11 7078 1382
Cel: +54 9 11 6805 6697



Para más información sobre nuestros productos y líneas de negocio, visite nuestro Sitio Web oficial www.dva.com

Comités de Expertos

ALMACENAMIENTO, TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS PARA LA SALUD

COORDINACIÓN:

Dra. Norma Amaya

CO-COORDINACIÓN:

Dr. Luis Moyano

Dr. Pablo Álvarez
Dra. Nélica Camussa
Dra. Cecilia Di Toro
Dr. Marcelo Claudio Feijoo
Dra. Liliana Kuharo
Dra. Marcela Mastandrea
Dra. Julieta Morán
Dra. Susana Muñoz
Dr. Juan Rolandi
Dra. Adriana Saisi
Dra. Estela Torres

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

COORDINACIÓN:

Dra. Cecilia Sobrero

CO-COORDINACIÓN:

Dr. Hugo Calandriello

CO-COORDINACIÓN:

Dr. Ronaldo Mayer

Dr. Gustavo Hernán Aguirre
Dr. Sebastian Bence
Dra. Laura Botta
Dra. Yael Cobresi
Dr. Martín Dobovsek
Dr. Guillermo Alberto Duda
Dra. Jimena García
Dra. Sabrina Lozano
Dra. Mariela Mendoza
Dr. Alejandro Meneghini
Dr. Sergio Oviedo
Lic. Pablo Ponziani
Dra. Sonia Rodríguez
Dra. Sandra Rumiano
Dr. Julio Salvadori

ASUNTOS REGULATORIOS

COORDINACIÓN:

Dra. Yanina Mariela Chinuri

CO-COORDINACIÓN:

Dra. Laura García del Busto

CO-COORDINACIÓN:

Dra. Lorena Andrea Torrents

Dra. Silvia Boni
Dr. Ricardo Díaz
Dra. Carla Di Verniero
Dra. Rosana Hilal
Dra. Verónica Ibarra
Dr. Roberto Kuktosky

Dra. Anabela Martínez

Dra. Virginia Peluffo

Dr. Jorge Ariel Pousa

Dra. Carina Rismondo

Dra. Carolina Sian

Dra. Andrea Simanski

Dra. Cintia Stefano

BIOTECNOLOGÍA

COORDINACIÓN:

Dra. María Marta Teles

CO-COORDINACIÓN:

Dr. Augusto Pich Otero

CO-COORDINACIÓN:

Dr. Esteban Fuentes

Dr. Fabian Nigro
Dra. María Eugenia Provenzano
Dr. Baltar Serrano
Dra. Elena Yeyati

GASES MEDICINALES

COORDINACIÓN:

Dr. Mauricio González

CO-COORDINACIÓN:

Dra. Marcela Arce

Dr. Miguel Baduy
Dra. Amalia Barboza
Dra. Andrea Desideri
Dr. Rubén Orselli
Dr. Mariano Pascualini
Dra. Daniela Saravia
Dr. Carlos Suárez Rodríguez

HIGIENE, SEGURIDAD Y GESTIÓN AMBIENTAL

COORDINACIÓN:

Ing. Jorge Vicente Fernández

CO-COORDINACIÓN:

Lic. Alberto Santos Capra

Lic. Miguel Bucci
Lic. Carlos Eduardo Campi
Lic. Hernán Cardozo
Lic. Pablo Ponziani
Lic. Rubén Douglas Zeliz

INGENIERÍA FARMACÉUTICA

COORDINACIÓN:

Farm. Germán Fernández

Otero

CO-COORDINACIÓN:

Farm. José María Pendas

Ing. Esteban Alvarez
Ing. Luis Arcidiacone
Ing. Roberto Arias
Ing. Mario De Luca
Ing. Rodolfo Díaz
Ing. Roberto Freijomil

Ing. Nestor Lacquianiti

Ing. Cristian Muzzio

Ing. Carlos Russo

MATERIAL DE EMPAQUE

COORDINACIÓN:

Dra. María Gisela Bologna

CO-COORDINACIÓN:

Ing. Guillermo Javier Sessa

Ing. Alberto Esteban Álvarez
Ing. Jorge Avellaneda
Ing. Gustavo Grobe
Ing. Pablo Andrés Maiorana
Farm. Matias Monaco
Ing. Horacio Nieco
Ing. Roxana Palazzo
Lic. Diego Alexis Szkvarka

MATERIAS PRIMAS

FARMACÉUTICAS

COORDINACIÓN:

Dr. Martín Alejandro Miceli

CO-COORDINACIÓN:

Dra. Viviana Marcela Boaglio

Dr. Ricardo Cattolica

Dr. Carlos Valentín Fernández

Dra. Cintia Stefano

Dr. Vicente Tarsia

Dr. Sebastián Vitale

MICROBIOLOGÍA

COORDINACIÓN:

Dra. Herminia Telli

CO-COORDINACIÓN:

Dr. Sergio Ricardo Iglesias

Dr. Joaquin Ayarza
Dr. Martín Domínguez
Dra. Marta Fasanella
Dr. Walter Horacio Mazzini
Dra. Stella Maris Stagnaro

PRODUCTOS MÉDICOS Y ESTERILIZACIÓN

COORDINACIÓN:

Dra. Romina Rodoni

CO-COORDINACIÓN:

Dra. Verónica Gerber

Dra. Rosana Albrecht
Dra. Cecilia Arnaboldi
Dr. Walter Butkus
Dra. Mónica Cameo
Dra. Paula Cameo
Dr. Pablo Carbonell
Dra. María Celeste González
Dra. María del Carmen Graziano
Dra. Liliana Iervasi
Dra. Laura Lava

Dra. Amira Majdalani

Dra. Paula Marotta

Dra. Vanesa Martínez

QUÍMICA ANALÍTICA

COORDINACIÓN:

Dra. Nora Vizioli

CO-COORDINACIÓN:

Dra. Mariana Osorio

Dra. Silvia Chiarelli
Dra. María Emilia Giménez
Dr. Bernardo Gutman
Lic. Hernán Invenenato
Lic. Andrés Jiménez del Pino
Dra. Marcia Cecilia Rusjan
Dra. Adriana Segall
Dra. Magali Sáenz
Dr. Sebastián Pérez

SISTEMAS INFORMÁTICOS Y AUTOMATIZACIÓN

INDUSTRIAL

COORDINACIÓN:

Dr. Gustavo Lago

CO-COORDINACIÓN:

Dra. María Laura Borzone

Sr. Néstor Bonacina

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PARA DESARROLLO

Y PRODUCCIÓN DE FORMULACIONES ESTÉRILES

COORDINACIÓN:

Farm. Eduardo Frydman

Bioing. Jessica Analia Royón

Farm. Hugo Salto

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PARA DESARROLLO

Y PRODUCCIÓN DE FORMULACIONES NO

ESTÉRILES

COORDINACIÓN:

Dr. Víctor Morando

CO-COORDINACIÓN:

Dra. María Laura Maurizio

Dr. Javier Sebastián Barber
Dr. Gustavo Barbola
Dr. Jorge Budzicky
Dr. Fabián de Bonis
Dr. Jorge Ferrari
Dr. Arturo Hoya
Dr. Gabriel Monsalvo
Dra. Fabiana Nieto
Dr. Carlos Luis Scoccia Cestac



URBANO / DIVISIÓN PHARMA

Capilaridad, tecnología y personalización
al servicio de la ciencia.

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

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

www.urbano.com.ar

En camino hacia la responsabilidad social

Dra. Mirta Fariña
ex-presidenta de SAFYBI (2016-8)

Desde su creación en 1952, SAFYBI ha sido siempre una asociación dedicada a la formación y capacitación continua de profesionales relacionados con la industria farmacéutica que, con el tiempo y el avance de los conocimientos, fue integrando distintas disciplinas con un alto grado de especialización transformándose así en una institución reconocida nacional e internacionalmente.

A partir de una inquietud surgida durante una reunión de Comisión Directiva, generada y evaluada por todos sus miembros, desde hace unos meses, comenzamos a desarrollar un proyecto en el que SAFYBI pudiera colaborar con la comunidad ampliando su Misión e incorporando el concepto de asociación responsable, teniendo en cuenta especialmente las actuales circunstancias económicas y sociales.

Así surgió la idea de adherir al concepto de Responsabilidad Social como una reflexión de cómo nuestra institución podría insertarse en la sociedad para asistir y, en la medida de lo posible, mitigar algunas de las necesidades más apremiantes.

Como primer paso estudiamos varias posibilidades, reconociendo que por primera vez nos encontrábamos encarando un nuevo tema que nos preocupaba y nos motivaba a llevar adelante este emprendimiento, con el que nos estábamos involucrando desde nuestro perfil profesional a la vez que asumíamos un compromiso personal muy profundo.

Para poder llevar adelante esta iniciativa y de interiorizarlos en el amplio espectro de las necesidades no resueltas, nos contactamos con varias O.N.G. de reconocido prestigio y con amplia experiencia en el tema de la asistencia social. Como resultado de varias consultas tomamos la decisión

de elegir a aquellas organizaciones que nos permitieran colaborar más efectivamente en el área de nuestros conocimientos y experiencias.

Finalmente, decidimos contactarnos con la *Asociación Conciencia* y *CILSA, O.N.G. por la inclusión*, para articular una acción colaborativa entre instituciones, aunando esfuerzos que permitieran apoyar a estudiantes universitarios de las carreras relacionadas con la industria farmacéutica.

Hoy, podemos comunicar que mediante acuerdos firmados con ambas organizaciones SAFYBI está colaborando con el *"Programa Vincular: Proyecto Convos"* de la *Asociación Conciencia* mediante una beca otorgada a una estudiante que actualmente se encuentra cursando el Ciclo Básico Común para ingresar a la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), mediante el modelo de acompañamiento de un mentor, tarea que en este caso particular, asumió nuestro actual presidente el Dr. Federico Montes de Oca.

Por otro lado y de igual modo, en el marco del Programa Nacional de Becas y Oportunidades, otorgamos una beca a *"CILSA, ONG por la inclusión"* para que otra estudiante de una carrera relacionada con nuestra industria tuviera la oportunidad de continuar sus estudios universitarios avanzados.

Estamos seguros de que SAFYBI ha comenzado a transitar el camino de la Responsabilidad Social que como institución incrementará su compromiso y fortalecerá los vínculos con la sociedad en su conjunto. ■

Para obtener más información sobre estas organizaciones los invitamos a visitar sus páginas web:

www.cilsa.org y www.conciencia.org

Editorial Elsevier promoverá seminario web sobre equidad de género

El próximo **18 de agosto, a las 17 hS**, la Editorial Elsevier realizará un webinar sobre Equidad de género en el escenario de investigación mundial.

El evento es una celebración del resultado del reporte 2020 sobre equidad de género, generado por la editorial científica. Argentina es el único país del mundo con más mujeres que hombres en la investigación científica, un resultado de mucho orgullo para los argentinos.

En la programación estará la charla de la Dra. Silvina Ponce Dawson, presidenta de la Unión Internacional de Física Pura y Aplicada e Investigadora principal CONICET que hablará sobre la percepción de equidad y las políticas efectivas para buscar el equilibrio de género, y Dante Cid, vicepresidente de Relaciones Académicas Elsevier LATAM que hará la presentación de los resultados del reporte *The researcher journey through a gender lens*, con detalles sobre colaboración entre géneros, diferencia entre áreas, impacto y otros.

El registro podrá realizarse de manera gratuita en

https://elsevier.zoom.us/webinar/register/WN_VBIGH6ytTQ-DcAkmbbMR8w

Elsevier espera con esto estimular la investigación científica, especialmente entre las mujeres.



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 vía mail y telefónica.
- › Etiquetas integradoras tiempo temperatura.
- › Contadores de partículas para áreas limpias.



www.akribis.info

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



¿Puede el material de empaque generar la presencia de Nitrosaminas en algunos medicamentos?

Horacio Nieco, Esteban Alvarez, Guillermo Sessa

Por el Comité de Expertos de Material de Empaque que participó en la revisión final.

Introducción

Un documento publicado por la FDA (Food and Drug Administration) de mayo del 2020, da cuenta que pruebas realizadas por el laboratorio de la Agencia, han mostrado niveles de trazas de Nitrosamina NDMA o N-nitrosodimetilamina superiores al límite aceptable de ingesta, en algunos lotes de formulación de metformina de liberación prolongada, medicamento indicado para controlar altos niveles de azúcar en sangre, en pacientes con diabetes tipo 2.

De igual forma, han investigado previamente la presencia de nitrosaminas en medicamentos para regular la presión arterial y la insuficiencia cardíaca, expandiendo el estudio a medicamentos para la acidez estomacal, como la ranitidina y nizatidina.

¿Qué es la NDMA?

La NDMA es un contaminante común, al que todos estamos expuestos dado que se encuentra en el agua y en los alimentos, por lo que la comunidad científica internacional no cree que cause daño si se la ingiere en bajos niveles. El límite aceptable de ingesta definida por la FDA de NDMA en formulaciones farmacéuticas, es de 96 nanograms/día y si bien se establece que ingeridos en estos niveles aún por largos períodos no produce daños, se presume que las trazas de nitrosaminas podrían aumentar el riesgo de cáncer en personas expuestas a niveles superiores por largos períodos de tiempo.

Un estudio de la EMA (European Medicines Agency) de diciembre de 2019, identifica ocho posibles causas que pueden determinar la generación de nitrosaminas, a saber:

- 1) El uso de nitrito de sodio (NaNO_2) u otros agentes nitrosantes en la presencia de aminas secundarias o terciarias o sales de amonio cuaternario, durante el proceso de fabricación.
- 2) El uso de nitrito de sodio (NaNO_2) u otros agentes nitrosantes en combinación con reactivos, solventes y/o catalizadores, los cuales son susceptibles de degradación por aminas secundarias o terciarias, durante el proceso de fabricación.
- 3) El uso de materias primas contaminadas en los procesos de manufactura de los API (ej. reactivos, solventes y/o catalizadores).
- 4) El uso de materiales recuperados (ej., solventes, reactivos

o catalizadores) o restos de productos recuperados remanentes en equipos no dedicados.

- 5) El uso de materias primas contaminadas, o productos intermedios suministrados por proveedores que utilizan procesos o materias primas que puedan permitir la formación de nitrosaminas.
- 6) Contaminación cruzada debida al procesamiento de productos que contengan nitrosaminas en la misma línea y/o maniobras inadecuadas en las fases de separación.
- 7) Procesos de degradación de materias primas intermedias, drogas, incluidas aquellas inducidas por la reactividad inherente a la combinación de nitrito de sodio u otros agentes nitrosantes. Esto también podría ocurrir una vez que el producto ya está formulado o almacenado.
- 8) Uso de ciertos materiales de empaque.

Como puede verse en las diferentes potenciales causas raíz que se citan para la formación de nitrosaminas, se pueden resumir en:

- la materias primas
- la formulación del medicamento
- los procesos de fabricación
- el almacenamiento
- el embalaje

En este último punto en particular, el embalaje, la EMA hace referencia a los productos terminados envasados y almacenados en blisters, planteando como hipótesis que: **“si la lámina de aluminio impresa posee un primer nitrocelulósico, este podría reaccionar con las aminas de las tintas de impresión, generando nitrosaminas que podrían ser transferidas al producto bajo ciertas condiciones de proceso (por ej., durante el calentamiento del sellado y vía evaporación y condensación ser absorbido por el medicamento).”**

Definida esta hipotética opción, para que sea el envase el factor que provoque este efecto, deberían cumplirse en simultáneo, las siguientes condiciones:

- 1) Que la lámina de aluminio tenga primer nitrocelulósico.
- 2) Que las tintas de impresión contengan aminas.
- 3) Que la impresión se realice sobre la cara del alveolo donde se confinará al comprimido.
- 4) Que ocurra en el sellado la reacción entre la nitrocelulosa del primer y las aminas de las tintas y se produzcan nitrosaminas y que las mismas queden ocluidas en el alveolo.

Desarrollo

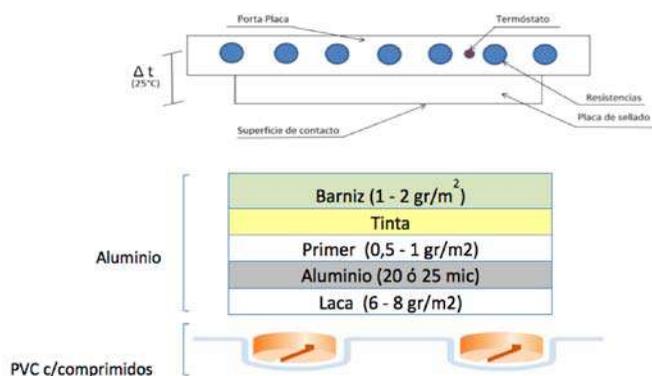
Cabe subrayar que en lo referente al material de empaque, aun produciéndose los factores anteriormente descritos en simultáneo, no se encuentra probada la generación de trazas de nitrosaminas bajo dichas condiciones, dado que FDA no ha desarrollado aún una investigación metodológica en la que confirme hallazgos de nitrosaminas que se puedan correlacionar inequívocamente a una causa específica.

En el caso concreto del foil de aluminio utilizado en la industria farmacéutica para la fabricación de blisters impresos y analizando su composición, se hace imprescindible aclarar que siendo el material empleado de procedencia de empresas reconocidas con trazabilidad de sus materias primas, niveles de calidad consistentes y que se producen respetando las especificaciones técnicas en lo referente a la utilización de **primers del tipo vinílico**, unos de los factores determinantes para la formación de nitrosaminas, hace desaparecer dicha posibilidad. (se adjunta certificado de proveedor externo de aluminio laqueado y primeado a manera de ejemplo).

Por otra lado y con igual criterio de evaluación, la utilización de tintas de impresión **libres de aminas** (tal como lo confirman también como ejemplo los certificados anexos de proveedores locales), eliminan el segundo de los factores ya que aún en presencia de temperatura, no cumpliría otra de las condiciones establecidas por la hipótesis definida para la generación de nitrosaminas por reacción del primer nitrocelulósico con las aminas de las tintas.

La tercera de las condiciones necesarias a ocurrir para la formación y oclusión de nitrosaminas en el medicamento contenido en el alveolo, es de improbabilísima ocurrencia por las propias características del proceso de sellado, tal como se analiza a continuación.

En aquellos materiales cuya impresión es sólo sobre una cara (la opuesta al medicamento), el esquema de sellado y la estructura del blíster, son las siguientes:

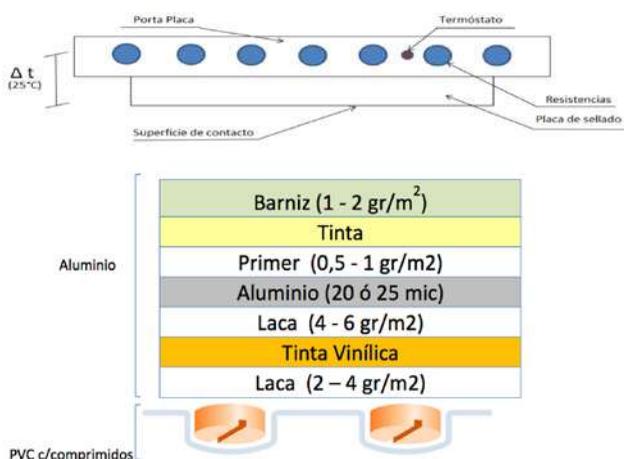


Del gráfico, se desprende claramente que durante el momento del sellado, el primer y las tintas no tienen ningún contacto con los comprimidos, ya que los mismos se ubican en la cara opuesta a la superficie impresa (desde donde potencialmente migraría la nitrosamina si se generara por reacción del primer con las aminas de las tintas).

Por otra parte, el proceso de sellado se efectúa de tal manera que aún en el caso que por acción de la temperatura pudieran generarse trazas de nitrosaminas capaces de migrar, estos vapores conducentes, encontrarán a los comprimidos ya insertos en los respectivos alveolos, sellados y protegidos bajo condiciones de hermeticidad por lo que se eliminaría la posibilidad de quedar ocluidos (ya que la operación de sellado es previa a la de evaporación).

Habiendo ya considerado el caso para un blíster impreso en simple faz, cabe el análisis para el caso de un aluminio impreso en ambas caras, incluso sobre la cara que tiene contacto con los comprimidos (que suele ser el caso de las muestras médicas).

En este caso se analiza igual esquema que el anterior, pero para un producto impreso en doble faz, donde los comprimidos tienen contacto sobre una de las caras impresas, siendo la estructura la siguiente:



En este caso puede verse que la cara en la que el material se termosella, los comprimidos tienen contacto directo con la lámina, pero se dan dos condiciones que imposibilitan la eventual generación y migración de nitrosaminas, a saber:

- 1) No se utiliza primer de base para la cara impresa del lado del producto farmacéutico ya que la misma laca termosellable (de naturaleza vinil - acrílica) cumple esa función dada su nivel de acidez, por lo que no existe entonces la posibilidad de generar nitrosaminas por ausencia de nitrocelulosa necesaria para la reacción.
- 2) Las tintas de impresión utilizadas son de base acrílica - vinílica, dado que permiten el termosellado asegurando la hermeticidad del blíster y este tipo de tinta es libre de aminas, por lo que no existe entonces la posibilidad de generar nitrosaminas por ausencia de aminas necesarias para la reacción.

Información complementaria

A los fines complementar el presente artículo y aportar una inicial evidencia analítica, se generaron muestras de blisters con materiales impresos que se enviaron a analizar para determinar el contenido de nitrosaminas, dando

como resultado la **ausencia de valores detectables** (por debajo del límite mínimo establecido). Se adjunta copia del análisis N° 67035, realizado en Laboratorio Alimentaria San Martín, por cromatografía líquida – espectrografía de masas, así como certificado de habilitación por ANMAT del Laboratorio.

Conclusión

Basados en:

- La naturaleza del primer utilizado (vinílico)
- La composición de las tintas (libres de aminas)
- La mecánica propia de la secuencia operativa del blisteado
- La configuración de blisters impresos en dos de sus caras
- La inicial evidencia analítica de determinación de nitrosamina en blisters impresos
- Que su hallazgo se da sólo en algunas drogas
- Que su presencia tampoco ocurre en todos los lotes de un mismo tipo de droga

Se puede inferir que bajo las condiciones de empaque definidas como “seguras” (primer vinílico y tintas libres de aminas), la interacción del envase con el medicamento, **No es una de las causantes de la formación y posterior oclusión de nitrosaminas en el alveolo, que pueda ser absorbida por el comprimido.**

Por otro lado, se puede inicialmente postular que de haber generación sistemática de nitrosaminas por interacción de los materiales de empaque (en el caso de no responder estos a los definidos como “seguros”), la mecánica propia de la operación de blisteado impediría su oclusión en el alveolo, dado que la eventual generación de nitrosaminas, por interacción del primer y las tintas, debería ocurrir en fase sólido – sólido y sólo en la interfase entre ambas capas, para luego migrar a través del barniz de sobreimpresión, lo cual en forma teórica se estima de improbable ocurrencia. Esta situación se podría minimizar aún más, si se tomaran medidas precautorias adicionales, como la aspiración localizada de los productos de evaporación.

En el caso de tratarse de un blíster impreso en doble faz, la propia configuración del producto inhibiría su formación.

Un párrafo adicional merece la consideración del posible efecto del material formable en la generación de nitrosaminas. Al respecto, es de hacer notar que el film termoformable constitutivo de un blíster, no ha sido considerado una posible causa por la EMA, no obstante ha sido motivo de duda de algunos Laboratorios de la Industria Farmacéutica, por considerarlo un constituyente del empaque primario en contacto con el producto.

En el caso del film de PVC o PVC/PVDC, ambos polímeros termosellan con el foil de aluminio y por ende quedan en contacto con el producto, no así el caso del PVC/Aclar (PCTFE) que siempre queda en la cara externa del blíster debido a que el Aclar no sella al foil de aluminio.

Una forma práctica de descartar esta posible causa, es confirmando con el proveedor del material termoformable, que estas películas rígidas no contengan nitrosaminas en la composición química de las materias primas utiliza-

das en su fórmula del PVC base o en los primer / adhesivos de unión de las capas de las estructuras compuestas.

Para esto, debe solicitarse al proveedor una declaración de no contenido de nitritos, nitratos, agentes nitrosantes, amina secundaria o terciaria y que las mismas tampoco son utilizadas en su proceso de fabricación. Sea adjunta una nota como ejemplo.

Una última consideración que refuerza la presunción de inocuidad del envase en lo que a generación de nitrosaminas se refiere y responde exclusivamente a un hecho fáctico, es que si fuera el blíster el causante del efecto, su detección no estaría circunscripta sólo a principios activos como la Ranitidina y la Metformina, sino que sería detectable en cualquier medicamento envasado en blisters y eso no sucede.

Por lo desarrollado en los párrafos precedentes, los antecedentes citados, los análisis cualitativos y cuantitativos efectuados y por la casuística ligada sólo a ciertas drogas en particular, se considera más probable vincular el efecto de formación de nitrosaminas, a factores propios a las liberaciones dadas por la interacción entre los principios activos, excipientes, solventes, catalizadores y reactivos utilizados en el proceso de formulación y fabricación del medicamento, más que a la reacción del medicamento con el envase. ■

Referencias

- Declaración de ausencia de nitrocelulosa y aminas de Constantia.
- Declaración de ausencia de aminas de la empresa Quimprex.
- Declaración de ausencia de aminas de la empresa Servicolores.
- Informe de ensayo físico químico N° 67035, del Laboratorio Alimentaria San Martín.
- Certificado de habilitación otorgado por ANMAT al Laboratorio Alimentaria San Martín.
- Declaración de ausencia de nitrosaminas en materiales formables de la empresa Klockner.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-alerta-los-pacientes-y-profesionales-de-atencion-medica-acerca-de-los-hallazgos-de-impurezas>
- https://drive.google.com/drive/folders/1qXVJOVPLkf6eQW_-HFWhKU8LEVQ-QQI?usp=sharing

VAISALA

VIEWLINC DE VAISALA BY AKRIBIS.

SISTEMA DE MONITOREO CONTINUO Y ALARMA 21 CFR PART 11

El sistema de monitoreo continuo de Vaisala es una solución total, con registradores de datos, software viewLinc 5.0, servicio y validación de IQ/OQ. El sistema proporciona una interfaz fácil de usar y registradores de datos precisos para medir la temperatura, la humedad, la presión diferencial, el CO2 y otros parámetros. Diseñado para entornos regulados y críticos, el sistema se puede personalizar para la supervisión ambiental de toda la empresa.



EL SISTEMA DE MONITOREO DE VAISALA PROPORCIONA:

- Software viewLinc 5.0 para monitoreo en tiempo real y alarma de temperatura, humedad y otros parámetros.
- Alertas enviadas a través de una pantalla de PC, mensaje de texto (opcional), alarmas locales o correo electrónico.
- Los informes automáticos históricos y de alarma se guardan en el servidor seguro de viewLinc y se envían por correo electrónico.
- Los registradores de datos se conectan fácilmente: cableado, PoE, Wi-Fi o inalámbrico de largo alcance VaiNet.
- Escalable de uno a miles de dispositivos de detección.
- Grabación fiable y redundante se ejecuta en paralelo a los sistemas de control para una validación simplificada.
- Los servicios de calibración opcionales en el sitio aseguran registros precisos de temperatura y humedad.



www.akribis.info

+54 11 5365 7955

INFO@AKRIBIS.INFO

WWW.AKRIBIS.INFO


akribis
sinergizando conocimiento y tecnología

Investigadores del CONICET avanzan en el desarrollo de un suero terapéutico anti-COVID-19

En pruebas de laboratorio se logró neutralizar el virus y la próxima fase son ensayos clínicos en pacientes. Es uno de los proyectos seleccionados en la convocatoria de la Unidad Coronavirus. CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Un suero terapéutico para tratar pacientes infectados con COVID-19, desarrollado en la Argentina, **mostró en pruebas in vitro capacidad de neutralizar el virus SARS-CoV-2.**

Fruto del trabajo de articulación pública-privada encabezado por el laboratorio Inmunova y el Instituto Biológico Argentino (BIOL), la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (ANLIS), con la colaboración del CONICET, la Fundación Instituto Leloir (FIL), Mabxience y la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), **se trata de un suero hiperinmune anti-COVID-19 para inmunización pasiva. Con este resultado prometedor, Inmunova iniciará en breve la fase de ensayos clínicos en pacientes.**

La inmunización pasiva consiste en administrar anticuerpos a los pacientes contra el agente infeccioso, produciendo su bloqueo y evitando que se propague. Así actúa el suero, que es similar a los que se usan para tratar el envenenamiento por picadura de serpientes y alacranes, intoxicaciones por toxina tetánica, exposición al virus de la rabia e infecciones como la influenza aviar.

Fernando Goldbaum, investigador del CONICET en el **Centro de Rediseño e Ingeniería en Proteínas** (CRIP, UNSAM) y socio-fundador y director científico de Inmunova, explicó: "A diferencia de las vacunas (inmunización activa) que permiten que una persona genere preventivamente sus propios anticuerpos contra determinados patógenos, el suero terapéutico introduce desde afuera anticuerpos que pueden actuar rápidamente en un paciente que ya está infectado. Cuando nos cortamos con un alambre, por ejemplo, lo primero que hacen en darnos un suero antitetánico y luego la vacuna".

Dada la emergencia de la pandemia, la inmunoterapia pasiva es una de las estrategias terapéuticas más promete-



doras que se están investigando en el mundo, para disminuir el impacto y la letalidad del nuevo coronavirus.

El suero anti-COVID-19 se plantea como un tratamiento para pacientes con diagnóstico de la infección para ser administrado en las primeras etapas de la enfermedad. En su desarrollo se utilizó

como antígeno **una proteína recombinante del virus, para obtener anticuerpos policlonales.** El suero producido contiene **gran cantidad de estos anticuerpos con capacidad neutralizante**, es decir, que podría evitar que el virus ingrese a las células que es donde se multiplica.

Para desarrollar el suero terapéutico anti-COVID-19, **Inmunova y el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI-ANLIS)** realizaron pruebas en sus laboratorios –el INEI-ANLIS aisló el virus y midió la capacidad del suero de neutralizarlo. A su vez la **Fundación Instituto Leloir, Mabxience** e investigadores del **CONICET** y la **UNSAM** desarrollaron cantidad suficiente de proteína recombinante para las pruebas.

Con varias décadas de experiencia en la producción de sueros hiperinmunes a nivel nacional e internacional, BIOL desarrolló los lotes de ingeniería del suero para las pruebas pre-clínicas y clínicas, en su planta especializada, cumpliendo con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos. Allí también se podrá producir el suero para cubrir las necesidades de todo el país.

Inmunova, con extensa trayectoria en ingeniería de proteínas recombinantes, anticuerpos e investigación de sueros hiperinmunes, cuenta con un programa de desarrollo para actuar con la celeridad que demanda la pandemia, en cumplimiento con las etapas y estándares científicos establecidos para la investigación de medicamentos. Para ello,



desde el inicio, interactúa con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y un equipo asesor formado por reconocidos infectólogos.

Este proyecto que fue presentado a la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación en respuesta a la **convocatoria “Ideas Proyecto COVID-19” –de la Unidad Coronavirus, creada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación e integrada por el CONICET y dicha agencia–** ha sido uno de los seleccionados por esta iniciativa.

“Me parece importante destacar que se trata del primer producto terapéutico contra el Coronavirus SARS-CoV-2 llevada a cabo enteramente en la Argentina y por científicos Argentinos. Además me gustaría resaltar la importan-

cia de la colaboración público-privada para que esto fuera posible”, señala el investigador.

Características del suero

El suero anti-COVID-19 ha sido desarrollado para inmunización pasiva, siendo la inmunoterapia probablemente la forma más efectiva de atenuar los efectos de la pandemia a corto y mediano plazo.

En este sentido, en la actualidad se está evaluando otro método de inmunización pasiva, la aplicación de plasma de convalecientes, que contiene los anticuerpos que generaron pacientes que se recuperaron de la enfermedad.

Si bien a más largo plazo las vacunas serían la estrategia ideal, estas implican tiempos más extensos de trabajo y posible disponibilidad.

El suero desarrollado se basa en anticuerpos policlonales equinos, que se obtienen mediante la inyección de una proteína recombinante del SARS-CoV-2 en estos animales, inocua para ellos, que así tienen la capacidad de generar gran cantidad de anticuerpos capaces de neutralizar el virus.

“La ventaja de este suero respecto del uso de plasma convalecientes- estrategia que también apoyamos y que ha mostrado hasta ahora ser la más segura y eficaz- es que en caso de que funcione se puede escalar su producción para tratar también pacientes en etapas tempranas de la enfermedad. Sería posible producirlo para toda la población que lo necesite”, explica Goldbaum.

Debido a que el **suero terapéutico mostró en pruebas in vitro la capacidad de neutralizar el virus SARS-CoV-2, ahora avanzará en la etapa de ensayos clínicos en pacientes**, de acuerdo con los requerimientos regulatorios nacionales de la ANMAT, **con el objetivo de demostrar su seguridad y eficacia** para disminuir la letalidad y morbilidad de la infección por el nuevo coronavirus.

“Generalmente, un desarrollo de este tipo necesitaría de años. Sin embargo, gracias a la voluntad de trabajo de las más de setenta personas de las diferentes empresas e instituciones públicas que participaron del mismo, fue posible hacerlo en solo dos meses y medio”, destaca Goldbaum para finalizar. ■

Fuente: Prensa CONICET
Fotografía: Fuente: Inmunova



Asociación entre las normas de las monografías de la farmacopea de EE. UU. (USP), la comercialización de medicamentos genéricos y los costos de los medicamentos con receta médica

Irene B. Murimi-Worstell^{1,2,*}, Jeromie M. Ballreich^{2,3}, Marissa J. Seamans^{2,4}, G. Caleb Alexander^{1,2,5*}

1. Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, United States of America
2. Center for Drug Safety and Effectiveness, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, United States of America
3. Department of Health Policy & Management, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, United States of America
4. Department of Mental Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, United States of America
5. Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, Johns Hopkins Medicine, Baltimore, Maryland, United States of America

#a: Dirección actual: Program in Pharmaceutical Economics and Policy, Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences, Boston, Massachusetts, United States of America

Cita: Murimi-Worstell IB, Ballreich JM, Seamans MJ, Alexander GC (2019) Association between US Pharmacopeia (USP) monograph standards, generic entry and prescription drug costs. PLoS ONE 14(11): e0225109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225109>

Editor: Vadim E. Degtyar, University of California Berkeley, UNITED STATES

Recibido: 6 de marzo de 2019

Aceptado: 29 de octubre de 2019

Publicado: 12 de noviembre de 2019

Derechos de Autor: © 2019 Murimi-Worstell et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten.

Declaración de Disponibilidad de Datos: Los datos de IQVIA World Review Track Data usados en este estudio son datos de terceros y están disponibles para la compra por parte de cualquier investigador en el proveedor de datos IQVIA. Se puede comprar a través del siguiente enlace: <https://www.iqvia.com/>. Los interesados podrían acceder a los datos de la misma manera que los autores. Los autores no tenían privilegios especiales de acceso que otros no tendrían. El Directorio de monografías USP está disponible para su compra a través de www.usp.org. Las otras fuentes de datos, principalmente el Libro Naranja de la FDA y el directorio de los Códigos Nacionales de Medicamentos (NDC) están disponibles

en el sitio web de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (www.fda.gov).

Financiación. Este trabajo está financiado por un subsidio de la Farmacopea de los Estados Unidos, entidad que ha participado en el diseño y la realización del estudio, el análisis y la interpretación de los datos, así como en la revisión del manuscrito final. La decisión de presentar el manuscrito para su publicación ha sido únicamente de los autores.

Intereses opuestos. Caleb Alexander sirve como Presidente del Comité Consultivo de la FDA sobre el Sistema Nervioso Periférico y Central; trabaja como asesor remunerado de IQVIA; es accionista de Monument Analytics, una consultoría sobre atención sanitaria entre cuyos clientes se encuentran tanto empresas de la industria de las ciencias de la vida como demandantes de litigios relacionados con opioides; y es miembro del Comité Nacional de Farmacia y Terapéutica de OptumRx. La Universidad Johns Hopkins ha revisado y aprobado este acuerdo teniendo en cuenta su política de conflicto de intereses. Los demás autores no tienen asociaciones pertinentes que especificar. Estas declaraciones de intereses y los acuerdos de compra de datos descritos en el portal de envío no cambian nuestra adhesión a las políticas de PLOS ONE sobre el intercambio de datos y materiales.

Correspondencia

G. Caleb Alexander, MD, MS

Email: galexan9@jhmi.edu

Resumen

A pesar de la importancia de las normas farmacopeicas, poco se conoce de su efecto en la competencia entre medicamentos. Esta información es de particular importancia debido al creciente costo de los medicamentos con receta médica y a los esfuerzos de legisladores y otros actores por reducir este costo. Se han examinado 982 medicamentos con receta médica aprobados desde 1982 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration) para analizar la asociación entre las normas de la Farmacopea de los EE. UU. (USP, por sus siglas en inglés), la comercialización de medicamentos genéricos y los costos de los medicamentos con receta médica. La presencia de una monografía USP para un medicamento no estuvo asociada con el tiempo de entrada al mercado de un tercer genérico, ni con la probabilidad de que exista un genérico. No obstante, los medicamentos con una monografía USP del medicamento tuvieron en promedio un 50% más de fabricantes genéricos en los EE. UU. que sus contrapartes, considerando factores como el volumen de mercado, la edad, la vía de administración y

la antigüedad. Esta mayor competencia pudo asociarse a un ahorro de aproximadamente us\$ 6.220 millones en 2016, lo que sugiere que las monografías USP de medicamentos pueden jugar un importante papel a la hora de promover la competencia farmacéutica y de reducir los costos de los medicamentos con receta médica.

Introducción

Los costos de los medicamentos con receta médica están creciendo rápidamente en EE. UU. y suponen un importante desafío tanto para los pacientes como para los proveedores y los sistemas de salud (1). Por ejemplo, entre los pacientes que están tomando un medicamento recetado, un 19% declara que ellos o un familiar han partido las píldoras por la mitad o se han saltado dosis, y un 24% afirma que ellos o un familiar no han comprado el medicamento recetado debido al costo (2).

Una causa importante del aumento de los gastos farmacéuticos es el uso de medicamentos con un único proveedor: entre los asegurados, estos medicamentos representan tan solo un 10% de las recetas médicas, pero son

responsables de un 63% del gasto farmacéutico (3). Muchos de los medicamentos con un único proveedor están protegidos por patentes o cláusulas de exclusividad que limitan la entrada de nuevos competidores al mercado. Sin embargo, en el caso de otros productos sí se podría generar competición y reducir el gasto farmacéutico con la comercialización de genéricos. Por ejemplo, se calcula que en los 10 años comprendidos entre 2008 y 2018, los genéricos ahorraron al sistema de salud estadounidense unos 2000 millardos de USD (4).

Dada la posibilidad de ahorro asociada a una mayor competición debida a medicamentos genéricos, esta cuestión ha recibido gran atención por parte de organismos reguladores y legisladores. Por ejemplo, la Enmienda de la Ley estadounidense de Aranceles para Evaluación de Fármacos Genéricos (Generic Drug User Fee Amendments) de 2012 aportó recursos para agilizar la aprobación de medicamentos genéricos seguros y eficaces a través del mecanismo de Solicitud Abreviada de Medicamento Nuevo (Abbreviated New Drug Application o ANDA) (5). De un modo similar, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration o FDA) ha difundido guías para la industria para promover la eficiente presentación y aprobación de solicitudes ANDA (6).

La Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) elabora monografías y estándares físicos para me-

dicamentos aprobados (7-8) y tiene un gran interés en garantizar que los pacientes tengan acceso a medicamentos de calidad. Las monografías USP incluyen el nombre del ingrediente o la preparación; la definición, los requisitos de etiquetado, envasado y almacenamiento, y las especificaciones, que consisten en una serie de pruebas con sus procedimientos y criterios de aceptación. Estas pruebas y procedimientos a menudo requieren el uso de estándares de referencia físicos USP oficiales. Los medicamentos tendrán el contenido, la calidad, y la pureza requerida si cumplen con los requisitos de la monografía y de los capítulos generales aplicables de la Farmacopea de los EE. UU. y el Formulario Nacional (USP-NF, por sus siglas en inglés) (9). El desarrollo de una norma pública depende de factores que incluyen la voluntad de las empresas del sector de participar en el proceso y la complejidad del producto o de la vía de aprobación. La mayoría de las monografías se elaboran utilizando información proporcionada por fabricantes, mientras que otras son desarrolladas internamente por la USP sin apoyo de éstos. Independientemente de si se ha recibido apoyo de la industria, todos los estándares son revisados y aprobados por expertos científicos independientes, con apoyo del personal de la USP, a través de un proceso público (7-13).

Diversos estudios han sugerido que los estándares USP ayudan en las fases de desarrollo de medicamentos y ga-

Desarrollo, innovación y calidad en todos nuestros procesos.

MANEJADORA HOSPITALARIA



Westric es Industria Argentina. Debido al contexto actual de Emergencia Sanitaria en el que se encuentra nuestro país, trabajamos para ofrecer soluciones específicas. Nuestra Manejadora Hospitalaria es una Unidad de Tratamiento Integral del Aire que permite el control de todas sus variables: Filtrado, Calidad de aire interior, Temperatura y Humedad, en áreas críticas como laboratorios farmacéuticos y medicinales; hospitales, sanatorios y centros de salud; industria alimenticia, automotriz y química.

rantía de calidad (10-13). Por ejemplo, en el caso de un excipiente que cumple con USP, basta con citar la norma a la hora de presentar las solicitudes reglamentarias de un medicamento nuevo, sin necesidad de mayor caracterización de dicho excipiente, lo que reduce el tiempo y el costo de desarrollo del producto (13). A pesar de estos beneficios para el proceso de desarrollo de un medicamento, no hemos encontrado datos que cuantifiquen la asociación entre estas monografías y la entrada al mercado de nuevos competidores genéricos, y por extensión, tampoco el efecto de las monografías en el costo de los medicamentos. Por lo tanto, en este estudio se analizaron exhaustivamente 982 medicamentos con receta médica aprobados por la FDA desde 1982 para cuantificar la asociación entre las normas USP, la entrada al mercado de medicamentos genéricos y los costos de las prescripciones.

En general, existen dos tipos de monografías. El estudio se centra principalmente en las monografías USP de medicamentos, en las que se resume la identidad, el contenido, la calidad y la pureza de un producto específico, y no tanto en las monografías de los fármacos (ingredientes farmacéuticos activos), en las que se describe el fármaco pero no la naturaleza de la forma farmacéutica terminada. El razonamiento fue que la información específica del producto incluida en las monografías de medicamentos es más relevante para los posibles competidores genéricos.

Datos y métodos del estudio

Datos

Para realizar el análisis se utilizaron datos procedentes de cuatro fuentes. En primer lugar, se utilizó la versión electrónica del Libro Naranja (Orange Book) de la FDA para obtener información sobre todos los medicamentos aprobados en los Estados Unidos (14). El Libro Naranja incluye los nombres de los ingredientes, la vía de administración, la fecha y el tipo de solicitud, y el nombre del solicitante. En segundo lugar, se vinculó cada producto del Libro Naranja al Directorio de monografías USP (15). Esta relación, realizada para cada combinación de ingrediente-vía (p. ej., furosemida - formulación intravenosa), permitió determinar si había una monografía USP para cada combinación ingrediente-vía del Libro Naranja y la fecha de publicación de la monografía correspondiente. En tercer lugar, se utilizaron los datos de IQVIA World Review Track Data (1997-2016) para obtener los datos de ventas en dólares y en volumen de recetas médicas del mercado farmacéutico estadounidense a nivel de moléculas y de formulación. Finalmente, se emparejó manualmente el nombre de los medicamentos con la versión electrónica del directorio de los Códigos Nacionales de Medicamentos (NDC, por sus siglas en inglés) de la FDA, para relacionar la información obtenida del Libro Naranja con los datos de IQVIA (17).

Muestra del estudio

En el Libro Naranja de la FDA se identificaron 3959 productos aprobados antes del 3 de abril de 2018. Cada una de las combinaciones ingrediente-vía fue analizada por separado, sin incluir los productos biológicos. De estos 3959

productos, 1552 fueron excluidos porque su primera aprobación era anterior a 1982 y no fue hasta ese año que el Libro Naranja de la FDA empezó a especificar la fecha exacta de aprobación. Las fechas de aprobación sirvieron para determinar la edad del medicamento y el orden de entrada en el mercado de los distintos fabricantes de cada medicamento. Debido al interés del estudio en evaluar el tamaño del mercado de los productos justo antes de la comercialización del genérico correspondiente o de la pérdida de exclusividad, 402 medicamentos también fueron excluidos del estudio porque ya tenían alternativas genéricas o porque habían perdido la exclusividad de mercado antes de 1998 y no había datos de ventas de IQVIA para esos productos. También se excluyeron 133 productos con monografías de medicamentos que fueron oficiales antes de la Solicitud de Medicamento Nuevo (New Drug Application o NDA), 359 productos todavía bajo protección de la patente, 332 que no se pudieron emparejar con los datos de IQVIA, 145 a los que no se pudo asignar una clase terapéutica, así como 47 medicamentos de venta libre o suspendidos definitivamente. Como resultado, la muestra final consistió en 982 medicamentos con receta médica (**Figura 1**).

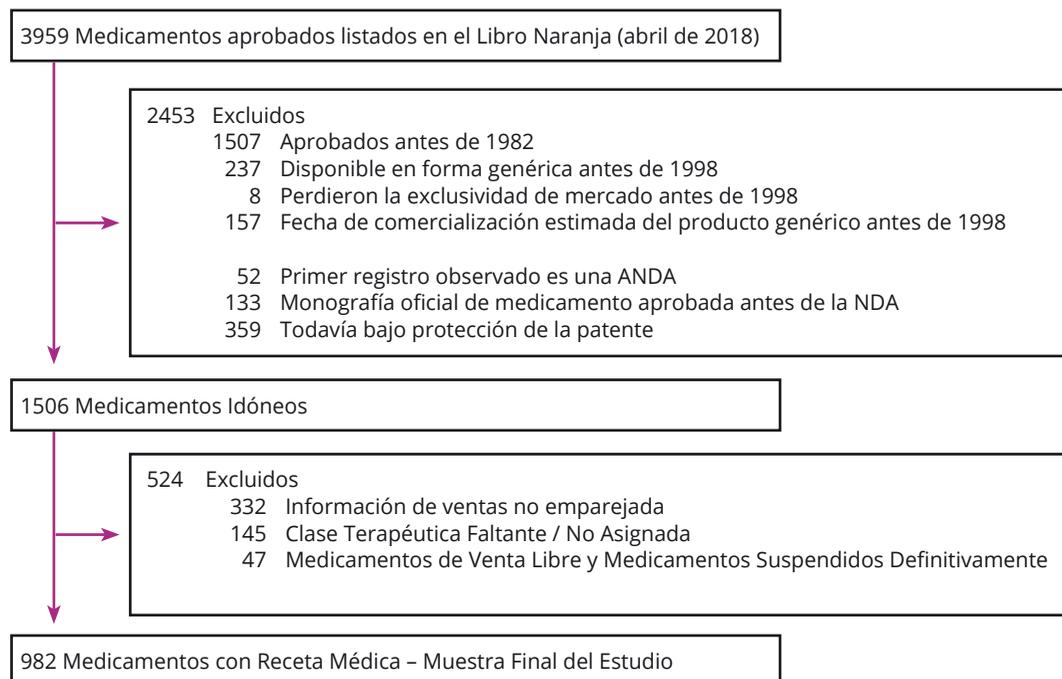
Medidas claves

Se utilizaron tres medidas distintas para examinar el efecto de las monografías USP en la competición de genéricos. En primer lugar, se definió el efecto de las monografías sobre la disponibilidad de por lo menos un fabricante genérico. En otras palabras, se intentó responder a la pregunta: «¿Tienen los productos con monografía USP una mayor probabilidad de contar con un competidor genérico que el resto de los medicamentos?». En segundo lugar, se cuantificó el impacto de las monografías en el tiempo transcurrido entre la entrada al mercado del segundo y el tercer fabricante del producto genérico. Es decir, se intentó examinar si, entre los productos con dos competidores genéricos, el hecho de que exista monografía acelera la comercialización de un tercer genérico. El motivo de elegir el tercer competidor y no uno anterior es que los litigios y la cláusula de exclusividad de 180 días para medicamentos genéricos pueden retrasar la comercialización del primer y el segundo genérico respectivamente. En tercer lugar, se examinó el efecto de las monografías en el número de fabricantes genéricos que finalmente entraron en el mercado.

Análisis estadístico: efecto en la comercialización de genéricos

Primero, se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la prevalencia y el momento de publicación de la monografía USP de un medicamento con respecto a la entrada de nuevos fabricantes en el mercado. Después, se aplicaron ecuaciones de estimación generalizadas con errores estándares bien establecidos para evaluar la asociación entre el hecho de contar con una monografía USP de un medicamento y la existencia de por lo menos un competidor genérico. A continuación, limitando el análisis a medicamentos con dos o más genéricos, se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el impacto de las monografías de medicamentos en el tiem-

Figura 1: Derivación de la muestra del estudio



ANDA = Solicitud Abreviada de Medicamento Nuevo; NDA = Solicitud de Medicamento Nuevo; OTC = Venta libre

PRODUCTOS DESTILADOS S.A.I.C.V.E.

Excipientes FARMA & materias primas para COSMÉTICA

IMPORTACION Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS QUIMICOS DESDES 1961

DUPONT Nutrition & Biosciences

AC-DI-SOL® SD711 - SDW802
 AVICEL® PH PH101 - PH102 - PH103
 PH105 - PH112 - PH113 - PH200 - PH301
 PH302 - PH200 LM - HFE102 - DG
 AVICEL® RC/CL RC591 - CL611
 AVICEL® CE15
 CARRAGENATOS
 ALGINATOS
 PROTANAL® FM6130
 Máscara Peel-Off
 ALUBRA®
 Estearil Fumarato de Sodio

VENATOR

DIÓXIDO DE TITANIO
 HOMBITAN® AFDC101

Innophos

DI-TAB™
 Fosfato Dicalcico Dihidratado:



HPMC (Hidroxi Propil Metil Celulosa)
 E15 - E5 - K4M - E4M
 Ronas Chemicals

SAFIC ALCAN
 INNOVATIVE SOLUTIONS

SAFIC-CARE T SP
 Poliacrilato de sodio
 Agente texturizante.

po que transcurre entre la aprobación de las solicitudes del segundo y el tercer fabricante genérico. El seguimiento de los medicamentos se realizó hasta llegar al resultado de interés, a saber, la aprobación del tercer fabricante genérico o el fin del estudio (3 de abril de 2018). Finalmente, en el modelo analítico principal del estudio, se utilizaron ecuaciones de estimación generalizadas con errores estándares bien establecidos para estimar qué efecto tuvo la existencia de monografía de un medicamento antes de la comercialización del primer genérico sobre la cifra total de competidores genéricos finales.

En el estudio se tuvieron en cuenta una gran variedad de factores adicionales que pueden afectar a la comercialización de medicamentos genéricos en estos modelos, ya sea influenciando la decisión de un fabricante de donar una monografía de un medicamento, o afectando directamente la probabilidad de que una empresa comercialice un genérico. Estos factores incluyeron: (1) la disponibilidad de monografía USP de un fármaco; (2) el tamaño del mercado del medicamento de interés, el cual se estimó utilizando las ventas totales del producto el año anterior a la comercialización del primer genérico o cuando el medicamento perdió la exclusividad; (3) la edad del medicamento, definida como el tiempo transcurrido medido en años desde la aprobación de su NDA; (4) la antigüedad del medicamento, definida como el orden de aprobación del producto respecto a otros medicamentos de su clase; y (5) la vía de administración. Asimismo, cada uno de los modelos tuvo en cuenta el efecto del agrupamiento entre medicamentos de la misma clase terapéutica.

Análisis estadístico: efecto en el gasto en medicamentos

Utilizando los resultados del modelo estadístico principal con el que se examinó el efecto de las monografías de medicamentos en el número de competidores genéricos, se calcularon los ahorros asociados a las monografías USP de medicamentos comparando las ventas reales de un medicamento con una monografía pertinente para un año en concreto con las ventas estimadas para el mismo medicamento si no se hubiera publicado la monografía. El número de fabricantes de un medicamento se basó en el número de fabricantes genéricos aprobados para la combinación específica de ingrediente y vía de administración. A continuación se estimó el número de fabricantes si no se hubieran publicado las monografías USP correspondientes mediante análisis de regresión de los resultados anteriores.

Se comparó el número estimado y real de fabricantes y, utilizando un análisis reciente de la competencia de los medicamentos genéricos y su precio (18), se estimaron nuevos precios basados en la diferencia relativa del número de fabricantes. Los nuevos precios estimados se multiplicaron por el volumen de ventas real para obtener las ventas estimadas del caso en que no hubiera existido monografía USP del medicamento. La diferencia entre las ventas estimadas y las reales es el valor estimado del ahorro de gastos asociado a la presencia de las monografías USP. Las ecuaciones 1-4 resumen los cálculos descritos.

Ecuación 1

$$N_{P,i} = \frac{N_{A,i}}{RTI}$$

$N_{P,i}$ = Núm. estimado de fabricantes genéricos para el medicamento i

$N_{A,i}$ = Núm. real de fabricantes genéricos para el medicamento i

RTI : Razón de las tasas de incidencia

Ecuación 2

$$P_{P,i} = \frac{D_P}{D_A} * P_{A,i}$$

$P_{P,i}$ = Precio estimado para el medicamento i

$P_{A,i}$ = Precio real para el medicamento i

D_P = Reducción estimada del precio según núm. de genéricos estimados

D_A = Reducción real del precio según núm. real de genéricos

Ecuación 3

$$S_i = P_{P,i} * V_{A,i}$$

S_i = Ahorro estimado para el medicamento i

$V_{A,i}$ = Ahorro real para el medicamento i

Ecuación 4

$$S_t = \sum S_i$$

S_t : El ahorro total para el año t es la suma de los ahorros para los distintos medicamentos en el año t

Análisis de Sensibilidad

Se realizaron una serie de análisis de sensibilidad para evaluar la fortaleza de los resultados del estudio. En primer lugar, puesto que el momento de aparición de la monografía de un producto farmacéutico parece estar relacionado con su impacto en los competidores genéricos, se examinó el efecto de haber publicado la monografía de un medicamento antes de la comercialización del segundo y antes del tercer genérico sobre el total de fabricantes de un determinado medicamento. En segundo lugar, en vistas de las diferencias significativas en el tamaño de las clases de medicamentos, se evaluó el efecto del tamaño de la clase terapéutica sobre el efecto estimado de la monografía del medicamento repitiendo el análisis principal con clases de medicamentos de distintos tamaños. En tercer lugar, se observó una importante variación en el tiempo transcurrido entre la aprobación de la NDA y la entrada al mercado del primer fabricante genérico a través de los medicamentos aprobados. Esta variabilidad podría influir en la probabilidad de que se efectúen donaciones de monografías del medicamento, así como en el impacto de la monografía en el mercado de genéricos. Para examinar el impacto de esta variación sobre el efecto estimado de las monografías de medicamentos, se volvió a analizar el modelo principal excluyendo medicamentos con intervalos breves entre la aprobación de la NDA y del primer genérico. En cuarto lugar, puesto que la probabilidad de que un genérico entre en el mercado puede variar debido

a la complejidad del producto, se repitió el modelo principal una vez estratificados los productos en base a su vía de administración. Por último, puesto que no todos los fabricantes del primer genérico cuentan con los 180 días de exclusividad de mercado y teniendo en cuenta la notable reducción de precio asociada a la entrada al mercado del segundo genérico, se realizó un análisis secundario examinando la asociación que tiene una monografía USP del medicamento en el periodo entre la comercialización del primer y el segundo genérico.

Los análisis se realizaron utilizando SAS, versión 9.4 (SAS Institute Inc) y Stata, versión 13 (StataCorp, College Station, Texas). Se consideraron estadísticamente significativos valores bilaterales de $p < 0,05$. El estudio fue exceptuado de revisión por parte de la Junta de Revisión Institucional de Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.

Resultados

Prevalencia y momento de publicación de las normas de las monografías USP oficiales

De los 982 medicamentos con receta médica analizados, existía una monografía del medicamento para aproximadamente dos de cada cinco productos ($n=396$, 40,3%) y una monografía del fármaco para tres de cada cuatro ($n=735$, 74,9%). Los medicamentos de administración oral presentaron la prevalencia más alta de monografías para medicamentos y fármacos. (Tabla 1) La mitad (51%) de las monografías de medicamentos fueron establecidas antes de la entrada del primer genérico en el mercado.

Tabla 1: Prevalencia de las Monografías Oficiales de Medicamentos y Fármacos, Estratificada por Vía de Administración

| Vía, N (%) | Total | con Monografía del Medicamento | con Monografía del Fármaco |
|-------------|-------|--------------------------------|----------------------------|
| Inhalación | 31 | 6 (19,4) | 19 (61,3) |
| Intravenosa | 183 | 66 (36,1) | 109 (59,6) |
| Oral | 553 | 269 (48,6) | 439 (79,4) |
| Tópica | 93 | 29 (31,2) | 73 (78,5) |
| Otras | 122 | 26 (21,3) | 95 (77,9) |
| Total | 982 | 396 (40,3) | 735 (74,9) |

Asociación de las monografías con la presencia de al menos un competidor genérico

En el análisis sin ajustar, los productos con monografía del medicamento presentaron una mayor probabilidad de contar con por lo menos un fabricante genérico (91% vs 45%; razón de probabilidades [OR, *odds ratio*] 3,01; intervalos de confianza [IC] de 95% 2,07 - 4,38) (Tabla 2). Sin embargo, después de ajustar en función de posibles factores de confusión, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de contar con un

TODAS LAS MARCAS. UNA SOLA EMPRESA.



Autorizado por la Dirección de Productos Veterinarios de la Red

CERTIFICADO ISO 9001



REPRESENTANTE EXCLUSIVO



Viales Headspace y HPLC, Membranas filtrantes, Filtros para Jeringa, accesorios para cromatografía

NUEVO!

REPRESENTANTE OFICIAL

Kartell LABWARE



MATERIAL VOLUMÉTRICO

MANEJO DE LÍQUIDOS

DESCARTABLES DE LABORATORIO

BOTELLAS Y ACCESORIOS

PRODUCTOS IDÓNEOS AL CONTACTO CON ALIMENTOS ISO 9001/14001

DISTRIBUIDOR AUTORIZADO



MATERIAL DE VIDRIO



REACTIVOS Y SOLVENTES

IMPORTADOR DIRECTO > SOLICITE CATÁLOGO

Leiva 4676 (1427) CABA • Tel./Fax: 011 4857-5418 / 011 4854-6620 (Lin. Rot.)
Tel.: 011 4856-7788 • e-mail: quimicafenix@quimicafenix.com.ar
www.quimicafenix.com.ar

genérico respecto a la presencia de una monografía USP del medicamento (OR ajustada 0,64; IC 0,38 - 1,09).

Tabla 2: Asociación entre una Monografía Oficial de Medicamento y la Competición de Genéricos*

| Asociación entre una Monografía Oficial de Medicamento y la/el... | Estimación del efecto (intervalos confianza 95%) |
|--|--|
| ...disponibilidad de genéricos | OR no ajust.: 3,01 (2,07; 4,38) |
| | OR ajust.: 0,64 (0,38; 1,09) |
| ...tiempo entre aprobación del segundo y el tercer fabricante genérico | CRI no ajust.: 0,88 (0,73; 1,08) |
| | CRI ajust.: 0,99 (0,80; 1,24) |
| ...número de fabricantes genéricos (Análisis Principal) | RTI no ajust.: 0,01 (0,00; 0,01) |
| | RTI ajust.: 1,53 (1,15; 2,03) |

Abreviaturas: Ajust.: Ajustado; CRI: Cociente de Riesgos Instantáneos, RTI: Razón de las Tasas de Incidencia, OR: Razón de probabilidades (odds ratio)
 *En los modelos ajustados se tuvo en cuenta la presencia de una monografía del fármaco, la edad del medicamento, el tamaño del mercado y la antigüedad del medicamento, la vía de administración y la relación entre medicamentos de la misma clase.

Asociación de las Monografías con el Momento de Entrada al Mercado del Tercer Genérico

De los 508 medicamentos con dos o más fabricantes genéricos, 166 (32,6%) contaban con monografías del medicamento publicadas antes del segundo genérico. En el análisis sin ajustes, la mediana del tiempo transcurrido entre la aprobación del segundo y el tercer fabricante genérico fue de 180 días (IC 103 - 287) y 163 días (IC 98 - 212) para medicamentos con y sin monografías del medicamento respectivamente. (Figura 2) Tras ajustar en función de posibles covariables de confusión, no hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de una monografía de un medicamento y el momento de entrada al mercado del tercer genérico (cociente de riesgos instantáneos [CRI] ajustada 0,99; IC 0,80 - 1,24).

Asociación de las Monografías con el Número de Competidores Genéricos

En promedio, cada medicamento con monografía tiene 7,2 fabricantes genéricos en contraste con 1,7 para los medicamentos sin normas publicadas. Luego de ajustar los valores considerando los factores de confusión relevantes, la cifra de competidores genéricos de los medicamentos con monografía publicada antes de la entrada al mercado del primer genérico fue 1,53 veces (95% IC: 1,15 - 2,03) la cifra de alternativas genéricas de medicamentos sin monografía. En un análisis secundario, la cifra de competidores genéricos de los medicamentos con monografía publicada antes del segundo competidor genérico fue 1,24 (95% IC: 1,03 - 1,49) veces más que para los medicamentos sin monografía, y 1,19 (95% IC: 1,00 - 1,42) veces más si la monografía se publicó antes del tercer genérico.

Ahorro de Costos Asociado a las Monografías USP

El ahorro asociado a la publicación de monografías USP de medicamentos se estimó en 5090 millones y 6220 millones de USD anuales en 2015 y 2016 respectivamente. Asimismo, estos ahorros de costos fueron impulsados por la presencia en el mercado de 386 y 417 fabricantes genéricos adicionales de acuerdo con nuestros estimados debido a la existencia de monografías USP. Estos fabricantes adicionales representaron un 28% del total de fabricantes genéricos de la muestra del estudio.

Análisis de Sensibilidad

Los resultados de los análisis de sensibilidad coincidieron en gran medida con los resultados principales del estudio. Por ejemplo, no hubo diferencias sustanciales en el efecto estimado de las monografías USP de medicamentos sobre el número de genéricos al restringir el análisis a clases de medicamentos con pocos medicamentos. De un modo parecido, se obtuvieron resultados esencialmente similares al analizar de nuevo el modelo principal utilizando distintos umbrales para excluir clases de distintos tamaños o para excluir productos con un tiempo corto entre la fecha de la NDA y la fecha del primer genérico.

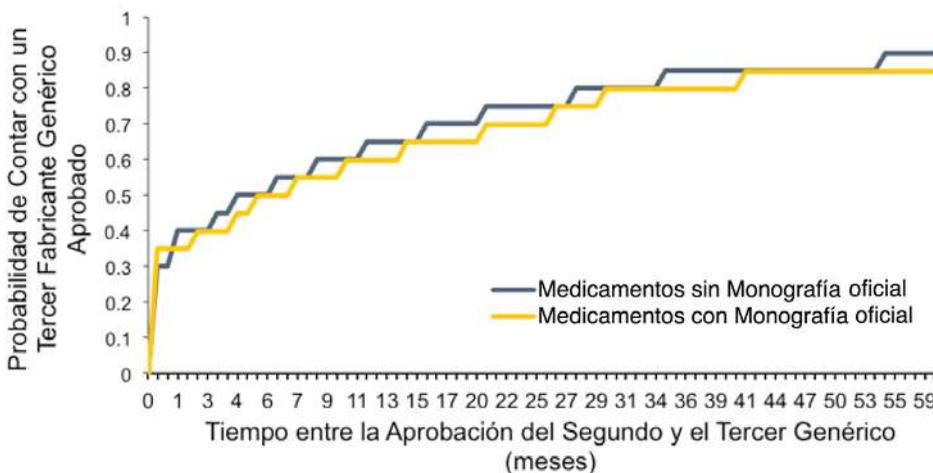


Figura 2: Probabilidad de Contar con un Tercer Fabricante Genérico Aprobado, Estratificada por la Disponibilidad de una Monografía Oficial del Medicamento.

Tabla 3: Análisis de Sensibilidad para Examinar la Asociación entre las Monografías Oficiales de Medicamentos y el Número de Fabricantes de Genéricos.*

| Descripción de la Población del Estudio | RTI (IC 95%) |
|---|-------------------|
| Análisis secundario: Distinto Momento de Publicación de la Monografía del Producto Farmacéutico | |
| Monografía presentada antes del segundo genérico | 1,24 (1,03; 1,49) |
| Monografía presentada antes del tercer genérico | 1,19 (1,00; 1,42) |
| Análisis de Sensibilidad 1: Efecto del Tiempo entre la NDA y la Aprobación del Primer Genérico | |
| Aprobación del primer genérico >3 años tras NDA | 1,60 (1,20; 2,14) |
| Aprobación de primer genérico >5 años tras NDA | 1,60 (1,18; 2,16) |
| Aprobación del primer genérico >8 años tras NDA | 1,85 (1,30; 2,63) |
| Análisis de Sensibilidad 2: Efecto del Tamaño de la Clase Terapéutica del Medicamento | |
| Clases terapéuticas con <10 medicamentos | 1,54 (0,86; 2,76) |
| Clases terapéuticas con <21 medicamentos | 1,65 (1,11; 2,43) |
| Clases terapéuticas con <54 medicamentos | 1,66 (1,23; 2,24) |
| Análisis de Sensibilidad 3: Efectos Específicos de la Vía de Administración | |
| Medicamentos de administración oral | 1,80 (1,34; 2,43) |
| Medicamentos inyectables | 1,11 (0,55; 2,25) |
| Medicamentos de administración tópica | 0,88 (0,51; 1,53) |
| Otras vías de administración | 1,26 (0,60; 2,69) |

Abreviaturas: RTI: Razón de las Tasas de Incidencia, IC: Intervalo de Confianza

*: Todos los modelos tienen en cuenta la presencia de una monografía del fármaco, la edad del medicamento, el tamaño del mercado y la antigüedad del medicamento, la vía de administración y la relación entre medicamentos de la misma clase.

Sin embargo, tras la estratificación por vía de administración, los efectos de las monografías solo fueron estadísticamente significativos en los productos de administración oral. (Tabla 3 y Tabla 4)

Tabla 4: Análisis de Sensibilidad Secundario para Examinar la Asociación entre las Monografías Oficiales de Medicamentos y el Tiempo entre la Aprobación del Primer y el Segundo Genérico

| Asociación entre la Monografía Oficial de Producto Farmacéutico y la/el... | Estimación del efecto (intervalos confianza 95%) |
|--|--|
| ...tiempo entre la aprobación del primer y el segundo fabricante genérico* | CRI no ajust.: 0,82 (0,78; 1,01) |
| | CRI ajust.: 0,88 (0,66; 1,16) |

*El modelo ajustado tiene en cuenta la presencia de una monografía del fármaco, la edad del medicamento, el tamaño del mercado y la antigüedad del medicamento, la vía de administración y la relación entre medicamentos de la misma clase.

Discusión

A pesar de la importancia de las normas farmacopeicas tales como las establecidas por la Farmacopea de Estados Unidos (USP), poco se conoce de su efecto en la competición entre medicamentos. Esta información es de particular importancia debido al creciente costo de los medicamentos con receta médica y a los esfuerzos de legisladores y otros actores por reducir este costo. Para este estudio se analizaron 982 productos aprobados por la FDA desde

1982. Tras tener en cuenta factores como el volumen, la edad, la antigüedad y la vía de administración, aquellos medicamentos con una monografía USP del producto farmacéutico tuvieron, en promedio, un 50% más de fabricantes de genéricos que el resto de los medicamentos. Según los resultados del estudio, la mayor competencia de genéricos, resultante de la presencia de estos competidores, fue asociada a un ahorro aproximado de 6220 millones de USD en 2016. Estos resultados son importantes debido a la creciente preocupación entre pacientes, proveedores y legisladores por el alto costo de los medicamentos con receta médica, así como al profundo interés de éstas y otras partes involucradas por identificar métodos que promuevan una competencia más sólida.

Mientras que las monografías se asociaron a un mayor número de competidores genéricos, es interesante observar que no se encontró una asociación entre las monografías y la presencia de genéricos. Estos resultados sugieren que los factores que impulsan la comercialización del primer genérico difieren de los que influyen en las decisiones de los siguientes fabricantes. Uno de estos factores puede ser el periodo de 180 días de exclusividad que se otorga al primer genérico, el cual ofrece un incentivo financiero a los fabricantes para entrar en el mercado, incluso si se carece de las normas de la monografía (19). Por otro lado, las normas de las monografías USP pueden servir para incentivar a los siguientes fabricantes de genéricos al ofrecerles un acceso directo a procedimientos de fabricación validados y estándares para los productos (10). Mientras que el análisis del estudio no permitió establecer ninguna asociación entre las monografías de medicamentos y la velocidad de la entrada

al mercado de los genéricos, la disponibilidad de estas monografías ampliamente aceptadas puede representar un ahorro para los fabricantes gracias a que reducen o eliminan la necesidad de desarrollar procedimientos de pruebas internos (13). Es interesante señalar que la asociación entre las monografías de medicamentos y la competencia de genéricos solo se pudo observar en productos de administración oral.

Los resultados del estudio sugieren que las monografías USP de medicamentos pueden constituir un importante facilitador de la competencia genérica. No obstante, la competencia se enfrenta a otras barreras importantes. Por ejemplo, las tácticas de retraso estratégico como los acuerdos de pagos compensatorios de patentes (a través de los cuales la empresa innovadora paga al fabricante genérico para que no comercialice su producto aprobado) se han vuelto cada vez más frecuentes y contribuyen a impedir el ahorro que se deriva de la competencia de genéricos (20-21). Un informe de la Comisión Federal de Comercio estadounidense estima que estas tácticas de "pago por retraso" cuestan a los consumidores más de 3500 millones de USD anuales (22). Asimismo, la restricción del acceso a muestras de medicamentos originales mediante estrategias exclusivistas de evaluación y gestión de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) puede impedir la capacidad de los fabricantes de genéricos de duplicar medicamentos de proveedor único (23-25) y es uno de los puntos en los que se centra la ley estadounidense CREATES de 2017 (25, 26). La disponibilidad de las monografías no es la única respuesta a las prácticas contrarias a la competencia en el mercado farmacéutico. Sin embargo, al

publicar normas de productos que los fabricantes pueden utilizar para medir sus productos, las monografías mejoran la igualdad de condiciones y podrían formar parte de soluciones polifacéticas, necesarias para promover el fortalecimiento del mercado genérico.

El presente estudio tiene diversas limitaciones. En primer lugar, es posible que factores no cuantificados o no cuantificables (como los acuerdos de pago compensatorio de patentes) dificulten la interpretación de la principal asociación objeto de estudio. No obstante, se ajustaron los análisis en función de numerosos e importantes determinantes de la entrada al mercado y se realizaron diversos análisis de sensibilidad que permiten suponer que los resultados del estudio están bien establecidos frente a distintas suposiciones. En segundo lugar, puesto que la USP depende de las donaciones de los fabricantes para elaborar monografías de medicamentos, la presencia de una causalidad inversa es teóricamente posible, pues hay mayores probabilidades de recibir donaciones de aquellos medicamentos con diversos fabricantes. Para reducir este riesgo, se estratificaron los análisis en función del momento de las donaciones para la monografía de un medicamento respecto al número de fabricantes aprobados del medicamento. En tercer lugar, la información sobre la asociación entre el número de competidores genéricos y el precio de los medicamentos se basó en análisis publicados que examinaban sólo el mercado de medicamentos de asegurados a través de empleo, los que pueden no ser representativos de todo el mercado farmacéutico estadounidense. En cuarto lugar, los motivos para otros retrasos en la comercialización de genéricos tales como las demandas judiciales o las cláusulas de exclusividad de mercado durante 180 días para el primer genérico no afectan a todos los productos de manera universal ni constan explícitamente en los datos del estudio de forma que puedan analizarse los medicamentos afectados. Por ejemplo, puede suceder que algunos fabricantes renuncien a sus 180 días de exclusividad o compartan la concesión con otros fabricantes. Para aislar mejor la asociación entre las monografías USP de medicamentos y el momento de entrada al mercado del fabricante del genérico, el análisis se centró en el momento de comercialización del tercer genérico y se realizaron análisis secundarios del momento de entrada del segundo competidor. Por último, el cálculo del ahorro atribuible a las monografías de medicamentos se basó solo en los productos examinados y se centró en un año natural concreto; no se cuantificaron los cambios del volumen de medicamentos debidos a los efectos de la modelación de precios.



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

Laboratorio de Control S.A.

NUESTROS SERVICIOS

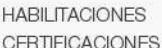
NUEVO EQUIPO ICP-OES PRECIO PROMOCIONAL

- **Espectrofotometría de Absorción Atómica**
- **Espectrofotometría Infrarroja**
- **Microbiología**
- **Ensayos Físicoquímicos**
- **Análisis por Cromatografía Líquida (IR-DAD-UV-FL-COND)**
- **Desarrollo y Validaciones de técnicas analíticas**

- **Análisis de efluentes**
- **Cromatografía gaseosa (Detectores FID, μ DCE, DCT)**
- **Tamaño de Partícula (Difracción Laser - Microscopia)**
- **Ensayos Mét. Elisa (Micotoxinas - Gluten)**
- **Análisis de agua (Físicoquímico y Microbiológico S/ Ley - CAA)**

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

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









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

Conclusión

Los elevados y crecientes costos de los medicamentos con receta médica en los Estados Unidos siguen siendo un tema de gran preocupación e interés público. A pesar de que no existen soluciones sencillas, una estrategia para abordar estos costos es aumentar la competencia en el mercado mediante el ingreso de medicamentos genéricos. Los resultados de este estudio sugieren que, al ofrecer información que facilita la fabricación de genéricos, las normas farmacopeicas pueden jugar un papel importante en este proceso. Mientras que actualmente una gran parte de los medicamentos más caros del mercado no tienen competencia como consecuencia de las patentes o la exclusividad de mercado, otros productos presentan un escenario en el que las normas farmacopeicas pueden ayudar a promover una competencia de genéricos más fuerte, a ejercer presión para reducir los precios y, finalmente, a lograr un ahorro considerable en el costo para la sociedad. ■

Contribuciones de Autor

Conceptualización: Irene B. Murimi-Worstell, Jeromie M. Ballreich, Marissa J. Seamans, G. Caleb Alexander.

Selección de datos: Irene B. Murimi-Worstell.

Análisis formal: Irene B. Murimi-Worstell, Jeromie M. Ballreich.

Adquisición de financiación: G. Caleb Alexander

Metodología: Irene B. Murimi-Worstell, Jeromie M. Ballreich, Marissa J. Seamans, G. Caleb Alexander.

Supervisión: G. Caleb Alexander

Redacción-borrador original: Irene B. Murimi-Worstell.

Redacción-revisión & edición: Jeromie M. Ballreich, Marissa J. Seamans, G. Caleb Alexander

Referencias

IQVIA Institute for Healthcare Informatics Medicine use and spending in the US: a review of 2017 and outlook to 2022.; April 2018. Disponible en: <https://www.iqvia.com/institute/reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-review-of-2017-outlook-to-2022>, Consultado el 9.19.2018

1. DiJulio B, Firth J, Brodie M. Kaiser health tracking poll: August 2015. Menlo Park, CA: The Henry J. Kaiser Family Foundation. 2015 Sep.
2. Association for Accessible Medicines. The Case for Competition: 2019 Generic Drug and Biosimilars Access and Savings in the U.S Report. Disponible en: <https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2019-09/AAM-2019-Generic-Biosimilars-Access-and-Savings-US-Report-WEB.pdf>. Accessed on 10.25.2019
3. Association of Accessible Medicines. Generic Drug Access and Savings in the U.S. (2017) Disponible en: <https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2017-07/2017-AAM-Access-Savings-Report-2017-web2.pdf>. Consultado el 9.19.2018
4. Food US. Drug Administration Safety and Innovation Act. Public law. 2012 Jul:112-44.
5. Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration. Good ANDA Submission Practices: Guidance for Industry (2018) Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM591134.pdf> Accessed on 9.27.2019
6. Anderson L, Higby G. The spirit of voluntarism: a legacy of commitment and contribution: the United States pharmacopeia 1820-1995. United States Pharmacopeial; 1995 Sep 1.
7. Heller WM. The United States Pharmacopeia Its Value to the Professions. JAMA. 1970 Jul 27;213(4):576-9.
8. USP-NF, General Notices: 4. Monographs and General Chapters. Disponible en: <https://online.uspnf.com/uspnf> Consultado el 10.15.2018

30 AÑOS
1990-2020

Creciendo Juntos

DX

DROMEX
ARGENTINA

Polimorfismo cristalino: aplicaciones en fármacos y técnicas de caracterización

Florencia Di Salvo y Sebastián Suárez

Departamento de Química Inorgánica Analítica y Química Física/ Instituto de Química Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía-CONICET (DQIAQF/INQUIMAE-CONCIET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. flor@qi.fcen.uba.ar, seba@qi.fcen.uba.ar

Resumen

La cristalografía, el crecimiento cristalino y las técnicas de caracterización de materiales cristalinos son herramientas importantes para los profesionales que se desempeñan tanto en el ámbito académico como así también, en el sector productivo. Solo por citar algunas aplicaciones, las mismas se utiliza en la industria farmacéutica, cosmética, de cementos y cerámicos, petrolera, de pinturas y pigmentos, de polímeros y plásticos, y de alimentos, entre otras. Por otro lado, el polimorfismo es la capacidad que presentan algunos compuestos de cristalizar en formas cristalinas diferentes (también llamados polimorfos), y es probablemente uno de los fenómenos más fascinantes de la química del estado sólido. En el presente trabajo se introducirán las características y propiedades de los sólidos cristalinos, discutiendo la clasificación y particulares de las diferentes formas cristalinas que se conocen. Para ilustrar los conceptos fundamentales se describirá brevemente la historia del ritonavir, como uno de los ejemplos referentes de la relevancia del estudio de las formas cristalinas en el contexto de la producción, manufactura y comercialización de fármacos. Además, se presentarán las diferentes técnicas de caracterización de estado sólido. Se incluirán las aplicaciones más relevantes de las técnicas instrumentales de interés para el desarrollo de ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) y comercialización de medicamentos.

Diversidad de los sólidos cristalinos

Cerca del 90% de los IFAs son (pequeñas) moléculas orgánicas con un peso molecular menor a $600 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Además, la mayoría de los IFAs se encuentran en estado sólido en condiciones ambiente, por lo que es importante estudiar las propiedades fisicoquímicas de dicha fase (1). Existen dos tipos principales de categorías de sólidos: cristalinos y amorfos. Los sólidos cristalinos, son aquellos en los que los átomos, iones o moléculas se disponen en forma ordenada describiendo un patrón de repetición periódica en las tres direcciones, lo que se identifica también como la celda unidad (mínima porción del espacio que permite describir al material) (Figura 1). Son materiales generalmente muy estables, y presentan una solubilidad y velocidad de disolución bien establecidas. La mayoría de los medicamentos se comercializan en forma cristalina. Por otro lado, en los materiales amorfos no existe una distribución regular dentro

del sistema; su organización interna es aleatoria y con alto grado de desorden. Los sólidos amorfos generalmente se disuelven a velocidades mayores que los correspondientes cristalinos. La forma amorfa suele ser usualmente menos estable que la cristalina y suele ser higroscópica (o sea, presenta una mayor tendencia a absorber agua de la atmósfera en condiciones de humedad) (2).

Los sólidos cristalinos, junto con otras formas de materia condensada (cerámicas, polímeros, cristales líquidos, etc.), son la base de la tecnología moderna. De esta forma, la investigación básica y la producción de nuevos materiales en estado sólido "diseñados a medida", con las propiedades físicas y químicas deseadas, no sólo requieren de la síntesis, sino también de los procesos de obtención de cristales. Por ello, la capacidad de generar cristales de alta calidad se ha convertido en un área en sí misma de la cristalografía. La cristalización (particularmente la cristalización a partir de una solución) es el proceso por el cual se pueden obtener sólidos cristalinos y se emplea, además, invariablemente como metodología de separación y procedimiento de purificación. Además de la pureza (química y estructural), las propiedades físicas de un material dependerán fuertemente de este proceso. Incluso pequeños cambios en las condiciones de cristalización pueden alterar significativamente las propiedades del material resultante, como, por ejemplo, el tamaño de partícula, la forma cristalina (ver más adelante), las características superficiales, la pureza y consecuentemente, las propiedades termodinámicas y mecánicas (3). Una "regla simple" establece que los procesos de cristalización realizados en condiciones cercanas al equilibrio suelen producir las formas cristalinas relativamente más estables. Por otro lado, suelen formarse fases inestables si se realiza la cristalización en situaciones extremas, como ser el enfriamiento rápido de soluciones. En estos casos, no sería la termodinámica la que determina la forma cristalina del material, sino la cinética. Sin embargo, las explicaciones teóricas más complejas involucran una combinación de factores termodinámicos y cinéticos, así como también estructurales. Como ya se introdujo, las propiedades físicas y químicas de los compuestos en estado sólido están relacionadas al tipo de fase o forma cristalina en la que se encuentre. Entre las formas cristalinas a las que se hace referencia, se destacan los polimorfos, los co-cristales, las sales y los solvatos o hidratos (Figuras 2).

presentamos
nueva
identidad



akrimet

División de Metrología

La importancia de la calibración en los procesos de medición

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

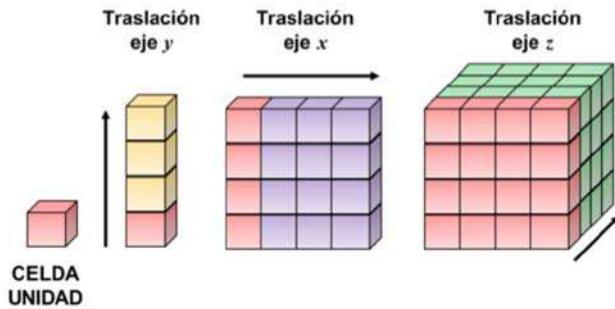


www.akrimet.com

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



Figura 1: Sólidos cristalinos: se disponen en forma ordenada describiendo un patrón de repetición periódica en las tres direcciones (celda unidad, en rojo).



Un solvato es un compuesto cristalino en el que moléculas del solvente cristalizan en la misma red cristalina que las moléculas del soluto. Cuando el solvente que cristaliza es agua estamos en presencia de un hidrato, siendo el más frecuente en moléculas pequeñas. Por otro lado, es posible la formación de una sal si el IFA contiene grupos ácidos o básicos capaces de dar lugar a su forma iónica. El sistema resultante (sal) estará compuesto por la forma iónica del IFA y su contraión correspondiente. Se elige una sal en lugar del IFA libre (compuesto neutro, sin ionizar), si este presenta desventajas como incapacidad de cristalizar, alta higroscopicidad o baja estabilidad y/o

solubilidad. La elección de los potenciales contraiones se establece en base a diferencia de constantes de acidez/basicidad, toxicidad, etc. Finalmente, si el IFA cristaliza juntamente con otra/s molécula/s, las cuales se encuentran en la misma red cristalina y en estado eléctricamente neutro, entonces a esa forma cristalina se la conoce como co-cristal. Se utilizan generalmente a los co-cristales cuando se está en presencia de ácidos y bases débiles. En el diseño de co-cristales es fundamental el concepto de *synthon* supramolecular (o *sintón* para su traducción), descrito por Desiraju en la década del 90 (4). El mismo se define como un arreglo espacial de interacciones intermoleculares que ocurren frecuentemente en estructuras cristalinas, siendo el mismo puramente probabilístico. Teniendo en cuenta entonces, que determinados *sintones* supramoleculares presentan alta estabilidad es posible seleccionar pares de moléculas que presenten los grupos funcionales adecuados para desarrollar dichos arreglos en el estado sólido cristalino.

Polimorfismo

El polimorfismo es un fenómeno por el cual un compuesto químico da lugar a más de una forma cristalina, que mantienen la misma fórmula molecular pero que se apilan/empaquetan en la red cristalina en una disposición tridimensional diferente en el espacio dando lugar a **estructuras cristalinas diferentes** (Figura 2, izquierda). A cada una de estas formas cristalinas se las llama **polimorfos**,

Figura 2: Diversidad de los sólidos cristalinos. Los sistemas que se encuentran dentro del recuadro con línea punteada celeste, algunos autores los denominan "pseudo-polimorfos", aunque como se observa en la clasificación, cada uno de ellos presenta una denominación racional en función a su composición.

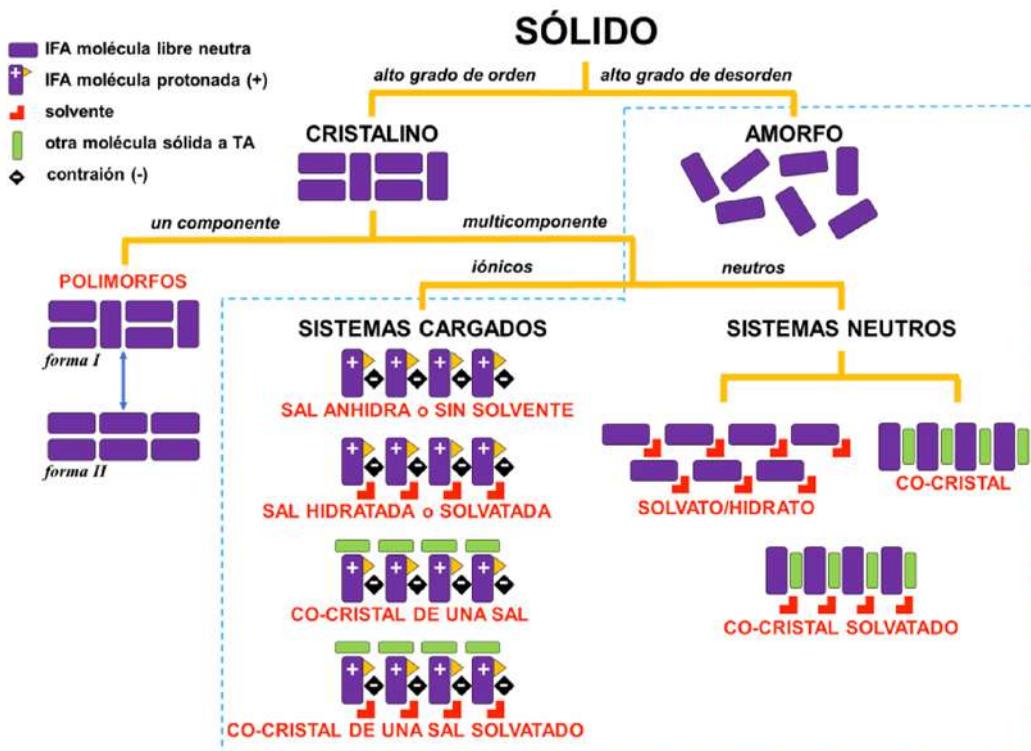


Figura 3: Proceso de manufactura, distribución y caracterización de un fármaco



su identificación y estudio son de vital importancia dado que las propiedades físicas de cada una de ellas pueden ser diferentes. La clasificación polimorfos y “pseudo polimorfos” continúa siendo un tema de gran debate. Nosotros hemos decidido seguir las definiciones y propuestas establecidas por Joel Bernstein (2) quien ha sido un gran referente en el tema (Figura 2).

La industria farmacéutica y las diferentes áreas de investigación vinculadas poseen un importante interés en el polimorfismo y en el desarrollo de otras fases cristalinas como los solvatos, hidratos, sales y co-cristales, debido a la diversidad que estos representan en relación con las propiedades y aplicaciones, y a las ventajas vinculadas a la propiedad intelectual. El 59% de los principios farmacéuticos activos listados en la *European Pharmacopoeia* (EP) presentan más de una forma cristalina; dentro de este porcentaje un 12% son solvatos y un 30% son hidratos (3). Dichas estadísticas dan una idea de la importancia del fenómeno del polimorfismo y el estudio de las formas cristalinas en general, en la industria farmacéutica. Por ejemplo, dos polimorfos de un mismo IFA pueden tener distinta solubilidad, fluidez, compresibilidad e higroscopicidad, y hasta puede llegarse a la situación en la cual uno de ellos presente toxicidad o algún otro efecto indeseado al administrarse (2). Es por ello, que el proceso de manufactura y distribución del fármaco debe desarrollarse en condiciones que permitan garantizar la pureza cristalina del producto y, por ende, la ausencia del/los polimorfo/s indeseado/s y cualquier otra forma cristalina distinta a la de interés. Para poder establecer ese control, es necesario conocer los tipos de formas cristalinas presentes y los posibles procesos de transformación entre ellas, y comprender la relación entre las propiedades observadas y

las características estructurales. Asimismo, en el proceso de desarrollo de fármacos, conocer las propiedades en estado sólido en una etapa temprana del mismo ayuda a evitar problemas de manufactura, permite modificar y comprender el rendimiento de las drogas, brinda información de cómo almacenarlas y otorga la posibilidad de innovación (Figura 3).

Polimorfismo y propiedades fisicoquímicas

En junio de 1998 en la Conferencia Internacional de SIDA de Ginebra, ritonavir, el IFA de las cápsulas de Norvir (Abbott), se identificó como el componente clave de varias terapias combinadas utilizadas en ese momento para el tratamiento exitoso de las infecciones por VIH. Este hallazgo mejoró la efectividad terapéutica de muchos de estos tratamientos, resultando en un importante aumento de la recomendación y comercialización de Norvir en todo el mundo. Para ese momento, Norvir era fabricado con éxito, sin embargo, unos meses después de la conferencia, un cambio repentino en las propiedades fisicoquímicas del ritonavir obligó a la empresa a detener su producción y eventualmente, condujo a una interrupción del suministro de Norvir a los millones de pacientes con VIH que estaban utilizando la droga para sus tratamientos. La forma cristalina de ritonavir había cambiado inesperadamente. Este “cambio” resultó en una marcada alteración de la solubilidad del IFA, que a su vez generó una modificación de su biodisponibilidad en menos de un 5%, afectando marcadamente el efecto terapéutico de la droga. El producto Norvir fue retirado del mercado. Se realizó un intenso esfuerzo de investigación para comprender y resolver el problema y una vez superada esa

etapa, introdujeron al mercado una nueva formulación del Norvir (5). Este cambio al que se hace referencia se debió a la obtención de otro polimorfo de la forma sólida del IFA (*forma II*). A partir de ese caso, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) resolvió establecer nuevas regulaciones con relación al estudio de las propiedades fisicoquímicas de los IFAs y su vínculo con las formas cristalinas.

Caracterización de Sólidos Cristalinos

Para poder llevar a cabo todas las actividades mencionadas, se tiene que caracterizar físicamente cada una de las formas cristalinas asociadas a un IFA y/o al proceso de obtención de cada una de ellas, con el mayor número posible de técnicas experimentales de estado sólido. A continuación, describiremos brevemente algunas de las técnicas más utilizadas (6) (Figura 4).

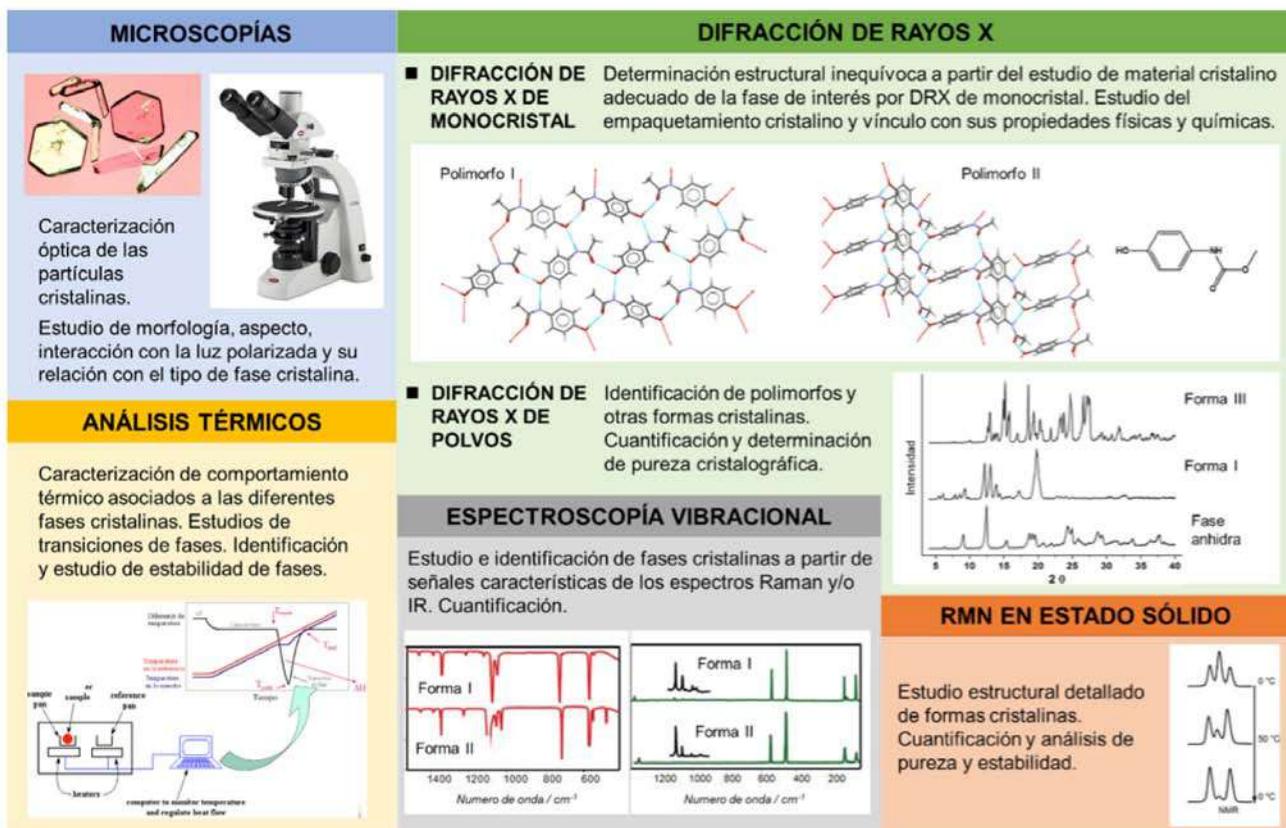
La microscopía óptica con polarización (PLM = *Polarized Light Microscopy*) posibilita la identificación del hábito cristalino y el tamaño del cristal. Típicamente, el hábito cristalino está determinado por la estructura interna y se clasifican de acuerdo con la relación que se observa entre las caras del cristal. En este sentido, la detección de diferentes tipos de cristales para muestras cristalinas de un mismo compuesto puede ser un indicio de polimorfismo. EL uso además de una platina con rampa de temperatura adosa (HSM = *Hot Stage Microscopy*) permite realizar estudios

de las partículas cristalinas en función de la temperatura y el tiempo. Además, un análisis asociado al estudio de morfología y características de los sólidos cristalinos es el ensayo de cristalinidad (7). Existen otras técnicas de microscopía también de utilidad pero que requieren equipamiento más sofisticado, que son la microscopía de fuerza atómica (AFM), microscopía electrónica de transmisión (TEM) y microscopía de barrido de efecto túnel (STM).

Las diferentes formas cristalinas presentan diferentes comportamientos con relación a la absorción/ liberación de calor durante su proceso de calentamiento/enfriamiento. El análisis térmico se utiliza para estudiar la relación entre las propiedades fisicoquímicas y la temperatura. Las curvas de análisis térmico producidas se pueden aplicar para evaluar las similitudes y diferencias entre formas cristalinas de los diferentes IFAs. Es posible por ejemplo estudiar fenómenos como, fusión, transiciones de fase, reacciones químicas, deshidratación o pérdida de solvente, entre los más relevantes para los IFAs. Existen tres métodos principales de análisis térmico: (DSC= *Differential Scanning Calorimetry*), análisis termogravimétrico (TGA = *Thermo-Gravimetric Analysis*), análisis térmico diferencial (DTA= *Differential Thermal Analysis*).

La difracción de rayos X es la técnica más clásica y confiable para estudiar formas cristalinas. Se puede utilizar para distinguir material cristalino de amorfo, para identificar diferentes formas o fases cristalinas (polimor-

Figura 4: Técnicas de caracterización de sistemas sólidos cristalinos y otros sistemas ordenados



fos, solvatos, co-cristales, etc), para analizar mezclas de compuestos, para determinar la estructura cristalina y para determinar los parámetros de la red cristalina. La cristalografía de moléculas pequeñas hace uso de la difracción de rayos X de monocristal (SCXRD = *Single Crystal X-Ray Diffraction*) para determinar de forma inequívoca la estructura tridimensional de las moléculas de bajo peso molecular. Por otro lado, la difracción de rayos X de polvos (PXRD = *Powder X-Ray Diffraction*), es aquella que se aplica usualmente a material policristalino. Ambas técnicas proporcionan mediciones exactas y precisas de los parámetros estructurales de una manera que ningún otro método puede hacerlo.

Para diferentes formas cristalinas, las longitudes de enlace y los ángulos de unión son diferentes y, por lo tanto, los niveles de energía vibracional y rotacional también lo serán. Por lo tanto, diferentes formas cristalinas presentarán diferentes espectros vibracionales. La espectroscopia Raman es una técnica usada para estudiar modos de baja frecuencia como son los rotovibratorios. La luz láser incidente interactúa con fonones u otras excitaciones en el material a estudiar, provocando un cambio en la energía de sus fotones. El desplazamiento en energía da información sobre los modos vibracionales en el sistema. La espectroscopia infrarroja (IR) proporciona una información similar, pero complementaria.

Finalmente, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de estado sólido (SSNMR = *Solid State Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*) es una técnica poderosa para analizar la estructura y la dinámica de muchos compuestos y materiales inorgánicos, orgánicos y organometálicos sólidos, incluidos los cristales. Existen ligeras diferencias en el entorno químico de los átomos en diferentes estructuras cristalinas, lo que resulta en diferentes desplazamientos químicos, los cuales se pueden registrar mediante espectros de RMN ^{13}C en estado sólido. Los espectros se pueden aplicar para analizar la dinámica y los entornos químicos de los átomos en los cristales. Por lo tanto, la espectroscopía de ^{13}C RMN en estado sólido se puede aplicar para el análisis de la forma cristalina de cristales mixtos y la determinación de formas cristalinas.

Conclusiones

Aunque las propiedades químicas y fisiológicas de un compuesto farmacéutico determinan el potencial del compuesto como un producto farmacéutico comercialmente viable, las propiedades de estado sólido del mismo son extremadamente importantes para determinar si puede fabricarse de forma reproducible. En este contexto, son claves los estudios para determinar la potencialidad de un compuesto para formar múltiples polimorfos, en qué condiciones se obtiene el polimorfismo, así como también las propiedades físicas y la estabilidad de cada uno. Más aún, la gran mayoría de los problemas de manufactura encontrados a escala comercial están relacionados con las propiedades físicas de los IFAs y/o excipientes. Cualquier cambio en el proceso de fabricación de un IFA, o del producto final, debe contemplar la posibilidad de cambios polimórficos. Debe conocerse si existe la posibilidad de que la molécula IFA forme múltiples polimorfos y la facilidad de la interconversión entre dichas formas polimórficas. En resumen, el conocimiento y la comprensión del polimorfismo son importantes durante todo el ciclo de vida del producto, ya que puede afectar su desarrollo, solubilidad, biodisponibilidad, la fabricación, la calidad y la estabilidad del mismo. ■

Referencias

1. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Brittain, H. G., Ed.; M. Dekker: New York, 1999.
2. Bernstein, J. Polymorphism in Molecular Crystals; IUCr Monographs on Crystallography; Oxford University Press: Oxford, U.K., Vol. 14, 2002.
3. Griesser, U.J., The importance of solvates. In: Hilfiker R, editor. Polymorphism in the pharmaceutical industry. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 211–257, 2006
4. Sarma, J., y Desiraju, G. R. in Crystal Engineering: The Design and Applications of Functional Solids, ed. K. R. Seddon and M. J. Zaworotko, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1999.
5. Bauer, J., Spanton, S., Henry R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W. y Morris, J., Ritonavir crystal forms, an extraordinary example of conformational polymorphism, *Pharmaceutical Research*. 18, 859–866, 2001.
6. Qiao, Y., Qiao, R., He, Y., Shi, C., Liu, Y., Hao, H., Su, J. y Zhong, J. Instrumental analytical techniques for the characterization of crystals in pharmaceuticals and foods. *Cryst. Growth Des.*, 17, 6138–6148, 2017.
7. Libro Farmacopea Argentina 7ª Ed, 2014.



Dra. Florencia Di Salvo. Se graduó de licenciada en química en la FCEN-UBA en 2003 y obtuvo su título de doctora en 2007 en la misma casa de estudios. Realizó una estancia postdoctoral en el instituto de Ciencias de Materiales de Barcelona, España entre 2009 y 2012. Actualmente se desempeña como profesora e investigadora en el DQIAQF/INQUIMAE-CONCIET, FCEN-UBA.



Dr. Sebastián Suárez. Se graduó de licenciado en química en la FCEN-UBA en 2011 y obtuvo su título de doctor en 2015 en la misma casa de estudios. Realizó una estancia postdoctoral en la Comisión Nacional de Energía Atómica, en el Departamento de Física de la Materia Condensada. Actualmente se desempeña como docente e investigador en el DQIAQF/INQUIMAE-CONCIET, FCEN-UBA

Ambos son co-responsables de los laboratorios de Difracción de rayos X de monocristal y de Difracción de Rayos X de polvo y desarrolla proyectos de investigación vinculados a la ingeniería cristalina de diferentes sistemas, crecimiento cristalino y cristalografía. Poseen numerosas publicaciones científicas en revistas internacionales y presentaciones a congresos del área. Ambos están a cargo de la coordinación y dictado de cursos de Cristalografía en la FCEN y además, son docentes y coordinadores del Programa de Actualización de la FCEN-UBA: "Caracterización Estructural y Análisis de Propiedades de Sólidos Cristalinos", orientado al sector productivo.

Página Web del Grupo de Investigación "Química Estructural e Ingeniería Cristalina": <http://qcris.ti.fcen.uba.ar>
Página Web Servicios vinculados a la caracterización de sólidos cristalinos: <http://drx.qi.fcen.uba.ar/>

Síntesis y caracterización de materiales de referencia certificados de impurezas de ingredientes farmacéuticos activos

Lucía Gandolfi Donadío^{1,2}, Laura Hermida¹, Judith Molinari¹, Cecilia Alberti¹, Matías Ciarlantini¹, Leandro Santos¹, Antonella Scravaglieri¹, Diego Fischer¹, Julieta Heba¹, Ana Bellomo¹, Luciano Paolo¹, Sergio Rillo¹, Mabel Puelles¹, Patricia Gatti¹, María J. Comin^{1,2*}

1) Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI)

2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

* Disertante en el V Congreso Internacional de Farmacia y Bioquímica Industrial EXPOFYBI 2019, Buenos Aires, 10-13 Septiembre 2019

Introducción

A partir de la promulgación de Ley N° 19.511/1972, el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) fue designado Instituto Nacional de Metrología. En función de la reglamentación de esta ley, el INTI es responsable de producir, mantener y diseminar los patrones nacionales de medida, y diseminar trazabilidad metrológica en todo el territorio nacional. Esta diseminación se establece principalmente al Sistema Internacional de Unidades (SI). Además, tiene un rol en el aseguramiento de la calidad de las mediciones vinculadas con la producción industrial, la equidad en el comercio, y el cuidado del ambiente, la salud, los alimentos y la seguridad pública. La necesidad de mejorar las mediciones en la actualidad es una premisa fundamental del desarrollo industrial y por ende económico, de nuestro país.

Numerosas mediciones requieren de Materiales de Referencia Certificados (MRC) cuya función es establecer un valor de referencia para una propiedad contra la cual se compara el valor obtenido para la medición de interés. Según la norma ISO 17034:2016 "Requisitos generales para la competencia de los productores de materiales de referencia", un Material de Referencia (MR) se define como "un material o sustancia suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más de sus propiedades específicas, que se ha establecido como adecuado para el uso intencionado en un proceso de medición". Por lo tanto, los MRs pueden ser utilizados en la comprobación y validación de métodos de medición. Un Material de Referencia Certificado (MRC) es un MR caracterizado por un procedimiento metrológico validado para una o más de sus propiedades específicas, acompañado por un certificado que entrega el valor de la propiedad, su incertidumbre asociada y una declaración de la trazabilidad metrológica. Se pueden emplear principalmente en la calibración de instrumentos de medición y para estimar el sesgo de una medición. El uso apropiado de los MRs o MRCs se establece en función de los requisitos de trazabilidad e incertidumbre para una medición.

Combinando las capacidades existentes en INTI de investigación y desarrollo en síntesis química, caracterización de pequeñas moléculas y en la producción de MR para distintos sectores industriales, nos planteamos como objetivo el **Desarrollo de Materiales de Referencia Certificados de**

Sustancias Relacionadas (SR) de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs).

Las Sustancias Relacionadas son impurezas presentes en los IFAs, que pueden provenir de las materias primas dependiendo de su origen, generarse durante el proceso de síntesis del IFA, la elaboración y/o almacenamiento del producto. Su presencia y concentración deben controlarse en función de su toxicidad, según lo indicado en la Farmacopea Argentina y/o Farmacopeas internacionales. En general, estas sustancias son comercializadas por organizaciones internacionales, como por ejemplo la *United States Pharmacopea* (USP) o la *European Pharmacopea* (EP), y por lo tanto deben ser importadas. En algunos casos, aún no se dispone de sustancias relacionadas comerciales, ya sea por el dinamismo de los lanzamientos de nuevas moléculas, o bien por el descubrimiento de impurezas en IFAs no codificadas, como sucedió en 2018 con el descubrimiento de nitrosaminas en algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como valsartan, losartan, entre otros [1].

A partir de la firma de un convenio con ANMAT en 2015, el INTI elabora MRCs en el marco del Programa de Desarrollo de Sustancias de Referencia del INAME-ANMAT, en base a un listado consensuado de impurezas de IFAs, en relación a las necesidades de los laboratorios farmacéuticos.

Para comercializar un producto farmacéutico, los laboratorios deben presentar ante ANMAT un registro con el control de calidad del producto según farmacopea. Allí se describen los métodos de análisis a utilizar para cuantificar las impurezas codificadas, para los cuales debe contarse con MRs de estos compuestos. INAME tiene un portfolio limitado de Sustancias de Referencia (SR) disponibles, por lo tanto permite el uso de SR de proveedores extranjeros, como USP o EP, pero su importación es muy costosa, lo que justifica la necesidad de su producción local. En este sentido, en el año 2017 por ejemplo, se importaron MRs de SR por más de u\$s2.000.000, a un valor promedio de u\$s1.500 por unidad de venta, comúnmente 50 mg.

Las capacidades de Síntesis Química, Química Analítica y Metrología del INTI, permiten contribuir a aumentar la provisión nacional de MRs disponibles para la industria farmacéutica, con un ahorro potencial relacionado con la disminución de las importaciones. Por lo tanto, **el objetivo**

fundamental de este proyecto es mejorar la eficiencia en el control de calidad de los medicamentos, a través del desarrollo nacional de MRC siguiendo los lineamientos de las normas internacionales, a saber ISO 17034:2016 e ISO GUIDE 35:2017.

Metodología

En la Tabla 1 se muestran las etapas involucradas en la producción de MRCs de Sustancias Relacionadas de IFAs en INTI. Cada etapa incluye actividades, que van desde la selección de la sustancia a producir, hasta la confección del certificado, que es un requisito para los MRC.

Tabla 1: Etapas necesarias para la producción de un Material de Referencia Certificado de Sustancias Relacionadas de Ingredientes Farmacéuticos Activos.

| Etapa | Actividades |
|--|--|
| Elección de la sustancia relacionada a desarrollar | Estudio de prefactibilidad técnico/económica: - Disponibilidad del MRC/MR en el mercado - Laboratorios potencialmente interesados - Antecedentes bibliográficos sobre la síntesis |
| Estudios preliminares | -Evaluación de antecedentes de síntesis y propiedades fisicoquímicas de la sustancia de interés seleccionada - Previsión de insumos y desarrollo de proveedores - Análisis de costos |
| Obtención del candidato a MRC por síntesis química | - Desarrollo del proceso de síntesis - Desarrollo de controles de proceso - Optimización - Escalado y obtención del lote |
| Caracterización del candidato a MRC | - Caracterización por técnicas espectroscópicas (RMN, IR, EM) - Otras caracterizaciones (DSC) - Impurezas orgánicas e inorgánicas. - Contenido de agua y solvente residuales. - Asignación de pureza por RMN cuantitativo (qRMN) |
| Fraccionamiento y acondicionamiento | - Selección de la masa por unidad de venta - Selección del envase y las condiciones de almacenamiento - Fraccionamiento |
| Homogeneidad | - Muestreo y verificación de homogeneidad de lote |
| Estabilidad | - Estudios de estabilidad en corto y largo plazo |
| Confección del certificado | - Evaluación e integración de resultados - Asignación de título - Declaración de la ruta de trazabilidad metrológica - Cálculo de incertidumbre |

A partir de estudios de prefactibilidad técnico/económica (Tabla 1), se seleccionaron los siguientes candidatos a MRCs para producir en el mediano plazo:

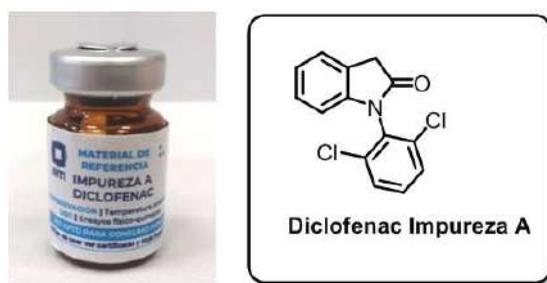
- Diclofenac Impureza A
- Ibuprofeno Impureza C
- Paracetamol Impureza J
- Carvedilol Imp D (la impureza C ya había sido producida

e incorporada al listado del INAME)

Resultados

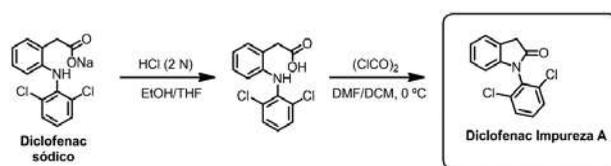
Uno de los primeros MRC seleccionados, que está disponible para la industria farmacéutica es el Diclofenac Impureza A (Ver Fig. 1). La principal causa de su elección es que el diclofenac es un IFA presente en más de 200 productos, que son comercializados en nuestro país por más de 50 laboratorios farmacéuticos. La EP ha discontinuado su producción, mientras que la USP lo comercializa a través de Merck a un precio de us\$ 2.383,70 por frasco de 25 mg.

Fig. 1: Unidad del MRC de Diclofenac Impureza A (100 mg) producida por el INTI (izquierda); estructura química de la Sustancia Relacionada correspondiente (derecha)



En cuanto a su factibilidad técnica, la síntesis de la Impureza A del Diclofenac es un proceso simple de dos pasos de reacción, que además parte de una materia prima económica y accesible (diclofenac sódico). El primer paso consiste en la obtención del diclofenac ácido por tratamiento con ácido clorhídrico en THF/etanol (Fig. 2). Por escalado secuencial de este proceso (5 @10 @100g) se obtuvo un producto sólido con un rendimiento cercano al 100%.

Fig. 2: Esquema de síntesis de la Impureza A del Diclofenac. Se muestran los dos pasos de síntesis seleccionados y los principales reactivos involucrados.



Para el segundo paso de síntesis, la formación de la lactama, se siguió el procedimiento descrito por Wang et al. [3], incorporando algunas modificaciones para lograr un proceso escalable, que permitió obtener un lote de 80 g de Diclofenac Imp. A con un rendimiento de 80% y alta pureza.

Una vez obtenido el candidato a MRC se realizaron las siguientes mediciones para su caracterización, utilizándose un enfoque directo por qRMN:

- Espectrofotometría Infrarroja
- RMN ¹H, ¹³C, ¹H-¹H, ¹H-¹³C
- Espectrometría de Masas
- Título por RMN cuantitativo (qRMN)
- Impurezas Relacionadas

- Residuo por Ignición
- Contenido de Agua (Karl Fisher)
- Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La Figura 3 muestra ejemplos de las caracterizaciones realizadas para verificar la estructura química del candidato a MRC y verificar su pureza. Los espectros de masa y termogramas obtenidos por DSC, se corresponden con los esperados para la estructura química de la Impureza A del Diclofenac y la ausencia de posibles impurezas provenientes de la síntesis.

Para asignar el título al candidato a MRC se empleó un método primario de medición: RMN cuantitativo (qRMN). Se prepararon soluciones de la muestra y un estándar interno de ácido benzoico NIST (*National Institute of Standards and Technology*) trazable al 3,5-BTMFBA, (NIMJ Lot 4601a 99.96±0.06%) del Instituto Metrológico Nacional de Japón (NIMJ). Los espectros RMN se obtienen bajo parámetros específicos, medidos y optimizados para cada molécula. Un requisito para poder emplear qRMN es que tanto la muestra como el estándar deben presentar al menos una señal cada una, que esté libre de superposiciones e interferencias, por esto se incluyen experimentos RMN 2D para verificar la ausencia de señales provenientes de otras sustancias en las regiones de interés del espectro (ver Fig.4). Se realizaron los cálculos correspondientes para obtener el título del MR y la incertidumbre asociada, a partir de cuatro mediciones independientes, por triplicado.

La Pureza determinada para la Impureza A de Diclofenac desarrollada en INTI fue de 100 ± 1 (fracción máscica %). El valor certificado posee trazabilidad al Sistema Internacional de Unidades (SI) a través de procedimientos primarios de medición (qRMN). La incertidumbre expandida fue calculada multiplicando la incertidumbre estándar por un factor de cobertura k=2 que provee un nivel de confianza de aproximadamente 95%, bajo una distribución normal. Con estos resultados se emitió el certificado correspondiente y se obtuvo el MRC INTI -MRC010 - IAD

001 (CAS: 15362-40-0; IUPAC *1-(2,6-Dichlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one, N-(2,6-Dichlorophenyl)-2-indolinone*).

Como se mencionó anteriormente, otra de las sustancias relacionadas seleccionadas para la producción del MRC respectivo fue la **Impureza C del Ibuprofeno** (4-isobutylacetofenona; CAS 38861-78-8). Existen más de 150 productos en el mercado nacional que contienen ibuprofeno y sus combinaciones con otros IFAs, que son comercializadas por alrededor de 40 laboratorios. El estándar USP está disponible en ampollas de 0,2 ml y actualmente es importado por Merck a un precio de u\$s1.682 x 3 ampollas.

La Impureza C puede en teoría obtenerse a partir de ibuprofeno, que es una materia prima accesible y económica. Se tomó como referencia el esquema de síntesis propuesto por Mete et al. para la obtención de aldehídos y cetonas a partir de ácidos arilacéticos en medio acuoso [4]. En el trabajo se describen las condiciones para la ruptura oxidativa del ácido (en este caso ibuprofeno) por acción de un oxidante como el persulfato de potasio (K₂S₂O₈) en medio acuoso a reflujo, para obtener la cetona correspondiente. Cabe aclarar que se trata de una reacción en fase heterogénea, ya que el ibuprofeno no es soluble en fase acuosa. Los autores reportaron un rendimiento del 89% hasta una escala de gramos. Sin embargo, no se logró reproducir estos resultados; por el contrario, se obtuvieron numerosos productos de oxidación y gran parte del ibuprofeno quedó sin reaccionar, alcanzando un rendimiento inferior al 15%. Por lo tanto, se procedió a estudiar diferentes condiciones para optimizar el rendimiento. Se varió la concentración del oxidante, el tiempo y temperatura de reacción y se emplearon distintos solventes (mezclas de agua y acetonitrilo), sin lograr mejoras sustanciales en los resultados.

Se decidió cambiar la estrategia, ensayando una reacción en medio homogéneo. Se ensayaron distintas condiciones variando la relación ibuprofeno-oxidante, tiempo y temperatura, y pH. La Figura 5 muestra el esquema básico para la síntesis de la Impureza C a partir de Ibuprofeno.

Fig. 3: Ensayos de caracterización realizados al candidato a MR del Diclofenac Impureza A. Espectro de masa obtenido en un espectrómetro Waters-Quattro Premier XE, en modo de ionización Electrospray positivo (ESI+) (izquierda); termogramas obtenidos por DSC en un equipo MettlerStar SW 8.10, realizando ciclos de calentamiento-enfriamiento-calentamiento (derecha).

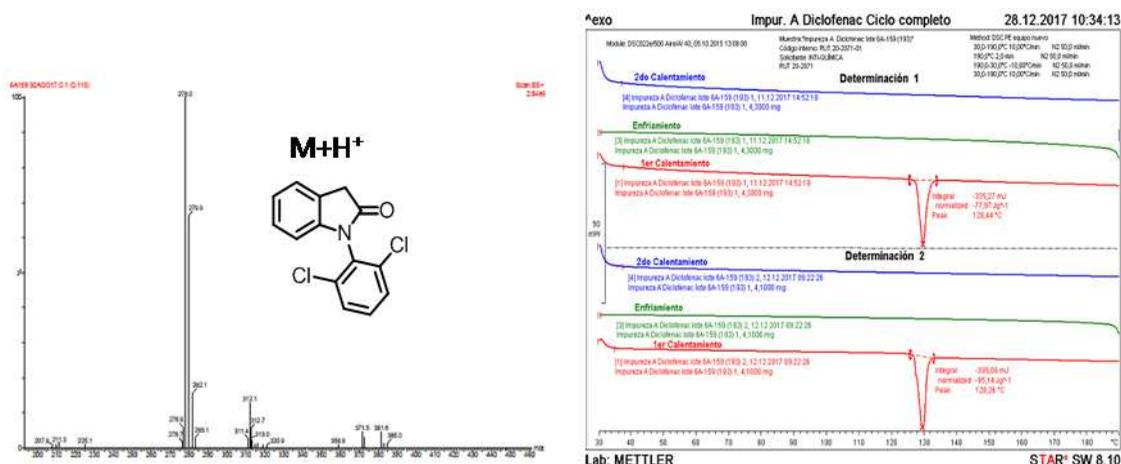


Fig. 4: Determinación de pureza del candidato a MR Diclofenac Impureza A por RMN cuantitativo (qRMN) en un equipo BRUKER DPX400MHz. Comparación con el Estándar Interno (EI) de ácido benzoico del NIST trazable al SI a través del MRC 3,5 BTfBA NIMJ 4601a (izquierda); espectro 2D de correlación 1H-1H para verificar la ausencia de interferencias en las regiones de interés del espectro (derecha).

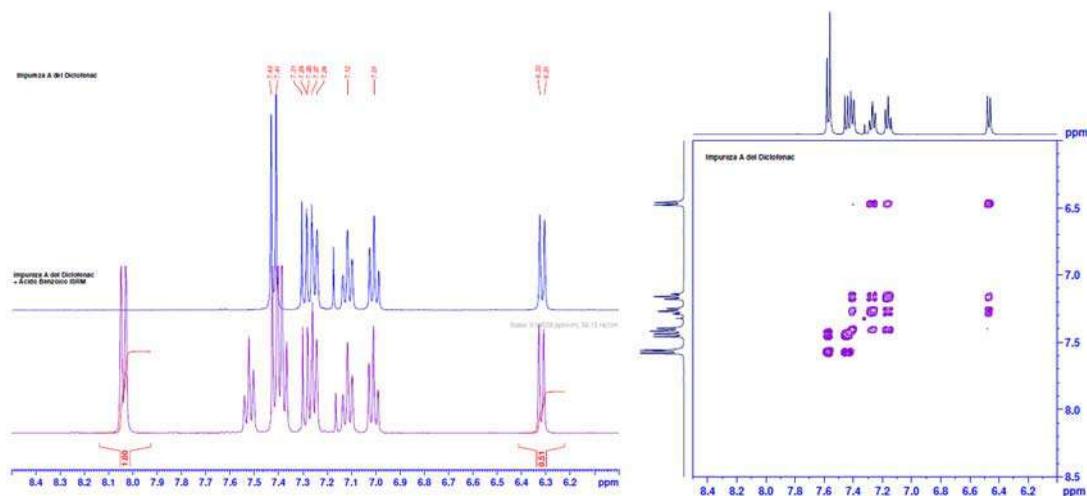
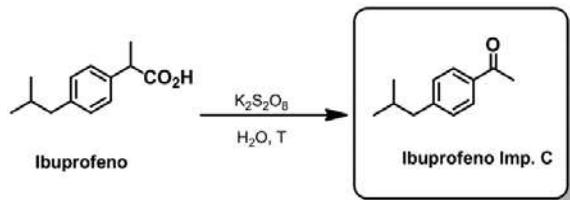


Fig. 5: Esquema de síntesis de la Impureza C del Ibuprofeno seleccionado para la obtención del MRC.



Las mejores condiciones halladas resultaron en un rendimiento del 40% para una escala de hasta 10g. Este producto fue purificado por columna y se obtuvo un candidato a material de referencia de alta pureza, según lo observado por RMN. Si bien el rendimiento de la reacción es relativamente bajo, se logró una mejora del *work up*, del control de proceso (ahora en fase homogénea) y un proceso escalable de una única etapa de reacción y a partir de un material de partida económico. Los próximos pasos serán el escalado y la caracterización del lote para obtener el MRC de la Impureza C del Ibuprofeno.

También comenzó a ensayarse la síntesis de dos impurezas de interés: **Paracetamol Impureza J** (CAS 539-03-7) y **Carvedilol Impureza D** (CAS 51997-51-4). Hasta el momento se obtuvieron resultados promisorios hasta una escala de 20g, con rendimientos de 77 y 82% respectivamente.

Por otro lado, en el INTI desarrollamos procesos de síntesis para obtener impurezas a pedido, empleando las herramientas ya descritas para el desarrollo de MRC. Estos materiales son provistos de un título por qRMN para declarar su pureza. Algunos ejemplos de los IFAs para los cuales se sintetizaron impurezas son: Fingolimod, Sildenafil, Dronedrona, Ivabradina, Mitoxantrona, Topiramato, Gabapentina y Valsartan.

Conclusiones:

La producción y distribución de Materiales de Referencia Certificados, empleados en diversas mediciones, son fundamentales para fortalecer los controles de calidad de muchos sectores industriales y promover su desarrollo. En particular, la accesibilidad de los laboratorios farmacéuticos a MRC de Sustancias Relacionadas contribuye a la competitividad de las empresas, ya que podrían disponer de estos materiales a costos razonables, evitando la importación. En algunos casos incluso, pueden desarrollarse procesos para obtener impurezas no disponibles en el mercado, necesarias para el control de materia prima y producto terminado según el origen de la materia prima.

El INTI a partir de sus capacidades y experiencia en Síntesis Química, Química Analítica y Metrología, colabora en forma permanente con ANMAT y con las empresas del sector farmacéutico y farmoquímico, en el desarrollo nacional de Materiales de Referencia Certificados de impurezas de IFAs, para mejorar la eficiencia del control de calidad de los medicamentos. ■

Referencias

- [1] <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/actualizacion-sobre-las-impurezas-de-nitrosaminas-47429>
- [2] Chung, M., Dos Santos, J., Oliveira, E., Blau, L., Menegon, R., Gonçalves Peccinini, R. Synthesis, ex Vivo and in Vitro Hydrolysis Study of an Indoline Derivative Designed as an Anti-Inflammatory with Reduced Gastric Ulceration Properties. *Molecules*14(9): 3187-3197, Agosto 2009.
- [3] Wang, F., Finin, J., Tait, C., Quirk, S., Chekhtman, I., Donohue, A. Ng, S., D'Souza, A., Tait, R., Prankerd, R. The Hydrolysis of Diclofenac Esters: Synthetic Prodrug Building Blocks for Biodegradable Drug-Polymer Conjugates. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105(2): 773-785, Febrero 2016.
- [4] Mete, T., Khopade, T., Bhat, R. Oxidative decarboxylation of arylacetic acids in water: One-pot transition-metal-free synthesis of aldehydes and ketones. *Tetrahedron Letters* 58(29):2822-2825 Julio 2017.

La importancia de analizar el fracaso laboral

Lic. Alejandra Figini

Country Manager Argentina y Uruguay GI Group

Hoy en día existen en el mercado innumerable bibliografía dedicada a cómo conseguir el trabajo ideal. Sin embargo, no he encontrado ninguna que se dedicara o al menos basara sus dichos en una profunda investigación sobre **porqué un gran número de aspirantes bien calificados, que postulan a vacantes técnicamente afines a su perfil, son excluidos o auto excluidos de organizaciones importantes en cortos períodos de tiempo.**

Esta rotación tiene un alto costo económico para ambas partes: no sólo por los costos de selección, que a veces no llegan a 1/12 del salario anual, sino por los costos internos de decisiones erradas o presupuestos asignados a un recurso que finalmente no es útil a la empresa. Por el lado del candidato, la teórica estabilidad económica con la que soñó (y a la que seguramente acompañó de gastos o inversiones familiares o personales acordes) no dura lo previsto.

Pero es mucho mayor el costo emocional por ambas partes:

Es sabido que una Dirección que apoya a un gerente nuevo, a quien se le asignan recursos humanos ya existentes, y lo desplaza en menos de 12 meses, pierde credibilidad ante quienes continúan en la organización, y la tarea de volver a validar a un nuevo recurso (con la sospecha generalizada que tal vez tampoco prospere) hace que algunos departamentos se conviertan literalmente "tierra de nadie".

Para el candidato, una exclusión no voluntaria o una renuncia obligada por la presión psicológica en corto tiempo, puede tener consecuencias gravísimas. Una visión personalizada y parcial del conflicto, sumada a una estructura de autoestima baja o con estructuras poco sólidas, puede tener consecuencias insólitas desde conductual.

Dedicada al área de selección de personal desde hace más de 15 años, tengo la clara sensación de que nos seguimos equivocando cuando encaramos procesos selectivos de gerencia media.

Podríamos demostrar esto a través de la conocida ley de Murphy de recursos humanos que dicta que "las personas son ascendidas hasta su propio nivel de incompetencia", de este modo ponemos la culpa en el candidato que no cumplió las expectativas y simplemente encaramos un reemplazo. Pero las estadísticas dicen que en realidad estamos más cerca de Mc Neil, cuando dice que "Nos contratan por nuestras cualidades técnicas, y nos despiden por nuestra incompetencia emocional".

Basándome en las entrevistas de egreso aportadas por clientes, y entrevistando personas que perdieron su puesto de primera responsabilidad con personal a cargo en distintos países de América Latina, obtuve los siguientes resultados:

Sobre 175 casos, sólo el 46% de las personas seleccionadas para gerencias medias continuaba en su puesto después de los 12 meses. 38 personas renunciaron, mien-

tras que la altísima cifra de 52 habían sido desvinculados o reacomodados en puestos diferentes, como salida alternativa y no como promoción. En esta última situación sólo se encontraban 12 personas.

Por qué alguien renunciaría a un puesto de trabajo al que recién ingresó, y que suponía una mejora salarial o de status?

En el dramático 88% de los casos, los interesados admiten que se fueron por causas que si las habrían sabido al ingreso, no hubieran aceptado la propuesta (ahorrándose y ahorrando a la empresa el costo económico y emocional del egreso)

Encontramos en este segmento temas vinculados no tanto al objetivo del puesto (sobre lo que más se informa al candidato) sino sobre la tarea diaria o temas "domésticos" de la empresa, que suelen omitirse en las entrevistas previas, en donde ambas partes hacen lo posible por mostrar lo mejor de sí. Encabezando los problemas hayamos: política de viajes, de recupero de gastos, herramientas de trabajo asignadas (como computador personal y celular, que no son beneficios sino herramientas necesarias en la mayoría de los casos), política de decisiones y presupuesto general del área, etc.

Debemos recordar que un proceso de selección no es un proceso igualitario: el candidato que postula para un trabajo no está en las mismas condiciones que quien lo ofrece, por lo tanto es raro encontrar postulantes que se animen a preguntar durante el proceso de selección cosas como: voy a tener oficina propia? Los gastos de los viajes los pago yo y los reintegro? En cuánto tiempo? Si mi departamento necesita un recurso más, puedo contratarlo o necesito 10 autorizaciones previas?

Estas cuestiones que suelen parecernos triviales, no lo son cuando estamos hablando de retener recursos. A modo de ejemplo, uno de los entrevistados a quien llamaremos "Pablo" me confió lo siguiente:

"Dejé un puesto de encargado de compras en una Pyme de envergadura, en donde tenía oficina propia y compartía una asistente, para pasar al mismo puesto en una multinacional. Aunque el trabajo era esencialmente el mismo, jamás pensé que me meterían en un box sin ventanas, que estaría en hoteles de 2 estrellas en los viajes al interior y que debía viajar domingos y volver los sábados, quitando así tiempo a mi familia. En mi CV era bueno el cambio, en la práctica me sentía como caminando para atrás en mi carrera. Resistí 6 meses, después preferí el desempleo".

Como tantos otros, Pablo había pasado por una entrevista de selección en una bonita consultora del microcentro porteño, y luego por otra en la sala de reuniones de la empresa. Nunca vio su lugar de trabajo, y no se animó a preguntar (o dio por hecho lo que no era).

Es increíble que mientras existe en Recursos Humanos una casi total aceptación de la importancia de la conducta del individuo y de la importancia de los factores emociona-

les en la gerencia, mientras se derraman litros de tinta en libros que hablan al respecto (entre los que incluyo el mío) y se gastan millones de pesos en presupuestos anuales de capacitación orientados a desarrollar las competencias de los gerentes de nivel medio, cuando uno indaga en cómo se seleccionan los candidatos en la gran mayoría de las empresas, seguimos con la antigua trilogía básica de CV – 1 o 2 entrevistas – psicotécnico tradicional. Lo que es, en términos conductuales, igual a nada.

El CV es por sobre todo, una herramienta de ventas, que se limita a entregar (de forma decorada) información imprescindible pero fáctica de la persona (dónde, cuándo, qué hizo) Nada aporta sobre los motivos enumerados dentro del “fracaso”.

La entrevista de 30 minutos, ya sea en la consultora o con la empresa interesada, es en un amplio número de casos simplemente una transmisión de impresiones. Nadie especialista en el área se atrevería a asegurar que puede tener una cabal idea del desempeño futuro de una persona en tan poco tiempo. Dicho por sus propios protagonistas, suele transformarse, en el mejor de los casos, en una charla amable en donde un consultor muy interesado encubrir la vacante o un gerente muy ocupado en su día a día tiñen las realidades en informes de entrevista que a veces parecen calcados unos de otros.

Analizando los despidos, las razones conductuales y emocionales arrasan con respecto a los conocimientos técnicos. Casi nunca se hecha a alguien porque no sabe: casi siempre es porque no puede, no quiere, no consigue, no

se adapta. Un gerente entrevistado, “Sergio” me comenta su caso: “Necesitábamos a alguien para “ayer”, Llamé a la consultora de siempre. Me mandaron tres candidatos, todos aptos, con informes psicotécnicos de los que deduje que ninguno estaba loco. Charlé con cada uno unos 30 minutos, en medio de los llamados y mis tareas habituales. Elegí al que me pareció mejor, y no resultó. Al año tuve que sacarlo, era un buen técnico, pero sin pasta de gerente”

Aunque hay excepciones,

- Sigue habiendo CV de personas aspirando a puestos gerenciales sin ninguna formación en la conducción de equipos, selección de personal y evaluación de desempeño. Error de los candidatos.
- Sigue habiendo departamentos de RRHH y consultoras que no se toman en serio el relevo de aspectos conductuales e higiénicos de los puestos, ni de los candidatos. Error del área.
- Sigue habiendo empresas con gerentes que necesitan personal (y del bueno) pero no están dispuestos a “perder el tiempo” detallando perfiles o enumerando aspectos conductuales, o leyendo cuidadosamente los informes, o teniendo entrevistas en profundidad. Error de las empresas.

Hace 20 años Art Mc Neil decía “las personas son admitidas por su competitividad técnica, y despedidas por su incompetencia emocional”. Será cuestión de empezar a creerle de una vez, y a cambiar los procesos de selección en serio. Por el bien de ambas partes. ■



iButton® Devices

THERMOBUTTON

Revolucionarios Data Loggers digitales de Temperatura y Humedad

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

| THERMOBUTTONS | | | | |
|--------------------------------|------------------------|---|---|---------------------------|
| | TPD4521 | TPD4522 | TPD4523 | THD4520 |
| Rango de Temperatura | -40/ +85°C | 0/ +125°C | 15 a 140°C | -20/ +85°C 0 a 100%H.R. |
| Resolución | 0,5°C | 0,5°C 0,0625°C | 0,5°C | 0,6% H.R. 0,04%RH.R |
| Exactitud | +/-1°C | +/-0,5°C entre 20°C y 90°C ; +/-3°C entre 100 y 110°C; +/-1,5°C a 2°C entre 115 y 125°C | +/-1,5°C entre 110 y 140°C +/-7°C fuera de (110°C a 140°C) | +/-0,5°C entre -10 y 65°C |
| Capacidad de datos a Registrar | 2048 | 8192 | 8192 | 8192 |
| Intervalo de toma de datos | 1 a 255 min | 1 a 255 min | 1 a 255 min | 1 seg a 273 hs |
| Material | Acero Inoxidable | | | |
| Vida útil de batería | Hasta 10 años | | | |
| Alarmas configurables | SI | | | |
| Dimensiones | ø16mm x 0,6 de espesor | | | |

La solución ideal para controlar la Temperatura de sus productos durante:

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



info@akribis.info
www.akribis.info

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



Protección más allá del Embalaje

Elizabeth Shen

Gerente de Marketing Técnico de Colorcon S.A.

Introducción

Hay muchos factores a tener en cuenta en la búsqueda de la garantía de la calidad de los medicamentos, incluidas las soluciones de humedad ambiental, estabilidad y envasado. Si todos estos aspectos se abordan a lo largo de los procesos de fabricación y almacenamiento, el producto puede protegerse de todas las posibles amenazas a la calidad y eficacia.

La exposición a la humedad ambiental puede conducir a la degradación de los ingredientes farmacéuticos activos sensibles, afectando gravemente la estabilidad y eficacia del medicamento. Tradicionalmente, estos tipos de productos se han envasado utilizando materiales de barrera de humedad de baja permeabilidad, o bien envasados con desecantes para protegerlos de la humedad. Si bien estas soluciones ciertamente pueden ser eficaces, se asocian con costos más altos. Estas contribuciones a los costos pueden ser significativas cuando se trata de productos de menor margen, como productos farmacéuticos genéricos o productos de venta libre. La consideración cuidadosa del diseño y la composición del producto puede incorporar múltiples capas de protección contra la humedad, sin añadir costos significativos (ver Figura 1).

Mantener la integridad

Comprender la estabilidad del producto requiere conocimiento y consideración desde múltiples perspectivas. Las pruebas de estabilidad a largo plazo han sido un pilar del desarrollo de productos farmacéuticos, con condiciones ambientales claramente definidas para estudios acelerados y en tiempo real.

La EMA, en una guía recientemente publicada sobre las pruebas de estabilidad en uso de medicamentos humanos, tiene como objetivo considerar lo que sucede una vez que el medicamento llega al paciente (1). Esta directriz se refiere a los medicamentos en envases multidosis que pueden exponer el producto a peligros ambientales no deseados y otros agentes que pueden contribuir a la degradación. Las pruebas requieren la simulación de su uso en la práctica, con muestreo en condiciones ambientales normales, eliminando dosis a intervalos especificados y analizando la eficacia.

La calidad del producto también debe tener en cuenta los cambios de temperatura y humedad que puedan ocurrir antes o después de la retirada del embalaje primario, incluido el almacenamiento a granel, el transporte o el reenvasado. A menudo hay una consideración limitada dada a las condiciones de almacenamiento cuando la forma de dosificación ha sido dispensada por el farmacéutico, cuidador o paciente.

No es inusual que los medicamentos del paciente se transfieran a un clasificador de píldoras, o que un paciente simplemente coloque su medicamento en cualquier recipiente conveniente - o incluso un bolsillo de ropa.

Mantener la integridad de las formas de dosificación oral sólidas una vez que han dejado el empaque primario sigue siendo una prioridad para garantizar la eficacia del producto; por lo tanto, envase primario por sí solo no debe considerarse como la única protección para las formas de dosificación sensibles a la humedad.

Figura 1: Niveles de desarrollo de formulaciones y diseño de productos que afectan la protección contra la humedad.

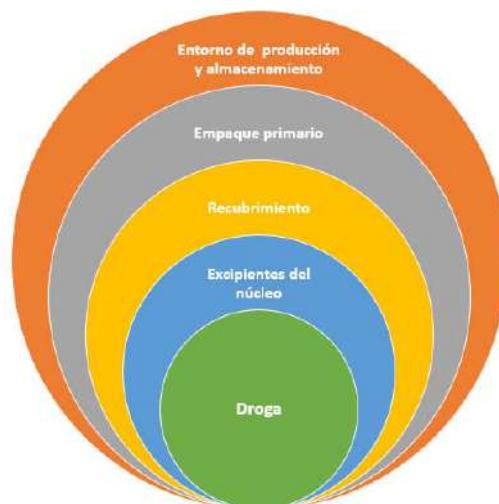


Figura 2: La comparación de MVTR (para tabletas placebo) muestra una reducción con la aplicación de recubrimiento de barrera de humedad acuosa Opadry amb II, en comparación con el recubrimiento sin recubrimiento o basado en HPMC.

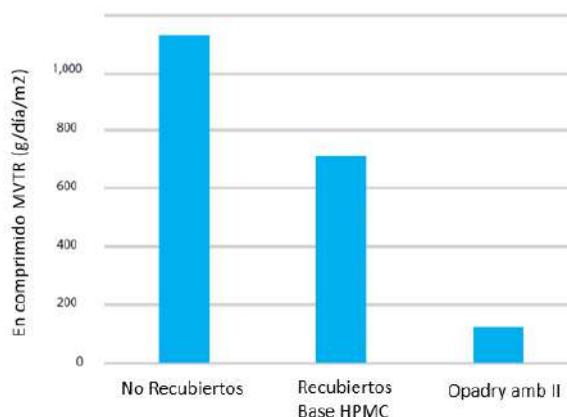


Figura 3: Estabilidad acelerada a largo plazo del ácido clavulánico. Comprimidos envasados almacenados a 40oC/75% de humedad relativa durante seis meses.

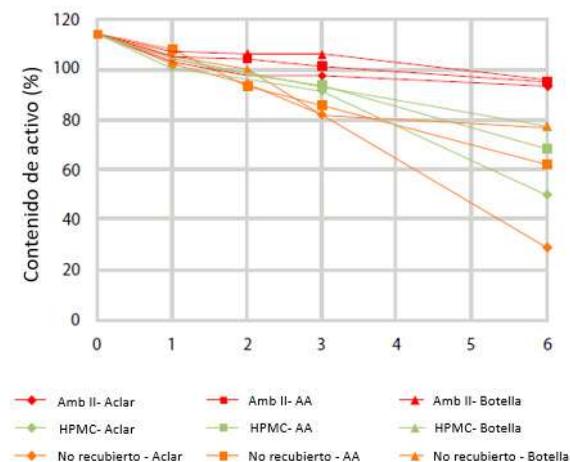
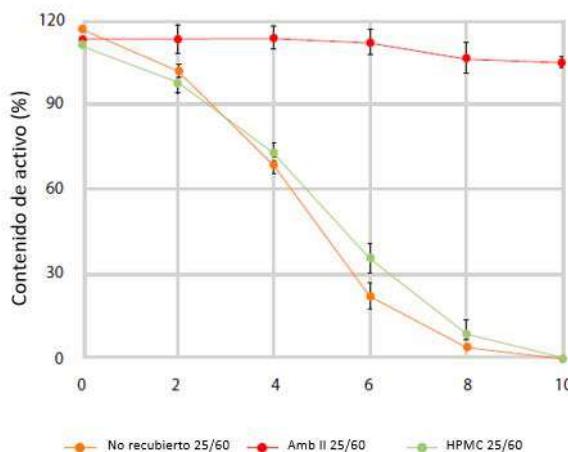


Figura 4: Estabilidad en uso del ácido clavulánico. Comprimidos colocados en un clasificador de píldoras y almacenados a 25oC/60% de humedad durante 10 días. Las tabletas recubiertas con Opadry amb II permanecieron estables durante la duración del régimen de drogas.



Diseño de dosis y estabilidad del producto

Aunque el embalaje primario y los desecantes se consideran la defensa clave de una forma de dosificación del medio ambiente, el diseño y la composición del propio medicamento también pueden afectar a la sensibilidad a la humedad del producto terminado.

Los sistemas de recubrimiento de película se emplean por una variedad de razones, incluyendo estética, enmascaramiento del gusto, protección de la luz y del medio ambiente, así como servir como barreras físicas para la humedad cuando se aplica a las tabletas.

La formulación adecuada del recubrimiento de película puede proporcionar una barrera funcional para mejorar la estabilidad de los compuestos sensibles a la humedad mediante la reducción de la velocidad de transmisión de vapor de humedad (MVTR), como se muestra en la Figura 2. Mientras que los recubrimientos convencionales a base de hipromelosa (HPMC) impiden la absorción de humedad en comparación con un comprimido no recubierto, los recubrimientos que utilizan alcohol polivinílico (PVA) como polímero formador de película muestran significativamente menos transmisión de humedad (2). El recubrimiento de película a base de Opadry amb II PVA se ha desarrollado específicamente como una barrera de humedad libre de polietilenglicol y de alta productividad para abordar esta preocupación.

Caso práctico

Un estudio de caso examinó los efectos del recubrimiento de película en comprimidos de amoxicilina/ácido clavulánico para condiciones de "en uso" y estabilidad aceleradas a largo plazo. Debido a la conocida sensibilidad a la humedad del ácido clavulánico, esta combinación fue seleccionada para investigar las propiedades de protección de la humedad de un sistema innovador frente al tradicional. Las versiones comercializadas de este producto combinado suelen estar recubiertas con un recubrimiento de película basado en HPMC, y en este estudio se monitorizó

la estabilidad de los componentes de la droga para tabletas no recubiertas, recubiertas de HPMC y Opadry amb II.

Para estudios de estabilidad acelerada a largo plazo (40oC/75% de humedad relativa (RH)), se evaluaron tres



Maritato y Majdalani s.a.

Inyección y soplado de envases para la industria farmacéutica



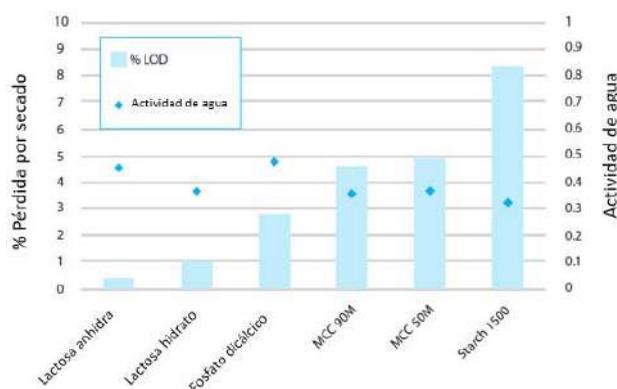
Pedro I. Rivera 5833 (C1431BWA), CABA
Te. 4572-2507 / 4229 / 4574-5156 / info@marma.com.ar

www.marma.com.ar

envases diferentes en las siguientes las configuraciones: blíster Aclar, de lámina de aluminio (Alu/alu) y botellas de polietileno de alta densidad con desecante (ver Figura 3, página 42). Los comprimidos recubiertos con HPMC y sin recubrimiento mostraban una marcada degradación del ácido clavulánico, mientras que los comprimidos recubiertos con Opadry amb II mostraron una estabilidad superior en todos los formatos de embalaje. Curiosamente, las tendencias de estabilidad estaban más alineadas con el recubrimiento de película que con el embalaje. Estos resultados afirman que el recubrimiento de película mejora en gran medida la estabilidad del producto en combinación con el empaque.

Para imitar el uso del paciente, se colocaron comprimidos recubiertos y no recubiertos a temperatura ambiente (25 °C/60% de humedad relativa) durante 10 días (la extensión típica del régimen de antibióticos). Después de cuatro días, el ácido clavulánico ya presentaba una degradación importante cuando no estaba recubierto o recubierto con recubrimiento a base de HPMC; al final del período de 10 días, no se detectó ácido clavulánico (ver Figura 4, página 42). Por el contrario, los comprimidos recubiertos con Opadry amb II se mantuvieron estables durante la duración del régimen, preservando todo el espectro de la acción antibiótica. Por lo tanto, la aplicación del recubrimiento de barrera de humedad dio lugar a una mayor estabilidad de la tableta, incluso cuando se retira del embalaje primario.

Figura 5: Contenido de humedad y actividad de agua de los excipientes comunes de comprimidos. El contenido de humedad abarca toda el agua presente, mientras que la actividad del agua discierne el agua libre y unida. Sólo el agua libre está disponible para la reacción, mientras que el agua unida no está fácilmente disponible para las reacciones químicas (7).



Actividad, no contenido

La selección de excipientes y la formulación del núcleo influyen sin duda en la estabilidad de los compuestos sensibles a la humedad. Un concepto erróneo común que rodea la elección de los materiales es la importancia del contenido de humedad excipiente. Muchos científicos creen que el contenido de humedad afecta directamente a la degradación inducida por la humedad; sin embargo, la actividad del agua, no el contenido absoluto de humedad es el desencadenante de reacciones no deseadas.

El agua puede estar presente como una forma libre y móvil que está disponible para reacciones químicas con otros materiales, o en una forma enlazada que no es libre de reaccionar. Por ejemplo, el Starch 1500[®] almidón de maíz -parcialmente pregelatinizado- tiene un contenido de humedad relativamente alto que oscila entre el 6 y el 14%, medido por la pérdida en el secado (LOD). Sin embargo, su actividad de agua (aw) es igual o menor que otros excipientes de menor contenido de humedad (ver Figura 5). Se han realizado múltiples estudios que demuestran que la baja actividad de agua del Starch 1500 mejora la estabilidad del producto y reduce la formación de degradantes en activos como aspirina, hidroclorotiazida y famotidina (3-6). Se cree que el excipiente actúa como un adsorbente de humedad, secuestrando agua libre que puede estar presente en la formulación (7).

Los superdisintegrantes, por su naturaleza, están diseñados para atraer rápidamente agua para romper una tableta. Sin embargo, esta acción higroscópica puede ser perjudicial para una formulación de comprimidos sensibles a la humedad, acelerando la degradación inducida por la humedad. La inclusión de desintegrantes como el Starch 1500 puede reducir o eliminar los efectos perjudiciales presentados por los superdisintegrantes higroscópicos, sin dejar de cumplir con las especificaciones de desintegración (3-6).

Manejo de la humedad

Cuando se trabaja con un activo sensible a la humedad, es importante implementar varias capas (estrategias) de protección para garantizar la estabilidad del producto y la calidad constante. En lugar de pensar en la protección contra la humedad como sólo se aplica a nivel de embalaje, los formuladores deben considerar la gestión de la humedad desde el interior hacia afuera de la formulación - incluyendo excipientes de baja actividad del agua, un recubrimiento de película de barrera de humedad probada y, finalmente, un material de embalaje de baja permeabilidad.

“Muchos científicos creen que el contenido de humedad afecta directamente a la degradación inducida por la humedad; sin embargo, la actividad del agua, no el contenido absoluto de humedad, es el detonante de reacciones no deseadas” ■

Referencias:

1. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products, Committee for Proprietary Medicinal Products, EMA, 2001.
2. To D, Teckoe J and Rajabi-Siahboomi A, A novel method to evaluate on-tablet moisture barrier performance of opadry film coating systems, American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, 2014.
3. Cunningham C, Kinsey B and Scattergood L, Formulation of acetylsalicylic acid tablets for aqueous enteric film coating, Pharm Tech Eur, 2001.
4. Cunningham C et al, Evaluation of a partially pregelatinized starch in comparison with superdisintegrants in a direct-compression hydrochlorothiazide formulation, AAPS Annual Meeting, 1999.
5. Cunningham C et al, Effect of Starch 1500 on the stability of aspirin tablets stored under accelerated conditions, AAPS Annual Meeting, 2001.
6. LaBella G and Hughes K, Enhancing the stability of a famotidine tablet formulation through the use of Starch 1500, AAPS Annual Meeting, 2015.
7. Rajabi-Siahboomi A et al, Excipient selection in oral solid dosage formulations containing moisture sensitive drugs, in Narang A and Boddu SHS (editors), Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery, Springer International Publishing Switzerland, pp385-421, 2015.

Nuevo estudio de eficacia

Laboratorios Roemmers junto al Hospital Universitario Austral investigan un medicamento para el tratamiento de COVID-19 en etapas precoces de la enfermedad, en busca de evitar su progresión a estadios más graves.

El Dr. Marcelo Silva, investigador del **Hospital Universitario Austral**, junto a su equipo de Investigación Clínica, han dado inicio a un estudio de eficacia y seguridad del medicamento nitazoxanida en el tratamiento de pacientes con infección por virus SARS-CoV2 (COVID-19) con síntomas leves o moderados. El objetivo principal de la investigación será el de evaluar si el medicamento evita la progresión de la enfermedad a estadios adonde se requiera la internación con asistencia intensiva.

La nitazoxanida es una droga de producción nacional utilizada frecuentemente en Argentina y otros países para el tratamiento de otras infecciones.

“A diferencia de otros estudios, éste será controlado con placebo. Esto es relevante porque se podrá determinar más objetivamente el efecto sobre la patología”, precisó el Dr. Silva.

“Esperaremos los resultados del estudio piloto inicial para determinar si efectivamente podría sumarse al arsenal terapéutico contra el COVID-19”, agregó el investigador.

Es importante señalar que se trata de una nueva indicación de una droga que ya ha demostrado ser efectiva y segura para otras infecciones parasitarias, virales y bacterianas.

Por su parte, Luciano Boccardo, Gerente General de **Laboratorios Roemmers**, expresó:

“Estamos comprometidos a dar respaldo a la búsqueda de soluciones terapéuticas para esta enfermedad y creemos en el excelente nivel de científicos y profesionales de la salud con que contamos en la Argentina.

El desarrollo de esta investigación, diseñada, coordinada y realizada en nuestro país, está metodológicamente basada en estándares internacionales y las evidencias científicas que genere sumarán un aporte al desarrollo de la ciencia argentina y del mundo.

*En abril iniciamos estudios con nitazoxanida en Argentina y Brasil en forma simultánea, posteriormente decidimos dar apoyo a la investigación a cargo del Dr. Fernando Polack y su equipo de la **Fundación Infant**, basada en la utilización de plasma de convalecientes.*



Estamos dispuestos a hacer todos los esfuerzos necesarios para sumar avances en el tratamiento del COVID-19,” concluyó Boccardo.

La información y seguimiento de esta investigación se encuentra inscripta y disponible en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04463264?cond=COVID-19&intr=%22Nitazoxanide%22&draw=2&rank=7>

Sobre Laboratorios Roemmers

Desde su fundación en 1921, LABORATORIOS ROEMMERS fue consolidando su lugar en la industria farmacéutica argentina y a través de sus filiales en la industria latinoamericana, alcanzando un sólido prestigio.

Roemmers evoluciona respondiendo a los nuevos desafíos que el tercer milenio plantea a la industria farmacéutica y reconociendo los avances del saber humano en un proceso de globalización que impone escenarios dinámicos y cambiantes.

Superar sus propios logros con el fin de mejorar la calidad de vida, la esperanza y el bienestar de millones de personas es su meta. Una filosofía que se resume en el lema de la compañía: “Roemmers, conciencia por la vida”. ■

Contactos:

Dr. Marcelo Silva: MSILVA@cas.austral.edu.ar

Dr. Marcelo G. Garbini mgarbini@roemmers.com.ar

Dr. Diego S. Enriquez denriquez@roemmers.com.ar



Asegure el aire libre de microorganismos y virus con monitoreo continuo

Las membranas de gelatina pueden ayudarlo con esta tarea de una manera fácil, segura y ventajosa.



Los brotes de enfermedades infecciosas representan un importante problema de salud pública mundial, pero también plantean desafíos y amenazas para las economías y los sistemas mundiales de salud. Las infecciones virales sin tratamientos antivirales son particularmente amenazantes, por lo tanto, comprender las fuentes de infección, las vías de transmisión y cómo contribuyen a la propagación de la enfermedad facilita la prevención y la adopción de medidas de control efectivas.

Actualmente, la pandemia de COVID-19 demuestra la importancia de los conocimientos sobre la transmisión y la infectividad de los virus patógenos humanos a lo largo del tiempo y el espacio. Actualmente, existe poca información sobre las características aerotransportadas del SARS-CoV-2 debido a las dificultades en el muestreo de aerosoles cargados de virus y los desafíos en la cuantificación a baja concentración. Esta falta de comprensión limita la evaluación efectiva del riesgo, la prevención y el control de brotes de enfermedades como COVID-19; El monitoreo del aire es esencial en entornos hospitalarios como: recepción, sala de espera, enfermería, quirófano, área de personal médico (especialmente vestuarios) y también en áreas limpias y

entornos controlados dentro de la industria farmacéutica.

Sin embargo, ya hay varios estudios centrados en este aspecto, la importancia del aire como vía de transmisión de virus. Un método fácil, altamente eficiente y sensible para monitorear microorganismos patógenos en el aire también, como los virus, es el método de membrana de gelatina. Estos filtros son particularmente adecuados, ya que muestran eficiencia en la recolección de virus con tasas de retención de hasta 99.76% y los estudios ya han demostrado que los análisis de membrana de gelatina son superiores a otros métodos de muestreo de virus disponibles en el mercado hoy en día. Para una mayor optimización del monitoreo ambiental, las membranas de gelatina se pueden disolver fácilmente en agua desionizada o cualquier otro tampón o medio apropiado y procesarse para la detección cuantitativa en PCR. Esta metodología de PCR permite obtener información rápida, sensible, altamente específica y confiable en tiempo real. Además, la opción de almacenar los filtros de gelatina después del muestreo, así como la opción de enviar los filtros de gelatina a un laboratorio para su posterior análisis antes de la disolución, pueden ser muy beneficiosos.



Los filtros de gelatina están disponibles como unidades de filtración preensambladas y preesterilizadas.



Air Port MD8 con membrana de gelatina instalada.

La tecnología de monitoreo ambiental de Sartorius con los modelos Air Port MD8 y MD8 Airscan® es el socio ideal para el monitoreo continuo del aire por hasta 8 horas, y con sus membranas de gelatina solubles en agua, que se han utilizado con éxito en el monitoreo de aire en los hospitales de Wuhan en China durante el brote del virus Corona. ■

Descubra cómo el modelo MD8 satisface sus necesidades de monitoreo de aire accediendo aquí:

https://www.sartorius.com/en/pr/covid-19-solutions-es/covid-19-research-products-es/covid-19-air-monitoring-es?utm_source=safybi&utm_medium=extlinknl&utm_campaign=pharmaqc&utm_term=es-article&mrsrc=thirdparty&utm_content=covid-md8

Para cualquier duda, por favor, contactenos:

Sartorius Argentina

Tel.: +54 11 4721 0505 | E-mail: latam.marcom@sartorius.com

ISOTECH

✓ The Source for Calibration Professionals

LIDER MUNDIAL EN METROLOGÍA DE TEMPERATURA



TRANSMILLE
ADVANCED METROLOGY SYSTEMS

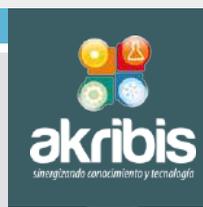
UN MUNDO DE MEDICIONES ELÉCTRICAS



+54 11 5365 7955

INFO@AKRIBIS.INFO

WWW.AKRIBIS.INFO



Monitorización automatizada de climatización en el entorno validado



Roland Elsäßer, Gerente de Productos y Aplicación. Testo SE & Co. KGaA, Testo-Straße 1, 79853 Lenzkirch. www.testo.com

Resumen

Los productos farmacéuticos o médicos influyen directamente sobre la salud y el bienestar de los pacientes y usuarios. Por este motivo, estos productos tienen que cumplir con los atributos cualitativos más importantes tales como la eficiencia, la identidad y la pureza. Para mantener la calidad exigida, la supervisión de los parámetros de climatización temperatura (°C) y humedad relativa (%HR) asume un papel fundamental especialmente en la producción y el almacenamiento. Esto se exige de forma aún más detallada en directivas y normas. Sin embargo, estos parámetros se registran y documentan manualmente o de forma parcialmente automatizada de modo insuficiente o con una alta probabilidad de cometer errores. En este sentido, en procesos y entornos especialmente críticos y sensibles, todos los criterios hablan en favor de los sistemas automatizados de monitorización que registran y analizan datos de medición de forma autónoma y los documentan continuamente. Además, estos sistemas tienen funciones de alarma con el fin de reaccionar rápidamente en caso de una violación de los valores límite. En el entorno validado existen requerimientos especiales con respecto a estos sistemas computarizados que garantizan la fiabilidad y, al mismo tiempo, la integridad de los datos registrados anotados manualmente y firmados. Esto incluye, por ejemplo, un plan de autorización detallado así como firmas electrónicas. Con el fin de satisfacer las exigencias de las distintas tareas de medición, los sistemas automatizados tienen que concertar temas como la seguridad y flexibilidad.

Objetivos de la monitorización de climatización

Los seres humanos y animales consumen o entran en contacto directo con los productos farmacéuticos y médicos. De este modo influyen directamente sobre la salud y el bienestar de los pacientes y usuarios. Por este motivo, estos productos tienen que cumplir con los atributos cualitativos más importantes tales como la eficiencia, la identidad y la pureza.

En este sentido, las materias primas y sustancias, así como los productos finales son muy sensibles con respecto a las condiciones climáticas erróneas como la temperatura y la humedad. Si las condiciones no son las correctas, es posible que la estabilidad y la eficiencia de los medicamentos se vea afectada negativamente. Esto se debe so-

bre todo a las proteínas contenidas en muchos productos farmacéuticos. Estas reaccionan de manera muy sensible a los cambios en las condiciones ambientales y, sobre todo, a las variaciones de temperatura. No solo los medicamentos en sí y sus principios activos se pueden estropear si no se mantienen en el rango de temperaturas adecuado, los recipientes en los que están contenidos los medicamentos también se ven afectados. Si se exponen recipientes de cristal y ampollas a temperaturas bajo cero o a fuertes cambios de temperatura, pueden crearse microgrietas o liberarse sustancias del material del recipiente que contaminan el contenido. Además es posible que se presenten impurezas e incluso la pérdida de esterilidad.

Unas condiciones de almacenamiento demasiado húmedas pueden afectar a la calidad de los medicamentos y dejarlos inutilizables: Además, las cajas de los medicamentos se pueden ablandar, las etiquetas pueden quedar ilegibles o formarse moho en los empaquetados.

Por estas razones, la supervisión y la documentación continuas de los parámetros de climatización predominantes en las respectivas áreas son imprescindibles y están reguladas a través de distintas normativas y obligaciones legales. Entre ellas están las prescripciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con respecto a Good Storage Practice (GSP), los requerimientos de la normativa de producción de medicamentos y principios activos (AMWHV) así como la guía europea sobre Good Manufacturing Practice (GMP) y los requerimientos estadounidenses en relación a Current Good Manufacturing Practice (cGMP) de la norma 21 CFR parte 11.

Por consiguiente, una monitorización de climatización desarrollada es un elemento de enorme importancia en todo el proceso de elaboración y distribución del producto, empezando en el laboratorio de investigación, pasando por la producción y el almacenamiento, hasta llegar al transporte final de la mercancía.

Las salas blancas también son muy sensibles en este contexto. Para garantizar la calidad, a parte de los parámetros mencionados tales como la temperatura y la humedad relativa, también se deben supervisar y documentar permanentemente la presión diferencial, la corriente de aire y la cantidad de partículas en el aire.

Otra razón muy importante, aunque un poco subordinada a los atributos cualitativos, para la supervisión permanente de las condiciones ambientales correctas es la exclusión de pérdidas económicas. Además, es posible que se

generen altos costes directos o derivados debido a perturbaciones de producción ocasionadas por condiciones erróneas o procesos operativos con influencia negativa.

Todos los riesgos no pueden excluirse mediante la monitorización, pero sí reducirse a un nivel manejable y seguro.

Tecnologías de medición actuales

Hay distintos métodos para medir los parámetros climáticos importantes. Los valores medidos pueden registrarse mecánica, analógica o digitalmente. La ejecución puede llevarse a cabo de forma manual así como parcial o completamente automatizada. La técnica utilizada en el caso específico depende en gran parte del sector y las directivas vigentes.

En algunos sectores, los procedimientos de medición electrónicos están prescritos legalmente excluyendo desde un principio el uso de higrómetros de cabello mecánicos o termómetros analógicos de líquidos.

Por diferentes motivos, el uso de instrumentos de medición electrónicos es muy útil: Los instrumentos de medición analógicos tienen un potencial de errores muy elevado porque los valores medidos tienen que leerse en un indicador analógico que no posee la alta resolución de un dispositivo electrónico. En este sentido es necesario cuestionarse hasta qué punto el empleado está en capacidad de leer el indicador. Incluso en este aspecto existe la posibilidad de que el valor medido oscile entre rangos inaceptables. Para procesos o campos de aplicación extremadamente críticos en donde se requiere medir la temperatura en décimas de grado, obviamente que no es posible utilizar estos procedimientos de medición ya que la documentación llevada a mano presupone un enorme potencial de errores y manipulación.

En procedimientos semiautomatizados como los analizadores manuales o los registradores de datos, la medición se ejecuta de forma digital y automática. Sin embargo, para analizar los datos se requieren pasos manuales. Por ejemplo con los registradores de datos, un empleado tiene que leer los valores en todos los diferentes analizadores y transferirlos a la base de datos implicando gastos de personal muy elevados dependiendo del número de puntos de medición. Por el contrario, las empresas deberían utilizar estos recursos de personal, bloqueados de esta manera, en tareas en donde los empleados con una buena formación puedan trabajar productivamente.

Para todos los procedimientos de medición descritos, la consideración retrospectiva es igual: Así, los valores leídos indican únicamente, si todos los parámetros del último ciclo han respetado los valores límite. Por ejemplo, si se ha producido un exceso de la temperatura, solo basta revisar cuáles son las consecuencias que trae este exceso sobre el producto y el proceso. No existe la posibilidad de intervenir de forma activa ni de reaccionar oportunamente en caso de parámetros erróneos. En este sentido, solo los sistemas automatizados son capaces de hacer esto.

Monitorización automatizada de climatización

¿Qué ofrecen los sistemas de medición que supervisan el clima de forma automatizada? La respuesta hace parte de

la pregunta: supervisan. Todas las posibilidades descritas anteriormente miden y documentan los datos de medición, pero no los supervisan. Además de registrar y documentar valores medidos, la supervisión también emite notificaciones de alarma en caso de que se presenten peligros para los propios productos y procesos. De este modo, los sistemas modernos de monitorización ofrecen diversas posibilidades de alarma: desde una alarma sencilla en caso de la violación de los valores límite hasta una notificación temporizada en cascada para varios receptores de alarma. Esto debe garantizar que los receptores requeridos también obtengan un mensaje de alarma en horas críticas del día. El mensaje de alarma en sí puede ejecutarse mediante señales acústicas o visuales, aunque también a través del envío de mensajes de texto (SMS) o correos electrónicos. Asimismo, esta clase de sistemas no solo supervisan los lugares de medición configurados, sino también su propio estado. Así es posible detectar automáticamente problemas dentro del propio sistema. Estos problemas pueden ser problemas de conexión, estados débiles de las pilas o una red de telefonía móvil insuficiente. Todas las circunstancias que ponen en peligro un trabajo fiable del sistema pueden detectarse, notificarse y solucionarse inmediatamente.

¿Qué funciones ofrecen adicionalmente los sistemas automatizados? A parte de las alarmas, estos modernos sistemas tienen 2 ventajas importantes: brindan seguridad a todo el proceso de medición y ahorran recursos. En este sentido se trata de una transferencia y una documentación automática de los valores medidos. La transferencia de los valores medidos desde el lugar de medición hasta la base de datos se lleva a cabo por radio o mediante una conexión de cable. Algunos sistemas combinan estas dos posibilidades generando una gran flexibilidad y disponibilidad de aplicación de la tecnología. La transferencia y el análisis automatizados de los valores medidos previenen la aparición de errores posiblemente generados por fallos humanos durante la lectura manual y la interpretación de los valores. Además, prácticamente se excluye la manipulación de los valores. De esto se encarga la documentación y la generación de informes automática configurada individualmente. Así se crean informes desde datos primarios y se envían directamente sin que el usuario intervenga en este proceso.

El entorno validado

Una validación es necesaria en cualquier lugar donde se tenga que comprobar por medio de una documentación que un proceso o un sistema cumple de manera reproducible con las exigencias especificadas con anterioridad. Especialmente para el sector farmacéutico, esto significa que un sistema de medición se comprueba dentro de un entorno de aplicación y en colaboración con todos los factores que afectan al sistema y que cumple obligatoriamente con todas las directivas y leyes prescritas. Específicamente las directivas 21 CFR parte 11 y GxP, para nombrar un ejemplo. GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice) es la guía aceptada para la validación de los sistemas computarizados en zonas reguladas por

GxP. Aquí se describe el proceso de la validación pero no es vinculante. En sistemas de medición automatizados se trata de los llamados sistemas computarizados razón por la cual se deben validar según estas prescripciones. Los sistemas computarizados no solo están compuestos por el sistema como tal, sino de igual modo por el entorno de aplicación del sistema. Además del hardware y el software, el personal, sus procesos y equipamientos, así como los sistemas aledaños hacen parte de la validación (ver fig. 1).

Particularmente se debe recordar la directiva ya mencionada 21 CFR parte 11 del código legal estadounidense. Esta se ocupa del manejo de los registros de datos almacenados electrónicamente y de las medidas de seguridad requeridas. El objetivo es que una grabación electrónica se visualice de forma adecuada en relación a una grabación firmada a mano bajo los conceptos de integridad y fiabilidad. Una actividad manual sustituida por un sistema computarizado no puede verse afectada con respecto a la calidad y el control.

Esta directiva abarca todos los registros de datos creados, modificados, manipulados, archivados y transferidos y también pueden ser sometidos a una inspección GxP.

Para poder alcanzar estos altos estándares de seguridad, los sistemas utilizados ya están equipados de fábrica con las condiciones necesarias. El objetivo es garantizar que los empleados y sus derechos se configuren individualmente gracias a una administración de usuarios detallada. De este modo se garantiza que únicamente los empleados autorizados utilicen los distintos contenidos del sistema. Además, el control es decisivo: Los sistemas deben tener la posibilidad de seguir cualquier movimiento dentro del sistema y asignarlo a un empleado. Esto puede ser el inicio o cierre de sesión, el ajuste de valores límite o la confirmación de alarmas. Para ello existe la llamada auditoría trazable así como las firmas electrónicas. Cualquier acción puede asignarse a una persona de forma inequívoca a través de estos mecanismos.

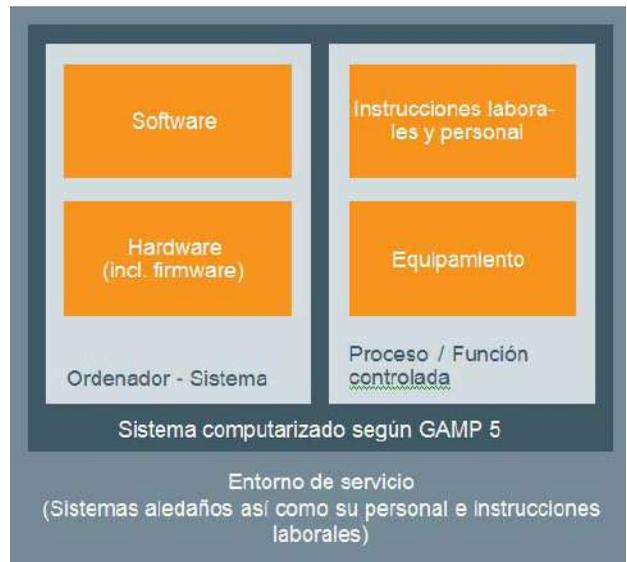
Posibilidad de combinación de flexibilidad y seguridad

En las zonas reguladas surge una pregunta legítima:

¿Permiten las altas exigencias de seguridad diseñar un sistema personalizado para todas las necesidades del cliente? Aquí se requiere una consideración más profunda de los conceptos de flexibilidad y seguridad. ¿Qué implican y pueden combinarse? ¿En qué momento se considera flexible un sistema de monitorización? En primera instancia, debe ofrecer las posibilidades técnicas para registrar lugares de medición individuales. Es decir, el sistema debe tener funciones que superen amplios trayectos y desafíos arquitectónicos. Por otro lado, se requiere una gran selección de sensores mediante los cuales el usuario pueda alcanzar lugares de medición complejos y lograr la exactitud requerida. Si se ha instalado un sistema, este debe ser capaz de evolucionar con las tareas del cliente y adaptarse a las circunstancias individuales predominantes y crecer de acuerdo a las mismas.

Otro punto con respecto a la flexibilidad es el usuario. El

Figura 1: Sistema computarizado según GAMP 5.



sistema debe brindar un uso intuitivo de modo que si hay un cambio de usuario, este último pueda utilizar el sistema de forma segura. El lema principal es simplificar el trabajo para el empleado y no hacerlo más difícil.

A diferencia de la flexibilidad, son 3 las palabras claves fundamentales con respecto al tema seguridad: disponibilidad, integridad y protección de datos. La disponibilidad significa que debe garantizarse una documentación continua y fiable de los datos de medición y, en este sentido, un proceso seguro. El sistema debe estar disponible siempre y en su totalidad. Además, debe disparar alarmas de modo fiable en caso de desviaciones en el proceso. Si las funciones del sistema están en riesgo o han fallado, el sistema debe ser capaz de reconocer estas desviaciones y activar una alarma de forma autónoma. El concepto de integridad indica que los valores medidos registrados, transferidos y documentados están completos y su contenido es correcto. Esto se debe

Figura 2: Seguridad del producto y datos



a que el usuario no puede reconocer si un valor medido es correcto o no.

Por último se debe aclarar la protección de datos (ver fig. 2). Aquí se deben implementar mecanismos que impidan la consulta o las modificaciones de los datos por medio de terceros.

Implementación compleja

Como se ha descrito, es necesario implementar muchas funciones y métodos en un sistema para poder satisfacer todas las necesidades. Pero, ¿de qué forma es posible ofrecer seguridad y flexibilidad en un solo sistema?

En cuestiones de flexibilidad radica únicamente en el diseño del sistema: Mediante una combinación de componentes conectados por radio o cable (p. ej. Ethernet) es posible alcanzar casi todos los lugares de medición imaginados dentro de una red empresarial. A través de una amplia gama de sondas, el sistema puede ajustarse exactamente a la tarea de medición real (supervisión de recintos, refrigeradores, etc.). Además, gracias a una interfaz de usuario intuitiva, el sistema puede ser utilizado por cualquier persona.

La seguridad requiere varias funciones de hardware y software para garantizar el funcionamiento perfecto. Con respecto al hardware se deben mencionar un almacenamiento de datos múltiple y el mantenimiento del funcionamiento mediante baterías y pilas en caso de apagones eléctricos. Por parte del software, existe un alto grado de fiabilidad debido a una notificación de alarma en caso de violaciones de los valores límite así como en caso de problemas del sistema. El usuario logra una protección valiosa con respecto a la manipulación de datos y la integridad a través de los protocolos propios de radio y red. Finalmente, el notable sistema de informes que transfiere y envía automáticamente los valores medidos se encarga del almacenamiento de datos continuo por fuera del sistema real.

También existe la posibilidad de combinar todas las funciones descritas y los contenidos del sistema referentes a la flexibilidad y la seguridad. Además, estos son necesarios para ofrecerle al usuario un sistema diseñado de forma individual en el cual puede confiar a fondo.

Testo SE & Co. KGaA



Figura 3: Sede principal de Testo en Titisee-Neustadt / Alemania

Testo SE & Co. KGaA con sede central en Lenzkirch y Titisee-Neustadt, en la región alemana de la Alta Selva Negra, es líder mundial en el sector de soluciones de medición portátiles y fijas. En las 33 filiales distribuidas por el mundo, 2.700 empleados investigan, desarrollan, producen y comercializan para nuestra empresa de alta tecnología. Como experta en

Tecnología de Medición, la empresa convence a sus clientes en todo el mundo que trabajan ya con sus analizadores de alta precisión y sus innovadoras soluciones para una gestión de datos de medición vanguardista. Los productos de Testo contribuyen a ahorrar tiempo y recursos, a proteger el medio ambiente y la salud de las personas y a aumentar la calidad de las mercancías y los servicios.

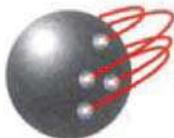
Una media de crecimiento anual por encima del 10 % desde su fundación en 1957 y una facturación actual de más de un cuarto de billón de euros demuestran con contundencia que la bucólica Alta Selva Negra también simboliza de forma perfecta la alta tecnología. La clave

del éxito de Testo es una inversión superior a la media en el futuro de la empresa. Testo invierte alrededor de una décima parte de la facturación anual en todo el mundo en Investigación y Desarrollo.

Para más información: testo.com



Roland Elsäßer terminó sus estudios de Ingeniería de Productos con énfasis en Marketing y Ventas en el año 2001 en la Universidad Técnica de Furtwangen (FH) obteniendo el título de Diplomado en Ingeniería Industrial. Luego trabajó varios años como ingeniero técnico de ventas y jefe de proyectos en el sector de construcción de maquinaria, incluyendo una delegación de dos años en Brasil. Su trayectoria profesional continuó en Testo en 2009. Al principio, se hizo cargo de una región de distribución con clientes del sector alimentario y farmacéutico antes de asumir el desafío como Gerente de Productos y Aplicación para productos alimenticios y farmacéuticos.



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 info@biomic.com.ar

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

Manejadoras de Aire Hospitalarias Westric



Las Manejadoras de Aire Hospitalarias Westric son Unidades de Tratamiento de Aire configurables, lo que supone que pueden adaptarse a las necesidades de espacio, localización y diseño modular que se requiera.

A modo de descripción técnica, las Manejadoras se fabrican con capacidades desde 1.800m³/h hasta

36.000 m³/h. Están disponibles en expansión directa ó agua enfriada. Su Diseño modular permite que su instalación y traslado sea apto y sencillo para cualquier espacio. Posee materiales y componentes de calidad y durabilidad, lo que hace a la Manejadora apta para trabajar durante todo el año, las 24 horas del día. Sus gabinetes están contruidos en chapa galvanizada prepintada color RAL 7040; tiene paneles dobles de 48mm de espesor con aislación térmica de poliuretano expandido con una densidad de 40kg/m³. La perfilería es de aluminio extruido. Serpentinias constituidas en aletas de aluminio y tubos de cobre electrolítico expandidos mecánicamente que aseguran una eficiente transferencia de calor aún en las condiciones mas rigurosas. En los cabezales de las mismas se ha reemplazado la chapa de acero galvanizado por aluminio a fin de eliminar los efectos de la corrosión y asegurar una larga vida útil de las unidades libre de mantenimiento. Persianas de alabes opuestos fabricadas en aluminio con

posibilidad de automatización o bien, de uso manual.

La manejadora posee componentes de alta eficiencia energética. Sus ventiladores son EC tipo Backward Curve que permiten un caudal de aire constante independientemente del estado de los filtros. También posee bandeja de goteo de acero inoxidable; Prefiltros de mediana eficiencia G4 de 24x24x2". Filtros de alta eficiencia de 595x595x95mm en eficiencias F6, F7, F8 ó F9. Y filtros Absolutos HEPA de 610x610x290mm en eficiencias H11 ó H13. También posee manómetros de control de filtros. Pueden ser de agujas o columna inclinada, según se requiera. Las resistencias eléctricas son blindadas con vainas de acero inoxidable y la potencia se fija según solicitud del cliente. Así mismo puede poseer recuperadores de calor del tipo contraflujo para situaciones donde se requiera trabajar con 100% de aire exterior.

Otro de sus componentes de alta eficiencia es el compresor de capacidad variable para equipos de expansión directa, el cual modula la capacidad acorde a las condiciones de la sala obteniéndose un gran confort. Además, las manejadoras incluyen lamparas UV de 254nm, un componente fundamental para combatir los gérmenes de áreas críticas dejándolas libres de cualquier tipo de microorganismo. Un opcional son los humidificadores de electrodos sumergidos de hasta 8Kg/h.

En todos los diseños, posee ojos de buey y luz interior para poder acceder visualmente en todo momento al interior de la unidad.

Ofrecemos también la posibilidad de incorporar kit de techos para cuando la manejadora este instalada en intemperie. Nuestras manejadoras son fabricadas nacionalmente en nuestra planta modelo, cada etapa del proceso es pensada y llevada a cabo con la mayor eficiencia y calidad posible para lograr un producto de vanguardia que es capaz de adaptarse a las diferentes necesidades de nuestros clientes. ■

Anuncian en este número



| | | | | | |
|--------------------|----|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------|
| AKRIBIS | 33 | ETICOR | 21 | NOVOCAP | 7 |
| AKRIMET | 51 | FARMAWALL | RET. CONTRATAPA | PRODUCTOS DESTILADOS | 43 |
| APTAR PHARMA | 3 | FERRETTI VALIDACIONES | 27 | QUÍMICA FENIX S.A. | 45 |
| ASISTHOS | 5 | HÖGNER | 13 | ROEMMERS | RET. TAPA |
| CATALENT | 9 | IBUTTON DEVICES | 61 | SARTORIUS | CONTRATAPA |
| COSTER GROUP | 1 | IONICS | 11 | TESTO ARGENTINA | 15 |
| DROMEX | 49 | ISOTECH/ TRANSMILLE | 67 | URBANO / DIVISIÓN PHARMA | 31 |
| DVA | 29 | LABORATORIOS DE CONTROL | 48 | USP | 19 |
| EDYAFE | 71 | LOG TAG RECORDERS | 12 | VAISALA | 37 |
| ELSEVIER | 25 | MARITATO Y MAJDALANI S.A. | 63 | WESTRIC | 41 |

25 años Construyendo soluciones

Video
Aniversario
www.farmawall.com.ar/25



FarmaWall

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



Sartoclear Dynamics® Lab

¡Filtre 6 × 50 mL muestras de cultivo celular en paralelo con Sartolab® Multistation!

Facilite su filtración de pequeños volúmenes (≤ 50 mL) utilizando el nuevo stand innovador, Sartolab® Multistation, especialmente diseñado para contener de 1 a 6 unidades de filtración al vacío, permitiendo la filtración simultánea de hasta 6 muestras.

Descubra nuestras soluciones: <https://www.sartorius.com/en/products-es/lab-filtration-purification-es/harvesting-devices-es>

latam.marcom@sartorius.com | Tel.: +54 (11) 4721-0505
www.sartorius.com

Simplifying Progress

SARTORIUS