

Volumen 62

Nº 174 Junio de 2022

ISSN: 0558/1265

Uruguay 469, piso 2° B C1015ABI Buenos Aires, Argentina Tel: (54-11) 4373-0462 / 8900 (54-11) 4372-7389 Fax: (54-11) 4374-3630 www.safybi.org

> SSCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL



SAFYBI. Nueva Diplomatura de Regulatorios de Productos Médicos

USP. Incertidumbre en la medición en el contexto de los AIS

Visite nuestra revista online en

www.safybi.org









Comisión Directiva

Presidente:

Farm. Federico Ernesto Montes de Oca

Vicepresidente:

Farm. Viviana Marcela Boaglio

Secretaria:

Biog. Nora Matilde Vizioli

Prosecretario:

Farm. Víctor Eduardo Morando

Tesorero:

Farm. Jorge Andrés Ferrari

Protesorero:

Bioq. Elías Bernardo Gutman

Vocales Titulares:

Farm. Hugo Gabriel Calandriello Farm. Vanesa Andrea Martínez Farm. María Eugenia Provenzano Farm. Carlos Suárez Rodríguez Farm. Julio Carlos Raúl Salvadori Farm. Herminia Teresa Telli

Vocales Suplentes:

Farm. Laura Andrea Botta Farm. Yanina Mariela Chinuri Farm. Mirta Beatriz Fariña

Uruguay 469 2° 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

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 gráfico:

Virginia Gallino

Comercialización:

DKsiclo Group

Cel: (011) 15-4474-2426 dkaplan@dksiclo.com Coordinación General: Lic. Doris Kaplán





ISSN 0558-7265

Inscripta en el Registro Nacional de Propiedad Intelectual Nº 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.

 $Las\ opiniones\ vertidas\ en\ artículos\ y\ traducciones\ son\ exclusiva\ responsabilidad\ de\ los\ Se\~nores\ Autores.$

Producción integral: **DKsiclo Group** E-mail: info@dksiclo.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**





Catalent

PRINCIPIOS ACTIVOS DE ALTA COMPLEJIDAD

Cápsulas Blandas Elaboradas en Buenos Aires





PRODUCTOS PRESCRIPTIVOS DE ALTA ACTIVIDAD

PLANTA COMPLETAMENTE SEGREGADA

CERTIFICACIONES PARA SUMINISTRO EN AMÉRICA LATINA, ESTADOS UNIDOS Y EUROPA EXPERIENCIA EN SUMINISTRO Y DESARROLLO EN 4 CONTINENTES

ACOMPAÑA EL CRECIMIENTO DE ESTAS CATEGORÍAS EN LA REGIÓN

GRAN VARIEDAD DE FORMAS, COLORES Y TAMAÑOS

Experiencia en Formulación

Tecnologías de avanzada

Suministro Globa

íder socio de desarrollo

Catalent. More products. Better treatments. Reliably supplied.™

Descubre más en latam.catalent.com

LATINOAMÉRICA + 54 11 4008 8400

ÍNDICE

SAFYBI

- 8 Curso: Barrera a la Humedad y Oxígeno Ing. Guillermo Sessa
- 12 CONFERENCIA DE EXPOFYBI Pouches y Sachets utilizados como envase farmacéutico y cosmético Ing. Horacio Nieco
- 14 CONFERENCIA DE EXPOFYBI Cajas de cartón corrugado Anibal San Juan

- 14 CONFERENCIA DE EXPOFYBI Envases aerosoles Anibal San Juan
- 16 CONFERENCIA DE EXPOFYBI Pomos multilaminados Anibal San Juan

ARTÍCULOS

Productos Médicos

18 Diplomatura en Asuntos Regulatorios de Productos Médicos Verónica Gerber

USP

20 Llenando los Vacíos Farmacopeicos de la Inspección Visual: Hacia la Estandarización y Consistencia de las Pruebas de Partículas Visibles Linda O Narhi, George M Bou-Assaf, Kristen Gonzalez, Maryam Mazaheri, Steven K Messick, Srivalli N Telikepallif

Nuestros anunciantes

Fallas en las pruebas de integridad de filtros que ocasionan importantes demoras y aumentos de costos Marcelo Nör





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

CURSO:

Barrera a la Humedad y Oxígeno

Disertante: Ing. Guillermo Sessa



El objetivo del Curso ha sido el de otorgar a los alumnos desde conceptos básicos de los materiales para empaque, hasta la generación de criterios técnicos y económicos específicos para la correcta selección de materiales.

Para esto se explicaron las funciones básicas de un empaque, concepto de barrera y cómo calcular la permeabilidad de una estructura compleja. A su vez se cubrieron temas de como medir permeabilidad, diferentes métodos y equipos de medición, especificaciones técnicas de proveedores, etc.

Se expuso acerca de los diferentes materiales usados para la conformación de blíster farmacéutico y qué los diferencia conceptualmente a uno de otros en cuanto a su performance en blistera y sus características de permeabilidad, donde los films de PVC son los de menor barrera, luego le siguen las bifolias de PVC/PVDC, después las trifolias de PVC/PE/PVDC y finalmente en el mundo de los films de ultra alta barrera se encuentran las estructuras con PVDC super B y los films de Aclar[®] (PCTFE). Ver Fig.1

En el concepto de permeabilidad lo primero a considerar es la diferencia entre humedad relativa exterior (HR) y humedad relativa interior o higroscopicidad del producto

(h). La diferencia entre estos dos parámetros no es ni mas ni menos que la denominada "fuerza impulsora (HR-h)", al ser mayor esta diferencia la fuerza de penetración de humedad o el oxígeno en su caso, es aún mayor y la necesidad de utilizar materiales de mayor barrera toman más importancia. Es por eso que el conocimiento del principio activo, de los excipientes, o sea en resumidas cuentas la formulación, toma relativa importancia porque balanceará nuestro cálculo hacia un producto de mayor o menor higroscopicidad.

Por otra parte las condiciones ambiente a las cuales deseamos diseñar nuestro empaque ya sea zona II, zona III, zona IV o zona IVB, por citar las más comunes, así como el tiempo de vida útil o vencimiento nos llevarán a seleccionar la condición de humedad y temperatura a realizar las pruebas de estabilidad y esto sin más ni menos está ligado fuertemente al concepto de humedad relativa exterior (HR) y por consiguiente puede acrecentar el valor de fuerza impulsora que anteriormente mencionábamos.

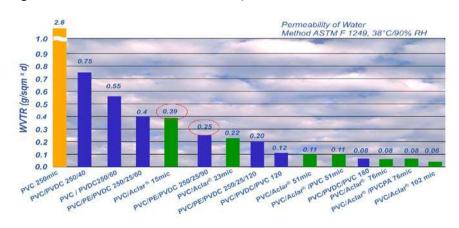
En función de las diferentes condiciones de Temperatura y HR de un test de estabilidad se explican las ventajas y desventajas de los principales polímeros utilizados en los envases los cuales normalmente los proveedores reportan por el valor de permeabilidad o MVTR (motion vapor transmisión) en sus especificaciones técnicas.

Los fabricantes de film normalmente emplean equipos especiales (Mocon) típicamente utilizados para evaluar permeabilidad de un film o de una cavidad de blíster. El curso también abarcó la explicación de métodos de medición y cómo la sensibilidad de los instrumentos y los criterios que cada fabricante de films emplea pueden conducir a leves diferencias en los resultados MVTR informados en la especificación técnica.

Estas diferencias en el valor MVTR pueden preocupar a más de un Analista de Calidad o Responsable de Desarrollo de Empaques a la hora de evaluar proveedores. Por eso analizar y medir los espesores o gramajes de las capas de una estructura y la identificación de cada polímero de la misma nos da la seguridad que efectivamente se trata de similares films aunque vengan de proveedores diferentes con diferentes valores de permeabilidad reportados en su especificación. Comprender este

concepto otorga el buen criterio para tomar decisiones de similitud

Figura 1: Permeabilidad a la Humedad Comparativa









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















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





Figura 2: Hipérbola: Permeabilidad f (espesor)

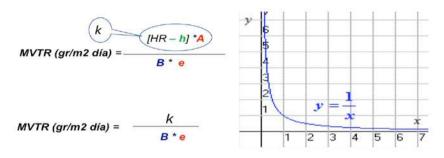
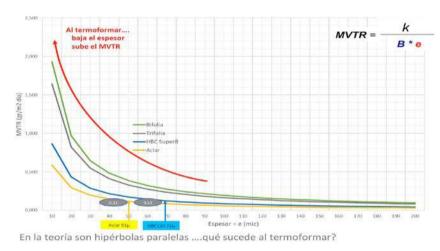


Figura 3: Hipérbola: Permeabilidad MVTR f (espesor)



entre diferentes posibles orígenes de un mismo material.

Se abarcaron también en este curso conceptos de gráficas de permeabilidad función del espesor y qué sucede al formarse un empague o blister en cuanto a la reducción de espesores al termoformar, la importancia de cavidades con paredes homogéneas, siempre cubriendo situaciones de casos reales.

Para explicar el concepto de permeabilidad MVTR primero debemos analizar que el mismo es función de diferentes variables a saber:

- Tipo de polímero o estructura. Cada polímero posee un diferente valor de Barrera (B) y la misma es inversamente proporcional a la permeabilidad. O sea a mayor Barrera menor valor MVTR, menor permeabilidad
- El área (A) de la cavidad es directamente proporcional a la permeabilidad, a mayor superficie mayor posibilidad de penetración de moléculas de agua dentro del alveolo.
- Por lo contrario, lógicamente cuanto mayor espesor (e) tenga el alveolo menor cantidad de humedad penetrará dentro del empaque.
- La fuerza impulsora (HR-h) ya lo explicamos anteriormente, a mayor fuerza mayor posibilidad de ingreso de humedad.

Ahora si consideramos a la fuerza impulsora y el área del alveolo como una constante (k), podemos deducir que la permeabilidad MVTR es función inversa del espesor (e) y es función inversa también de la barrera B o lo que es lo

mismo del tipo de polímero PVC, PVDC, Aclar® (PCTFE), etc. Ver Fig 2

Esto nos lleva a concluir que en teoría la permeabilidad MVTR es función de la variación de espesor de forma hiperbólica, cada tipo de material o polímero posee un propio valor de barrera B, tendrá una hipérbola diferente y es así como concluimos que el PVC traza una hipérbola distinta a las estructuras con PVDC o a las estructuras con Aclar® (PCTFE). Ver Fig. 3

Para mejor comprensión de este concepto debe analizarse el comportamiento en los límites o extremos del eje "e". En el límite del espesor tendiendo a cero el valor MVTR tiende a infinito, que no es ni más ni menos que un empaque perforado. En cambio, en el límite del espesor tendiendo a infinito el valor MVTR tiende a cero, todas las curvas se encuentran en el espesor infinito, lo cual equivale a decir que, si los films para empague tuvieran espesores muy altos, todos tendrían un valor de permeabilidad prácticamente cero y sus diferencias serían despreciables, o sea todos protegerían al producto perfectamente. Desde ya esto es un imposible porque jamás podría termoformarse por ejemplo un PVC de 5 mm (5000mic) de espesor en una blistera farmacéutica.

Es ahí cuando con buen criterio concluimos que la zona de las hipérbolas donde las diferencias entre uno y otro polímero es relevante, está dado en la zona de espesores de cavidad de blíster entre 20 a 140mic, que es exactamente la zona donde las curvas se separan y las diferencias de performance MVTR entre unos y otros se aprecian.

O sea este rango de espesores mencionados es el rango posible que podría tener la cavidad de un blíster, 20 mic es prácticamente un empaque con alto riesgo de pincharse y 140 mic es un blister muy bien formado, normalmente lograble solamente con preformadores (plug assist) en la matricería.



Ing. Guillermo Sessa

Gerente de Ventas Healthcare en Amcor Flexibles Argentina Ingeniero Electricista egresado de la Universidad Tecnológica Nacional, cursos de postgrado en Marketing Industrial.

Más de 25 años de experiencia en la comercialización y desarrollo técnico en el área de empaques rígidos de films de PVC para aplica-

ción farmacéutica, alimenticia e industrial. En la actualidad ocupa el cargo de Gerente de Ventas en Amcor Argentina para las aplicaciones de aluminios para blíster, Cold Form Foil, Sachet y Productos Médicos

Co-coordinador del Comité de Expertos de Material de Empaque y Director de la Diplomatura de Packaging Farmacéutico en SAFYBI.

Ha dictado cursos y seminarios técnicos acerca de polímeros y sus aplicaciones en packaging farmacéutico en los principales Laboratorios de Argentina y Sudamérica, así como en la Universidad de Buenos Aires, Universidad de Belgrano, Instituto Gutenberg, Congreso ETIF. Congreso SAFYBI









Dispositivos multidosis Aptar Pharma para formulaciones sin conservantes

- Tecnología microbiológicamente comprobada
- Uso conveniente e intuitivo
- Bien establecidos en el mercado mundial
- Su opción para la gestión de vida de su producto









Delivering solutions, shaping the future.

CONFERENCIA DE EXPOFYBI

Pouches y Sachets utilizados como envase farmacéutico y cosmético



Disertante: Ing. Horacio Nieco Día y Horario: Miercoles 27 de abril.

Resumen de la Charla

Los semisólidos y algunos sólidos en los que se presentan algunas formas farmacéuticas, utilizan como envase adecuado a su prestación, un pouche o sobre, dadas sus características de hermeticidad, facilidad de apertura, barrera a la luz y al oxígeno, entre las más relevantes. Por otra parte, la evolución de los materiales, ha permitido reemplazar las estructuras convencionales obtenidas por laminación, por estructuras coteadas con sustantivas ventajas cualitativas y cuantitativas.

En la disertación se abordaron los siguientes tópicos:

• Materiales para la fabricación de este tipo de envase. Papel Aluminio Polietileno

- Propiedades de los materiales a utilizar. Barrera **Impimibilidad** Sellabilidad
- Métodos de fabricación. Laminadas Coteadas
- Folias laminadas. Estructura.
- Folias coteadas. Estructura.
- Folias coteadas vs. laminadas. Ventajas Desventajas.
- Problemas y soluciones durante el proceso de envasado. Por sellado

Por diferencia de tensiones

Por acumulación de polvo en el área de sellado Por delaminación

Por reacción de los adhesivos con las sustancias envasadas Por curling

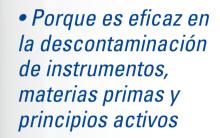
Por acción de alcoholes



Ionización en la industria farmacéutica

"Nosotros también esterilizamos nuestros productos

por ionización"



- Porque así logramos los máximos niveles de calidad
- Porque nos permite mantener nuestras áreas limpias más controladas
- Porque fácilmente logramos envases estériles.





CONFERENCIA DE EXPOFYBI

Cajas de cartón corrugado



Continuando con la formación profesional en Packaging, nos reunimos el dia 26 de Abril de 2022 en el marco de ExpoSafybi y ExpoEnvase.

El evento plasmo su objetivo, claramente enunciado para que los participantes adquieran los conocimientos básicos respecto a Cajas de Carton Corrugado.

- Papeles usados en el mercado y procedencia. Tipos de papeles empleados y sus características técnicas más importantes
- Procesos de obtención del papel, transformación, controles de calidad, defectos, etc.
- Características Generales: Gramaje, Compresion, Cobb, etc.
- Etapas de Impresión de una caja. Producción, métodos de control y performance de los materiales

- Diferentes Modelos de Cajas.
- Terminaciones / Procesos
- Troquelado (Planos y cortantes).
- Cómo especificar el material adecuado.
- Control de Calidad de Recepción de Cajas. Ensayos generales para asegurar la calidad de los envases

En la jornada vinculamos la teoria con detalles practicos de la elaboración de este material,desde la pulpa al producto final.

Sobre el final desarrollamos la tematica técnica sobre los diferentes aspectos en la fabricación de cajas,no solo desde la impresión de los mismos sino tambien desde la teoría constructiva y desarrollando el concepto de Control de Calidad de recepción de los mismos.

Una vez más, agradecemos a los participantes locales, del interior y del exterior.



Disertante: Anibal San Juan

Referente en Packaging Farmaceútico y Cosmético,con más de 45 años de experiencia en materiales,desarrollo de envases y embalajes, operaciones técnicas, control de calidad estadístico, transferencia de tecnología y relaciones estratégicas con proveedores.

Se desempeñó como Jefe de Control de Calidad de Material de Em-

paque en Unilever, Johnson & Son y Jefe de Desarrollo de Packaging en Laboratorio Elea. Actualmente es Jefe de Desarrollo de Empaque en Laboratorios Craveri, participando en el IAE como Jurado del Concurso Estrella del Sur al Packaging, Disertante del Modulo Packaging Farmacéutico del Curso Anual de Técnico en Envases, Miembro del Comité de Expertos de Material de Empaque SAFYBI y Asesor Técnico en la industria farma-cosmética en lo referente a Diseño y Desarrollo de Empaque.

CONFERENCIA DE EXPOFYBI

Envases aerosoles

Continuando con la formación profesional en Packaging, nos reunimos el dia 26 de Abril de 2022 en el marco de ExpoSafybi y ExpoEnvase.

En esta ocasión, nos presentamos este envase primario, usado tanto en Productos Cosméticos como Farmacéuticos.

Como no se puede usar solo, sino que necesita de una valvula, también compartimos información técnica sobre las mismas respecto a sus tipos y su funcionamiento.

Entre los temas teoricos estuvieron:

- Especificidad de la materia prima (Aluminio)
- · Caracteristicas del envase
- Características técnicas y diferenciales de este packa-
- Fabricación: Etapas, enumeración y descripción.
- Tipos de controles de calidad específicos como Evaluación de la porosidad, recubrimiento interior y exterior, dimensionales, etc.
- Tipos de Barnices, esmaltes y Lacas
- Especificaciones Tecnicas



- Especificacion tipo
- Normas IRAM aplicables
- · Aerosoles de PET
- Aerosoles de Hojalata
- Embalaje y almacenamiento.

Ademas de una presentacion dinámica en formato presentacion-video sobre el proceso de producción.

Disertante: Anibal San Juan









Máquinas y soluciones para la fabricación, envasado y empaque de productos farmacéuticos.

Representante exclusivo de













VISITANOS EN ACHEMANIA
FRANKFURT AM MAIN I ALEMANIA
22-26 AGOSTO
2022
HALL 3.1 | STAND G3

CONFERENCIA DE EXPOFYBI

Pomos multilaminados



Nuestro objetivo fue proveer conocimientos que permitan gestionar el desarrollo e investigacion en formulaciones que requieran evaluar la aplicabilidad y versatilidad de esta innovación en empague primario, que se perfila como reemplazo del tradicional pomo colapsible de aluminio. En este sentido y con la participación de los asistentes presenciales como virtuales, se abordo un amplio temario que incluyo:

1. Estructura. Definición de Pomos Compuestos.

- 2. Pomos Multilaminados. Tipos y fabricación
- 3. Pomos Coextrudados. Estructura. Planos
- 4. Pasos de Producción
- 5. Aplicaciones
- 6. Beneficios con el uso de pomos laminados
- 7. Diferentes y nuevos cierres disponibles en el mercado
- 8. Tipos de salida y tapas
- 9. Tubos de aluminio vs. tubos laminados
- 10. Llenado y sellado



Disertante : Anibal San Juan

Referente en Packaging Farmaceútico y Cosmético, con más de 45 años de experiencia en materiales, desarrollo de envases y embalaies, operaciones técnicas, control de calidad estadístico, transferencia de tecnología y relaciones estratégicas con proveedores Se desempeñó como Jefe de Control de Calidad de Material de Em-

paque en Unilever, Johnson & Son y Jefe de Desarrollo de Packaging en Laboratorio Elea. Actualmente es Jefe de Desarrollo de Empaque en Laboratorios Craveri, participando en el IAE como Jurado del Concurso Estrella del Sur al Packaging, Disertante del Modulo Packaging Farmacéutico del Curso Anual de Técnico en Envases, Miembro del Comité de Expertos de Material de Empaque SAFYBI y Asesor Técnico en la industria farma-cosmética en lo referente a Diseño y Desarrollo de Empaque.

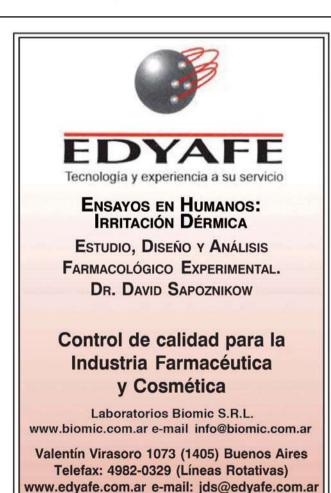


Cuidamos mucho más que tus manos

Especialistas en quantes descartables para industria, medicina, hogar, gastronomía y más.



www.mediglove.com.ar





Diplomatura en Asuntos Regulatorios de 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 Argentina 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 (cuatrocientas cuarenta y seis) horas totales, dentro de las cuales 232 (doscientas 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.

> Para aquellos que deseen una capacitación netamente regulatoria, este año se dará inicio a la Diplomatura en Asuntos Regulatorios de Productos Médicos. Su objetivo es proveer los conocimientos teórico-prácticos para desempeñarse en las áreas de Asuntos Regulatorios de Productos Médicos y Productos para Diagnóstico de uso in vitro, como así también proveer el marco legal en el cual se desarrollan todas las actividades involucradas en la fabricación, importación y comercialización de dichos productos. Esta Diplomatura comenzará el 16 de agosto de 2022.

¡Los esperamos!



LABORATORIO DE ANÁLISIS FISICO-QUÍMICO. MICROBIOLÓGICO Y DE **EFLUENTES PARA TERCEROS**

NUEVO EQUIPO

NUESTROS SERVICIOS

ICP-OES PRECIO PROMOCIONAL

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

SERVICIO DE RETIRO DE MUESTRAS EN C.A.B.A. Y GRAN BS. AS.*

*Consultar por monto mínimo

HABILITACIONES CERTIFICACIONES







Tte. Gral. Guido 1095 (1708) Morón . Bs. As.

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



Farm. Verónica Gerber Directora de la Carrera de Posgrado Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos y Miembro del Comité de Expertos de Productos Médicos y Esterilización de SAFYBI.





Evaluación de la Incertidumbre en la Medición y su Relevancia en la Calificación de Instrumentos y Sistemas Analíticos (AIS, por sus siglas en inglés):

El Rol de los Conceptos de la Incertidumbre en la Medición en el Contexto de los AIS

Estímulo al proceso de revisión

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

ML Jane Weitzel, a Jean-Marc Roussel, b Christopher Burgess, C Oscar Quattrocchi, d Joachim Ermer, Rosty Slabicky, Gabriel Vivó-Truyols

Dirección de correspondencia: Lucy L. Botros, Científico Sénior, US Pharmacopeia, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790; email: lyb@usp.org.

Resumen

El propósito principal de este artículo de Estímulo es compartir el pensamiento actual del Subcomité Conjunto en Calificación de Instrumentos y Sistemas Analíticos (AISO ISC, por sus siglas en inglés) con todos los interesados sobre la calificación de los sistemas e instrumentos analíticos en la *USP-NF* y obtener opiniones en materia de potenciales revisiones y mejoras al capítulo Calificación de Instrumentos Analíticos (1058). El objetivo de este artículo de Estímulo es establecer un marco de referencia sobre la incertidumbre de la medición en la calificación de instrumentos analíticos con la finalidad de desarrollar criterios de aceptación fundamentados para los instrumentos analíticos en los compendios dado su uso previsto.

Todos los instrumentos y sistemas analíticos (AIS) para aplicación farmacopeica deben calificarse para ser "aptos para su uso previsto". En aplicaciones farmacéuticas, el desempeño de un instrumento o sistema influye de modo directo en los datos informados debido a que los AIS se usan para establecer el valor de informe (reportable) de un atributo de una prueba analítica especificada en una monografía. El capítulo de la USP Ciclo de Vida del Procedimiento Analítico (1220) presenta el perfil del objetivo analítico (ATP, por sus siglas en inglés) y la incertidumbre de medición objetivo (TMU, por sus siglas en inglés), los cuales se pueden utilizar para establecer criterios de aceptación para la calificación de instrumentos y sistemas analíticos. Este artículo de Estímulo analiza varias fuentes potenciales de incertidumbre y demuestra cómo la incertidumbre de los AIS contribuye a la incertidumbre combinada de todo el procedimiento analítico. Esta contribución de los AIS se puede comparar con la TMU para comprobar si el componente de la incertidumbre debido a los AIS es aceptable y apto para su uso previsto. La relación de incertidumbre de la prueba (TUR, por sus siglas en inglés) se presenta como una herramienta útil para realizar esta comparación. Un ejemplo que utiliza un método de Valoración por HPLC-UV ilustra el uso de la TUR.

El AISQ JSC solicita la participación y opinión de aquellos interesados sobre el marco propuesto, así como ideas sobre cómo establecer criterios para la calificación de los AIS y cómo estos se pueden adoptar en la USP-NF.

Introducción

Este artículo de Estímulo es el segundo de una serie de tres artículos publicados por el Subcomité Conjunto en Calificación de Instrumentos y Sistemas Analíticos (AISQ ISC, por sus siglas en inglés). El primer artículo de la serie explayó sobre la necesidad de que todos los instrumentos y sistemas analíticos para uso farmacopeico necesitan estar calificados para ser "aptos para su uso previsto" (1). Una manera de lograr esto es mediante la incertidumbre de medición objetivo. Este segundo artículo de la serie analiza la incertidumbre en la medición y cómo esta se puede usar para proporcionar criterios de aceptación para la calificación de instrumentos analíticos.

La gestión del ciclo de vida del procedimiento analítico (APLC, por sus siglas en inglés) se enfoca en demostrar que el procedimiento analítico es apto para su uso previsto. El valor de informe producido por un procedimiento analítico se usa para tomar decisiones y debe ser apto para ese uso. El procedimiento analítico incluye el instrumento y el sistema analítico utilizado. El sistema incluye cualquiera de los componentes computarizados complejos y el software. El perfil del objetivo analítico (ATP, por sus siglas en inglés) define la calidad requerida del valor de informe (reportable) y es una descripción de los criterios de las características de desempeño del procedimiento que están vinculados a la aplicación analítica prevista y al atributo de calidad que se va a medir.

El ATP se enfoca en los objetivos del diseño de un nuevo procedimiento analítico, sirve de base para los criterios de calificación del procedimiento y proporciona una guía para el monitoreo del procedimiento durante su ciclo de vida. El ATP proporciona la precisión y el sesgo máximo aceptable para el procedimiento analítico. Estos criterios se pueden

usar para establecer requisitos de desempeño para la calificación de los AIS y asegurará que los AIS sean aptos para su uso.

Los AIS se califican en función de los criterios que pueden proporcionar los procesos de calificación del diseño (DQ, por sus siglas en inglés), calificación de la instalación (IQ, por sus siglas en inglés) y calificación del desempeño (PQ, por sus siglas en inglés). La PQ en ocasiones se denomina Prueba de Aceptación del Usuario (UAT, por sus siglas en inglés). El proceso del ciclo de vida del procedimiento analítico también puede proporcionar criterios usando la incertidumbre en la medición que está vinculada con la aptitud para su uso. La incertidumbre de medición objetivo (TMU, por sus siglas en inglés) definida en el ATP incluye todas las fuentes de incertidumbre, incluidos los AIS. El componente de incertidumbre estándar de los AIS debe contribuir a la incertidumbre estándar combinada una porción lo suficientemente pequeña, tal que no se exceda la TMU. Hacer esto vincula la calificación de los AIS con el uso previsto.

Existen algunos desafíos al calcular los criterios de aceptación para la calificación de los AIS y al medir el desempeño del instrumento. Un desafío es distinguir y diferenciar el desempeño de los AIS del desempeño del procedimiento analítico. Por ejemplo, en HPLC, la determinación de la aptitud del sistema que usa una solución del analito sin componentes de la matriz y sin impacto por parte de la prepara-

ción de la muestra (por ejemplo, la extracción) sigue siendo impactada por ambos, el instrumento y el procedimiento analítico. La columna y la preparación de la solución dependen del procedimiento analítico, mientras que el detector, la inyección, etc., dependen del instrumento. Este desafío puede enfrentarse pero requiere conocimiento.

Contribuciones de la incertidumbre de los ais al procedimiento analítico

El procedimiento analítico a menudo tiene muchas fuentes de incertidumbre. La *Figura 1* muestra los componentes de la incertidumbre debido a los AIS en relación a otras fuentes, en el caso de los AIS utilizados para la medición de una propiedad exhaustiva del mesurando. La incertidumbre estándar combinada es la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres estándar individuales.

La fórmula presenta la incertidumbre a partir de los AIS (uAIS), la contribución del estándar de referencia (uref), y la contribución de la muestra en análisis (usamp). Para claridad de la figura, no se muestran en forma individual todos los potenciales componentes de la incertidumbre que puedan contribuir a usamp. La usamp contiene otros componentes distintos a la uAIS y la uref. Esto incluye factores de variación entre series/análisis (distintos de los AIS y la calibración) y son considerados en los estudios de precisión intermedia, p. ej., reactivos, impacto del operador o condi-



◆ DIPONT ▶ Nutrition & Biosciences

AC-DI-SOL® SD711 - SDW802

AVICEL® PH PH101 - PH102 - PH103

PH105 - PH112 - PH200 - PH301 PH302
- PH200 LM - HFE102 - DG

AVICEL® RC/CL RC591 - CL611

AVICEL® CE15

CARRAGENATOS

ALGINATOS

ALUBRA®

Estearil Fumarato de Sodio

VENATOR

DIÓXIDO DE TITANIO **HOMBITAN**® AFDC101



DI-TAB™Fosfato Dicálcico Dihidratado:



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



SAFIC-CARE T SP *Poliacrilato de sodio*Agente texturizante.

Av. Rivadavia 926 Piso 9° Oficina 901 C1002AAU - Buenos Aires, Argentina
TE. (54 11) 4343 7141 / 4301 0719 / info@productosdestilados.com.ar / www.productosdestilados.com.ar

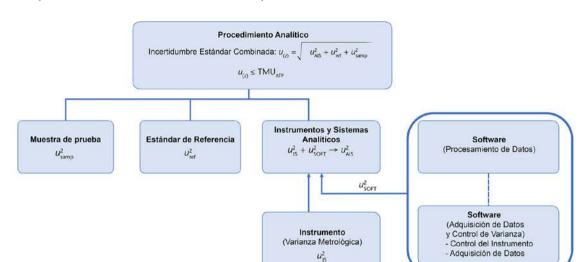


Figura 1: Se presentan las relaciones entre varios componentes de la incertidumbre.

ciones ambientales. La incertidumbre estándar combinada (u(z)) se compara con la TMU incluido en el ATP para determinar si es apta para su uso previsto.

Dos pasos del software pueden contribuir a la incertidumbre. Uno es el software del instrumento para las actividades de adquisición de datos, p. ej., el firmware del instrumento y los cálculos integrados. El segundo es el software que se usa para procesar los datos, tal como el software configurable del sistema, una planilla de cálculos Excel que se usa para calcular el promedio de las determinaciones repetidas o un sistema de gestión de información del laboratorio (LIMS, por sus siglas en inglés). La línea punteada entre los dos casilleros de software indica que es posible que el mismo software desempeñe tanto el control del instrumento como la adquisición y procesamiento de datos en algunos procedimientos analíticos. En algunos casos, la incertidumbre del software de procesamiento de datos se debe considerar por separado, ya que el procesamiento de datos implica un software distinto que ejecuta cálculos más complejos, tales como modelado o simulación. En el casillero de AIS, los componentes combinados de la incertidumbre del instrumento y del software no se pueden separar; sin embargo, aun así se deben tener en cuenta.

Evaluación de la incertidumbre en la medición enfocada en uais

La incertidumbre en la medición (MU, por sus siglas en inglés) se trata en el artículo de Estímulo Incertidumbre en la medición para la industria farmacéutica (2) e incluye un ejemplo práctico. El proceso para evaluar la MU se describe en detalle en varias referencias (3-4). Este artículo de Estímulo provee un resumen breve del proceso de evaluación con un enfoque en la contribución de la incertidumbre proveniente de los AIS, uAIS.

Se evalúa la incertidumbre siguiendo los pasos en la Eigura 2. En el paso 2, identificar potenciales componentes de la incertidumbre, los AIS son uno de los que se deben tener en cuenta.

Figura 2: Pasos básicos para evaluar la incertidumbre en la medición.



Los datos usados para calcular la incertidumbre pueden provenir de muchas fuentes como los datos de control de calidad, estudios colaborativos, verificación continua, desarrollo de procedimientos internos o interlaboratorios, estudios de tolerancia y estudios de calificación (estimaciones tipo A) o a partir del uso de principios formales de propagación de la incertidumbre, basándose en modelos de distribución teóricos y la distribución de la probabilidad correspondiente, como también en el conocimiento de los parámetros operativos y ambientales del método de medición (estimaciones tipo B). Independientemente de la fuente de los datos usados, los pasos a seguir son los mismos y se describen en la Figura 2.

Los AIS se identifican como un potencial componente de la incertidumbre. De ser posible, esta contribución a la incertidumbre se debe cuantificar y luego combinar con los otros componentes de la incertidumbre. Sin embargo, frecuentemente esto no es posible debido a que los estudios experimentales para cuantificar la repetibilidad y la precisión intermedia se obtienen usando AIS. Por lo tanto, su impacto en la incertidumbre está incluido en estos experimentos. Para separar la incertidumbre de los AIS de la correspondiente a la muestra, uno tiene que comprender claramente el procedimiento y los datos y combinar apropiadamente las incertidumbres.

El Vocabulario Internacional de Metrología (VIM) (5) define la incertidumbre de la medición instrumental como el componente de la incertidumbre de la medición proveniente del instrumento de medición o sistema de medición en uso, y aclara que la incertidumbre del instrumento de medición se obtiene de la calibración del instrumento de medición o sistema de medición. El término calibración en este contexto del VIM se refiere a la calibración metrológica y no a la validación del procedimiento analítico con el que se establece la respuesta al analito. La definición del VIM es la siguiente:

Incertidumbre en la medición instrumental.

Componente de la incertidumbre en la medición que surge del instrumento de medición o sistema de medición en uso.

NOTA 1 La incertidumbre en la medición instrumental se obtiene a través de la calibración del instrumento de medición o sistema de medición, excepto para un estándar primario de medición para el cual se utilizan otros medios.

NOTA 2 La incertidumbre en la medición instrumental se usa en la evaluación Tipo B de la incertidumbre en la medición. NOTA 3 La información pertinente a la incertidumbre en la medición instrumental puede declararse en las especificaciones del instrumento.

De acuerdo con esta definición, el componente de la incertidumbre debido a los AIS debe usarse en estimaciones tipo B de la incertidumbre de la medición. Desafortunadamente, en la mayoría de los casos, la estimación de la incertidumbre de la medición de los procedimientos analíticos se realiza con estimaciones tipo A, en las que el componente de incertidumbre debido a los AIS no se puede distinguir de los otros componentes. En cualquier caso, este componente





C Wipes

Una línea completa de paños para áreas límpias C1 • C3 • C58 • C100 • Compo Wipe 7408

> Aptos para áreas limpias según ISO 5-8 / Clase 100 FS209E



ETICOR

Experiencia en el Control de partículas en ambientes críticos



ETICOR S.A. Representante Exclusivo

Av Córdoba 3515 Piso 9 Dpto. "C" - C1188AAB CABA Tel:+ 54 11 4961-7044 | eticor@ciudad.com.ar | www.eticor.com.ar de la incertidumbre debido a los AIS se debe evaluar para verificar que los AIS, cuando están en un estado calificado, son responsables de una parte lo suficientemente pequeña de la incertidumbre del procedimiento analítico (para ser inapreciable en el mejor de los casos) y que son aptos para su uso teniendo en cuenta los requisitos del ATP.

Para AIS simples, que se pueden entregar junto con un certificado de calibración (p. ej., balanza, medidor de pH), su incertidumbre de medición se debe indicar en el certificado de calibración y puede usarse como una estimación del componente de la incertidumbre debido a los AIS.

Para AIS más complejos, que combinan varios instrumentos y software (p. ej., HPLC/UHPLC, cromatografía de gases), el procedimiento de calificación operativa de los AIS debe proporcionar resultados que pueden ser usados, tales como una serie de mediciones o la información de la calibración. Las varianzas calculadas a partir de estas mediciones se pueden usar como estimadores y ser combinadas para obtener el componente de incertidumbre de medición de los AIS.

El objetivo final de la estimación del componente de la incertidumbre de la medición debido a los AIS es comprobar si este componente sigue siendo aceptable y apto para su uso. Esta comprobación se puede realizar comparando los componentes de la incertidumbre debido a AIS y la TMU del procedimiento analítico.

El principio de la relación de incertidumbre de la prueba (TUR) (6–8) puede ser muy útil para esta tarea. Está incluido en la Technical Review of MHRA Analytical Quality by Design Project [Revisión Técnica del Proyecto de Calidad Analítica por Diseño de la MHRA] (9). TUR se define como el cociente del rango entre los límites de tolerancia de la unidad bajo prueba (USL, límite superior de la especificación; y LSL, límite inferior de la especificación) y dos veces el 95% de la incertidumbre expandida del proceso de medición usado en una prueba de conformidad, U, según se describe en la Ecuación 1.

$$\mathsf{TUR} = rac{\mathsf{USL} - \mathsf{LSL}}{2 imes \mathit{U}}$$
 Ecuación 1

Esta definición se puede adaptar a la estimación de uAIS, en ese sentido la tolerancia del procedimiento analítico se puede reemplazar con la TMU definida. Además, no es necesario dividir la TMU por 2 ya que la TMU se proporciona como una incertidumbre estándar, la cual es un valor unilateral, mientras que los límites de tolerancia del procedimiento analítico se proporcionan como valores bilaterales.

La regla general de TUR >4, que significa que la incertidumbre estándar de los AIS (uAIS) es menor que el 25% de la TMU, se puede aplicar como una regla de decisión razonable. En la ecuación para la TUR, la incertidumbre expandida se usa cuando se multiplica la incertidumbre estándar por un factor de cobertura, k = 2, y el nivel de confianza es aproximadamente 95%. La ecuación de la TUR adaptada se presenta en la Ecuación 2. La TMU es para el procedimiento analítico completo.

$$\mathsf{TUR} = \frac{\mathsf{TMU}}{u_{\mathsf{AIS}}}$$
 Ecuación 2

Los criterios de aceptación de la TUR se pueden comparar con el desempeño de los AIS de varias maneras diferentes.

- · La incertidumbre de la calibración del instrumento se puede estimar. La guía de Eurachem, Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement [Cuantificando Incertidumbre en la Medición Analítica, OUAM1, explica cómo estimar la incertidumbre usando la calibración linear de cuadrados mínimos en el Apéndice E.
- Para calibraciones complejas, se puede consultar el documento BIPM Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement-Part 6: Developing and Using Measurement Models [Guía de la BIPM para la Expresión de la Incertidumbre de la Medición-Parte 6: Desarrollar y Usar Modelos de Medición] (10).
- · También se puede usar pruebas de precisión del sistema que se utilizan para desafiar el desempeño del instrumento durante la calificación operativa y no las pruebas de desempeño del procedimiento analítico. Según se mencionó anteriormente, el desafío de este enfoque consiste en que el experimento puede incluir el impacto al procedimiento analítico, reduciendo su utilidad para evaluar solo la calificación de los AIS.

Esta es una manera de vincular la calificación de los AIS con la aptitud para el propósito del procedimiento analítico. Se presenta para demostrar el proceso y los conceptos. Uno de los propósitos de este artículo es promover el diálogo sobre las maneras de vincular la aptitud para el propósito de la calificación de los AIS con la aptitud para el propósito del procedimiento analítico.

Ejemplo-método de valoración por hplc-uv

El ejemplo es para un procedimiento analítico de HPLC-UV típico para la valoración del ingrediente farmacéutico activo (IFA) en un producto.

- Criterio de aceptación para la valoración: 95,0%-105,0%
- Incertidumbre expandida de medición aceptable: U =3,0%. Esto se estableció teniendo en cuenta la variabilidad de la producción.

Los criterios de aceptación de los AIS se basan en la aptitud para el propósito. La TMU para el procedimiento analítico se calcula usando el factor de cobertura según se describe en el artículo de Estímulo (11) Fitness for Use: Decision Rules and Target Measurement Uncertainty (Aptitud para el Propósito: Las Reglas de Decisión y la Incertidumbre de Medición Objetivo) en la sección "Calculando la TMU Usando el Factor de Cobertura". La ecuación es:

$$TMU = U/kp$$

U = incertidumbre expandida

k = factor de cobertura

p = nivel de confianza

Para este ejemplo, los responsables de la toma de decisiones asignan un nivel de confianza de 95,0%. En este caso, el factor de cobertura es 2. La incertidumbre expandida aceptable es 3,0%.

Para que la TUR sea 4, Ecuación 2 se reordena para calcular el uAIS:

TMU = 3,0%/2 = 1,5%

$$u_{AIS} = \frac{TMU}{TUR} = \frac{1.5}{4} = 0.38\%$$

El máximo valor posible para uAIS para que los AIS sean aptos para su uso es 0,38%.

El componente de incertidumbre de los AIS se puede obtener durante la calificación operativa de los AIS usando un experimento de repeticiones a partir de inyecciones múltiples de una solución de referencia; frecuentemente se usa cafeína para esta tarea, y se obtiene la repetibilidad a partir de las mediciones de la señal. Al usar solo esta solución de referencia, no se incluye el impacto de la matriz y la preparación de la muestra, por lo tanto, se reduce el "conteo doble". Esta aproximación proporciona información sobre la contribución de un instrumento a la incertidumbre. De ser necesario, se puede expandir esta aproximación por medio de un estudio de tolerancia, para generar incertidumbre a través de sistemas diferentes (12). La Figura 3 ilustra esta separación de la incertidumbre de los AIS de aquella debida a todo el procedimiento analítico.

Conclusión

El entendimiento del desempeño del procedimiento analítico que proviene de la evaluación de la incertidumbre de la medición se puede usar para establecer criterios de aceptación para los AIS que estén basados en la aptitud para el propósito. El ATP define la calidad requerida del valor reportable y se puede usar para establecer criterios de

Figura 3: El experimento de determinaciones repetidas del instrumento solo usa analito y no la matriz de la muestra y los pasos de la preparación de la muestra. Esto aísla la incertidumbre de los AIS de la del procedimiento analítico completo.



SARTURIUS

Simplifying Progress

Sterisart®

Pruebas de Esterilidad en la Industria Farmacéutica

Experimente su Modo Fácil de Utilizar y Seguridad de Usuario con Sterisart®

Minimize los riesgos en sus pruebas rutinarias mientras optimiza los flujos de trabajo para obtener la máxima eficiencia. Conozca las características innovadoras en nuestras unidades de prueba de esterilidad Sterisart®.



https://srtrs.info/r/pruebas-de-esterilidad-sterisart





excelencia de nuestros clientes en medición, control y monitoreo de procesos críticos.

MEDICIÓN







Humedad





Partículas



/ vacío



de rocío







Voltaje / Corriente



Impacto



H₂O₂

CONTROL

- Automatización industrial
- **PLCs**
- НМІ
- Controladores
- **Transmisores**
- SCADA
- Comunicación industrial
- Lazos de control

MONITOREO

- 21 CFR Part 11
- Notificación de Alarmas
- Integridad de datos

- Mantenimiento predictivo
- Inteligencia Artificial
- Aprendizaje Automático

+1 9 542 253 778

www.akribis.info

contacto@akribis.info

Argentina +54 11 7700 0200

+55 11481-07593

Chile

-56 2 271 2 1743

Colombia +57 150 856 97

España +34 9 1060 5785

México 2 55 4164 2313 **Perú** +51 170 704 73

Uruguay +59 8 2613 2983

1786 405 0405

aceptación de desempeño para la calificación de los AIS. La relación de incertidumbre de la prueba usa la TMU del ATP para calcular los criterios de aceptación para el desempeño de los instrumentos y sistemas analíticos.

Referencias

- 1. Burgess C, Weitzel MLJ, Roussel J-M, Quattrocchi O, Ermer J, Slabicky R, et al. Analytical instrument and system (AIS) qualification, to support analytical procedure validation over the life cycle. Pharm Forum. 2022;48(1).
- Weitzel MLJ, Meija J, LeBlond D, Walfish S. Measurement uncertainty for the pharmaceutical industry. Pharm Forum. 2018;44(1).
- Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement. ISO, Ginebra (1993). ISBN 92-67-10188-9 (Reproducido 1995: Reedición como quía ISO 98-3 (2008). www.bipm.org como JCGM 100:2008).
- 4. Ellison SLR, Williams A (eds). Eurachem/CITAC Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement (QUAM). 3rd ed. 2012. ISBN 978-0-948926-30-3. www.eura-
- International Vocabulary of Metrology. Basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd ed. 2008 versión con mínimas correcciones. 2012.
- MIL-HDBK-1839A, Department of Defense Handbook: Calibration and Measurement Requirements (27 November 2000).
- ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- How to determine equipment accuracy for test method specs. Actualizado 29 de julio de 2019. https://www.heatherwadegroup.com/post/sign-up-for-free-new. Consultado el 11 de septiembre de 2021.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Technical Review of MHRA

- Analytical Quality by Design Project. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment data/file/807416/AQbD Technical Document - Final 04 June 2019.pdf. June 2019.
- 10. Bureau International des Poids et Mesures (BIPM). Guide to the expression of uncertainty in measurement—Part 6: Developing and using measurement models. Joint Committee for Guides in Metrology. JCGM GUM-6:2020.
- 11. Burgess C, Curry P, LeBlond DJ, Gratzl GS, Kovacs E, Martin GP, et al. Fitness for use: Decision rules and target measurement uncertainty. Pharm Forum. 2016;42(2).
- 12. Borman PJ, Chatfield MJ, Damjanov I, Jackson P. Method ruggedness studies incorporating a risk based approach: A tutorial. Analytica Chimica Acta. 2011;703(2).
- Independent Consultant, Winnipeg, Manitoba, Canada.
- Consultant, Macon, France.
- Burgess Analytical Consultancy Limited, 'Rose Rae', The Lendings, Startforth, Barnard Castle, Co. Durham DL12 9AB, United Kingdom,
- Training and Consultant at D'Amico Sistemas S.A., Buenos Aires, Argentina.
- Ermer Quality Consulting, Bensheim, Germany.
- SYRUS Solutions, Inc., Danbury, Connecticut, USA.
- Tecnometrix, Ciutadella de Menorca Spain

Junto a la Industria Farmacéutica para lograr una óptima comunicación

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



Diseño de Imagen Corporativa y Gestión Integral de Medios

www.almazendemedios.com.ar

(011) 4790-9834



ViewLinc

by akribis

Monitoree variables GxP relevantes con mediciones de:

- Humedad relativa
- Dióxido de carbono
- Presion Diferencial
- Conteo de Particulas
- Apertura de Puertas
- » Punto de Rocio en Aire Comprimido



Datos y alarmas en tiempo real



Integridad



Software intuitivo



Servicio Post-venta



(+1 9 542 253 778



m contacto@akribis.info

Argentina +54 II 7700 0200

Brasil +55 11481-07593

Chile +56 2 271 2 1743

Colombia +57 150 856 97

España +34 9 1060 5785

México

Perú +51 170 704 73

1786.405.0405

· VARIALE



· SU PARTNER ESTRATÉGICO PARA ·

Validaciones

Validación de Limpieza

Validación de Mezclado

Validez de Tiempos

Validación de Sistemas

Plan Maestro de Validacionesde Sistemas

Revalidación empleando criterios de Gestión de Calidad

Calibraciones

Calificaciones

(L) +1 9 542 253 778

contacto@akrimet.com

Argentina +54 11 7700 0200

Brasil +55 11481-07593

Chile +56 2 271 2 1743

Colombia +57 150 856 97

España +34 9 1060 5785

Perú +51 170 704 73

Uruguay +59 8 2613 2983

USA +1 786 405 0405

Fallas en las pruebas de integridad de filtros que ocasionan importantes demoras y aumentos de costos

Marcelo Nör Triesen SA marcelo.nor@triesen.com.ar

La Disposición ANMAT N° 3827/2018 indica en "Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final - Esterilización por filtración"

113. Es necesario comprobar antes de su utilización la integridad del filtro esterilizante, y debe confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba de punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión.

Aclarando así que una prueba de integridad de los filtros de grado esterilizante después de cada uso es un elemento fundamental para garantizar la esterilidad del filtrado.

Para las dos pruebas de integridad del filtro más utilizadas, la prueba de flujo difusivo y la prueba del punto de burbuja, la membrana del filtro debe humedecerse completamente con un líquido humectante apropiado antes de comenzar la prueba.

Los líquidos más comunes utilizados para humedecer el filtro para la prueba de integridad son: (a) agua, (b) una mezcla de agua con alcohol. En muchos procesos farmacéuticos el alcohol no es compatible con el ingrediente farmacéutico y, por lo tanto, no es adecuado para las pruebas en línea antes de uso o en aquellos filtros que serán reutilizados. Cabe aclarar que el reúso de filtros finales está totalmente contraindicado. Se utiliza principalmente como líquido humectante de respaldo para pruebas fuera de línea.

Para la prueba posterior al uso, como el filtro ha estado en contacto con el producto durante todo el proceso de filtración, se debe enjuagar con una cantidad de agua conveniente para reducir los residuos del producto.

Por deficiencias de este enjuague, se ocasionan fallas en las pruebas de integridad que causan interrupciones importantes dentro de un proceso de filtración, ya que cualquier falla en las pruebas de integridad potencialmente debe tratarse como un evento fuera de especificación, con las investigaciones y acciones correctivas resultantes. Ejemplos típicos de estas fallas en las pruebas de integridad son:

- Cuando se filtran proteínas con membranas de nylon, donde por el elevado potencial de adsorción de la membrana siempre quedan residuos dando resultados falsos negativos de las pruebas de integridad
- Productos con elevada concentración de Polisorbato, comúnmente llamado tween, suelen dar resultados falsos negativos en las pruebas de integridad, a pesar de lavados exhaustivos.

Adicionado a estas interrupciones, el agua utilizada para

el procedimiento de lavado de los filtros de grado esterilizante generalmente es agua para inyección (WFI) que tiene un costo de unos U\$D 2 por litro. El enjuague necesario para realizar la prueba de integridad de un filtro de 10", después de la filtración del producto puede requerir un volumen 50L, lo que resulta en un costo mínimo de U\$D 100. La experiencia muestra que este valor es comúnmente superado y puede llegar a U\$D 1.000, siendo mucho más caro que el filtro en sí mismo.

El reporte de la PDA N°26 indica que también es posible realizar las pruebas de integridad con producto, pero el valor a ser utilizado no es el mismo que con agua como líquido humectante y debe ser calculado como parte de la validación del proceso de filtración.

Para determinar el valor mínimo aceptable del punto de burbuja del filtro de prueba con el producto se miden los valores del punto de burbuja del filtro de prueba con el fluido humectante especificado por el fabricante (agua purificada normalmente) con al menos tres lotes diferentes de membrana filtrante. Luego se miden los valores del punto de burbuja del filtro de prueba con el producto. Finalmente se utilizan los datos obtenidos para calcular el valor del punto de burbuja con el producto.

Un protocolo típico de este experimento sería:

Prueba de integridad del filtro humectado con agua purificada

Los filtros (al menos 3 lotes diferentes) se humedecen con suficiente agua purificada y se esterilizan. El filtro esterilizado se sumerge en agua purificada durante 1 hora. Después de humedecer los filtros, se realizan las pruebas de integridad y se anotan los valores

Luego, los filtros se secan a 70 °C durante 20 horas.

2) Prueba de integridad con el producto

Los filtros se sumergen en el producto durante 1 hora. Después de humedecer los filtros, se realizan las pruebas de integridad y se anotan los valores

S=sqrt [$[(0.39-0.39)^2 + (0.39-0.39)^2 + (0.39-0.39)^2]/(3-1)$] =0 CV=0/0.39= 0%<5%

Notas:

 Desviación estándar: para medir la medida en que los valores de los datos se desvían de la media aritmética.
 S = Sqrt [Σ (promedio Xi-X) 2 / (N-1)]

Cálculo del punto de burbuja mínimo permitido

	Resultados de PB		Relación de PB	
Lote No.	Líquido humectante: Agua Purificada (PB Mínimo: 0.3200 MPa)	Líquido humectante: Producto	PB Producto / PB Agua purificada	
	(PB medido: MPa)	PB medido (MPa)		
P03670130204	0.4250	0.1650	0.39	
P04007181006	0.4600	0.1800	0.39	
P04001172223	0.4150	0.1600	0.39	
Resultado promedio	0.4333	0.1683	0.39	

- 2) Coeficiente de variación: reflejando la media unitaria en el grado de dispersión, comúnmente utilizado en los dos rangos medios generales de comparación discreta. Puede eliminar el efecto de las unidades y/o las diferencias de promedio en la comparación de la variabilidad de dos o más datos. CV = S / (X promedio)
- 3) Existen otros enfoques estadísticos para resolver estos casos, pero no aportan mejoras solo complican el análisis matemático.

El valor mínimo permitido del punto de burbuja del filtro humedecido con producto se calcula de la siguiente manera:

PBmin producto= PBmin agua purificada × (PB medido producto prom / PB medido agua purificada prom =0.3200× (0.1683/0.4343)=0.1252≈0.1260MPa

Filter	Product Name	Minimum Allowable Bubble Point (MPa)
Marca X Membrana 0,2 um	Producto X	0.1260

Similar operación se podría realizar con el flujo difusivo como prueba de integridad.

Conclusión:

Adoptar las pruebas de integridad humedeciendo la membrana filtrante con producto tiene como beneficios principales el ahorro de tiempo y dinero. Como limitaciones principales esta cuando existe una alta variabilidad en el producto final en diferentes lotes.

Referencias

- Meltzer, T.H. and Jornitz, M.W. (1998). Filtration in the Biopharmaceutical Industry, Marcel Dekker, New York
- ASTM, Committee F 838-05 (2005) Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration. ASTM, West Conshohocken, PA
- PDA (1998), Technical Report # 26, "Sterilizing Filtration of liquids", PDA J. Pharm. Sci. Tech. Vol.52, Number S1.



En nuestro sitio

Está a su disposición en la sección de publicaciones del sitio web de SAFYBI la nueva Guía de Orientación N° 8 de Buenas Prácticas para la confección de URS.

https://safybi.org/gos





Asimismo, se ha publicado el Documento Técnico de Referencia Inspección por muestreo de materiales discretos. Conceptos generales.

https://safybi.org/dtr

Asóciese a SAFYBI

BENEFICIOS

Algunos de los beneficios para los Socios son:

- Aranceles preferenciales para todas las actividades organizadas por la Asociación: Cursos, Conferencias, Exposiciones y Congresos.
- Integrar los Comités de Expertos.
- Presentación y difusión de trabajos, comunicaciones y novedades científicas, en forma gratuita a través de nuestras publicaciones.

Los Socios 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 SAFYBI 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 a los aranceles de socios, en todas las actividades organizadas por SAFYBI.***
- * Beneficio momentáneamente suspendido debido a COVID-19
- ** Beneficio momentáneamente suspendido debido a COVID-19
- *** Beneficio solo aplicable para cursos cortos (menores a 15 horas)

REQUISITOS

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

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.

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.

SOCIOS 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.

SOCIOS 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.

SOCIOS CORRESPONDIENTES

Los profesionales interesados en la industria bioquímicafarmacéutica 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.

FACEBOOK: https://www.facebook.com/safybi.org
LINKEDIN: https://www.linkedin.com/company/safybi

Diseño gráfico y comunicación visual

- Imagen institucional
- Logotipos
- Señalética
- Flyers digitales
- Material promocional
- Banners, afiches
- Libros
- Revistas
- Folletos
- Catálogos
- Informes de gestión
- Memorias y balances

Virginia Gallino

virginiagallino.com.ar info@virginiagallino.com.ar

Anuncian en este número



AKRIBIS	26
AKRIMET	29
ALMAZEN DE MEDIOS	27
APTAR PHARMA	11
CATALENT	5
BE-EFE REPRESENTACIONES	15
DROMEX	19
EDYAFE	17
LD IAI L	17

ETICOR	23
FARMAWALL RET. CONTRA	TAPA
HÖGNER	9
INTEMP	16
IONICS	13
ISOTECH/ TRANSMILLE	19
LABORATORIOS DE CONTROL	18
MARITATO Y MAJDALANI S.A	17

MEDIGLOVE	17
NOVOCAP	<mark>C</mark> ONTRATAPA
PRODUCTOS DESTILADOS	21
ROEMMERS	RET. TAPA
SARTORIUS	25
TESTO ARGENTINA	7
VAISALA	12/28
VIRGINIA GALLINO, DISEÑO	34



AVANZAMOS EN NUESTRO COMPROMISO CON LA CALIDAD





MANAGEMENT SYSTEM ISO 9001:2005

Certificación ISO 9001, en fabricación de panelería, y montaje de salas limpias.









Colaboramos con nuestros clientes para crear productos farmacéuticos innovadores

- Desarrollo de formulaciones complejas
- ➡ Escalado y transferencia de tecnología
- Producción de lotes comerciales
- Validación de proceso productivo
- Desarrollo y validación de métodos analíticos
- Soporte regulatorio