

Revista SAFYBI

Volumen 62

Nº 175  
Septiembre de 2022

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

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



Visite nuestra  
revista  
online en

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

**Almuerzo Anual de SAFYBI  
de Directores Técnicos**

**Estrategia de evaluación de la exposición  
ocupacional a sustancias químicas/APIs**





## PRINCIPIOS ACTIVOS

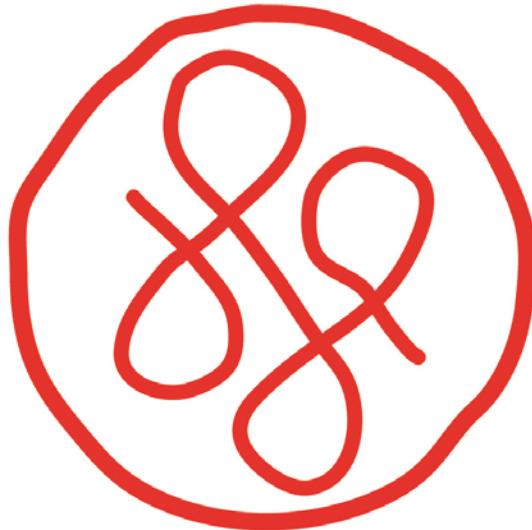
Inversión • Innovación • Crecimiento • Compromiso  
Excelencia • Liderazgo



**ROEMMERS**  
CONCIENCIA POR LA VIDA

# INSUMOS

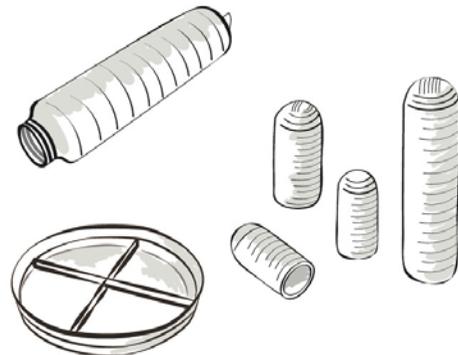
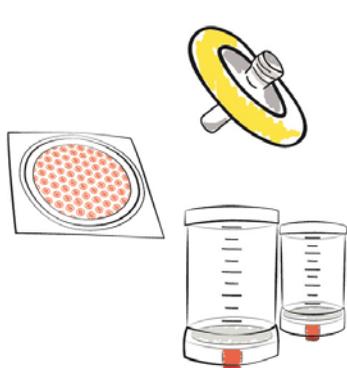
CONTROL DE CALIDAD - INVESTIGACIÓN



## GAMAFIL

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

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



**GAMAFIL ARGENTINA S.A.**

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



Management System  
ISO 9001:2015  
[www.tuv.com](http://www.tuv.com)  
ID 9105042268

## Comisión Directiva

**Presidente:**

Farm. Federico Ernesto Montes de Oca

**Vicepresidente:**

Farm. Viviana Marcela Boaglio

**Secretaria:**

Bioq. 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

## 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

Foto de tapa: Aptar Pharma



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](mailto:info@safybi.org) / [www.safybi.org](http://www.safybi.org)

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 2° 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](mailto: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**





**SAFYBI**

## SAFYBI

---

- 10 Almuerzo Anual de SAFYBI  
de Directores Técnicos

## ARTÍCULOS

### USP

---

- 16 Kits de Herramientas para la Evaluación de la  
Calidad de las Vacunas contra la COVID-19 de la USP

### Nuestros anunciantes

---

- 34 **Aptar**  
Hacia un futuro más sustentable con soluciones pMDI

### Seguridad

---

- 26 Estrategia de evaluación de la exposición ocupacional  
a sustancias químicas/apis  
*Mar Crespo, Gastón Ariel Estruch*



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](http://www.testo.com.ar)**

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

# VAISALA

Mejore el Control de  
sus Procesos



Humedad y  
Temperatura



Punto de  
Rocío



Humedad  
en Aceite



Dióxido de  
Carbono



Peróxido de  
Hidrógeno

Dé un paso hacia el futuro con una nueva y revolucionaria forma de medir sus procesos industriales más críticos. La familia Vaisala Indigo lleva sus mediciones industriales al siguiente nivel gracias a una tecnología de sensores de medición líder en el mundo y su diseño modular.

+1 9 542 253 778  
www.akribis.info  
contacto@akribis.info

Argentina  
+54 11 7700 0200

Brasil  
+55 11 481-07593

Chile  
+56 2 271 2 1743

Colombia  
+57 150 856 97

España  
+34 9 1060 5785

México  
+52 55 4164 2313

Perú  
+51 170 704 73

Uruguay  
+59 8 2613 2983

USA  
+1 786 405 0405



## Asóciase a SAFYBI



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

### 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.\*\*\*

### SEGUINOS EN REDES:

FACEBOOK: <https://www.facebook.com/safybi.org>

LINKEDIN: <https://www.linkedin.com/company/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)



# 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+1) 5650 6200 - Servicio Técnico: (54-11) 4753-1300  
industrias@hogner.com - www.hogner.com

**Nueva Planta Productiva de 6000 m<sup>2</sup> cubiertos**



# Almuerzo Anual de SAFYBI de Directores Técnicos

«Sin desarrollo industrial es muy difícil que haya una agencia regulatoria». Así lo afirmó Manuel Limeres, titular de la ANMAT, en el almuerzo anual de directores técnicos organizado por SAFYBI y celebrado hoy en la Cámara de Industria y Comercio Argentino-Alemana. Limeres rememoró frente a un auditorio conformado por DTs especializados en las diversas subramas que regula la ANMAT, sobre el primer encuentro de esta naturaleza en el que participó en el año 1989. En ese momento, las palabras por parte de SAFYBI estuvieron a cargo de su entonces presidente, Lores Arnaiz, quien se refirió a los oscuros corredores del Ministerio de Salud. Y esos conceptos fueron claves para Limeres que, a la hora de estar al frente de la ANMAT, se empeñó en ponerle el oído a las diferentes situaciones, a afectos de agilizar todos los temas que hacen al quehacer regulatorio.

A su turno, Federico Montes de Oca, el actual presidente de SAFYBI, al ponerse frente al micrófono remarcó que la industria de la salud cumplió un rol muy relevante durante la pandemia y precisó que la Argentina se destacó por su consolidado sistema científico. Aunque lo que verdaderamente funcionó fue el tridente que combinó la actividad

científica, industrial y regulatoria. Y en este sentido, Montes de Oca realzó la labor de la ANMAT sobre la que dijo tomó decisiones comprometidas que agilizaron procesos y facilitaron la disponibilidad de insumos críticos. Subrayó que se evaluaron nuevos productos de alta complejidad con absoluta seriedad técnica y en los tiempos que demandaba la extraordinaria situación que se estaba viviendo.

El presidente de la entidad puso en valor a su vez el rol de la SAFYBI. La describió como un espacio de formación y en el que se comparte conocimiento de forma permanente. Preciso que en la actualidad la institución, que este año cumple siete décadas, está conformada por 15 comités de expertos, a la vez que detalló cada una de las diplomaturas que se crearon y que atraen a un gran número de interesados.

Por último, se subieron al escenario dos directoras técnicas especialmente convocadas. La primera fue Patricia Biron, directora técnica de mAbxience. La experta se constituyó en una especie de vocera de la industria de los APIs. Y fue en ese marco que referenció la labor de los profesionales argentinos en relación a la generación del antígeno que formó parte de la vacuna latina para COVID-19. Luego, Verónica Gerber, directora técnica de la distribuidora



# Trabajamos día a día para mejorar la salud de nuestros pacientes y de nuestro planeta



En Aptar Pharma, líder del mercado por nuestra tecnología de válvulas para inhaladores pMDI para el asma y la EPOC, hemos asumido el compromiso de mejorar el impacto ambiental de nuestros productos y de garantizar la seguridad y la eficacia de nuestros dispositivos.

Por eso, trabajamos activamente para definir la próxima generación de inhaladores pMDI y encontrar soluciones más sustentables con propelentes alternativos que estén en línea con nuestro compromiso de sustentabilidad y con el de nuestros socios y sus pacientes.

Para obtener más información sobre cómo Aptar Pharma está desarrollando las tecnologías pMDI, visite: [www.aptar.com/pharmaceutical/delivery-routes/pulmonary/](http://www.aptar.com/pharmaceutical/delivery-routes/pulmonary/)

Para trabajar en un proyecto en pMDI sustentable comuníquese con Ariel Alvarez Novoa, Product Manager Aptar Pharma Latam, a [ariel.novoa@aptar.com](mailto:ariel.novoa@aptar.com)

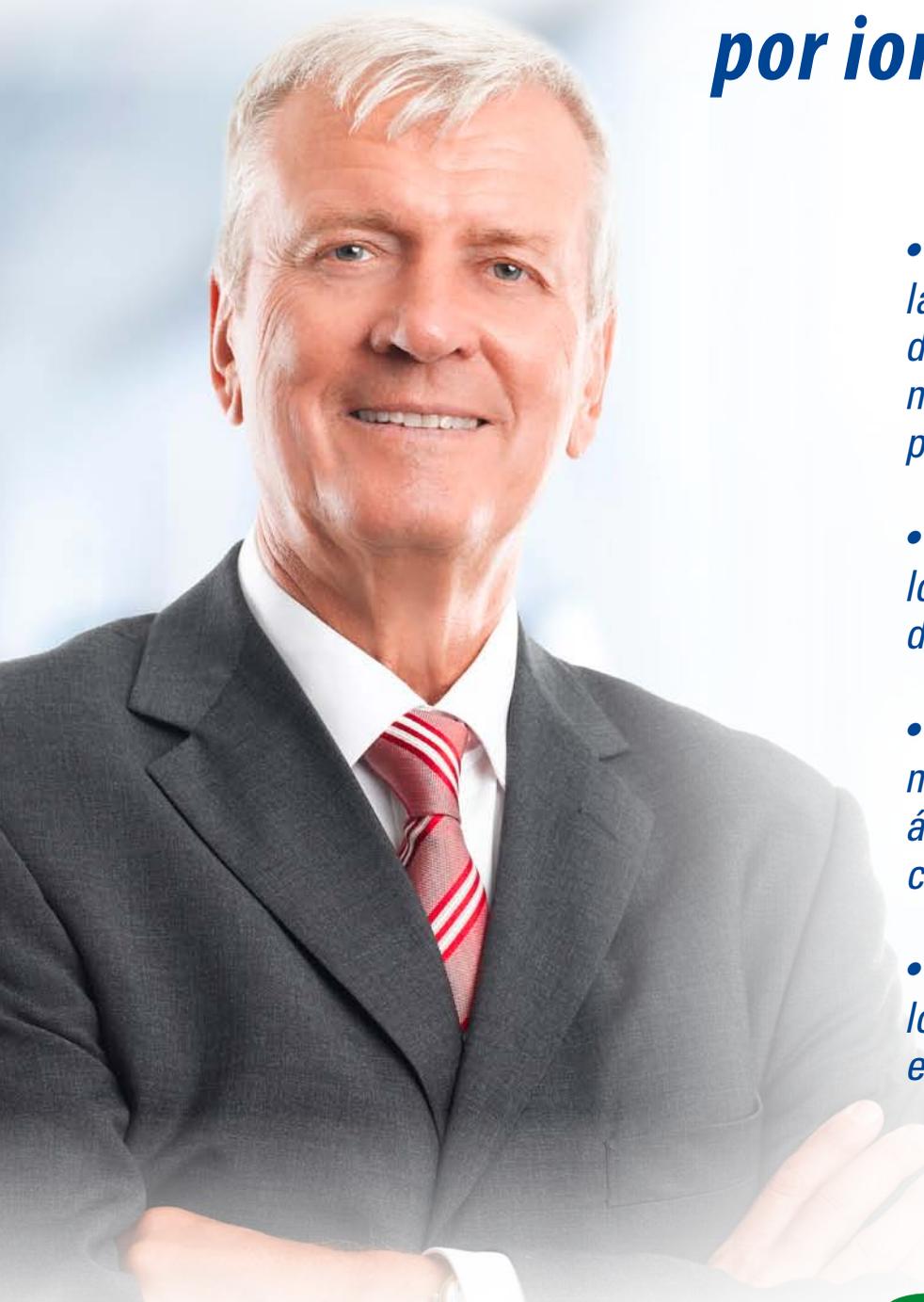


Delivering solutions, shaping the future.

**Aptar**   
pharma



## *“Nosotros también esterilizamos nuestros productos por ionización”*



- *Porque es eficaz en la descontaminación de instrumentos, materias primas y principios activos*

- *Porque así logramos los máximos niveles de calidad*

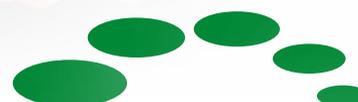
- *Porque nos permite mantener nuestras áreas limpias más controladas*

- *Porque fácilmente logramos envases estériles.*



**[www.ionics.com.ar](http://www.ionics.com.ar)**

Solicite un asesor:  
(011) 2150-6670 al 74  
[comercial@ionics.com.ar](mailto:comercial@ionics.com.ar)

  
**ionics**  
Ionización Gamma



de productos médicos Asist, se refirió a la tarea realizada en el segmento de la tecnología médica. La profesional hizo hincapié en el cada vez más amplificado alcance que posee esta rama que consiguió un impulso inusitado tras la pandemia del COVID-19.

De la reunión, participa-

ron importantes personalidades que hacen al quehacer regulatorio. Además del titular de la ANMAT, Manuel Limeres, estuvieron presentes la subadministradora Valeria Garay; el titular del INAME, Matías Gómez; el flamante director de Evaluación y Control de Biológicos y de Radiofármacos de ANMAT, Gastón Morán; la directora de Asuntos Jurídicos; Laura do Carmo; la directora de Evaluación y Gestión de Monitoreo de Productos para la Salud, Silvia Boni; y la directora de Fiscalización y Gestión de Riesgo, Yanina Rodríguez.

Fuente: PharmaBiz.net



# 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 Global | Líder socio de desarrollo

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

Descubre más en [latam.catalent.com](http://latam.catalent.com)

**LATINOAMÉRICA** + 54 11 4008 8400

© 2020 Catalent, Inc. All rights reserved.

# Kits de Herramientas para la Evaluación de la Calidad de las Vacunas contra la COVID-19 de la USP

Enero de 2022

## Introducción

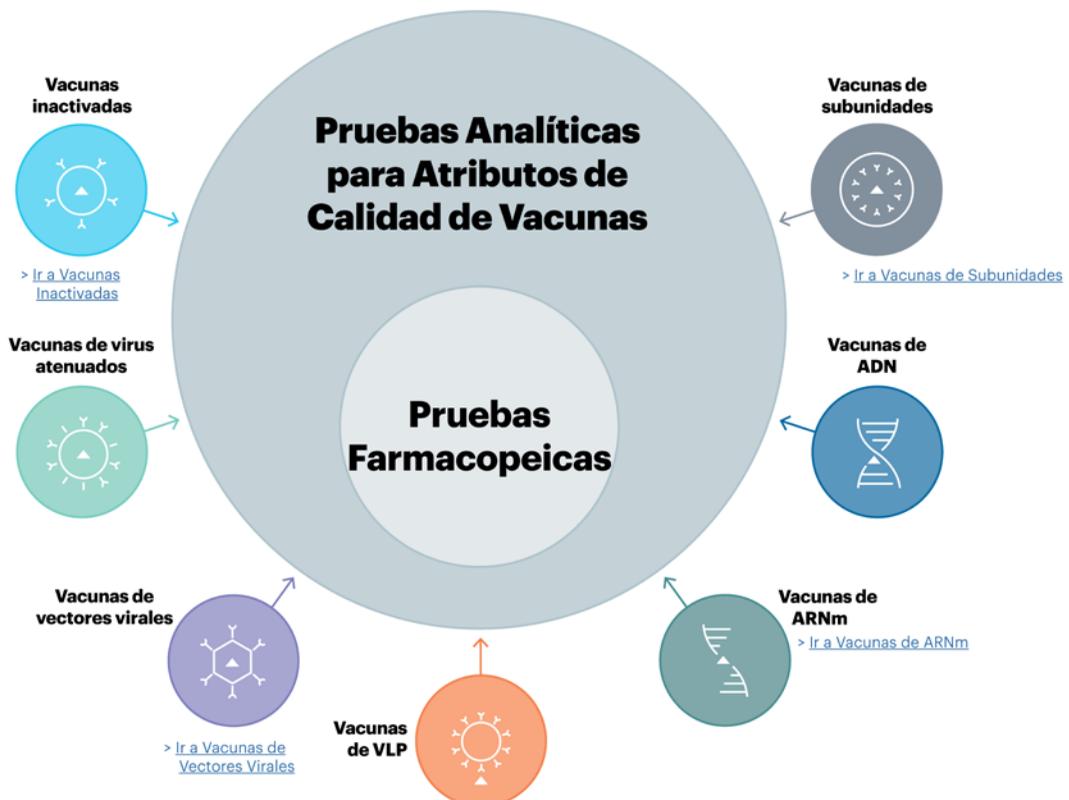
Es importante garantizar la calidad de las vacunas contra la COVID-19 que se han lanzado a nivel mundial. Las pruebas de liberación validadas son herramientas importantes para facilitar la distribución mundial de vacunas de buena calidad. La USP cuenta con recursos, en forma de normas farmacopeicas, que pueden ayudar al desarrollo y la validación de pruebas analíticas para evaluar diversos atributos de calidad de las vacunas. Ofrecemos acceso gratuito a capítulos específicos de los compendios [USP y Formulario Nacional \(USP-NF\)](#) que pueden brindar apoyo para el desarrollo y la validación de pruebas analíticas.

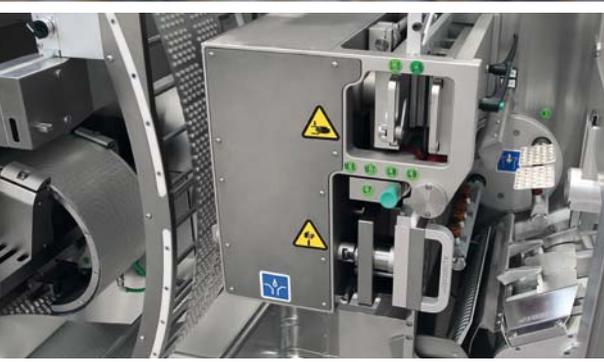
## Para obtener acceso gratuito a la USP-NF, regístrese siguiendo estas instrucciones:

- Ir a [USP-NF](#). Este enlace lo llevará a la página web de «USP Welcome to Access Point!».
- Hacer clic en «Create a new Access Point account, if you do not have one», cerca de la parte inferior de la página.
- Completar la información en la página web «Create Account». Su dirección de correo electrónico será su nombre de usuario y podrá crear una contraseña única. Asegúrese de completar todos los campos obligatorios y haga clic en «Submit».
- Tras enviar su información, recibirá un correo electrónico en la dirección registrada para activar su cuenta.
- Hacer clic en «Activation Link». Su cuenta estará creada.
- Ahora podrá acceder a Access Point con el correo electrónico y la contraseña registrados.
- En su primer ingreso, será dirigido a la pestaña de «Free Resources» de la página «Manage Subscriptions» de la USP-NF.
- Puede acceder a los capítulos gratuitos que sirven como respaldo para los kits de herramientas haciendo clic en

## Gráfico 1: Plataformas usadas para desarrollar vacunas contra la COVID-19

Se añadirán kits de herramientas para plataformas adicionales a medida que estas vacunas sean autorizadas para la COVID-19.





**BE-EFE**  
REPRESENTACIONES

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

Representante exclusivo de



**MARCHESINI**  
— GROUP —



Descubra mas  
sobre nosotros:

**be-efe.com**  
**marchesini.com**

el enlace «Vaccine Quality Assessment Toolkits», que lo llevará a la página de la USP- NF y le permitirá ver los capítulos pertinentes.

- Después de haberse registrado para obtener acceso gratuito a la USP-NF, accederá directamente a los capítulos tras iniciar sesión con su cuenta gratuita de Access Point al hacer clic en los diversos números de los capítulos de los kits de herramientas.

Descargo de responsabilidad: Los recursos provistos en estos kits de herramientas son de carácter informativo y están destinados a brindar apoyo a los laboratorios que deben desarrollar y validar pruebas para la liberación de vacunas. Estos kits no tienen como objetivo indicar que todas las pruebas son requeridas para la liberación de vacunas y muchas de estas normas farmacopeicas brindan información y prácticas recomendadas para diversos métodos analíticos sin brindar procedimientos paso a paso. Se recomienda seguir las leyes locales y las buenas prácticas de fabricación vigentes para determinar qué pruebas son necesarias para la liberación de vacunas. Además, las personas que se basen en la información presentada en este documento asumen la responsabilidad independiente de conocer y cumplir todas las leyes y requisitos aplicables a nivel federal, estatal o local. Estos kits de herramientas analíticos se centran en las vacunas finales, y no en los compo-

nentes a granel de las vacunas. Los puntos clave para estos kits de herramientas son:

- Los diversos atributos, métodos y recursos provistos en los kits de herramientas tienen carácter informativo y se brindan como apoyo. No implican que sea necesaria la evaluación de todos estos atributos o utilización de todos estos métodos específicos.
- Los kits de herramientas están dirigidos a la evaluación de vacunas finales, y si bien algunos atributos y métodos pueden ser pertinentes para los componentes a granel de las vacunas, existen evaluaciones para las vacunas a granel que no están incluidas en estos kits.
- Las pruebas farmacopeicas relevantes para todas las plataformas de vacunas (incluidas las pruebas de esterilidad y endotoxinas) se incluyen como un kit de herramientas de Pruebas Farmacopeicas separado.
- Los kits de herramientas se presentan por plataforma de vacuna (p. ej., ARNm, vector viral, entre otros) y no tienen como objetivo ser específicos para una vacuna determinada.
- Los kits de herramientas no incluyen la evaluación de excipientes, que son componentes importantes de las vacunas pero que se encuentran más allá del alcance de los kits.

# InTemp™

by Onset

Soluciones de Monitoreo



Disponga de notificaciones de alarma e informes de datos automatizados, para un control sin esfuerzo del almacenamiento y transporte de medicamentos.



- *Visibilidad*
- *Automatización*
- *Facilidad de uso*
- *Reportes*
- *Cumplimiento*

 +1 9 542 253 778

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

 [contacto@akribis.info](mailto:contacto@akribis.info)

<p><b>Argentina</b> +54 11 7700 0200</p> <p><b>Brasil</b> +55 11 481-07593</p> <p><b>Chile</b> +56 2 271 2 1743</p>	<p><b>Colombia</b> +57 150 856 97</p> <p><b>España</b> +34 9 1060 5785</p> <p><b>México</b> +52 55 4164 2313</p>	<p><b>Perú</b> +51 170 704 73</p> <p><b>Uruguay</b> +59 8 2613 2983</p> <p><b>USA</b> +1 786 405 0405</p>
---	--	---

## Contenido de Kits de Herramientas Individuales: Normas Generalmente Relacionadas con Vacunas Virales y Plataformas de Vacunas

Título	Capítulos de la USP
Medicamentos Inyectables	<1>
Vacunas para Uso Humano	<1235>
Vacunas Virales	<1239>
Productos de Terapia Génica	<1047> <sup>1</sup>
Eficacia Antimicrobiana <sup>2</sup>	<51>
Formas Farmacéuticas	<1151> <sup>3</sup>
Métodos Inmunológicos	<1102>
Dispersión de luz para el análisis de partículas	<1430>
Excipientes <sup>4</sup>	n/d <sup>5</sup>
Advertencias y Requisitos Generales <sup>6</sup>	n/d

1. Contiene información sobre vectores virales que puede ser útil para determinadas vacunas.
2. Puede incluirse en algunas presentaciones de vacunas en viales multidosis.
3. También incluye información general sobre el volumen de llenado y las pruebas de calidad del producto.
4. Los excipientes son específicos para cada vacuna, y si bien son componentes importantes de una vacuna, su análisis se encuentra más allá del alcance de este kit de herramientas. Revise la literatura disponible o póngase en contacto con el fabricante de la vacuna si desea más información sobre los excipientes en vacunas específicas.
5. No aplica para capítulos específicos de la USP.
6. La sección de Advertencias y Requisitos Generales (Advertencias Generales) presenta las suposiciones básicas, definiciones y condiciones que se usan por defecto para la interpretación y aplicación de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) y el Formulario Nacional (NF).

## Pruebas Farmacopeicas que pueden aplicarse a la mayoría de las Plataformas de Vacunas

Atributo	Capítulos de la USP
Apariencia	<1>, <790>
pH	<791>
Osmolalidad y Osmolaridad	<785>
Integridad del cierre del envase	<1207>
Contenido en Envases para Inyectables (incluye volumen extraíble)	<697>
Esterilidad	<71>
Endotoxinas Bacterianas	<85>

## Kit de Herramientas para Evaluar los Atributos de Calidad: Vacunas de ARNm

Categoría	Atributo	Posibles Métodos <sup>1</sup>	Recurso
Identidad	Confirmación de la Secuencia	Secuenciación	<1125>, <1126>
		RT-qPCR	<1126>, <1127>
Pureza	Integridad del ARN	CGE	<1053>
		Electroforesis en gel de agarosa para ácidos nucleicos	<1126>
	Impurezas relacionadas con el producto	IP-RP-HPLC	<621>
Potencia <sup>2</sup>	Expresión de antígenos	Transferencia Western	<1104>
		Citometría de flujo	<1027>
		Otras valoraciones basadas en células	<1032>, <1033>, <1034>
Concentración	Contenido de ARN	RT-qPCR	<1127>
		Espectroscopía de fluorescencia	<853>
		Absorbancia UV	<857>
		Cromatografía de intercambio aniónico	<1065>
Tamaño de Partícula	Nanopartículas	Dispersión de luz	<1430.2>, <1430.3>, <1430.5>, <1430.6>

Ver en la Tabla de Pruebas Farmacopeicas los métodos pertinentes adicionales, incluida la seguridad.

1. En algunos métodos, el contenido de ARN deberá ser extraído de los excipientes, p. ej., cápsula de lípidos.
  2. La potencia de las vacunas de ARN se puede asociar al contenido de ARN durante el desarrollo. Es posible que se necesite más diálogo entre los fabricantes y los reguladores.
- Abreviaturas: RT, transcriptasa reversa; q, cuantitativa; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; CGE, electroforesis capilar en gel; IP, par iónico; RP, fase reversa; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución.

## Kit de Herramientas para Evaluar los Atributos de Calidad: Vacunas Inactivadas

Categoría	Atributo	Posibles Métodos	Recurso
Identidad y Potencia	Detección de epítopes de proteínas virales inmunogénicas en el producto	ELISA	<a href="#">&lt;1103&gt;</a>
	Inmunogenicidad <sup>1</sup>	Inmunización de animales de prueba, seguido de <sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ELISA</li> <li>• Resonancia de plasmón superficial</li> <li>• Inmunodifusión radial simple para detectar anticuerpos</li> <li>• Neutralización de virus<sup>3</sup></li> </ul>	<a href="#">&lt;1032&gt;</a> , <a href="#">&lt;1033&gt;</a> , <a href="#">&lt;1034&gt;</a> <a href="#">&lt;1103&gt;</a> <a href="#">&lt;1105&gt;</a> <a href="#">&lt;90&gt;</a> <a href="#">&lt;1237&gt;</a>
Pureza	Contaminación con el virus activo residual <sup>4</sup>	Ensayo de formación de placas	<a href="#">&lt;111&gt;</a> , <a href="#">&lt;1235&gt;</a> , <a href="#">&lt;1237&gt;</a>
	Residuos de agente de inactivación (p. ej., formaldehído o b-propiolactona)		<a href="#">VICH Topic GL25: Testing of Residual Formaldehyde</a> <sup>5</sup> <a href="#">Lei y otros, 2018. J. Pharm. Anal. B-Propiolactone Determination</a>
Concentración	Determinación del contenido de antígenos específicos/ objetivos (p. ej., proteína de la espícula)	ELISA	<a href="#">&lt;1103&gt;</a>
	Contenido de proteínas totales	Valoración de proteínas totales	<a href="#">&lt;1057&gt;</a> , <a href="#">&lt;507&gt;</a>

Ver en la Tabla de Pruebas Farmacopeicas los métodos pertinentes adicionales, incluida la seguridad.

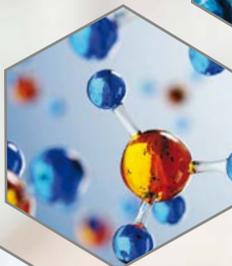
1. Según los estatutos locales, es posible que sea necesario utilizar pruebas en animales.
2. Se prefiere la metodología in vitro. La OMS no recomienda el uso de métodos de prueba in vivo.
3. Requiere el uso de virus patógenos vivos (o un pseudovirus relevante). Se deben seguir precauciones de bioseguridad apropiadas. Solo pertinente para las vacunas virales.
4. La validación de la inactivación del virus es parte del desarrollo del proceso de fabricación y, por ello, no se realiza normalmente en la vacuna.
5. Estos dos enlaces corresponden a recursos externos que no forman parte de la USP-NF. Estos recursos no son publicados por la USP y solo se brindan con fines informativos.

Abreviaturas: ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; GC, cromatografía de gases; MS, espectrometría de masas; RT, transcriptasa reversa; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Creciendo Juntos



Elaboración de  
Productos Oftálmicos



Elaboración y Blisteadado  
de Cápsulas Blandas



Desarrollo Galénico, Analítico, Soporte y Registro  
de Formas Farmacéuticas

Comercialización de Apis

dromex.com

## Equipos de Calibración

Todo lo necesario para su Laboratorio  
Interno de Calibración



**VAISALA**

**ISO TECH**

**TRANSMILLE**  
ADVANCED METROLOGY SYSTEMS

+1 9 542 253 778  
 [www.akribis.info](http://www.akribis.info)  
 [contacto@akribis.info](mailto:contacto@akribis.info)

Argentina  
+54 11 7700 0200  
Brasil  
+55 11 481-07593  
Chile  
+56 2 271 2 1743

Colombia  
+57 150 856 97  
España  
+34 9 1060 5785  
México  
+52 55 4164 2313

Perú  
+51 170 704 73  
Uruguay  
+59 8 2613 2983  
USA  
+1 786 405 0405

## Kit de Herramientas para Evaluar los Atributos de Calidad: Vacunas de Vectores Virales

Categoría	Atributo	Posibles Métodos	Recurso
Identidad	Confirmación de la Secuencia	Extracción y secuenciación de ADN	<a href="#">&lt;1125&gt;</a> , <a href="#">&lt;1126&gt;</a>
		Análisis de restricción	<a href="#">&lt;1129&gt;</a> , <a href="#">&lt;1126&gt;</a>
		qPCR, ddPCR, RT-PCR	<a href="#">&lt;1125&gt;</a> , <a href="#">&lt;1126&gt;</a> , <a href="#">&lt;1127&gt;</a>
	Detección del vector	ELISA	<a href="#">&lt;1103&gt;</a>
Métodos de HPLC diversos		<a href="#">&lt;621&gt;</a>	
Pureza	Agregados del vector	Dispersión de luz	<a href="#">&lt;1430.2&gt;</a> , <a href="#">&lt;1430.3&gt;</a> , <a href="#">&lt;1430.5&gt;</a> , <a href="#">&lt;1430.6&gt;</a> , <a href="#">&lt;1430.7&gt;</a>
		SEC-MALS	<a href="#">&lt;621&gt;</a> , <a href="#">&lt;1430.1&gt;</a>
Potencia	Título del vector infeccioso	Ensayo de formación de placas	<a href="#">&lt;111&gt;</a> , <a href="#">&lt;1235&gt;</a> , <a href="#">&lt;1237&gt;</a>
		Pruebas basadas en células y dosis infecciosa de 50% de cultivo tisular	<a href="#">&lt;1032&gt;</a> , <a href="#">&lt;1033&gt;</a> , <a href="#">&lt;1034&gt;</a>
		qPCR basada en células	<a href="#">&lt;1032&gt;</a> , <a href="#">&lt;1033&gt;</a> , <a href="#">&lt;1034&gt;</a>
	Detección de la expresión de transgenes en células	Transferencia Western	<a href="#">&lt;1104&gt;</a>
		ELISA	<a href="#">&lt;1103&gt;</a>
		LC-MS	<a href="#">&lt;621&gt;</a> , <a href="#">&lt;736&gt;</a> , <a href="#">&lt;1736&gt;</a>
		RP-HPLC	<a href="#">&lt;621&gt;</a>
Concentración y tamaño de la partícula	Partículas del vector	Dispersión de luz y DLS	<a href="#">&lt;1430.2&gt;</a> , <a href="#">&lt;1430.6&gt;</a>
		CZE	<a href="#">&lt;1053&gt;</a>
	Contenido de ácido nucleico <sup>1</sup>	qPCR	<a href="#">&lt;1125&gt;</a> , <a href="#">&lt;1126&gt;</a> , <a href="#">&lt;1127&gt;</a>

Ver en la Tabla de Pruebas Farmacopeicas los métodos pertinentes adicionales, incluida la seguridad.

1. También puede aplicar a la Potencia.

Abreviaturas: q, cuantitativa; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; dd, digital en nanogotas; RT, (en) tiempo real; ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; SEC, cromatografía de exclusión molecular; MALS, dispersión de luz a múltiples ángulos; LC, cromatografía de líquidos; MS, espectrometría de masas; DLS, dispersión dinámica de la luz; CZE, electroforesis capilar de zona.

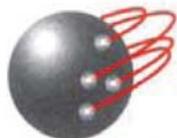
# Cuidamos mucho más que tus manos

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



**MEDIGLOVE**

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



**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](http://www.biomic.com.ar) e-mail [info@biomic.com.ar](mailto:info@biomic.com.ar)

Valentín Virasoro 1073 (1405) Buenos Aires

Telefax: 4982-0329 (Líneas Rotativas)

[www.edyafe.com.ar](http://www.edyafe.com.ar) e-mail: [jds@edyafe.com.ar](mailto:jds@edyafe.com.ar)



**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](mailto:info@marma.com.ar)

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

## Kit de Herramientas para Evaluar los Atributos de Calidad: Vacunas de subunidades de proteínas

Categoría	Atributo	Posibles Métodos <sup>1</sup>	Recurso
Identidad	Detección de subunidad(es) antigénica(s) en el producto <sup>2</sup>	ELISA	<a href="#">&lt;1103&gt;</a>
		Transferencia Western	<a href="#">&lt;1104&gt;</a>
		HPLC con detección UV o MS	<a href="#">&lt;621&gt;</a> , <a href="#">&lt;736&gt;</a> , <a href="#">&lt;1736&gt;</a>
		Mapeo de Péptidos	<a href="#">&lt;1055&gt;</a>
Pureza	Pureza de proteínas <sup>6</sup>	SDS-PAGE	<a href="#">&lt;1056&gt;</a>
		HPLC <sup>7</sup>	<a href="#">&lt;621&gt;</a>
		cIEF	<a href="#">&lt;1054&gt;</a> , <a href="#">&lt;1053&gt;</a>
Potencia	Inmunogenicidad <sup>3</sup>	ELISA para epítopes de antígenos específicos	<a href="#">&lt;1103&gt;</a>
		Inmunización de animales de prueba, seguido de: <sup>4</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ELISA</li> <li>• Resonancia de plasmón superficial</li> <li>• Neutralización de virus<sup>5</sup></li> </ul>	<a href="#">&lt;1032&gt;</a> , <a href="#">&lt;1033&gt;</a> , <a href="#">&lt;1034&gt;</a> <a href="#">&lt;1103&gt;</a> <a href="#">&lt;1105&gt;</a> <a href="#">&lt;1237&gt;</a>
Concentración	Contenido de proteínas	Valoración de proteínas totales	<a href="#">&lt;1057&gt;</a> , <a href="#">&lt;507&gt;</a>
	Cuantificación del contenido de antígenos	ELISA	<a href="#">&lt;1103&gt;</a>
	Porcentaje de adsorción del antígeno de la vacuna al adyuvante <sup>8</sup>	Proteínas libres versus proteínas totales informadas <sup>9</sup>	<a href="#">&lt;1057&gt;</a> , <a href="#">&lt;507&gt;</a>

Ver en la Tabla de Pruebas Farmacopeicas los métodos pertinentes adicionales, incluida la seguridad.

1. Los adyuvantes en algunas formulaciones de vacunas pueden interferir con algunos métodos y puede ser necesario extraer el o los antígenos de la vacuna antes de las pruebas.
2. Algunos métodos pueden no tener la resolución para diferenciar entre las vacunas contra variantes del antígeno primario. En dicha aplicación, se recomienda utilizar el mapeo de péptidos.
3. Se prefiere la metodología in vitro. La OMS no recomienda el uso de métodos de prueba in vivo.
4. Según los estatutos locales, es posible que sea necesario utilizar pruebas en animales. El suero de los animales inmunizados sería la muestra de prueba para esta aplicación.
5. Requiere el uso de virus patógenos vivos (o un pseudovirus relevante). Se deben seguir precauciones de bioseguridad apropiadas. Solo pertinente para las vacunas virales.
6. Pureza del antígeno proteico primario en términos de posibles agregados o productos de degradación, así como otras proteínas potencialmente contaminantes.
7. Se pueden aplicar diversos métodos de HPLC para detectar las posibles impurezas.
8. Esto es relevante para determinados adyuvantes como aluminio.
9. Se puede realizar utilizando una modificación del método de Lowry tras la separación del antígeno absorbido y no absorbido de la vacuna.

Abreviaturas: ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; UV, ultravioleta; MS, espectrometría de masas; SDS-PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida- dodecil sulfato de sodio; cIEF, isoelectroenfoque capilar.



**PRODUCTOS DESTILADOS** S.A.I.C. y F.

**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 - 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



**sabella**  
*Creando ambientes seguros*

**Cabinas de Bioseguridad**  
**Flujos Laminares**  
**Campanas de extracción**  
**Central de Pesadas**  
**Cabina para balanzas**  
**Pass box dinámicos**

**Mobiliario Farmacéutico**



**DISEÑO**  
**FABRICACIÓN**  
**TECNOLOGÍA**  
**100% ARGENTINA**

Mom 2862 - CABA Pompeya, CABA Tel: 4919 - 9982 / 7501 - 0797 info@ingsabella.com www.ingsabella.com

# Estrategia de evaluación de la exposición ocupacional a sustancias químicas/APIs

**Mar Crespo**, Risk Assessor Manager, Toxicóloga por EUROTOX y ATA, AppChem / Toxicconsultant

**Gastón Ariel Estruch**, General Manager en AppChem Argentina. Operations Manager en Gentec Pharmaceutical Group- Site Pharamanoid

## 1. Introducción

El uso de sustancias químicas en los distintos sectores, incluido el farmacéutico, va en aumento. Miles de estas sustancias químicas siguen sin regularse y sin que se establezcan límites específicos de exposición profesional (IOELV, Indicative Occupational Exposure Limits Values).

De todas las sustancias químicas utilizadas en la actualidad, sólo se han fijado IOELs para las sustancias más prioritarias. El proceso para ser fijados exige muchos recursos puesto que habría que realizar los estudios toxicológicos y epidemiológicos necesarios para obtener estos valores.

## 2. Límite de exposición ocupacional

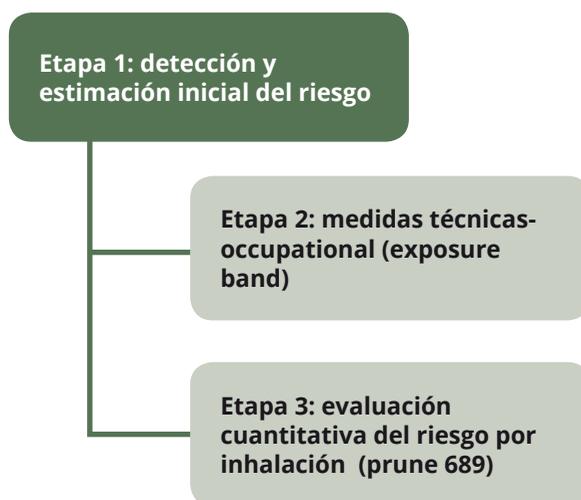
El valor que se utiliza con más frecuencia en la industria química-farmacéutica para definir un límite específico de sustancia al que puede exponerse un operario es el Límite de Exposición Ocupacional (OEL). En general, el establecimiento de valores que representen unos límites de exposición de carácter interno (in-house), implica un complejo proceso puesto que la clasificación de la sustancia en una determinada categoría no es un ejercicio matemático, sino que incluye la valoración de toda la información científica disponible. Para ello, el toxicólogo utiliza diferentes fuentes, como bases de datos toxicológicas, estudios epidemiológicos, estudios in silico etc.

Los valores límite de exposición ocupacional son un instrumento útil, junto a otros, para la evaluación del riesgo y la toma de decisiones sobre las medidas de prevención de ciertos efectos dañinos sobre la salud que conllevan manipulación de sustancias químicas. En base a nuestra experiencia, en este artículo proponemos una **estrategia de evaluación de la exposición ocupacional** que nos ayudará a la elección de medidas técnicas y organizativas para el control del riesgo (Figura 1).

## 3. Normativa

La directiva 80/1107 /ECC, modificada por la directiva 88/642 /ECC, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos en el trabajo, se introdujo en la legislación comunitaria con el objetivo de establecer límites de exposición (OEL) (1). Esta directiva establece principios generales para evaluar y prevenir los riesgos en el trabajo derivados del uso de agentes químicos e incluye el marco legal para los valores límite indicativos de exposición ocupacional (IOELV).

**Figura 1. Etapas de evaluación de la exposición ocupacional**



Además, según la directiva sobre Agentes Químicos 98/24/EC (2) y la directiva Marco 89/391/EEC (3), los empleadores están legalmente obligados a organizar un ambiente de trabajo que no ponga en peligro la salud de sus empleados. La directiva 98/24/EC (2) establece la elaboración de los valores límite de exposición profesional y vinculantes, así como los valores límite biológicos a escala comunitaria. Para cualquier agente químico que tenga fijado un valor límite de exposición profesional a nivel comunitario, los Estados miembros deben establecer un valor límite de exposición ocupacional nacional, teniendo en cuenta el valor límite comunitario.

Los IOELV se denominan Valores Límite Indicativos de Exposición Ocupacional y son establecidos por el SCOEL (Comité Científico de Límites de Exposición Ocupacional). Los IOELVs son valores basados en la salud. Estos valores determinan los niveles de exposición umbral por debajo de los cuales no se espera que la exposición genere efectos adversos.

Estos valores límite de exposición profesional indicativos se publican en cuatro directivas:

- Directiva 91/322 /ECC, del 29 de mayo de 1991 (4), sobre el establecimiento de valores límite indicativos mediante la directiva 80/1107/ECC relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a químicos, agentes físicos y biológicos en el trabajo.

- Directiva 2000/39 /EC, de 8 de junio de 2000 (5), por la que se establece una primera lista de valores indicativos de exposición profesional en aplicación de la directiva 98/24 / EC relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores relacionados con los agentes químicos en el trabajo.
- Directiva 2006/15 / EC, de 7 de febrero de 2006 (6), por la que se establece una segunda lista de valores límite indicativos de exposición profesional en aplicación de la directiva 98/24 / EC y se modifican las directivas 91 / 322 / EEC y 2000/39 / EC
- Directiva 2009/161 / UE, de 17 de diciembre de 2009 (7), por la que se establece una tercera lista de valores límite indicativos de exposición profesional en aplicación de la directiva 98/24 / CE y por la que se modifica la directiva 2000/39 / EC.

En el marco de la normativa comunitaria sobre productos químicos y su uso seguro (REACH), se han introducido en Europa los valores DNEL (niveles sin efecto derivado). Estos representan los niveles de exposición por encima de los cuales el hombre (incluidos los consumidores, los trabajadores, etc.) no deberían estar expuestos. Los fabricantes e importadores deben calcular el DNEL como parte de su evaluación de seguridad química (CSA) para cualquier producto químico utilizado en cantidades de 10 toneladas o más por año. Normalmente, los valores DNEL en trabajadores suelen presentar valores más bajos que los IOELV, lo que puede llegar a medidas de contención y uso de equipos de protección personal (EPI) muy conservadores causando un sobre coste a la industria química. Por ello, la Comisión Europea ha requerido que SCOEL y ECHA formaran un equipo de trabajo para alinear metodologías a la hora de calcular estos valores.

No debemos olvidar, aunque no sea análisis de este artículo, que la determinación del valor PDE ("Permitted Daily Exposure") según la directiva Guía de la EMA sobre la definición de los límites de exposición para el análisis de riesgos en instalaciones multiproducto (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012) (8) nos llevará también a unas medidas técnicas y organizativas adecuadas para prevenir el riesgo de contaminación cruzada que serán complementadas por las medidas derivadas del cálculo del OEL.

#### 4. Etapas de evaluación de la exposición ocupacional a una sustancia química/API

##### Etapa 1: detección y estimación inicial del riesgo

El objetivo de la valoración del peligro es determinar la clasificación y etiquetado de la sustancia y obtener la concentración en el aire de la misma a la que se considera que aproximadamente todos los trabajadores pueden estar repetidamente expuestos (día tras día, en un trabajo desarrollado a lo largo de toda su vida) sin efectos adversos. Dichos niveles se conocen como "**límite de exposición ocupacional**" (OEL).

En la fase de control de las exposiciones se requerirá disponer de límites de exposición ocupacional para deter-

La nueva marca para los Paños de FG Clean Wipes

**SATURIX**  
by FG CLEAN WIPES

No tejidos, hidroligados.

- Nivel ultrabajo de liberación de partículas y extraíbles.
- Libre de aglutinantes y aditivos.
- Altamente absorbentes y versátiles.
- Se usan con solventes y soluciones diversas.

## C Wipes

Una línea completa de paños para áreas limpias  
**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

**SATURIX** Calidad certificada desde hace 50 años  
by FG CLEAN WIPES

**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

minar si las medidas de contención y protección resultan adecuadas.

Cuando no se dispone del valor IOELV puede emplearse una aproximación. A continuación, se presenta una ecuación para calcular dicho valor que viene determinada por los siguientes parámetros:

$$OEL \text{ (mcg/m}^3\text{)} = \frac{NOAEL \text{ o LOAEL (mg/kg/day)} \times \text{Peso corporal (kg)}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5 \text{ (factores corrección)} \times \text{Tasa Respiratoria}}$$

El OEL se expresa en mcg/m<sup>3</sup> (ml/m<sup>3</sup> o ppm para gases y vapores).

NOAEL: Nivel más alto al que NO se observa efecto adverso (No Observed Adverse Effect Level)

LOAEL (Lowest observed adverse effect level): Dosis más baja capaz de producir efectos adversos.

Tasa Respiratoria= 10 m<sup>3</sup> por 8 horas de trabajo al día.

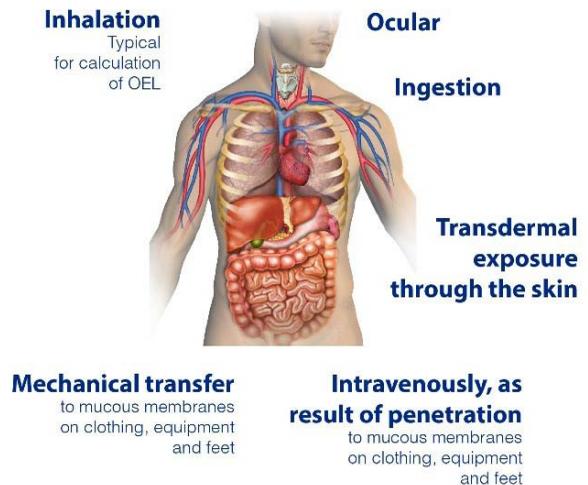
Factores de corrección: Factor de incertidumbre compuesto y modificado, según se considere apropiado, mediante el uso de juicio profesional.

El primer paso para el cálculo del OEL se basa en recopilar información de descriptores de dosis teniendo en cuenta el punto de inicio (POD): NOAEL, LOAEL, LD50, LC50, BMD, etc a partir de estudios experimentales (animales, humanos) o epidemiológicos los cuales en algunas ocasiones no se encuentran publicados. Las rutas de exposición del trabajador serán tenidas en cuenta a lo largo de todo el informe toxicológico (Figura 2). El punto de inicio debe ser objetivamente elegido por un toxicólogo ocupacional experimentado y cualificado por un organismo competente (p.e EUROTOX).

Una vez calculado el valor OEL y llevado a cabo el análisis toxicológico de la sustancia se realizará una categorización de la sustancia de acuerdo a la clasificación de **Naumann**

Figura 2. Rutas de exposición ocupacional

## ROUTES OF EXPOSURE



## Occupational Hazard

y de **Safebridge** (Figura 3 y 4). La clasificación de Naumann se basa en 5 categorías mientras que la de Safebridge únicamente en cuatro. Naumann divide las categorías en 5 a fin de diferenciar los principios activos potentes de los que no lo son.

La determinación del OEL supone una evaluación cuantitativa del riesgo. La revisión toxicológica realizada para la determinación del OEL permitirá además realizar una evaluación cualitativa del mismo para establecer las frases H (Indicaciones de peligro) y P (Consejo de prudencia)

Figura 3. Categorización de acuerdo a Naumann (9)

Enrollment Criteria	PB-ECL Category				
	1	2	3	4	5
Potency (mg/day)	>100	>10-100	0.1-10	<0.1	<0.1
Severity of acute (life-threatening) effects	low	low/mod	moderate	mod/high	high
Acute warning symptoms	good	fair	fair/poor	poor	none
Onset of warning symptoms	immediate	immediate	may be delayed	delayed	none
Medically treatable	yes	yes	yes	yes	yes/no
Need for medical intervention	not required	not required	may be required	may be required immediately	required immediately
Acute toxicity	slightly toxic	moderately toxic	highly toxic	extremely toxic	super toxic
Sensitization	not a sensitizer	mild sensitizer	moderate sensitizer	strong sensitizer	extreme sensitizer
Likelihood of chronic effects (e.g., cancer, repro, systemic)	unlikely	unlikely	possible	probable	known
Severity of chronic (life-shortening) effects	none	none	slight	moderate	severe
Cumulative effects	none	none	low	moderate	high
Reversibility	reversible	reversible	may not be reversible	may not be reversible	irreversible
Alteration of quality of life (disability)	no	no	yes/no	yes	yes

Figura 4. Categorización de acuerdo a Safebridge (10)

Category 1	Category 2	Category 3	Category 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irritant to the skin or eyes</li> <li>• Low acute or chronic system effects</li> <li>• Low potency (effects at 10–100 mg/kg or greater)</li> <li>• Effects that are reversible</li> <li>• Onset of symptoms is immediate</li> <li>• Not a mutagen, reproductive or developmental toxicant or carcinogen</li> <li>• Has good warning properties (odor threshold below a concentration which may cause toxic effects)</li> <li>• Occupational Exposure Limit (OEL) approximately 0.5 mg/m<sup>3</sup> or greater</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate to high acute systemic toxicity such as cardiac or liver toxicity</li> <li>• Reversible systemic toxicity</li> <li>• Moderate chronic systemic toxicity with low severity (toxicity observed at approximately 1–10 mg/kg)</li> <li>• Corrosive</li> <li>• Weak (skin or respiratory) sensitizers</li> <li>• Moderately absorbed via inhalation or by dermal exposure</li> <li>• Onset of symptoms—may be immediate to delayed</li> <li>• Moderate degree of medical intervention (i.e., not life threatening) may be needed</li> <li>• May have poor or no warning properties</li> <li>• Not a mutagen, reproductive or developmental toxicant or carcinogen (see note*)</li> <li>• Occupational Exposure Limits (OEL) range from approximately 10 µg/m<sup>3</sup> to 0.5 mg/m<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutagenicity**</li> <li>• Carcinogenicity</li> <li>• Developmental and/or reproductive toxicity</li> <li>• Significant pharmacological potency (effects at approximately 0.01–1 mg/kg or 10 mg clinical dose)</li> <li>• Sensitizers</li> <li>• Well absorbed by occupational exposure routes</li> <li>• Irreversible effects</li> <li>• Severe acute systemic effects</li> <li>• Severe chronic systemic effects</li> <li>• Potential need for immediate medical intervention</li> <li>• Poor or no warning properties</li> <li>• Occupational Exposure Limits (OELs) range from approximately 30 ng/m<sup>3</sup> to 10 µg/m<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Highly potent pharmacological activity (observed at approximately 10 µg/kg)</li> <li>• Irreversible effects</li> <li>• Mutagenicity</li> <li>• Carcinogenicity</li> <li>• Developmental and/or reproductive toxicity</li> <li>• Well absorbed by occupational exposure routes</li> <li>• Severe acute or chronic systemic effects</li> <li>• May affect sensitive sub populations in a significant manner (e.g., asthmatics)</li> <li>• Occupational Exposure Limits are approximately 30 ng/m<sup>3</sup> or less</li> </ul>

\*In some cases, compound may produce chronic or “-genic” effects at high doses (usually >20 mg/kg/day); in these cases scientific judgment as to the likelihood of this occurring occupationally and classifying its inherent risk may be needed.

\*\*Mutagenicity in the Ames assay alone without mammalian cell data or other endpoints may be an exception to classification in this category; in this case, a scientific judgment may also need to be made based on class of compound and “active moiety”.

SARTORIUS

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>



así como los potenciales efectos explosivos, inflamables o comburentes de acuerdo a la normativa CLP.

**Etapas 2: medidas técnicas / occupational exposure band**

Una vez realizado el cálculo del OEL, así como la categorización de la sustancia, se procederá a obtener la OEB (Occupational Exposure Band) que definirá las medidas técnicas y organizativas a tener en cuenta.

La banda de control es definida por NIOSH como un proceso en el cual una medida tecnológica de control único (como ventilación general o contención) se aplica a un rango o banda de exposiciones a una sustancia englobándose dentro de un grupo de peligro determinado (como irritantes de la piel y de los ojos o irritantes y corrosivos). El objetivo de las bandas de control es controlar las medidas de exposición.

La Figura 5 indica la clasificación de contención comparando el límite de exposición ocupacional (OEL) y la banda de exposición ocupacional (OEB).

**Figura 5. Banda de exposición ocupacional (OEB) en base a los valores (OEL).**

**Containment Strategy selection based on Exposure Levels and Exposure Potential:**

OEB	Exposure Potential			
	EP1	EP2	EP3	EP4
OEB1	Strategy 1	Strategy 1	Strategy 1	Strategy 2
OEB2	Strategy 1	Strategy 2	Strategy 2	Strategy 3
OEB3	Strategy 2	Strategy 3	Strategy 3	Strategy 4
OEB4	Strategy 3	Strategy 3	Strategy 4	Strategy 4
OEB5	Strategy 4	Strategy 4	Strategy 4	Strategy 4
Below 10 nanograms/m3	Strategy 5	Strategy 5	Strategy 5	Strategy 5

Una vez identificada la OEB, se procederá a determinar la estrategia a seguir como es mostrado en la Figura 6.

En caso necesario se deberá complementar el control de la exposición mediante el uso de equipos de protección individual (EPIs).

Estas medidas deben revisarse periódicamente para una adecuada prevención a lo largo del tiempo.

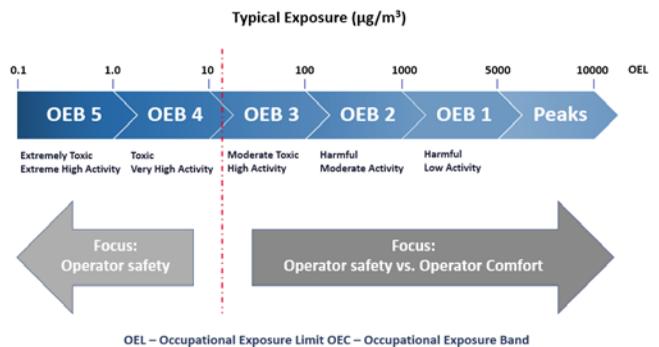
**Etapas 3: evaluación cuantitativa del riesgo por inhalación**

Una vez establecido el control banding y las estrategias a seguir es necesario realizar un control de la exposición estableciendo medidas correctoras (en función de los "Factores de Riesgo" y su prioridad). Para comprobar las medidas correctoras es necesario realizar una evaluación cuantitativa de la exposición. Para ello debemos determinar la exposición realizando cálculos utilizando resultados de mediciones y tiempos de exposición para conocer el grado en el que se sufre.

La nueva versión de la normativa europea **UNE 689 (11)** en relación a la evaluación del riesgo por inhalación de

**Figura 6. Estrategias de contención**

Los equipos de contención a tener en cuenta de acuerdo a la estrategia a seguir son detallados en la Figura 7.



**Figura 7. Estrategias de contención**

- Estrategia 1: Ventilación general controlada**

No es necesario ningún requerimiento especial. Sistemas de HVAC adecuados con ventilación adecuada, renovaciones por hora, etc. para el área de proceso.
- Estrategia 2- Ventilación de escape local**

Punto de ventilación de escape, equipo de flujo unidireccional (Laminar).
- Estrategia 3- Manejo abierto con aislador / Close Transfer-Coupling**

Aisladores de contención, aisladores flexibles, valvulas de mariposa, , puertos de transferencia rápida (RTPs).
- Estrategia 4- Manejo cercano dentro del aislador**

Combinación de aisladores, recinto flexible y cierre de transferencia.
- Estrategia 5- Manipulación Robótica, Sistemas de Contención**

Recintos totalmente automatizados.

agentes químicos en el ámbito laboral que **entró en vigor en julio del 2019** establece una estrategia para realizar mediciones representativas de exposición inhalatoria a

agentes químicos a fin de poder demostrar el cumplimiento en relación con el valor LEP u OEL en su defecto. Este nuevo borrador es aplicable a valores límite con periodos de referencia de duración igual o superior a 15 min.

El nuevo borrador de la norma **UNE 689 (11)** ofrece la posibilidad de concluir (superación o no del valor límite) en base a una **Caracterización Básica**. La caracterización básica se centra en tres aspectos:

**1. Identificación del agente químico (peligros, OEL, propiedades físicas);**

**2. Revisión de los factores del lugar de trabajo;**

**3. Estimación de la exposición**

La identificación del agente químico ha sido realizada en la Etapa 1 y la revisión de los factores en la Etapa 2, por lo tanto, debemos ahora realizar una **estimación de la exposición**.

#### **Estimación de la exposición**

La primera estrategia de medición se basa en la constitución de Grupos de Exposición Similares (SEGs) con el mismo perfil de exposición general para el (los) agente (s) químico en base a la similitud y frecuencia de las tareas realizadas, los materiales y procesos con los que trabajan, y la similitud de la forma en que realizan las tareas. Un SEG puede incluir trabajadores de diferentes lugares.

Basándose en unas pocas mediciones representativas de exposición obtenidas de algunos trabajadores incluidos en SEG, si los resultados indican que se cumple el valor OEL, se podría realizar una extrapolación a todos los trabajadores de la SEG.

El procedimiento de medición tendrá en cuenta:

- Técnicas de muestreo y análisis de conformidad con las normas (EN482)
- Se utilizará muestreo personal (zona de respiración)
- La duración del muestreo debe ser representativa del período de referencia del límite: OEL-8h TWA o OEL-15 min (STEL), al menos 2 horas para establecer las situaciones de exposición.
- Las mediciones deben realizarse en suficientes días y durante varias operaciones específicas (variabilidad)
- El número mínimo de mediciones depende de la estadística usada para probar el cumplimiento del valor OEL (entre 3-6 mediciones)
- El número de trabajadores pertenecientes a la SEG se tomará en consideración para determinar el número de mediciones
- El técnico deberá permanecer en el lugar para supervisar el éxito de la operación de muestreo y recoger toda la información para interpretar o validar los resultados.

Si a través de la Caracterización Básica no se ha podido concluir, serán necesarias 3 – 5 muestras ( $\geq 2$  h) consideradas como representativas (separadas en el tiempo y en el espacio) para realizar el screening test:

- 3 muestras:  $< 0,1$  OEL
- 4 muestras:  $< 0,15$  OEL
- 5 muestras:  $< 0,2$  OEL

Se producirá un incumplimiento del OEL si una de las muestras es  $> OEL$

## **5. Conclusiones**

El uso de sustancias químicas en la industria va en aumento en todo el mundo. Miles de estas sustancias químicas siguen sin contar con límites específicos de exposición profesional. Es necesario entonces una estrategia de evaluación de la exposición ocupacional que facilite la elección de medidas técnicas y organizativas para el control del riesgo para garantizar la seguridad y salud de los trabajadores que manipulan o están expuestos a estas sustancias. Esta estrategia de evaluación debe basarse en la evaluación toxicológica de la sustancia realizada por expertos, la clasificación de la sustancia en bandas de exposición ocupacional (OEB) y por la evaluación cuantitativa del riesgo por inhalación.

Este proceso de gestión de riesgos implica responsabilidades no solo para los fabricantes de sustancias, sino que también supone una serie de obligaciones para el empresario que debe cumplir la normativa sobre Prevención de Riesgos Laborales. Cuando los resultados de la evaluación revelen un riesgo para la salud y la seguridad de los trabajadores, serán de aplicación las medidas específicas de prevención, protección y vigilancia para la salud.

## **6. Bibliografía**

- (1) Council Directive 88/642/EEC of 16 December 1988 amending Directive 80/1107/EEC on the protection of workers from the risks related to exposure to chemical, physical and biological agents at work. OJ L 356, 24.12.1988, pp. 74-78. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1988:356:0074:0078:EN:PDF>
- (2) DIRECTIVA 98/24/CE del Consejo de 7 de abril de 1998 relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo
- (3) DIRECTIVA 89/391/CEE del Consejo, de 12 de junio de 1989, relativa a la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud de los trabajadores en el trabajo .
- (4) Commission Directive 91/322/EEC of 29 May 1991 on establishing indicative limit values by implementing Council Directive 80/1107/EEC on the protection of workers from the risks related to exposure to chemical, physical and biological agents at work. OJ L 177, 5.7.1991, p. 22. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31991L0322:EN:HTML>
- (5) Commission Directive 2000/39/EC of 8 June 2000 establishing a first list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work. OJ L 142, 16.6.2000, p. 432. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:142:0047:0050:EN:PDF>
- (6) Commission Directive 2006/15/EC of 7 February 2006 establishing a second list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC and amending Directives 91/322/EEC and 2000/39/EC, OJ L 38, 9.2.2006, pp. 36-39. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0036:0039:EN:PDF>
- (7) Commission Directive 2009/161/EU of 17 December 2009 establishing a third list of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC and amending Commission Directive 2000/39/EC. OJ L 338, 19.12.2009, pp. 87-89. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:338:0087:0089:EN:PDF>
- (8) Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/11/WC500177735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177735.pdf)
- (9) Bruce D. Naumann et al. Performance-Based Exposure Control Limits for Pharmaceutical Active Ingredients. ALHAJ 57(1):33-42 February 1996.
- (10) Allan W. Ader et al. Occupational health categorization and compound handling practice systems— roots, application and future. Chemical Health & Safety, July/August 2005.
- (11) UNE-EN 689:2019+AC:2019

# VAISALA

## Sistema de Monitoreo Continuo 21 CFR ViewLinc

by **akribis**

Monitoree variables GxP relevantes con mediciones de:

- » Temperatura
- » Humedad relativa
- » Dióxido de carbono
- » Presión Diferencial
- » Conteo de Partículas
- » Apertura de Puertas
- » Punto de Rocio en Aire Comprimido
- » Otros



Datos y alarmas en tiempo real



Integridad datos



Software Intuitivo



Servicio Post-venta



+1 9 542 253 778



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



[contacto@akribis.info](mailto:contacto@akribis.info)

Argentina  
+54 11 7700 0200

Brasil  
+55 11 481-07593

Chile  
+56 2 271 2 1743

Colombia  
+57 150 856 97

España  
+34 9 1060 5785

México  
+52 55 4164 2313

Perú  
+51 170 704 73

Uruguay  
+59 8 2613 2983

USA  
+1 786 405 0405

# Hacia un futuro más sustentable con soluciones pMDI

**En este artículo, Howard Burnett, Vice-President, Global Pulmonary Category; Chris Baron, Director of Business Development y Jay Bhogaita, Business Development Director, Pulmonary Category, todos ellos de Aptar Pharma, resumen las conclusiones de un foro que estudia el desarrollo de inhaladores presurizados de dosis medida más sustentables.**

Quienes trabajan en el desarrollo de fármacos y dispositivos de uso respiratorio reconocen lo complejo que resulta desarrollar un producto combinado. Durante más de 60 años, los retos a los que se enfrenta la comercialización de un inhalador presurizado de dosis medida (pMDI, por sus siglas en inglés) han sido prácticamente los mismos. Entre ellos se encuentran garantizar la compatibilidad de la válvula con la formulación del medicamento, salvaguardar la integridad del sistema de cierre del envase y agregar más medidas para fomentar un mayor nivel de adherencia, todo ello sin dejar de proteger tanto la eficacia del medicamento como la seguridad del paciente.

Quizá uno de los mayores retos hasta la fecha surgió en 1987 con la firma del Protocolo de Montreal y el inicio de la eliminación progresiva de los propelentes de clorofluorocarbono (CFC). En 2016, la Enmienda de Kigali al Protocolo de Montreal reconoció que los hidrofluorocarbonos (HFCs) que sustituyeron a los CFCs también son potentes gases de efecto invernadero con un alto poten-

cial de calentamiento global (PCG)<sup>1</sup>. Ratificada por más de 120 países, esta enmienda introdujo medidas para reducir gradualmente (en lugar de eliminar) la producción y el consumo de 18 HFC en más de un 80 % durante los próximos 30 años.

De modo que hoy nos enfrentamos a un reto similar al de la eliminación de los CFC: cómo abandonar los propelentes HFA, como el 134a y el 227, para adoptar un enfoque aún más sustentable que reduzca todavía más el impacto del carbono en el sector.

Aptar Pharma, en calidad de líder del mercado de dispositivos respiratorios, convocó recientemente, junto con Pharmaserve NW, un foro de expertos para debatir sobre el “siguiente paso” en el desarrollo integral de soluciones pMDI más sustentables. Conscientes de que solo un enfoque integrado y colaborativo, en el que participen expertos de todo el ciclo de vida del producto, puede hacer frente a los retos que se avecinan, Aptar Pharma y Pharmaserve NW invitaron al foro a un amplio abanico de

**Figura 1: Cronogramas de reducción gradual de HFC<sup>6</sup>**



# METROLOGÍA, CALIFICACIONES Y VALIDACIONES

## SU PARTNER ESTRATÉGICO PARA

### Validaciones

- |                                      |   |   |
|--------------------------------------|---|---|
| ○ Validación de Limpieza             | ○ Definición de Tiempos de "Equipo Sucio"                 | ○ Mantenimiento del estado validado   |
| ○ Validación de Procesos             | ○ Validación de Sistemas Computarizados                   | ○ Verificación versus Validación  |
| ○ Validación de Mezclado             | ○ Plan Maestro de Validaciones de Sistemas Computarizados | ○ Revalidación empleando criterios de Gestión de Calidad en base a Riesgo   ICH Q9. |
| ○ Validez de Tiempos "Equipo Limpio" |   |   |

### Calibraciones

- Calibraciones en Laboratorio
- Calibraciones en en Campo

### Calificaciones

- Commissioning
- DQ | IQ | OQ | PQ

 +1 9 542 253 778

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

 [contacto@akrimet.com](mailto:contacto@akrimet.com)

**Argentina**  
+54 11 7700 0200

**Brasil**  
+55 11 481-07593

**Chile**  
+56 2 271 21743

**Colombia**  
+57 150 856 97

**España**  
+34 9 1060 5785

**México**  
+52 55 4164 2313

**Perú**  
+51 170 704 73

**Uruguay**  
+59 8 2613 2983

**USA**  
+1 786 405 0405

representantes que, en conjunto, aportaron una combinación de alto nivel de conocimientos científicos, farmacéuticos, clínicos y de ingeniería. Este artículo resume las principales conclusiones.

### Un futuro más sustentable para los pMDI es clave para la salud mundial

Las enfermedades respiratorias, como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se encuentran entre las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. Solo en el Reino Unido, se calcula que el número de personas a las que se les ha diagnosticado asma asciende a 5,4 millones<sup>2</sup>, y la EPOC afecta aproximadamente a tres millones de personas<sup>3</sup>. Los medicamentos inhalados, como los pMDI, los inhaladores de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés), los inhaladores de bruma fina (SMI, por sus siglas en inglés) y los nebulizadores, se utilizan en todo el mundo como base del tratamiento de los pacientes con afecciones respiratorias.

No obstante, el aporte total del mercado sanitario a las emisiones netas mundiales (4,4 % en 2014)<sup>4</sup> sigue siendo un punto clave para la legislación mundial y regional, las regulaciones sanitarias nacionales, las políticas y las recomendaciones. En este contexto, el uso de los HFC en los pMDI constituye una parte relativamente pequeña del conjunto. En el Reino Unido, por ejemplo, donde el uso de pMDI es proporcionalmente mayor que en otras naciones europeas, representa el 3 % de la huella de carbono del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y el 0,1 % del total de la huella de carbono nacional<sup>5</sup>. Sin embargo, resulta imperativo reducir aún más esta cifra para que los pMDI y otros dispositivos de inhalación tengan un futuro más sustentable. También vale la pena señalar que, con el uso de propelentes de más bajo PCG, la contribución a la huella de carbono puede ser menor o, al menos, equivalente a la de otros dispositivos, como los DPI (Figura 1).

### Encontrar el medicamento adecuado para el paciente adecuado al costo adecuado

El mensaje de los médicos que participaron en el foro fue claro: la crisis climática representa una amenaza considerable para la salud humana y se requiere una acción urgente y concertada. Aunque es relativamente poco lo que aportan los pMDI en cuanto a su huella de carbono mundial, la transición a propelentes con un potencial de calentamiento global aún más bajo jugará un papel importante en la mejora de la carga ambiental global vinculada a los dispositivos pMDI.

Para los pacientes que actualmente prefieren la familiaridad y la comodidad de los inhaladores en aerosol, en el futuro, la elección de los dispositivos estará cada vez más influenciada por cuestiones de sustentabilidad. A medida que la medicación personalizada vaya ganando terreno, los dispositivos deben adaptarse mucho más a su objetivo, considerando la carga financiera, el costo ambiental, el cumplimiento del paciente y la eficacia del tratamiento en igual medida.

---

“Para los pacientes que actualmente prefieren la familiaridad y la comodidad de los inhaladores en aerosol, en el futuro, la elección de los dispositivos estará cada vez más influenciada por cuestiones de sustentabilidad”.

“Dado que existe mayor presión por parte de quienes recetan los medicamentos para encontrar otras alternativas más sustentables, podría considerarse que el futuro de los pMDI está en el aire”.

---

### ¿Está el futuro de los pMDI en el aire?

Dado que existe mayor presión por parte de quienes recetan los medicamentos para encontrar otras alternativas más sustentables, podría considerarse que el futuro de los pMDI está en el aire. Si tomamos el ejemplo del Reino Unido, el Servicio Nacional de Salud se ha fijado el objetivo de reducir en un 50 % la huella de carbono de los inhaladores para 2028. Sin embargo, la mayoría de los DPI y de los SMI tienen una gran cantidad de componentes plásticos o metálicos que contribuyen al calentamiento global.

Ahora bien, una consideración clave para el sector es la necesidad de equilibrar el costo de estos dispositivos, en lo que respecta a su impacto en el medio ambiente, con la carga financiera para quienes los pagan. Es probable que el suministro de medicamentos a precios accesibles en formato pMDI se convierta en un reto mayor que el cumplimiento de los objetivos de emisiones, ya que el uso cada vez menor de los actuales propelentes HFC (p134a y p227) en otras aplicaciones podría suponer una mayor presión de costos en la fabricación de los pMDI. El año 2025 podría ser el punto de inflexión, cuando ya no haya excepciones a la reducción establecida en el Protocolo de Montreal. Posiblemente esto provoque un aumento del precio de los propelentes de uso médico, lo cual implicaría mayores costos generales de fabricación.

Una de las ventajas del foro fue la riqueza y diversidad de puntos de vista y de datos. Mientras algunos expertos sostienen que el mundo no puede permitirse el lujo de no cambiar cuanto antes, otros se muestran más cautos. En el foro, se presentó una encuesta realizada a 452 pacientes con asma y EPOC que clasificaron el “impacto ambiental” como la novena característica más importante de un inhalador<sup>7</sup>. En otro estudio combinado de 150 pacientes con asma y EPOC, 90 profesionales de la salud y 10 gestores del Servicio Nacional de Salud, se clasificó el “impacto ambiental” como un factor importante en las decisiones de tratamiento, en el 60%, el 40% y el 25% de los encuestados, respectivamente. Sobre todo, el costo fue calificado como más importante que cualquier otra consideración.

### Si queremos que el futuro sea una realidad, debemos aprender del pasado

Un fabricante de propelentes médicos HFA tenía claro que la regulación se produciría a medida que se acelerara la exigencia social de pMDIs de bajo contenido de carbono (o productos de bajo PCG). Las cadenas de suministro farmacéuticas y de medicamentos deben reaccionar para encontrar mejores productos para los actores del sector y los pacientes, a la vez que aprovechan la experiencia de la transición de los CFC de los años noventa.

Uno de los principales problemas de la transición de los CFC a los HFA fue que el Protocolo de Montreal se puso en marcha antes de que el 134a estuviera totalmente probado para su uso en los pMDI. De hecho, el 134a fue seleccionado, en parte, porque era lo que los fabricantes de productos químicos ya habían identificado como “el reemplazo del CFC-12”. La industria no estaba preparada, por lo que era necesario realizar un trabajo urgente de carácter técnico, de estabilidad, de formulación, de materiales y de inversión en instalaciones para cumplir la normativa dentro de los plazos previstos. Esta vez sabemos que se acerca y tenemos que estar mejor preparados.

En el foro, se argumentó que, si bien un PCG bajo es un componente crucial, no debería ser la única consideración en el desarrollo de un nuevo propelente. La satisfacción de las partes interesadas es otro criterio clave. Para los socios farmacéuticos, la formulación debe ser óptima tanto en forma de suspensión como de solución. Debe tener un costo similar al de los propelentes actuales y la cadena de suministro debe ser estable, con varias opciones de abastecimiento. Y, por supuesto, la formulación debe ser segura para los pacientes y cumplir con la exigencia normativa prevista. Desde el punto de vista del ciclo de vida, el propelente debe mostrar características estables y no descomponerse cuando se exponga a factores ambientales recurrentes. Además, en el mundo actual, recuperar, regenerar y reutilizar son imperativos básicos.

Esta transición también debe considerarse como una oportunidad generacional para realizar mejoras. El punto de partida es que el nuevo propelente debe ser, al menos, tan bueno como el 134a o el 227 en lo que se refiere al rendimiento del pMDI. En cualquier caso, se necesitan más inversiones financieras y científicas para conseguir la reducción del impacto ambiental del 90-99 % a la que se aspira, y para permitir una mayor cobertura de las tecnologías disponibles, especialmente en las economías de bajos ingresos.

### La sustentabilidad impulsa las mejoras en la fabricación de envases y el llenado

Aunque gran parte de la atención se centra en el descubrimiento de propelentes de bajo PCG, hay notables avances procedentes de una cadena de suministro más amplia, incluidos los fabricantes de envases y las líneas de llenado. Uno de los expertos del foro presentó los argumentos comerciales para el uso del plasma de polimerización de fluorocarbono, que produce una nanocapa de fluorocarbono de baja energía superficial (hidrofóbica) en la superficie interna del envases. Este método, que logra la unión covalente a la

superficie interna del envase, presenta muchas ventajas con respecto a los tradicionales recubiertos de fluoropolímero con disolventes y, sobre todo, menos emisiones de CO<sub>2</sub>; de hecho, hay 143 kg por millón de envases recubiertos de plasma frente a 1445 kg por millón de envases anodizados. Por supuesto, las formulaciones que solo requieren envases sin recubrimiento no estarían sujetas a este proceso y, en consecuencia, reducirían aún más la carga de PCG.

En cuanto al llenado, existen oportunidades concretas para reducir las emisiones de CO<sub>2</sub> durante el proceso de llenado, lo que hace que sea una consideración importante para el desarrollo de inhaladores con bajas emisiones de carbono. Purgar el aire de la lata antes de engarzarla o crimparla con el propelente es un proceso bien conocido, diseñado para eliminar cualquier impureza, anular el aumento de presión dentro de la lata y erradicar la oportunidad de reacciones con la sustancia farmacológica. Los dos métodos tradicionales de purga dan lugar a una pérdida de propelente que, cuando se llenan grandes lotes, representa un gran desperdicio. Para evitar este desperdicio, se recomienda una técnica de purga alternativa, el engarzado al vacío, ya que el proceso no produce emisiones de propelente.

Por supuesto, el cambio de propelente tendrá implicaciones para las líneas de llenado existentes que fueron diseñadas y aprobadas para el uso de los propelentes actuales. Hay que tener en cuenta las propiedades específicas del 1234ze y del 152a respecto de la inflamabilidad, lo que significa que habrá que invertir en nuevos equipos de llenado.

### Sin bioequivalencia, no habrá futuro

Por supuesto, sin la aprobación regulatoria, no hay futuro. Y, para un asunto que afecta al planeta, es fundamental cumplir los requisitos de los organismos reguladores de todo el mundo. Así, por ejemplo, para obtener la aprobación en EEUU, la FDA afirma que necesitará ver “datos de respaldo relativos a la(s) variación(es) propuesta(s)” en cuanto a las especificaciones de los materiales utilizados, del dispositivo, los cambios en el proceso de fabricación y el rendimiento del producto. Para lograr la bioequivalencia, deben cumplirse los siguientes criterios de rendimiento: contenido que se libera en una sola pulsación, distribución del tamaño aerodinámico, patrón de pulverización, geometría de la nube, cebado y recebado<sup>8</sup>.

Un obstáculo importante para desarrollar y demostrar estos criterios es el costo y los requisitos de los estudios de bioequivalencia de valoración clínica. La cantidad de pacientes puede ser elevada, a veces mayor que la del estudio de eficacia del originador, y teniendo en cuenta la alta va-

---

**“Se calcula que se ahorrarían más de 0,5 millones de toneladas del equivalente de CO<sub>2</sub> si todos los usuarios de inhaladores del Reino Unido devolvieran todos sus inhaladores durante un año”.**

---



**akribis**  
sinergizando conocimiento y tecnología

# SINERGIZANDO CONOCIMIENTO Y TECNOLOGÍA

*Nuestra misión es ser los partners tecnológicos por excelencia de nuestros clientes en medición, control y monitoreo de procesos críticos.*

## MEDICIÓN



Temperatura



Humedad



Partículas



Presión  
/ vacío



Punto  
de rocío



CO<sub>2</sub>



Voltaje  
/ Corriente



Impacto



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

## CONTROL

- Automatización industrial
- PLCs
- HMI
- Controladores
- Transmisores
- SCADA
- Comunicación industrial
- Lazos de control

## MONITOREO

- 21 CFR Part 11
- Notificación de Alarmas
- Integridad de datos
- IoT
- Mantenimiento predictivo
- Inteligencia Artificial
- Aprendizaje Automático

+1 9 542 253 778

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

[contacto@akribis.info](mailto:contacto@akribis.info)

**Argentina**  
+54 11 7700 0200

**Brasil**  
+55 11 481-07593

**Chile**  
+56 2 271 2 1743

**Colombia**  
+57 150 856 97

**España**  
+34 9 1060 5785

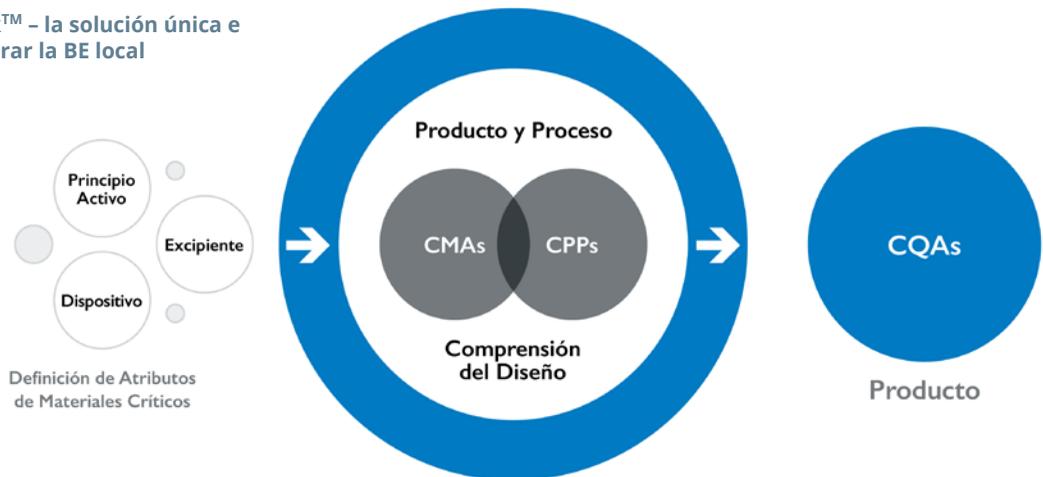
**México**  
+52 55 4164 2313

**Perú**  
+51 170 704 73

**Uruguay**  
+59 8 2613 2983

**USA**  
+1 786 405 0405

**Figura 2: SmartTrack™ – la solución única e integrada para acelerar la BE local**



riabilidad, la baja sensibilidad y la incapacidad de detectar diferencias de formulación, estos estudios solo son confirmatorios de la equivalencia local. Una alternativa es la solución integrada SmartTrack™ de Nanopharm, una empresa de Aptar Pharma. Esta solución combina enfoques integrados de dispositivos y formulaciones, herramientas de pruebas de rendimiento realistas y modelización y simulación por computadora a fin de optimizar el proyecto, reduciendo el tiempo, el costo y el riesgo de demostrar la bioequivalencia local (Figura 2).

### Puede que no se esté nunca conforme cuando se trata de la aprobación regulatoria

Para una nueva entidad química, la vía regulatoria para

el desarrollo de pMDI con propelentes más nuevos con menor PCG es clara, es decir, la solicitud de autorización de comercialización o la de nuevo fármaco (NDA, por sus siglas en inglés). La seguridad clínica de los nuevos propelentes se evaluaría en paralelo a la nueva entidad química.

Por lo tanto, la sustitución o reutilización de pMDI ya aprobados con HFA 134a/HFA 227 a pMDIs con propelentes de menor PCG podría considerarse un desarrollo genérico híbrido. Sin embargo, el propelente constituye una proporción considerable de la composición de la formulación, y hay poca disponibilidad y aceptabilidad de datos de seguridad en humanos sobre nuevos propelentes. Al tratarse de un medicamento de acción local, será más difícil demostrar la bioequivalencia.

En consecuencia, los reguladores podrían considerar la posibilidad de cambiar la carga regulatoria de los propelentes de bajo PCG por una como la del desarrollo de nuevos productos o por aquella de la solicitud para nuevos medicamentos, aunque el ingrediente activo ya tenga un perfil de seguridad/clínico establecido. Este enfoque aumentará las expectativas de la agencia reguladora en cuanto a las evaluaciones preclínicas, la evaluación clínica de la seguridad y la eficacia, el peso de los datos de estabilidad en el momento de la presentación y la demostración de la bioequivalencia. Todo ello podría suponer un impacto significativo en los costos y los plazos si no se implementan soluciones como SmartTrack™.

Es evidente que el cambio de HFA 134a/HFA 227 a propelentes de menor PCG presenta una serie de retos diferentes y menos conocidos en comparación con el desarrollo de “genéricos”, con repercusiones tanto en el rendimiento farmacéutico como en el terapéutico. Las pautas brindadas por los panelistas del foro en materia



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

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

NUESTROS SERVICIOS

NUEVO EQUIPO  
ICP-OES  
PRECIO PROMOCIONAL

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

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

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

\*Consultar por monto mínimo

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

HABILITACIONES  
CERTIFICACIONES



LABORATORIO DE CONTROL S.A.

REG. N° 2758



ISO 9001:2015



(Disp. N° 0688)

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

de reglamentación fueron concluyentes: hay que entablar contacto desde el principio con las autoridades regulatorias correspondientes para comprender mejor los requisitos de los estudios preclínicos específicos del producto; hay que tener claras las expectativas de demostración de la equivalencia farmacéutica y terapéutica, y establecer los requisitos de los estudios de eficacia y seguridad clínica específicos del producto. Solo entonces podrán las empresas fabricantes de dispositivos perfeccionar su estrategia de desarrollo y asignar de forma realista los costos y los plazos en función de expectativas reglamentarias claras.

## Se debe evaluar y mejorar cada componente

Muchas industrias están abandonando el modelo lineal tradicional de “tomar, fabricar, consumir y eliminar” y adoptando los valores de la economía circular, en la que los residuos y la contaminación se diseñan fuera del ciclo de vida de los productos. La administración de fármacos no es diferente, y el reciclaje efectivo de los pMDI será objeto de un examen más minucioso. Pero esto requiere el esfuerzo de todas las partes interesadas, sobre todo, de los pacientes. Aunque una gran proporción de inhaladores se envía a los rellenos sanitarios cada año, se calcula que se ahorrarían más de 0,5 millones de toneladas del equivalente de CO<sub>2</sub> si todos los usuarios de inhaladores del Reino Unido devolvieran todos sus inhaladores durante un año<sup>9</sup>.

## Con cada nuevo reto surge una nueva oportunidad

Es exagerado afirmar que esta situación es una crisis, pero no cabe duda de que es un momento de incertidumbre, promesa y oportunidad. Por sí sola, la transición de propelentes, como los hidrofluoroalcanos HFA P227 y HFA P134a, a otros más nuevos y de menor impacto es una tarea enorme. Sin embargo, se trata de una ocasión excepcional —que no puede perderse— a fin de garantizar un futuro más sustentable de las soluciones pMDI para los millones de pacientes que las necesitan o las prefieren.

Aprovechar realmente esta oportunidad significa tomar nota de las lecciones que dejó la transición del CFC al HFA, incluida la necesidad de una colaboración eficaz, para garantizar que los distintos elementos complejos e interconectados se gestionen al unísono a través del prisma de una sólida asociación formada por todas las partes interesadas. Asimismo, hay que seguir dando prioridad a la atención al paciente, fomentando la innovación y dedicando tiempo suficiente a las actividades de investigación y desarrollo. Al adoptar estas medidas, la industria puede volver a demostrar su capacidad colectiva para estar a la altura del urgente reto mundial que supone el cambio climático.

## Acerca de aptar pharma

Para los clientes del sector farmacéutico de todo el mundo, Aptar Pharma es el experto en administración de fármacos. Ofrece sistemas innovadores de administración de fármacos, componentes y soluciones de empaque activas en toda su más amplia gama de vías de administración, in-

cluidas nasal, pulmonar, oftálmica, dérmica e inyectables. Aptar Pharma Services brinda soporte desde la etapa inicial del desarrollo hasta la comercialización, a fin de acelerar y eliminar los posibles riesgos del proceso de desarrollo. Con un fuerte enfoque en la innovación, Aptar Pharma lidera el camino del desarrollo de los dispositivos conectados con el fin de ofrecer medicamentos digitales. Con presencia global de producción con 14 plantas GMP, Aptar Pharma ofrece seguridad en el suministro y respaldo local a los clientes. Aptar Pharma es parte de AptarGroup, Inc. (NYSE: ATR), el proveedor líder mundial de una amplia gama de innovadores sistemas de administración de fármacos, soluciones de dosificación para productos de consumo masivo y soluciones activas para el campo de la ciencia de los materiales.

## Referencias

1. “The Kigali Amendment 2016: The amendment to the Montreal Protocol agreed by the Twenty-Eighth Meeting of the Parties”. 10–15 de octubre de 2016.
2. “Asthma facts and statistics”. Asthma UK (<https://www.asthma.org.uk/about/media/facts-and-statistics>).
3. “Chronic obstructive pulmonary disease: How common is it?”. NICE, julio de 2021.
4. “Health Care Without Harm: Health care climate footprint report”. Climate-smart health care series, Green Paper No 1, septiembre de 2019.
5. “Minimising the environmental impact of inhaled therapies: problems with policy on low carbon inhalers”. Eur Respir J, 2020, Vol 55, 2000048.
6. “Regulation (EU) No 517/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on fluorinated greenhouse gases and repealing Regulation (EC) No 842/2006”. Documento de política de la UE.
7. Kocks JW, Congreso de la ERS en París, resumen en forma de póster, 2018.
8. Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations”. FDA de EE. UU., marzo de 2014.
9. “What to do with inhalers”. Página web, Recycle Now, consultada en noviembre de 2021. (<https://www.recyclenow.com/what-to-do-with/inhalers-0>).

## Acerca de los autores



**Howard Burnett** es vicepresidente de Gestión de Cuentas Globales y jefe de la Categoría Pulmonar Global de Aptar Pharma. Cuenta con más de 30 años de experiencia en el área de dispositivos de inhalación para el tratamiento de afecciones respiratorias. El Sr. Burnett se ha formado en el campo de la ingeniería mecánica, habiendo estudiado física de partículas como parte de su licenciatura en la Universidad de York (Reino Unido). Sus estudios de posgrado comprenden estudios de gestión y de educación. Ha ocupado puestos directivos en investigación y desarrollo, ingeniería, operaciones, marketing y desarrollo de negocios.



**Chris Baron** es director de Desarrollo de Negocios en el área de Asma y EPOC de Aptar Pharma. Durante los últimos 10 años, ha estado trabajando en la planta de fabricación de Aptar Pharma en Le Vaudreuil, Francia, donde supervisa las actividades globales de desarrollo de negocio para los dispositivos de administración de fármacos por inhalación de Aptar (MDI y DPI) y sus respectivos servicios relacionados con los campos de aplicación del asma y la EPOC. El Sr. Baron cuenta con 29 años de experiencia trabajando al servicio de la administración de fármacos por inhalación, con una importante trayectoria en tecnologías de válvulas dosificadoras para inhaladores presurizados de dosis medida y las tecnologías de dispositivos accesorios o periféricos, incluidos los indicadores de dosis y los inhaladores activados por la respiración.



**Jay Bhogaita** es director de Desarrollo de Negocios dentro del equipo de Categoría Pulmonar de Aptar Pharma, donde se encarga de desarrollar estrategias de administración por vía respiratoria, especialmente en relación con la sustentabilidad, lo que incluye la transición a propelentes nuevos y de menor PCG, y la exploración de tecnologías innovadoras alternativas. Además, contribuye a la estrategia de prestación de servicios de Nanopharm, una empresa de Aptar Pharma, lo que permite acelerar la salida al mercado, sobre todo, de medicamentos genéricos. Con más de 30 años de experiencia en la industria de los dispositivos médicos, el Sr. Bhogaita se ha enfocado principalmente en todo lo relacionado con los inhaladores.

## ***Junto a la Industria Farmacéutica para lograr una óptima comunicación***

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

# almazen de medios

Diseño de Imagen Corporativa y  
Gestión Integral de Medios

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

(011) 4790-9834

### Anuncian en este número



AKRIBIS .....	37	IONICS .....	13
AKRIMET .....	34	ISOTECH/ TRANSMILLE .....	21
ALMAZÉN DE MEDIOS .....	40	LABORATORIOS DE CONTROL .....	38
APTAR PHARMA .....	11	MARITATO Y MAJDALANI S.A. ....	23
CATALENT .....	15	MEDIGLOVE .....	23
BE-EFE REPRESENTACIONES .....	17	NOVOCAP .....	CONTRATAPA
DROMEX .....	21	PRODUCTOS DESTILADOS .....	25
EDYAFE .....	23	ROEMMERS .....	RET. TAPA
ETICOR .....	27	SABELLA .....	8
FARMAWALL .....	RET. CONTRATAPA	SARTORIUS .....	29
GAMAFIL .....	3	TESTO ARGENTINA .....	7
HÖGNER .....	9	VAISALA .....	25/32
INTEMP .....	18		

## 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

Envíanos tu consulta a [info@novocap.com](mailto:info@novocap.com)

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